

(19) 日本国特許庁(JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02020/116662

発行日 令和3年10月21日(2021.10.21)

(43) 国際公開日 令和2年6月11日(2020.6.11)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C07D 239/94 (2006.01)	C07D 239/94 C S P	4C063
A61P 43/00 (2006.01)	A61P 43/00 1 1 1	4C071
A61P 3/10 (2006.01)	A61P 3/10	4C072
A61P 35/00 (2006.01)	A61P 35/00	4C084
A61P 35/02 (2006.01)	A61P 35/02	4C086

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 382 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2020-559333 (P2020-559333)	(71) 出願人 307010166 第一三共株式会社 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2019/048834	
(22) 国際出願日 令和1年12月5日(2019.12.5)	
(31) 優先権主張番号 特願2018-229397 (P2018-229397)	(74) 代理人 100080791 弁理士 高島 一
(32) 優先日 平成30年12月6日(2018.12.6)	(74) 代理人 100136629 弁理士 鎌田 光宜
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(74) 代理人 100125070 弁理士 土井 京子
	(74) 代理人 100121212 弁理士 田村 弥栄子
	(74) 代理人 100174296 弁理士 菅麻 博文
	(74) 代理人 100137729 弁理士 赤井 厚子

最終頁に続く

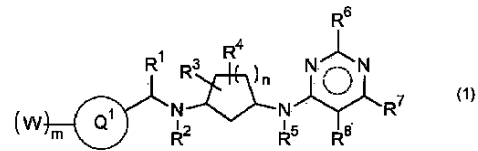
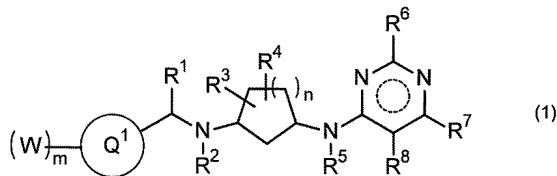
(54) 【発明の名称】 シクロアルカン-1, 3-ジアミン誘導体

(57) 【要約】

本発明は、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用を阻害する作用を有する化合物またはその薬学上許容される塩を提供するものである。

式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩。

【化1】



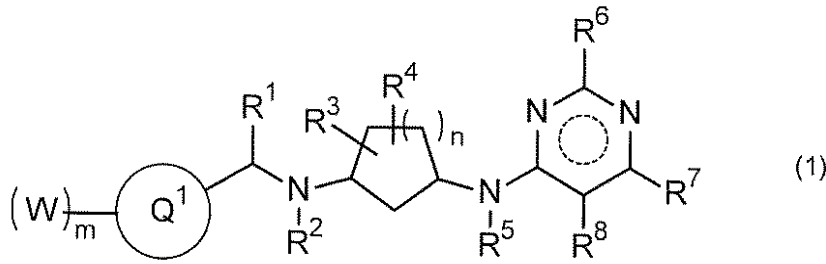
(ここで、式(1)中、点線の円、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、環Q¹、W、mおよびnは、それぞれ明細書中の定義と同義である。)

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記一般式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 1】



10

[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

R^1 および R^2 は、各々独立に、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示し、

R^3 および R^4 のいずれか一方は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、またはオキサゾリル基を示し、

R^3 および R^4 の他方は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

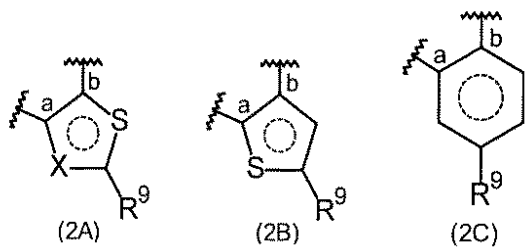
20

R^5 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはヒドロキシ C_{1-6} アルキル基を示し、

R^6 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、または C_{1-6} アルキルアミノ基を示し、

R^7 および R^8 は、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式(2A)から(2C)のいずれかを形成するか、

【化 2】



30

(式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、

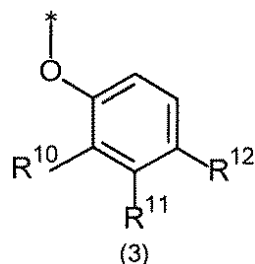
b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示し、

X は、CH または窒素原子を示し、

R^9 は、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、またはオキサタニル基を示す。) 40

または、 R^7 は水素原子であり、かつ、 R^8 は、下記式(3)を示し、

【化 3】



(式中、

10

* は、結合手を示し、

R^{10} は、ジ (C_{1-6} アルキル) カルバモイル基、 (C_{1-6} アルキル) ピリジニル基、 (C_{1-6} アルキル) フェニル基、または (C_{1-6} アルキル) ピラゾリル基を示し、

R^{11} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R^{12} は、ハロゲン原子を示す。))

m は、1または0を示し、

n は、1または2を示し、

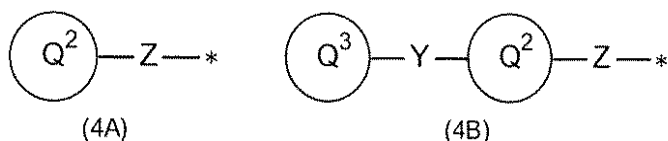
環 Q^1 は、窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環 (該芳香族環は、下記A群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)、窒素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1または2個有する5員の芳香族複素環 (該芳香族複素環は、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン環、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{4-8} シクロアルケン環、窒素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環 (該飽和複素環は下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、または窒素原子を環内に1個有する9員の二環性の芳香族複素環 (該二環性の芳香族複素環は、下記B群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい) を示し、

20

W は、下記式 (4A) または (4B) を示す：

【化 4】

30



(式中、

40

* は、結合手を示し、

環 Q^2 は、窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環 (該芳香族環は、下記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい)、窒素原子を環内に2個有している6員の芳香族複素環 (該芳香族複素環は、下記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい)、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する5員の芳香族複素環 (該芳香族複素環は、下記C群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、窒素原子および酸素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する9または10員の二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環 (該二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環は、下記D群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)、酸素原子および窒素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5から8員の飽和複素環 (該飽和複素環は、下記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、または下記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン環を示し、

50

環 Q³ は、窒素原子または酸素原子を環内に 1 個有する 4 から 8 員の飽和複素環（該飽和複素環は、C₁₋₆ アルキルスルホニル基を 1 個有していてもよい）または窒素原子を環内に 1 個有していてもよい 6 員の芳香族環（該芳香族環は、下記 F 群より独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい）を示し、

Y は、単結合または酸素原子を示し、

Z は、単結合、酸素原子、-NH-、-SO₂-、C₁₋₆ アルキレン基、* - R¹³ - NH C(=O) - **、* - R¹⁴ - O - **、または * - R¹⁵ - NH - ** を示し（ここで、* は、環 Q² に結合し、** は、環 Q¹ に結合する。）

R¹³、R¹⁴ および R¹⁵ は、各々独立に、C₁₋₆ アルキレン基を示す。）]

A 群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、ヒドロキシ C₁₋₆ アルコキシ基、ビニルスルホニルアミノ（C₁₋₆ アルキル）カルバモイル基、プロパ-2-エノイルアミノ（C₁₋₆ アルキル）カルバモイル基

B 群：シアノ基、C₁₋₆ アルキル基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基

C 群：ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル（C₁₋₆ アルキルスルホニル）アミノ基、シアノ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₁₋₆ アルキルアミノ基、ジ（C₁₋₆ アルキル）アミノ基、ハロゲノ C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲノ C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル C₁₋₆ アルキル基、ジ（C₁₋₆ アルキル）スルファモイル基、C₁₋₆ アルキレンジオキシ基、（C₁₋₆ アルキル）カルバモイル基、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル基、2 - C₃₋₆ アルケノイルアミノ基、C₁₋₆ アルキル（2 - C₃₋₆ アルケノイル）アミノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、（²H₃）メトキシ基、ビス〔（²H₃）メチル〕アミノ基

D 群：ハロゲン原子、C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基

E 群：オキソ基、ヒドロキシ基、C₁₋₆ アルコキシ基

F 群：ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基

【請求項 2】

R¹ が、水素原子またはメチル基である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3】

R¹ が、水素原子である、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 4】

R² が、水素原子またはメチル基である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

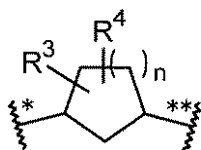
【請求項 5】

R² が、水素原子である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 6】

式（1）において、下記式（5）で示される部分が、下記式（5A）または（5B）のいずれかを示す、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 5】



(5)

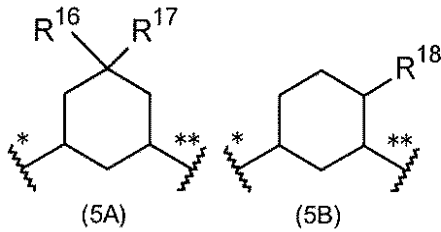
10

20

30

40

【化 6】



[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

10

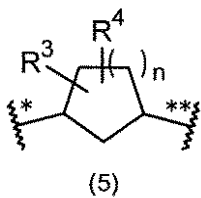
** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、オキサゾール-2-イル基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し、 R^{17} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{18} は、 C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

【請求項 7】

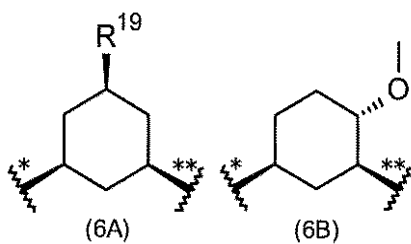
式(1)において、下記式(5)で示される部分が、下記式(6A)または(6B)のいずれかを示す、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 7】

20



【化 8】



30

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

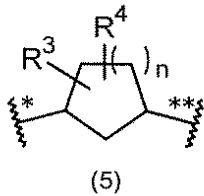
40

** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、ジメチルカルバモイル基、オキサゾール-2-イル基、またはメトキシ基を示す。]

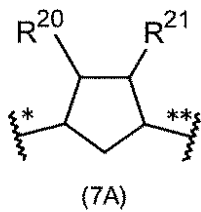
【請求項 8】

式(1)において、下記式(5)で示される部分が、下記式(7A)を示す、請求項1から5のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 9】



【化 10】



10

[式中、

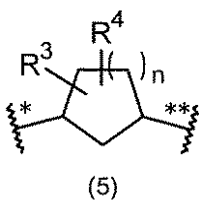
* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{20} は、水素原子またはヒドロキシ基を示し、 R^{21} は、水素原子、ヒドロキシ基、または C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

20

【請求項 9】

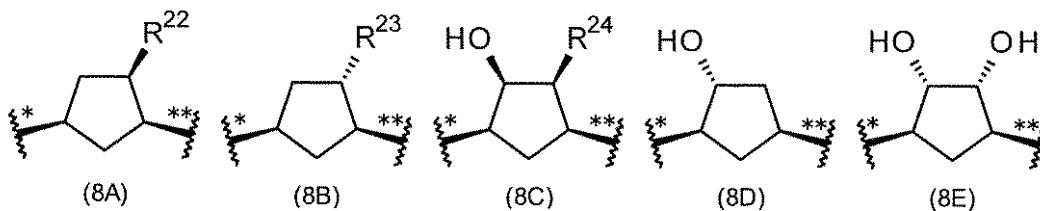
式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (8A) から (8E) のいずれかを示す、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 11】



30

【化 12】



40

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{22} は、水素原子、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、 R^{23} は、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、 R^{24} は、水素原子またはヒドロキシ基を示す。]

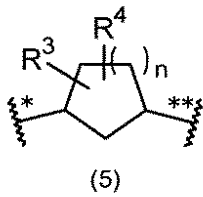
【請求項 10】

式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (9A) から (9C) のいずれかを示す、請求項 1 から 5 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容され

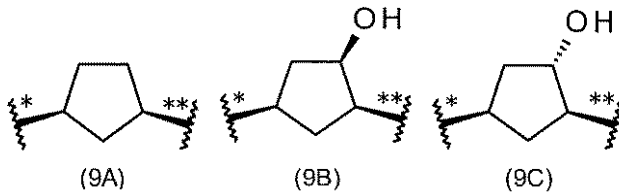
50

る塩。

【化 1 3】



【化 1 4】



[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。]

【請求項 11】

R^5 が、水素原子、メチル基、エチル基、または 2 - ヒドロキシエチル基である、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 12】

R^5 が、メチル基である、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

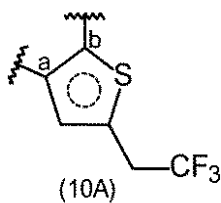
【請求項 13】

R^6 が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基である、請求項 1 から 12 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 14】

R^7 および R^8 が、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒になって、下記式 (10A) を形成する、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 1 5】



[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、

b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

【請求項 15】

R^7 が水素原子であり、かつ、 R^8 が、下記式 (11A) または (11B) を示す、請求項 1 から 13 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

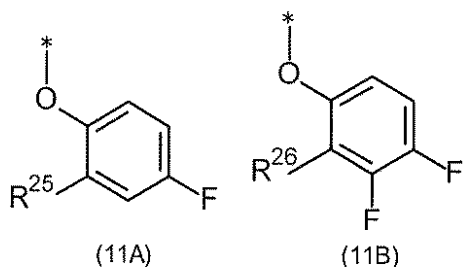
10

20

30

40

【化 1 6】



[式中、

10

* は、結合手を示し、

R²⁵ は、ジイソプロピルカルバモイル基、4 - イソプロピルピリミジン - 5 - イル基、2 - イソプロピルフェニル基、または 1 - イソプロピルピラゾール - 5 - イル基を示し、R²⁶ は、ジイソプロピルカルバモイル基を示す。]

【請求項 1 6】

環 Q¹ が、下記 (i) から (vii) のいずれかを示す、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

(i) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいピリジン環；

20

(iii) 1, 3 - チアゾール環またはピラゾール環（該 1, 3 - チアゾール環またはピラゾール環は、上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい）；

(iv) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいシクロヘキサン環；

(v) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいシクロヘキセン環；

(vi) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいペリジン環；または、

(vii) 上記 B 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいインドール環

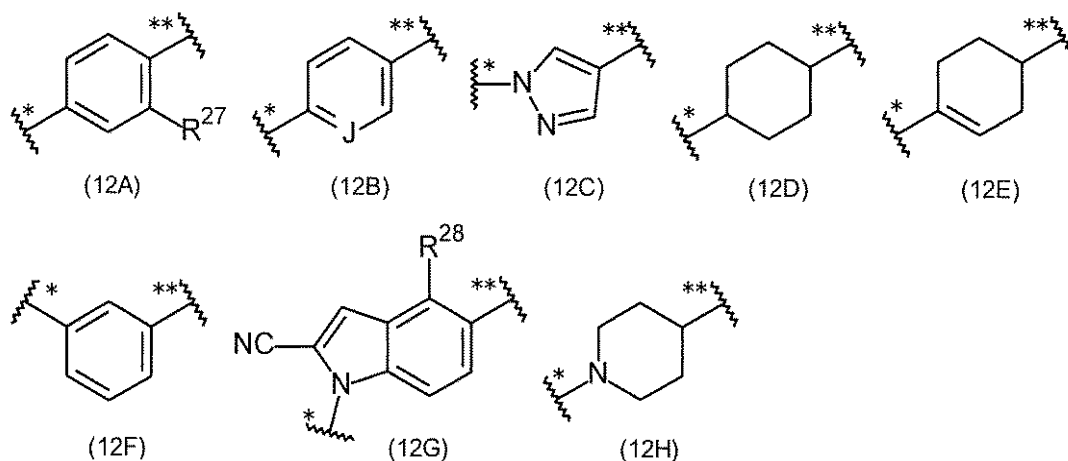
30

【請求項 1 7】

m が 1 であり、

環 Q¹ が、下記式 (12A) から (12H) のいずれかを示す、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 1 7】



40

[式中、

50

* は、Z に結合し、

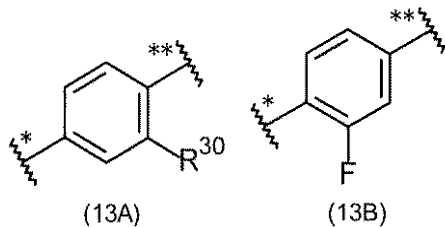
* * は、 R^1 が結合する炭素原子に結合し、
 R^{27} は、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、または C_{1-6} アルキル基を示し、
 J は、窒素原子または CR^{29} を示し、
 R^{29} は、ハロゲン原子を示し、
 R^{28} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を示す。]

【請求項 18】

m が 1 であり、
 環 Q^1 が、下記式 (13A) または (13B) を示す、請求項 1 から 15 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

10

【化 18】



[式中、

20

* は、Z に結合し、
 * * は、 R^1 が結合する炭素原子に結合し、
 R^{30} は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]

【請求項 19】

環 Q^2 が、下記 (i) から (vii) のいずれかを示す、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

(i) 上記 C 群から独立に選択される置換基を 1 から 3 個有していてもよいベンゼン環；
 (ii) 上記 C 群から独立に選択される置換基を 1 から 3 個有していてもよいピリジン環；

(iii) ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環（該ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環は、上記 C 群から独立に選択される置換基を 1 から 3 個有していてもよい）；

30

(iv) ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または 4H-1,2,4-トリアゾール環（該ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または 4H-1,2,4-トリアゾール環は、上記 C 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい）；

(v) イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環（該イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環は、上記 D 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよい）；

40

(vi) ピロリジン環、ペペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環（該ピロリジン環、ペペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環は、上記 E 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい）；または、

(vii) 上記 E 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいシクロヘキサン環

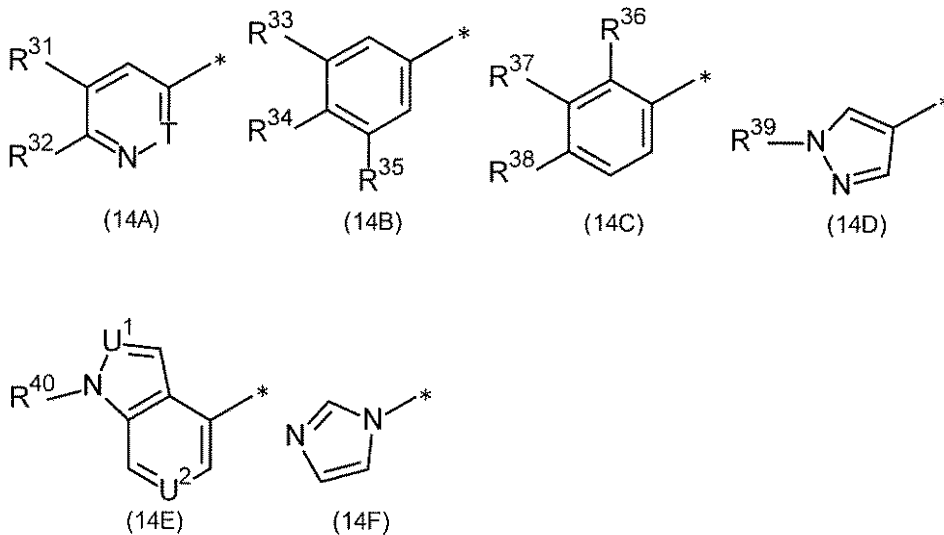
【請求項 20】

W が上記式 (4A) を示し；

50

環 Q² が、下記式 (14A) から (14F) のいずれかを示す、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 19】



10

[式中、

* は、結合手を示し、

20

T は、CH または窒素原子を示し、

R³¹ は、水素原子、C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン C₁₋₆ アルコキシ基、もしくは (²H₃) メトキシ基を示し、

R³² は、水素原子、C₁₋₆ アルキル基、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、シアノ基、ジ (C₁₋₆ アルキル) アミノ基、ハロゲン C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキルアミノ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₁₋₆ アルコキシ C₁₋₆ アルコキシ基、ハロゲン C₁₋₆ アルコキシ基、ヒドロキシ C₁₋₆ アルキル基、C₁₋₆ アルキル (2 - C₃₋₆ アルケノイル) アミノ基、(²H₃) メトキシ基、もしくはビス [(²H₃) メチル] アミノ基を示すか、

または、

30

R³¹ および R³² は、R³¹ および R³² が一体となって、エチレンジオキシ基を形成し、

R³³ および R³⁵ は、各々独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆ アルコキシ基、C₁₋₆ アルキル (C₁₋₆ アルキルスルホニル) アミノ基、(C₁₋₆ アルキル) カルバモイル基、ジ (C₁₋₆ アルキル) スルファモイル基、2 - C₃₋₆ アルケノイルアミノ基、または C₁₋₆ アルキルスルホニル C₁₋₆ アルキル基を示し、

R³⁴ は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R³⁶ は、ハロゲン原子を示し、

R³⁷ は、C₁₋₆ アルコキシ基を示し、

R³⁸ は、ハロゲン原子を示し、

40

R³⁹ は、C₁₋₆ アルキル基または C₁₋₆ アルキルスルホニル基を示し、

R⁴⁰ は、C₁₋₆ アルキル基または C₁₋₆ アルキルスルホニル基を示し、

U¹ は、CH または窒素原子を示し、

U² は、C R⁴¹ または窒素原子を示し、

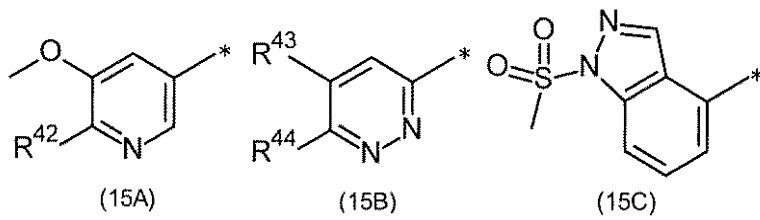
R⁴¹ は、水素原子またはハロゲン原子を示す。]

【請求項 21】

W が上記式 (4A) を示し；

環 Q² が、下記式 (15A) から (15C) のいずれかを示す、請求項 1 から 18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【化 2 0】



[式中、

* は、結合手を示し、

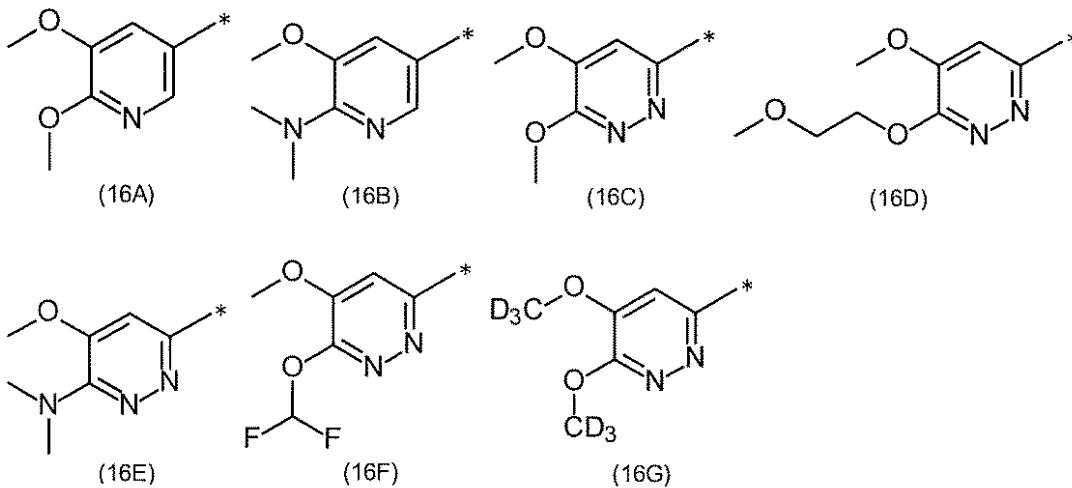
R⁴² は、メチル基、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、またはビス[(²H₃)メチル]アミノ基を示し、R⁴³ は、メトキシ基または(²H₃)メトキシ基を示し、R⁴⁴ は、塩素原子、メトキシ基、メトキシエトキシ基、ジメチルアミノ基、ジフルオロメトキシ基、または(²H₃)メトキシ基を示す。]

【請求項 2 2】

W が上記式(4A)を示し；

環 Q² が、下記式(16A)から(16G)のいずれかを示す、請求項 1 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩；

【化 2 1】



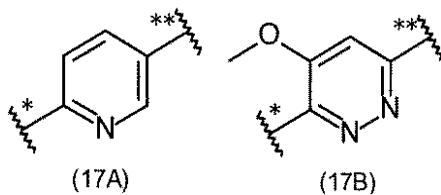
[式中、* は、結合手を示す。]

【請求項 2 3】

W が上記式(4B)を示し；

環 Q² が、下記式(17A)または(17B)を示す、請求項 1 から 1 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩；

【化 2 2】



[式中、

* は、Y に結合し、

** は、Z に結合する。]

10

20

30

40

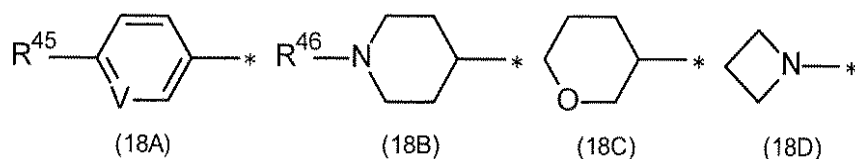
50

【請求項 24】

Wが上記式(4B)を示し；

環Q³が、下記式(18A)から(18D)のいずれかを示す、請求項1から19および23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩；

【化23】



10

[式中、

*は、結合手を示し、

R⁴⁵は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R⁴⁶は、C₁₋₆アルキルスルホニル基を示し、

Vは、窒素原子またはCHを示す。]

【請求項 25】

Wが上記式(4B)を示し；

環Q³が、フェニル基、アゼチジン-1-イル基、3-ピリジル基、6-クロロ-3-ピリジル基、テトラヒドロピラン-3-イル基、または1-メチルスルホニル-4-ピペリジル基である、請求項1から19および23のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

20

【請求項 26】

Wが上記式(4B)を示し；

Yが、単結合または酸素原子である、請求項1から19および23から25のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 27】

Zが、単結合、-NH-、酸素原子、-SO₂-、-CH₂-、*-CH₂-NHC(=O)-**、*-CH₂CH₂-O-**、または*-CH₂-NH-**(ここで、*は、環Q²に結合し、**は、環Q¹に結合する。)である、請求項1から26のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

30

【請求項 28】

Zが、単結合である、請求項1から26のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

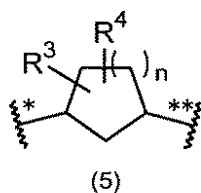
【請求項 29】

R¹が、水素原子であり；

R²が、水素原子であり；

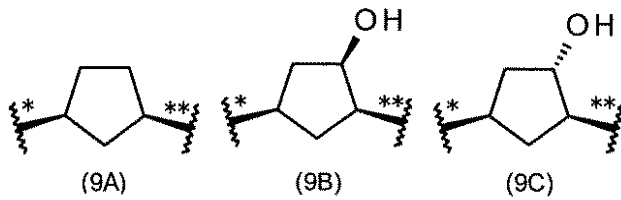
下記式(5)で示される部分が、下記式(9A)から(9C)のいずれかを示し；

【化24】



40

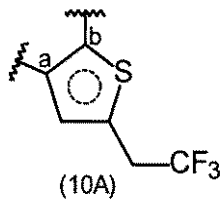
【化 2 5】



[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。] R^5 が、メチル基であり； R^6 が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基であり； R^7 および R^8 が、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式 (10A) を形成するか、

【化 2 6】



[式中、

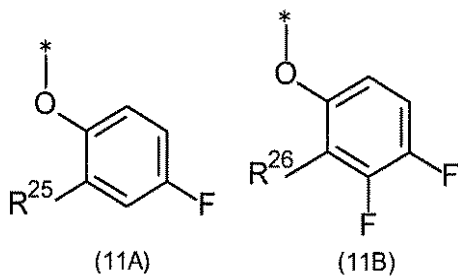
点線の円は、環が芳香族であることを示し、

a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

または、

 R^7 が水素原子であり、かつ、 R^8 が、下記式 (11A) または (11B) を示し；

【化 2 7】



[式中、

* は、結合手を示し、

 R^{25} は、ジイソプロピルカルバモイル基、4 - イソプロピルピリミジン - 5 - イル基、2 - イソプロピルフェニル基、または 1 - イソプロピルピラゾール - 5 - イル基を示し、 R^{26} は、ジイソプロピルカルバモイル基を示す。]

m が 1 であり；

環 Q^1 が、下記式 (13A) または (13B) を示し；

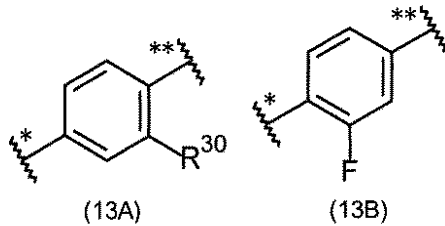
10

20

30

40

【化 2 8】

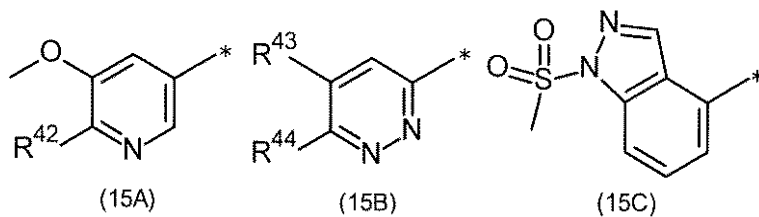


[式中、

* は、Z に結合し、

* * は、R¹ が結合する炭素原子に結合し、R³⁰ は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]W が上記式 (4A) を示し、かつ、環 Q² が、下記式 (15A) から (15C) のいずれかを示すか、

【化 2 9】



[式中、

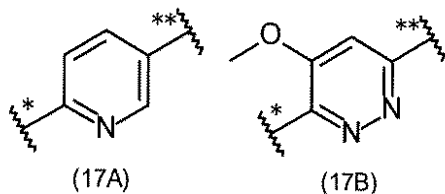
* は、結合手を示し、

R⁴² は、メチル基、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、またはビス [(²H₃)メチル]アミノ基を示し、R⁴³ は、メトキシ基または (²H₃)メトキシ基を示し、R⁴⁴ は、塩素原子、メトキシ基、メトキシエトキシ基、ジメチルアミノ基、ジフルオロメトキシ基、または (²H₃)メトキシ基を示す。]

または、

W が上記式 (4B) を示し、かつ、環 Q² が、下記式 (17A) または (17B) を示し、

【化 3 0】



[式中、

* は、Y に結合し、

* * は、Z に結合する。]

環 Q³ が、フェニル基、アゼチジン - 1 - イル基、3 - ピリジル基、6 - クロロ - 3 - ピリジル基、テトラヒドロピラン - 3 - イル基、または 1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル基であり、

Y が、単結合または酸素原子であり；

Z が、単結合である；

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

10

20

30

40

50

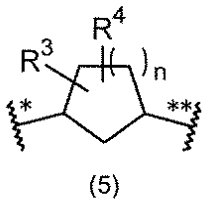
【請求項 30】

R^1 が、水素原子であり；

R^2 が、水素原子であり；

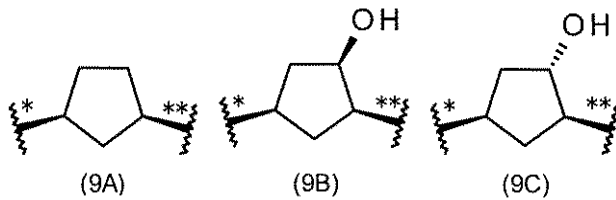
下記式 (5) で示される部分が、下記式 (9A) から (9C) のいずれかを示し；

【化 3 1】



10

【化 3 2】



20

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

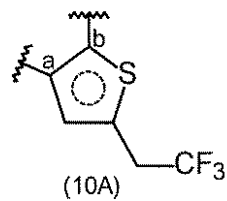
** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。]

R^5 が、メチル基であり；

R^6 が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基であり；

R^7 および R^8 が、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒になって、下記式 (10A) を形成し；

【化 3 3】



30

[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、

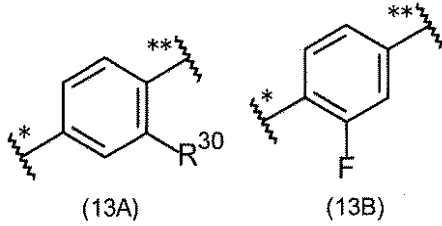
b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

40

m が 1 であり；

環 Q^1 が、下記式 (13A) または (13B) を示し；

【化 3 4】



[式中、

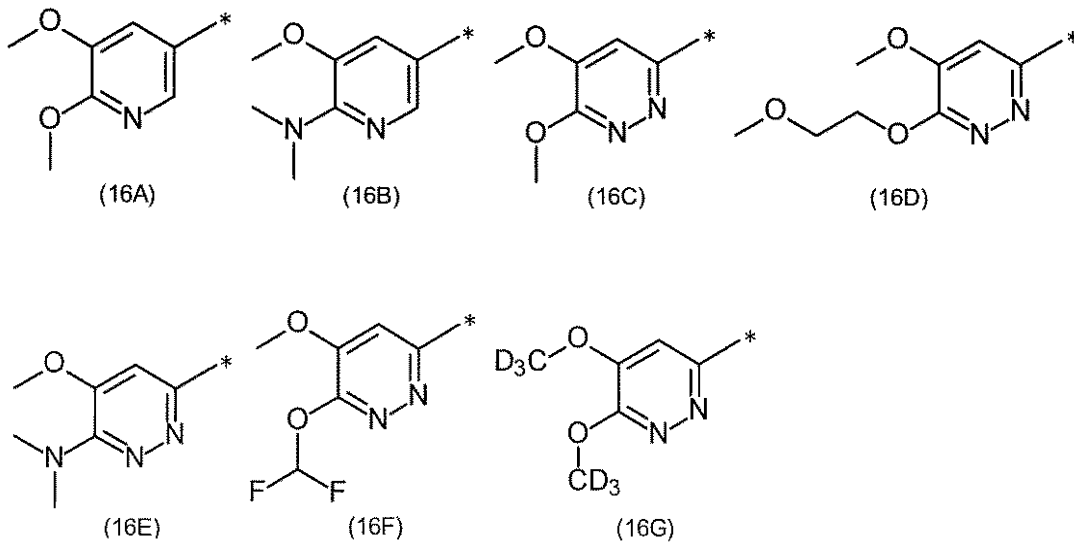
* は、Z に結合し、

* * は、R¹ が結合する炭素原子に結合し、R³⁰ は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]

W が上記式 (4 A) を示し；

環 Q² が、下記式 (1 6 A) から (1 6 G) のいずれかを示し；

【化 3 5】



[式中、* は、結合手を示す。]

Z が、単結合である；

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 1】

下記群から選ばれるいずれかの化合物またはその薬学上許容される塩。

5 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフ

ルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{[2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(1H-イミダゾール-1-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{[2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({[4-(6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

2-[(4-{ [(1S,2R,4R)-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル](メチル)アミノ}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

(1R,2S,4R)-2-{ [2-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}-4-({[4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)シクロペンタン-1-オール、

(1R,3S)-N³-{ [4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン、

(1R,2S,4R)-4-[({4-[6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリダジン-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]-2-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

10

20

30

40

50

6 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 4 - メトキシピリダジン - 3 - カルボニトリル、

(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [5 - メトキシ - 6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリダジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (4 , 5 - ジメトキシピリジン - 2 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (6 - { ビス [(²H₃) メチル] アミノ } - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【請求項 3 2】

請求項 1 に記載の (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オールまたはその薬学上許容される塩。

【請求項 3 3】

請求項 1 に記載の (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩。

【請求項 3 4】

請求項 1 に記載の (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール ベンゼンスルホン酸塩。

10

20

30

40

50

【請求項 35】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール マレイン酸塩。

【請求項 36】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩。

10

【請求項 37】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール またはその薬学上許容される塩。

【請求項 38】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩。

20

【請求項 39】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 粘液酸塩。

【請求項 40】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール アジピン酸塩。

30

【請求項 41】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩。

【請求項 42】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩の結晶であって、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、 4.66 ± 0.2 、 7.02 ± 0.2 、 14.10 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.46 ± 0.2 、 18.68 ± 0.2 、 21.34 ± 0.2 、 24.52 ± 0.2 、 25.54 ± 0.2 、 28.22 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも 5 つのピークを有する結晶。

40

【請求項 43】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、 10.92 ± 0.2 、 11.7

50

0 ± 0.2、12.40 ± 0.2、15.00 ± 0.2、17.38 ± 0.2、18.16 ± 0.2、22.18 ± 0.2、22.62 ± 0.2、23.86 ± 0.2、24.20 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

【請求項44】

請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール マレイン酸塩の結晶であって、銅のK線(λ = 1.54 オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、4.64 ± 0.2、7.02 ± 0.2、7.46 ± 0.2、11.14 ± 0.2、14.04 ± 0.2、16.76 ± 0.2、18.54 ± 0.2、19.76 ± 0.2、21.26 ± 0.2、22.62 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

10

【請求項45】

請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩の結晶であって、銅のK線(λ = 1.54 オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、4.80 ± 0.2、7.94 ± 0.2、9.66 ± 0.2、11.56 ± 0.2、14.56 ± 0.2、17.62 ± 0.2、18.14 ± 0.2、20.46 ± 0.2、21.36 ± 0.2、24.46 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

20

【請求項46】

請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オールの結晶であって、銅のK線(λ = 1.54 オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、7.14 ± 0.2、8.76 ± 0.2、12.26 ± 0.2、14.30 ± 0.2、17.52 ± 0.2、23.40 ± 0.2、24.40 ± 0.2、24.86 ± 0.2、25.34 ± 0.2 および 25.90 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

30

【請求項47】

請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩の結晶であって、銅のK線(λ = 1.54 オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、8.06 ± 0.2、12.22 ± 0.2、12.52 ± 0.2、15.14 ± 0.2、17.54 ± 0.2、18.56 ± 0.2、20.08 ± 0.2、23.48 ± 0.2、24.28 ± 0.2 および 25.00 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

40

【請求項48】

請求項1に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール 粘液酸塩の結晶であって、銅のK線(λ = 1.54 オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、6.56 ± 0.2、9.44 ± 0.2、9.94 ± 0.2、13.20 ± 0.2、18.22 ± 0.2、18.86 ± 0.2、19.60 ± 0.2、22.68 ± 0.2、25.10 ± 0.2 および 28.70 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

50

【請求項 49】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール アジピン酸塩の結晶であって、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、 5.88 ± 0.2 、 6.20 ± 0.2 、 9.18 ± 0.2 、 10.34 ± 0.2 、 12.50 ± 0.2 、 13.70 ± 0.2 、 15.66 ± 0.2 、 17.82 ± 0.2 、 18.48 ± 0.2 および 22.16 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも 5 つのピークを有する結晶。

10

【請求項 50】

請求項 1 に記載の (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩の結晶であって、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、 4.60 ± 0.2 、 6.60 ± 0.2 、 7.74 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 9.26 ± 0.2 、 11.16 ± 0.2 、 12.00 ± 0.2 、 12.44 ± 0.2 、 13.22 ± 0.2 および 19.66 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも 5 つのピークを有する結晶。

20

【請求項 51】

請求項 1 から 41 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 42 から 50 のいずれか 1 項に記載の結晶を有効成分とする、MLL1、MLL2、MLL 融合タンパク質、および MLL 部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される 1 以上のタンパク質、およびメニンの相互作用に対する阻害剤。

【請求項 52】

請求項 1 から 41 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 42 から 50 のいずれか 1 項に記載の結晶、および薬学上許容される担体を含有する医薬組成物。

【請求項 53】

MLL1、MLL2、MLL 融合タンパク質、および MLL 部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される 1 つ以上のタンパク質、およびメニンとの相互作用を阻害することにより治療および / または予防され得る疾患の治療および / または予防のための請求項 52 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 54】

糖尿病の治療および / または予防のための請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 55】

がんの治療のための請求項 52 に記載の医薬組成物。

【請求項 56】

がんが、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマである、請求項 55 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 57】

がんが、血液がんである請求項 55 に記載の医薬組成物。

【請求項 58】

血液がんが、急性骨髄性白血病 (AML) または急性リンパ性白血病 (ALL) である、請求項 57 に記載の医薬組成物。

【請求項 59】

請求項 1 から 41 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 42 から 50 のいずれか 1 項に記載の結晶を投与することを特徴とする、糖尿病の治療および / または予防方法。

50

【請求項 6 0】

請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

【請求項 6 1】

がんの治療に用いるための、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶。

【請求項 6 2】

がんの治療のための医薬を製造するための、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶の使用。

10

【請求項 6 3】

血液がんが、NPM1変異を有する急性骨髄性白血病(AML)である、請求項 5 7 に記載の医薬組成物。

【請求項 6 4】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶が、組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

【請求項 6 5】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶が、それぞれ異なる製剤の有効成分として含有され、同時に、又は、異なる時間に投与されることを特徴とする、請求項 6 4 に記載の医薬組成物。

20

【請求項 6 6】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶が、単一製剤中に含有されていることを特徴とする、請求項 6 4 に記載の医薬組成物。

30

【請求項 6 7】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、ベネトクラクスである、請求項 6 4 から 6 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 8】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、アザシチジンである、請求項 6 4 から 6 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

【請求項 6 9】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、シタラピンである、請求項 6 4 から 6 6 のいずれか 1 項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 7 0】

請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶を含有することを特徴とする、白血病細胞を分化誘導するための組成物。

【請求項 7 1】

請求項 1 から 4 1 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または請求項 4 2 から 5 0 のいずれか 1 項に記載の結晶を投与することを特徴とする白血病細胞

50

胞の分化誘導のための方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用を阻害する低分子化合物またはその薬学上許容される塩に関する。

【背景技術】

【0002】

乳児の白血病や一部の予後不良な白血病において、MLL (Mixed-Lineage Leukemia) 遺伝子の染色体転座が認められる。MLLは、染色体転座の結果、そのアミノ末端部分において、70以上の様々な転座相手遺伝子と融合し、MLL融合タンパク質を発現する。野生型MLLは、クロマチン構造を修飾する転写調節複合体を構成して、ヒストンH3の4番目のリジンを特異的にメチル化し、造血や発生に関わる遺伝子群（例えば、HOX遺伝子群等）の転写調節に極めて重要な役割を担っている。一方、染色体転座により発現誘導されたMLL融合タンパク質は、ヒストンメチル化酵素活性を失っているものの、細胞の分化制御に関与する遺伝子群（例えば、HOXやMEIS1遺伝子等）を恒常的に活性化する。その結果、細胞の異常増殖や造血細胞の分化誘導阻害を引き起こし、白血病の発症に至る。MLL遺伝子の変異を持つ白血病は、予後不良であり、現在白血病の治療に標準的に用いられている治療法では、十分な効果が得られていない。このため、新しい治療法の開発が強く望まれている。

メニンは、常染色体優性遺伝性腫瘍症候群の一つで、複数の内分泌器官での腫瘍形成を特徴とする多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)の原因因子として同定された腫瘍抑制タンパク質である。メニンは、偏在的に発現する核タンパク質であり、多様なタンパク質と相互作用し、さまざまな細胞過程に関与しているが、その生物学的機能は腫瘍抑制的にも促進的にも機能し、細胞コンテクストに依存すると考えられている。メニンは、MLL1のアミド末端部分と相互作用し、HOXやMEIS1などの遺伝子群の転写を上昇させる発がん性補因子として機能する。MLL融合タンパク質に起因する一連の遺伝子群の異常な活性化、および白血病発症には、メニンとMLL融合タンパク質の相互作用が必須であることが知られている（非特許文献1および2）。それゆえ、メニンとMLL融合タンパク質の相互作用を阻害することは、MLL遺伝子の染色体転座を持つ白血病、およびHOXやMEIS1遺伝子の恒常発現を伴う他の白血病・血液がんに対する治療および/または予防に寄与することが期待されている。従って、例えば、メニンとMLL融合タンパク質の相互作用を阻害する薬剤の創出は、がん治療の新しい選択肢を提供するという観点で極めて意義が大きい。

メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に対して阻害活性を有する化合物は、これまでに複数知られている（特許文献1から4、非特許文献3から5）。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0003】

【特許文献1】国際公開W02017/161028パンフレット

【特許文献2】国際公開W02018/053267パンフレット

【特許文献3】国際公開W02018/109088パンフレット

【特許文献4】国際公開W02018/024602パンフレット

【非特許文献】

【0004】

【非特許文献1】Chen et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2006, 103, 1018-1023.

【非特許文献2】Yokoyama et al., Cell, 2005, 123, 207-218.

【非特許文献3】Grembecka et al., Nat. Chem. Biol.,

10

20

30

40

50

2012, 8, 277 - 284 .

【非特許文献4】Shi et al., Blood, 2012, 120, 4461 - 4469 .

【非特許文献5】Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589 - 602 .

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

本発明は、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用を阻害する作用（以下、メニン - MLL阻害作用と表記することもある。）を有しており、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に依存する疾患の治療および/または予防のための医薬として有用な新規の低分子化合物を提供するものである。

10

【課題を解決するための手段】

【0006】

本発明者等は、メニン - MLL阻害剤の開発を目指して、新規の低分子化合物の研究を行った。そして、本発明で開示される特定の構造の化合物またはその薬学上許容される塩が、メニン - MLL阻害作用を有しており、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に依存する疾患（例えば、がんまたは糖尿病）の治療および/または予防のための医薬として有用であることを見出して、本発明は完成された。本発明で開示される化合物またはその薬学上許容される塩は、これまでに知られておらず、それらの薬理活性についても知られていない。

20

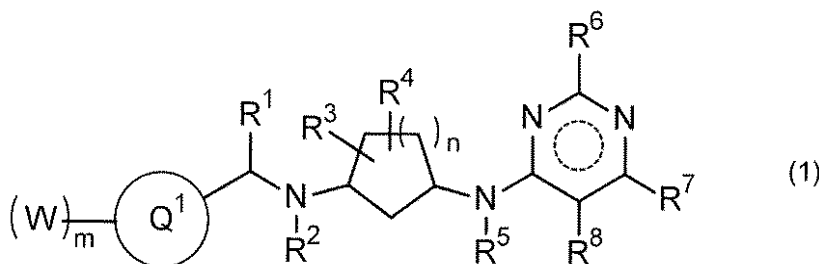
【0007】

本発明は、次の[1]から[92]に関する。

[1] 下記一般式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩：

【0008】

【化1】



30

【0009】

[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

R¹ および R² は、各々独立に、水素原子または C₁ - 6 アルキル基を示し、

R³ および R⁴ のいずれか一方は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルコキシ基、ジ(C₁ - 6 アルキル)カルバモイル基、またはオキサゾリル基を示し、

40

R³ および R⁴ の他方は、水素原子、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、または C₁ - 6 アルコキシ基を示し、

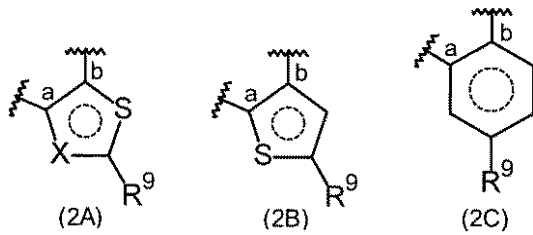
R⁵ は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、またはヒドロキシ C₁ - 6 アルキル基を示し、

R⁶ は、水素原子、C₁ - 6 アルキル基、ハロゲン原子、C₁ - 6 アルコキシ基、アミノ基、または C₁ - 6 アルキルアミノ基を示し、

R⁷ および R⁸ は、R⁷ が結合する炭素原子および R⁸ が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式(2A)から(2C)のいずれかを形成するか、

【0010】

【化2】



【0011】

10

(式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

aで示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、bで示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示し、

Xは、CHまたは窒素原子を示し、

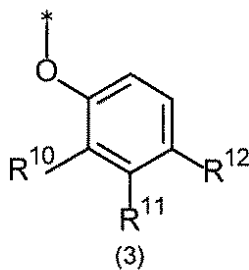
R^9 は、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、またはオキセタニル基を示す。)

または、 R^7 は水素原子であり、かつ、 R^8 は、下記式(3)を示し、

【0012】

20

【化3】



30

【0013】

(式中、

*は、結合手を示し、

R^{10} は、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、(C_{1-6} アルキル)ピリミジニル基、(C_{1-6} アルキル)フェニル基、または(C_{1-6} アルキル)ピラゾリル基を示し、

R^{11} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R^{12} は、ハロゲン原子を示す。)

mは、1または0を示し、

nは、1または2を示し、

40

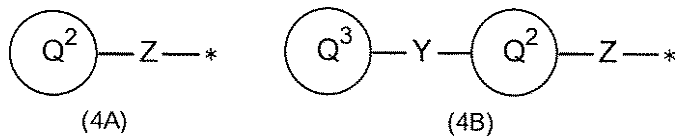
環 Q^1 は、窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環(該芳香族環は、下記A群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)、窒素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1または2個有する5員の芳香族複素環(該芳香族複素環は、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン環、下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{4-8} シクロアルケン環、窒素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環(該飽和複素環は下記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、または窒素原子を環内に1個有する9員の二環性の芳香族複素環(該二環性の芳香族複素環は、下記B群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)を示し、

50

Wは、下記式(4A)または(4B)を示す：

【0014】

【化4】



【0015】

(式中、

10

*は、結合手を示し、

環 Q^2 は、窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環(該芳香族環は、下記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい)、窒素原子を環内に2個有している6員の芳香族複素環(該芳香族複素環は、下記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい)、窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する5員の芳香族複素環(該芳香族複素環は、下記C群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、窒素原子および酸素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する9または10員の二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環(該二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環は、下記D群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)、酸素原子および窒素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5から8員の飽和複素環(該飽和複素環は、下記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)、または下記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい C_{3-8} シクロアルカン環を示し、

20

環 Q^3 は、窒素原子または酸素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環(該飽和複素環は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基を1個有していてもよい)または窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環(該芳香族環は、下記F群より独立に選択される置換基を1個有していてもよい)を示し、

Yは、単結合または酸素原子を示し、

Zは、単結合、酸素原子、 $-NH-$ 、 $-SO_2-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 $*-R^{13}-NH-C(=O)-**$ 、 $*-R^{14}-O-**$ 、または $*-R^{15}-NH-**$ を示し(ここで、*は、環 Q^2 に結合し、**は、環 Q^1 に結合する。)、

30

R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、各々独立に、 C_{1-6} アルキレン基を示す。)]。

A群：ハロゲン原子、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ基、ビニルスルホニルアミノ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、プロパ-2-エノイルアミノ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基

B群：シアノ基、 C_{1-6} アルキル基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基

C群：ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル(C_{1-6} アルキルスルホニル)アミノ基、シアノ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ基、ハロゲノ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲノ C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基、ジ(C_{1-6} アルキル)スルファモイル基、 C_{1-6} アルキレンジオキシ基、(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、2- C_{3-6} アルケノイルアミノ基、 C_{1-6} アルキル(2- C_{3-6} アルケノイル)アミノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、(2H_3)メトキシ基、ビス[(2H_3)メチル]アミノ基

40

D群：ハロゲン原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルスルホニル基

E群：オキソ基、ヒドロキシ基、 C_{1-6} アルコキシ基

F群：ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基

【0016】

50

[2] R^1 が、水素原子またはメチル基である、[1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[3] R^1 が、水素原子である、[1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 1 7 】

[4] R^2 が、水素原子またはメチル基である、[1] から [3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

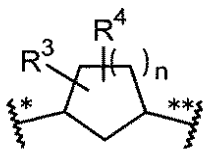
[5] R^2 が、水素原子である、[1] から [3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 1 8 】

[6] 式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (5 A) または (5 B) のいずれかを示す、[1] から [5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 1 9 】

【 化 5 】



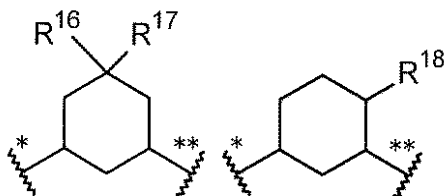
(5)

10

20

【 0 0 2 0 】

【 化 6 】



(5A)

(5B)

30

【 0 0 2 1 】

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、

R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ (C_{1-6} アルキル) カルバモイル基、オキサゾール - 2 - イル基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^{17} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

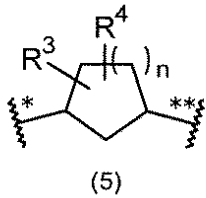
R^{18} は、 C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

[7] 式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (6 A) または (6 B) のいずれかを示す、[1] から [5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 2 2 】

40

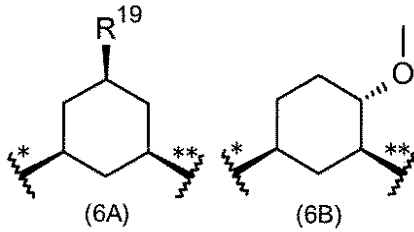
【化 7】



【 0 0 2 3 】

【化 8】

10



【 0 0 2 4 】

[式中、

20

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、* * は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、

R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、ジメチルカルバモイル基、オキサゾール - 2 - イル基、またはメトキシ基を示す。]

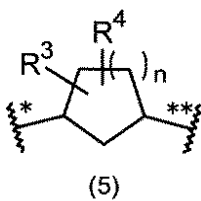
【 0 0 2 5 】

[8] 式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (7 A) を示す、[1] から [5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 2 6 】

【化 9】

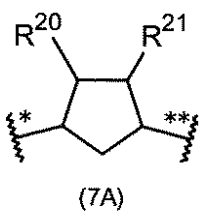
30



【 0 0 2 7 】

【化 1 0】

40



【 0 0 2 8 】

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、* * は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、

R^{20} は、水素原子またはヒドロキシ基を示し、

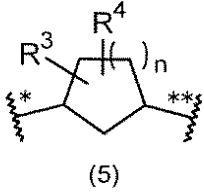
50

R^{21} は、水素原子、ヒドロキシ基、または C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

[9] 式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (8 A) から (8 E) のいずれかを示す、[1] から [5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩 :

【 0 0 2 9 】

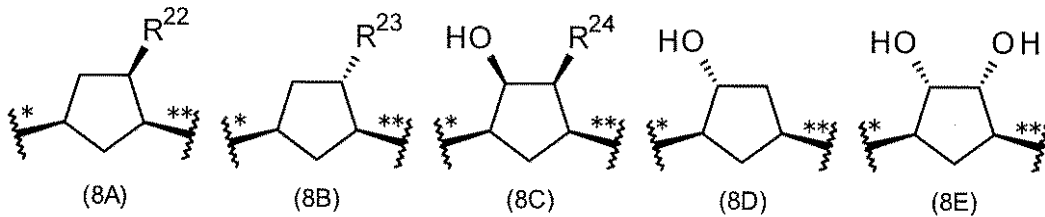
【 化 1 1 】



10

【 0 0 3 0 】

【 化 1 2 】



20

【 0 0 3 1 】

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、

** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、

R^{22} は、水素原子、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、

R^{23} は、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、

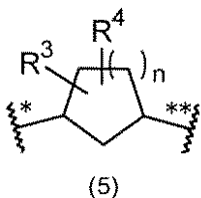
R^{24} は、水素原子またはヒドロキシ基を示す。]

30

[1 0] 式 (1) において、下記式 (5) で示される部分が、下記式 (9 A) から (9 C) のいずれかを示す、[1] から [5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 3 2 】

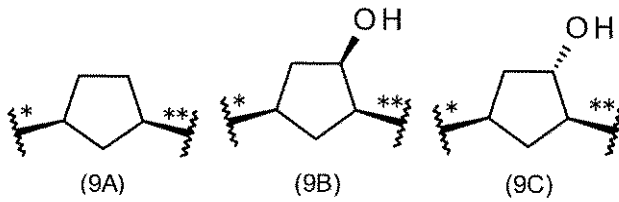
【 化 1 3 】



40

【 0 0 3 3 】

【化 1 4】



【 0 0 3 4】

10

[式中、

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、* * は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。]

【 0 0 3 5】

[1 1] R^5 が、水素原子、メチル基、エチル基、または 2 - ヒドロキシエチル基である、[1] から [1 0] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。[1 2] R^5 が、メチル基である、[1] から [1 0] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 3 6】

[1 3] R^6 が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基である、[1] から [1 2] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

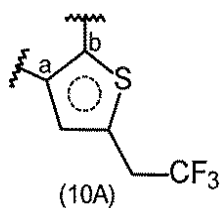
20

【 0 0 3 7】

[1 4] R^7 および R^8 が、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒に、下記式 (1 0 A) を形成する、[1] から [1 3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 3 8】

【化 1 5】



30

【 0 0 3 9】

[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

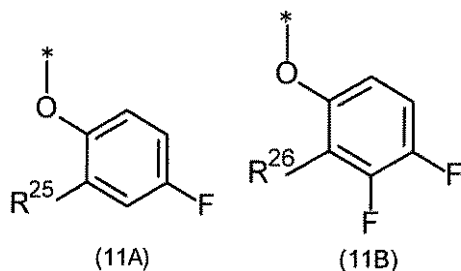
a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

40

[1 5] R^7 が水素原子であり、かつ、 R^8 が、下記式 (1 1 A) または (1 1 B) を示す、[1] から [1 3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 4 0】

【化 1 6】



10

【 0 0 4 1】

[式中、

* は、結合手を示し、

R²⁵ は、ジイソプロピルカルバモイル基、4 - イソプロピルピリミジン - 5 - イル基、2 - イソプロピルフェニル基、または 1 - イソプロピルピラゾール - 5 - イル基を示し、R²⁶ は、ジイソプロピルカルバモイル基を示す。]

【 0 0 4 2】

[1 6] 環 Q¹ が、下記 (i) から (v i i) のいずれかを示す、[1] から [1 5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

(i) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいベンゼン環；

20

(i i) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいピリジン環；

(i i i) 1, 3 - チアゾール環またはピラゾール環 (該 1, 3 - チアゾール環またはピラゾール環は、上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよい) ；

(i v) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいシクロヘキサン環；

(v) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいシクロヘキセン環；

(v i) 上記 A 群から独立に選択される置換基を 1 個有していてもよいピペリジン環；または、

30

(v i i) 上記 B 群から独立に選択される置換基を 1 または 2 個有していてもよいインドール環

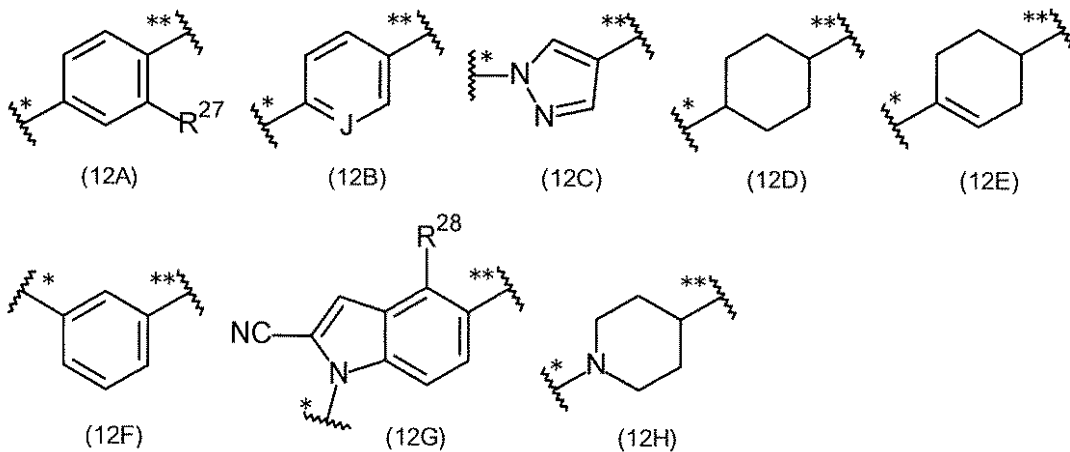
【 0 0 4 3】

[1 7] m が 1 であり、

環 Q¹ が、下記式 (1 2 A) から (1 2 H) のいずれかを示す、[1] から [1 5] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0 0 4 4】

【化17】



10

【0045】

[式中、

*は、Zに結合し、

**は、R¹が結合する炭素原子に結合し、R²⁷は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、またはC₁₋₆アルキル基を示し、

20

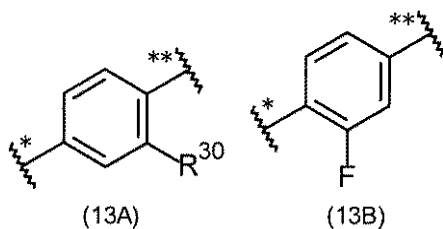
Jは、窒素原子またはCR²⁹を示し、R²⁹は、ハロゲン原子を示し、R²⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。]

[18] mが1であり、

環Q¹が、下記式(13A)または(13B)を示す、[1]から[15]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【0046】

【化18】



30

【0047】

[式中、

*は、Zに結合し、

**は、R¹が結合する炭素原子に結合し、R³⁰は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]

40

【0048】

[19] 環Q²が、下記(i)から(vii)のいずれかを示す、[1]から[18]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

(i) 上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよいピリジン環；

；

(iii) ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環（該ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環は、上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい）；

50

(iv) ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または4H-1,2,4-トリアゾール環（該ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または4H-1,2,4-トリアゾール環は、上記C群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい）；

(v) イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環（該イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環は、上記D群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい）；

(vi) ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環（該ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環は、上記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい）；または、

(vii) 上記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキサン環

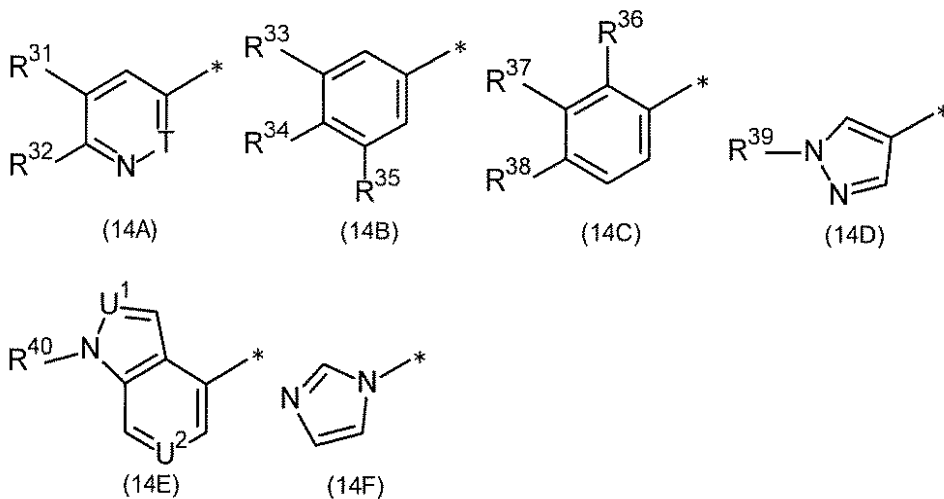
【0049】

[20] Wが上記式(4A)を示し；

環Q²が、下記式(14A)から(14F)のいずれかを示す、[1]から[18]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩；

【0050】

【化19】



【0051】

[式中、

*は、結合手を示し、

Tは、CHまたは窒素原子を示し、

R³¹は、水素原子、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲンC₁₋₆アルコキシ基、もしくは(2H₃)メトキシ基を示し、

R³²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ハロゲンC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲンC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル(2-C₃₋₆アルケノイル)アミノ基、(2H₃)メトキシ基、もしくはビス[(2H₃)メチル]アミノ基を示すか、

または、

R³¹およびR³²は、R³¹およびR³²が一体となって、エチレンジオキシ基を形成

し、

R^{33} および R^{35} は、各々独立に水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキル (C_{1-6} アルキルスルホニル) アミノ基、(C_{1-6} アルキル) カルバモイル基、ジ (C_{1-6} アルキル) スルファモイル基、2- C_{3-6} アルケノイルアミノ基、または C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル基を示し、

R^{34} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、

R^{36} は、ハロゲン原子を示し、

R^{37} は、 C_{1-6} アルコキシ基を示し、

R^{38} は、ハロゲン原子を示し、

R^{39} は、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

10

R^{40} は、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

U^1 は、CH または窒素原子を示し、

U^2 は、 CR^{41} または窒素原子を示し、

R^{41} は、水素原子またはハロゲン原子を示す。]

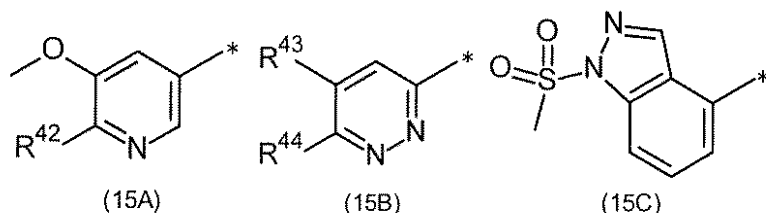
[21] W が上記式 (4 A) を示し；

環 Q^2 が、下記式 (15 A) から (15 C) のいずれかを示す、[1] から [18] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0052 】

【 化 20 】

20



【 0053 】

[式中、

* は、結合手を示し、

30

R^{42} は、メチル基、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、またはビス [(²H₃) メチル] アミノ基を示し、

R^{43} は、メトキシ基または (²H₃) メトキシ基を示し、

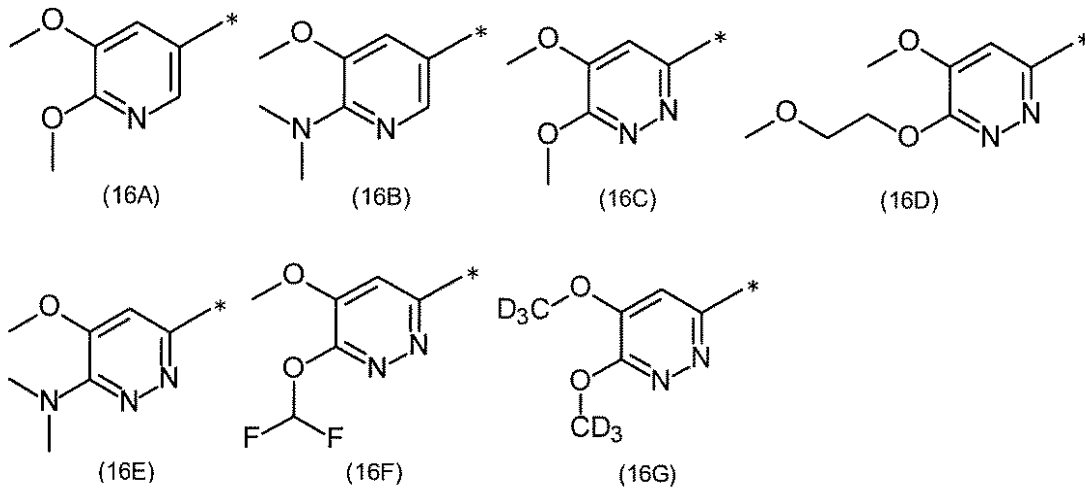
R^{44} は、塩素原子、メトキシ基、メトキシエトキシ基、ジメチルアミノ基、ジフルオロメトキシ基、または (²H₃) メトキシ基を示す。]

[22] W が上記式 (4 A) を示し；

環 Q^2 が、下記式 (16 A) から (16 G) のいずれかを示す、[1] から [18] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩：

【 0054 】

【化 2 1】



10

【 0 0 5 5 】

[式中、* は、結合手を示す。]

【 0 0 5 6 】

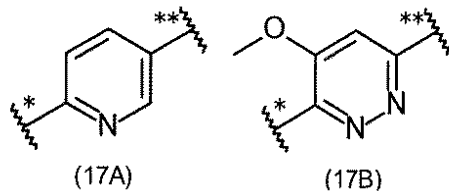
[2 3] W が上記式 (4 B) を示し ;

環 Q^2 が、下記式 (1 7 A) または (1 7 B) を示す、[1] から [1 8] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩 ;

20

【 0 0 5 7 】

【化 2 2】



【 0 0 5 8 】

30

[式中、

* は、Y に結合し、

* * は、Z に結合する。]

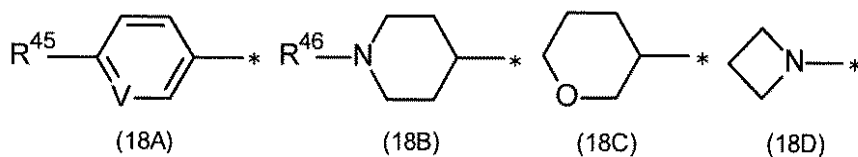
【 0 0 5 9 】

[2 4] W が上記式 (4 B) を示し ;

環 Q^3 が、下記式 (1 8 A) から (1 8 D) のいずれかを示す、[1] から [1 9] および [2 3] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩 ;

【 0 0 6 0 】

【化 2 3】



40

【 0 0 6 1 】

[式中、

* は、結合手を示し、

 R^{45} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{46} は、 C_{1-6} アルキルスルホニル基を示し、

50

V は、窒素原子または CH を示す。]

[25] W が上記式 (4 B) を示し ;

環 Q³ が、フェニル基、アゼチジン - 1 - イル基、3 - ピリジル基、6 - クロロ - 3 - ピリジル基、テトラヒドロピラン - 3 - イル基、または 1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル基である、[1] から [19] および [23] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0062 】

[26] W が上記式 (4 B) を示し ;

Y が、単結合または酸素原子である、[1] から [19] および [23] から [25] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

10

【 0063 】

[27] Z が、単結合、- NH -、酸素原子、- SO₂ -、- CH₂ -、* - CH₂ - NHC(=O) - **、* - CH₂CH₂ - O - **、または * - CH₂ - NH - ** (ここで、* は、環 Q² に結合し、** は、環 Q¹ に結合する。) である、[1] から [26] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[28] Z が、単結合である、[1] から [26] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0064 】

[29] R¹ が、水素原子であり ;

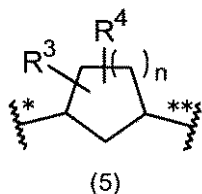
R² が、水素原子であり ;

20

下記式 (5) で示される部分が、下記式 (9 A) から (9 C) のいずれかを示し ;

【 0065 】

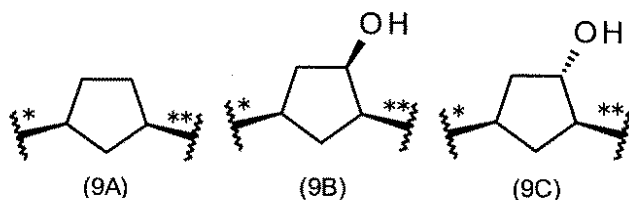
【 化 24 】



30

【 0066 】

【 化 25 】



40

【 0067 】

[式中、

* は、R² が結合する窒素原子に結合し、

** は、R⁵ が結合する窒素原子に結合する。]

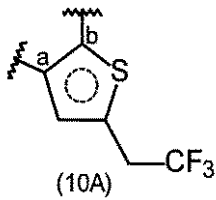
R⁵ が、メチル基であり ;

R⁶ が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基であり ;

R⁷ および R⁸ が、R⁷ が結合する炭素原子および R⁸ が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式 (10 A) を形成するか、

【 0068 】

【化 2 6】



【 0 0 6 9 】

[式中、

10

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

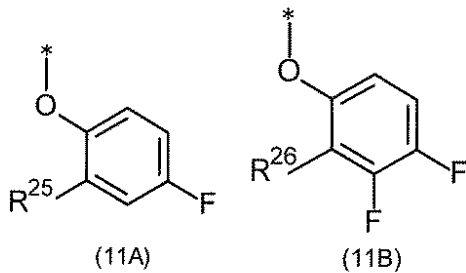
aで示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、bで示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

または、

 R^7 が水素原子であり、かつ、 R^8 が、下記式(11A)または(11B)を示し；

【 0 0 7 0 】

【化 2 7】



20

【 0 0 7 1 】

[式中、

*は、結合手を示し、

 R^{25} は、ジイソプロピルカルバモイル基、4-イソプロピルピリミジン-5-イル基、

30

2-イソプロピルフェニル基、または1-イソプロピルピラゾール-5-イル基を示し、

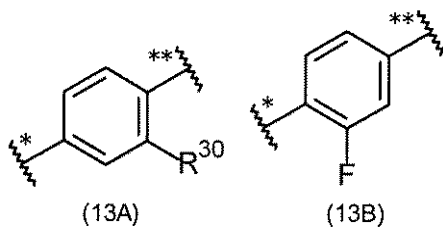
 R^{26} は、ジイソプロピルカルバモイル基を示す。]

mが1であり；

環 Q^1 が、下記式(13A)または(13B)を示し；

【 0 0 7 2 】

【化 2 8】



40

【 0 0 7 3 】

[式中、

*は、Zに結合し、

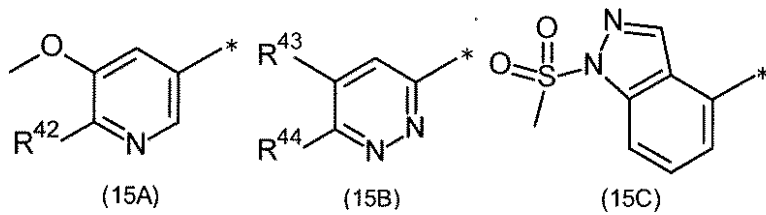
**は、 R^1 が結合する炭素原子に結合し、 R^{30} は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]Wが上記式(4A)を示し、かつ、環 Q^2 が、下記式(15A)から(15C)のいずれ

50

かを示すか、

【 0 0 7 4 】

【 化 2 9 】



10

【 0 0 7 5 】

[式中、

* は、結合手を示し、

R⁴² は、メチル基、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、またはビス〔(²H₃)メチル〕アミノ基を示し、

R⁴³ は、メトキシ基または(²H₃)メトキシ基を示し、

R⁴⁴ は、塩素原子、メトキシ基、メトキシエトキシ基、ジメチルアミノ基、ジフルオロメトキシ基、または(²H₃)メトキシ基を示す。]

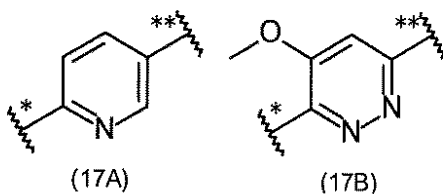
または、

Wが上記式(4 B)を示し、かつ、環 Q² が、下記式(17 A)または(17 B)を示し

20

【 0 0 7 6 】

【 化 3 0 】



30

【 0 0 7 7 】

[式中、

* は、Y に結合し、

** は、Z に結合する。]

環 Q³ が、フェニル基、アゼチジン - 1 - イル基、3 - ピリジル基、6 - クロロ - 3 - ピリジル基、テトラヒドロピラン - 3 - イル基、または 1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル基であり、

Y が、単結合または酸素原子であり；

Z が、単結合である；

[1] に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【 0 0 7 8 】

40

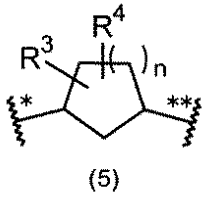
[3 0] R¹ が、水素原子であり；

R² が、水素原子であり；

下記式(5)で示される部分が、下記式(9 A)から(9 C)のいずれかを示し；

【 0 0 7 9 】

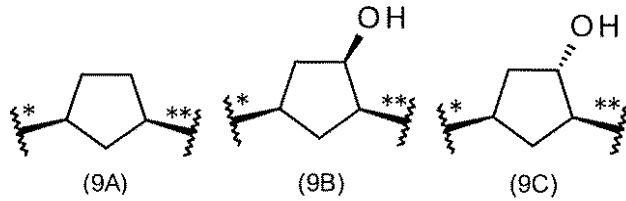
【化31】



【0080】

【化32】

10



【0081】

[式中、

20

* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、
 ** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。]

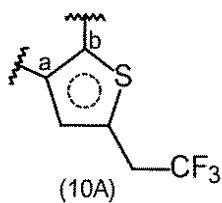
R^5 が、メチル基であり；

R^6 が、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基であり；

R^7 および R^8 が、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式(10A)を形成し；

【0082】

【化33】



30

【0083】

[式中、

点線の円は、環が芳香族であることを示し、

a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、

b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

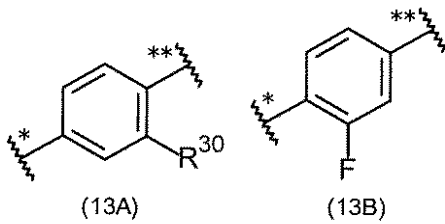
40

m が 1 であり；

環 Q^1 が、下記式(13A)または(13B)を示し；

【0084】

【化34】



【0085】

10

[式中、

*は、Zに結合し、

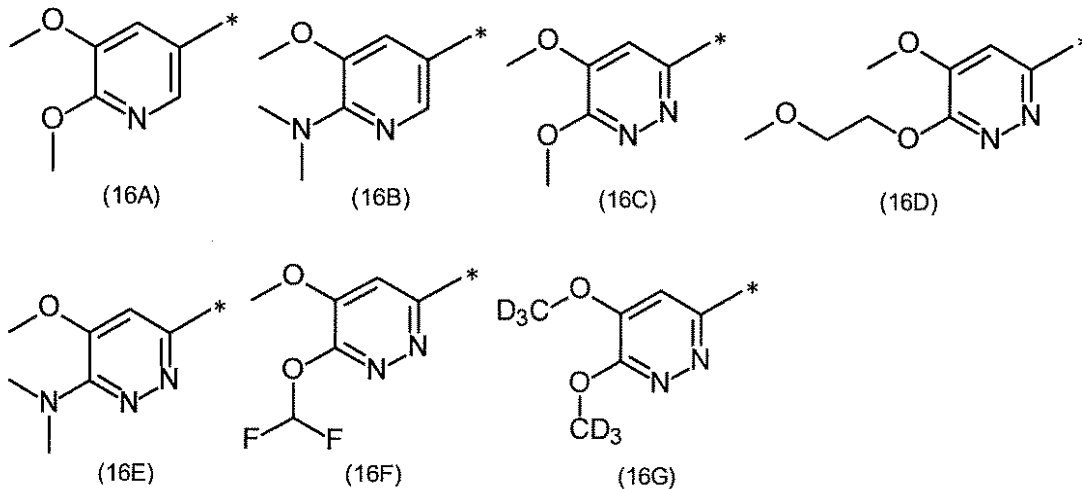
**は、R¹が結合する炭素原子に結合し、R³⁰は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]

Wが上記式(4A)を示し；

環Q²が、下記式(16A)から(16G)のいずれかを示し；

【0086】

【化35】



20

30

【0087】

[式中、*は、結合手を示す。]

Zが、単結合である；

[1]に記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

【0088】

[31]下記群から選ばれるいずれかの化合物またはその薬学上許容される塩。

5 - [4 - ({ [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル

40

(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジ

50

ン - 3 - イル]フェニル}メチル)アミノ] - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - クロロ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - クロロ - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール、

2 - [(4 - { [(1S, 2R, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] (メチル)アミノ}ピリミジン - 5 - イル)オキシ] - 5 - フルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル)ベンズアミド、

(1R, 2S, 4R) - 2 - { [2 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ} - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ)シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 3S) - N³ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル} - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン、

(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル]フェニル}メチル)アミノ] - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン

10

20

30

40

50

- 1 - オール、

6 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 4 - メトキシピリダジン - 3 - カルボニトリル、

(1 S , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [5 - メトキシ - 6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリダジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (4 , 5 - ジメトキシピリジン - 2 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (6 - { ビス [(²H₃) メチル] アミノ } - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【 0 0 8 9 】

[3 2] [1] から [3 1] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分とする、M L L 1、M L L 2、M L L 融合タンパク質、および M L L 部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される 1 以上のタンパク質、およびメニンの相互作用に対する阻害剤。

[3 3] [1] から [3 1] のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩および薬学上許容される担体を含む医薬組成物。

[3 4] M L L 1、M L L 2、M L L 融合タンパク質、および M L L 部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される 1 つ以上のタンパク質、およびメニンの相互作用を阻害することにより治療および / または予防され得る疾患の治療および / または予防のための [3 3] に記載の医薬組成物。

[3 5] 糖尿病の治療および / または予防のための [3 3] に記載の医薬組成物。

[3 6] がんの治療および / または予防のための [3 3] に記載の医薬組成物。

[3 7] がんが、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマで

10

20

30

40

50

ある、[3 6]に記載の医薬組成物。

[3 8]がんに、血液がんである[3 6]に記載の医薬組成物。

[3 9]血液がんが、急性骨髄性白血病(AML)または急性リンパ性白血病(ALL)である、[3 8]に記載の医薬組成物。

[4 0] [1]から[3 1]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を投与することを特徴とする、糖尿病の治療および/または予防方法。

[4 1] [1]から[3 1]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩を投与することを特徴とする、がんの治療および/または予防方法。

[4 2]がんの治療および/または予防に用いるための、[1]から[3 1]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩。

[4 3]がんの治療および/または予防のための医薬を製造するための、[1]から[3 1]のいずれか1つに記載の化合物またはその薬学上許容される塩の使用。

【 0 0 9 0 】

[4 4] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オールまたはその薬学上許容される塩。

[4 5] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩。

[4 6] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール ベンゼンスルホン酸塩。

[4 7] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール マレイン酸塩。

[4 8] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩。

[4 9] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オールまたはその薬学上許容される塩。

[5 0] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩。

[5 1] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 粘液酸塩。

[5 2] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール アジピン酸塩。

[5 3] [1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピ

10

20

30

40

50

リダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}(メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩。

【0091】

[54][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}アミノ}シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 4.66 ± 0.2 、 7.02 ± 0.2 、 14.10 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.46 ± 0.2 、 18.68 ± 0.2 、 21.34 ± 0.2 、 24.52 ± 0.2 、 25.54 ± 0.2 、 28.22 ± 0.2 から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[55][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}アミノ}シクロペンタン - 1 - オール ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 10.92 ± 0.2 、 11.70 ± 0.2 、 12.40 ± 0.2 、 15.00 ± 0.2 、 17.38 ± 0.2 、 18.16 ± 0.2 、 22.18 ± 0.2 、 22.62 ± 0.2 、 23.86 ± 0.2 、 24.20 ± 0.2 から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[56][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}アミノ}シクロペンタン - 1 - オール マレイン酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 4.64 ± 0.2 、 7.02 ± 0.2 、 7.46 ± 0.2 、 11.14 ± 0.2 、 14.04 ± 0.2 、 16.76 ± 0.2 、 18.54 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 21.26 ± 0.2 、 22.62 ± 0.2 から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[57][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}アミノ}シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 4.80 ± 0.2 、 7.94 ± 0.2 、 9.66 ± 0.2 、 11.56 ± 0.2 、 14.56 ± 0.2 、 17.62 ± 0.2 、 18.14 ± 0.2 、 20.46 ± 0.2 、 21.36 ± 0.2 、 24.46 ± 0.2 から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[58][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}(メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オールの結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 7.14 ± 0.2 、 8.76 ± 0.2 、 12.26 ± 0.2 、 14.30 ± 0.2 、 17.52 ± 0.2 、 23.40 ± 0.2 、 24.40 ± 0.2 、 24.86 ± 0.2 、 25.34 ± 0.2 および 25.90 ± 0.2 から選択される回折角度(2θ)に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[59][1]に記載の(1R, 2S, 4R) - 4 - ({[4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル)フェニル]メチル}アミノ) - 2 - {[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]}(メチル)アミノ}シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 8.06 ± 0.2

10

20

30

40

50

、 12.22 ± 0.2 、 12.52 ± 0.2 、 15.14 ± 0.2 、 17.54 ± 0.2 、 18.56 ± 0.2 、 20.08 ± 0.2 、 23.48 ± 0.2 、 24.28 ± 0.2 および 25.00 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[60][1]に記載の(1R, 2S, 4R)-4-(4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル)メチル}アミノ)-2-(2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}(メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール 粘液酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 6.56 ± 0.2 、 9.44 ± 0.2 、 9.94 ± 0.2 、 13.20 ± 0.2 、 18.22 ± 0.2 、 18.86 ± 0.2 、 19.60 ± 0.2 、 22.68 ± 0.2 、 25.10 ± 0.2 および 28.70 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[61][1]に記載の(1R, 2S, 4R)-4-(4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル)メチル}アミノ)-2-(2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}(メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール アジピン酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 5.88 ± 0.2 、 6.20 ± 0.2 、 9.18 ± 0.2 、 10.34 ± 0.2 、 12.50 ± 0.2 、 13.70 ± 0.2 、 15.66 ± 0.2 、 17.82 ± 0.2 、 18.48 ± 0.2 および 22.16 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

[62][1]に記載の(1R, 2S, 4R)-4-(4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル)メチル}アミノ)-2-(2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル}(メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール コハク酸塩の結晶であって、銅のK線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、 4.60 ± 0.2 、 6.60 ± 0.2 、 7.74 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 9.26 ± 0.2 、 11.16 ± 0.2 、 12.00 ± 0.2 、 12.44 ± 0.2 、 13.22 ± 0.2 および 19.66 ± 0.2 から選択される回折角度 (2θ) に、少なくとも5つのピークを有する結晶。

【0092】

[63][1]から[31]および[44]から[53]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または[54]から[62]のいずれか1つに記載の結晶を有効成分とする、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、およびMLL部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される1以上のタンパク質、およびメニンの相互作用に対する阻害剤。

【0093】

[64][1]から[31]および[44]から[53]のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または[54]から[62]のいずれか1つに記載の結晶、および薬学上許容される担体を含む医薬組成物。

[65] MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、およびMLL部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される1以上のタンパク質、およびメニンとの相互作用を阻害することにより治療および/または予防され得る疾患の治療および/または予防のための[64]に記載の医薬組成物。

[66] 糖尿病の治療および/または予防のための[64]に記載の医薬組成物。

[67] がんの治療のための[64]に記載の医薬組成物。

[68] がんが、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマである、[67]に記載の医薬組成物。

[69] がんが、血液がんである[67]に記載の医薬組成物。

10

20

30

40

50

[7 0] 血液がんが、急性骨髄性白血病 (A M L) または急性リンパ性白血病 (A L L) である、[6 9] に記載の医薬組成物。

【 0 0 9 4 】

[7 1] [1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶を投与することを特徴とする、糖尿病の治療および / または予防方法。

[7 2] [1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶を投与することを特徴とする、がんの治療方法。

[7 3] がんの治療に用いるための、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶。

[7 4] がんの治療のための医薬を製造するための、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶の使用。

【 0 0 9 5 】

[7 5] 血液がんが、N P M 1 変異を有する急性骨髄性白血病 (A M L) である、[6 9] に記載の医薬組成物。

【 0 0 9 6 】

[7 6] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶が、組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物。

[7 7] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶が、それぞれ異なる製剤の有効成分として含有され、同時に、又は、異なる時間に投与されることを特徴とする、[7 6] に記載の医薬組成物。

[7 8] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶が、単一製剤中に含有されていることを特徴とする、[7 6] に記載の医薬組成物。

[7 9] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤が、ベネトクラクスである、[7 6] から [7 8] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[8 0] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤が、アザシチジンである、[7 6] から [7 8] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

[8 1] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤が、シタラピンである、[7 6] から [7 8] のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

【 0 0 9 7 】

[8 2] B c l - 2 阻害剤、D N A メチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される 1 つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか 1 つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか 1 つに記載の結晶が、組み合わせて投与されることを特徴とする [7 2] の治療方法。

10

20

30

40

50

[8 3] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶が、それぞれ異なる製剤の有効成分として含有され、同時に、又は、異なる時間に投与されることを特徴とする [8 2] に記載の治療方法。

[8 4] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶が、単一製剤中に含有されていること特徴とする [8 2] に記載の治療方法。

10

【 0 0 9 8 】

[8 5] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶。

[8 6] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶が、それぞれ異なる製剤の有効成分として含有され、同時に、又は、異なる時間に投与されることを特徴とする、[8 5] に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または結晶。

20

[8 7] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、[1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶が、単一製剤中に含有されていることを特徴とする、[8 5] に記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または結晶。

[8 8] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、ベネトクラクスである、[8 5] から [8 7] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または結晶。

30

[8 9] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、アザシチジンである、[8 5] から [8 7] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または結晶。

[9 0] B c 1 - 2 阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤が、シタラピンである、[8 5] から [8 7] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または結晶。

【 0 0 9 9 】

[9 1] [1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶を含有することを特徴とする、白血病細胞を分化誘導するための組成物。

40

[9 2] [1] から [3 1] および [4 4] から [5 3] のいずれか1つに記載の化合物もしくはその薬学上許容される塩または [5 4] から [6 2] のいずれか1つに記載の結晶を投与することを特徴とする白血病細胞の分化誘導のための方法。

【 発明の効果 】

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、メニンおよびM L Lタンパク質の相互作用に対して阻害作用を示す。すなわち、本発明の化合物またはその薬学上許容される塩および薬学上許容される担体を含有する医薬組成物を、哺乳動物（ヒト、ウシ、ウマ、またはブタ等）または鳥類（ニワトリ等）に投与することにより、メニンおよびM L Lタンパク質の相互作用に依存する疾患の治療および/または予防に用いることができる。メ

50

ニンおよびM L Lタンパク質の相互作用に依存する疾患としては、例えば、がんまたは糖尿病を挙げることができる。がんとしては、例えば、血液がん、骨髄異型性症候群、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマを挙げることができ、好適には、血液がんである。より好適には、急性骨髄性白血病（AML）または急性リンパ性白血病（ALL）を挙げることができる。

【図面の簡単な説明】

【0101】

図1は、実施例131で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

10

図2は、実施例132で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図3は、実施例133で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図4は、実施例134で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図5は、実施例135で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

20

図6は、実施例136で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図7は、実施例137で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図8は、実施例138で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

30

図9は、実施例139で得られた結晶の粉末X線回折図である。図の縦軸は、回折強度（Intensity）をカウント/秒（cps）単位で示し、横軸は回折角度 2θ の値を示す。

図10は、実施例25、27、26および22の化合物で7日間処理した後の生細胞中の骨髄細胞分化抗原Gr-1発現細胞の割合をグラフ化したものである。縦軸に生細胞中の骨髄細胞分化抗原Gr-1発現細胞の割合を示し、横軸に各化合物および各化合物の濃度（nM）を示した。

図11は、実施例25、27、26および22の化合物で7日間処理した後の生細胞中のcKit発現細胞の割合をグラフ化したものである。縦軸に生細胞中のcKit発現細胞の割合を示し、横軸に各化合物および各化合物の濃度（nM）を示した。

40

図12は、ヒトAML細胞株MOLM-13細胞の*in vitro*増殖に対する実施例25の化合物と5Azaとの併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖（%）を示し、横軸は実施例25の化合物の濃度（nM）を示す。シンボル黒丸は、実施例25の化合物単剤、シンボル黒三角は、実施例25の化合物+5Aza（2.5 μ M）、シンボル黒四角は、実施例25化合物+5Aza（5 μ M）、シンボルxは、実施例25の化合物+5Aza（10 μ M）を示す。エラーバーは、SDを示す。

図13は、ヒトAML細胞株MOLM-13細胞の*in vitro*増殖に対する実施例25の化合物とAraCとの併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖（%）を示し、横軸は実施例25の化合物の濃度（nM）を示す。シンボル黒丸は、実施例25の化合

50

物単剤、シンボル黒三角は、実施例 25 の化合物 + AraC (25 nM)、シンボル黒四角は、実施例 25 の化合物 + AraC (50 nM)、シンボル x は、実施例 25 の化合物 + AraC (100 nM) を示す。エラーバーは、SD を示す。

図 14 は、ヒト AML 細胞株 MOLM-13 細胞の *in vitro* 増殖に対する実施例 25 の化合物と venetoclax との併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖を示し、横軸は実施例 25 の化合物の濃度 (nM) を示す。シンボル黒丸は、実施例 25 の化合物単剤、シンボル黒三角は、実施例 25 の化合物 + venetoclax (39 nM)、シンボル黒四角は、実施例 25 の化合物 + venetoclax (78 nM)、シンボル x は、実施例 25 の化合物 + venetoclax (156 nM) を示す。エラーバーは、SD を示す。

10

【発明を実施するための形態】

【0102】

他に定義されない限り、本明細書で用いるすべての技術的および科学的用語は、本発明の属する技術分野における当業者によって一般に理解されるものと同じ意味を有する。

【0103】

本発明において、「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、またはヨウ素原子である。

【0104】

本発明において、「 C_{1-6} アルキル基」とは、炭素数 1 から 6 個の直鎖または分枝鎖のアルキル基を示す。例えば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、*n*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、2-メチルブチル基、ネオペンチル基、1-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、4-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、1-メチルペンチル基、3,3-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、1,1-ジメチルブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、2,3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基等を挙げることができる。

20

【0105】

本発明において、「 C_{1-6} アルコキシ基」とは、上記「 C_{1-6} アルキル基」が酸素原子に結合した基を示す。例えば、メトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、イソプロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペントキシ基、イソペントキシ基、2-メチルブトキシ基、*n*-ヘキシルオキシ基等を挙げることができる。

30

【0106】

本発明において、(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基とは、カルバモイル基の 1 個の水素原子が、上記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を示す。例えば、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、1-エチルプロピルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0107】

本発明において、「ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基の 2 個の水素原子が、同一または異なる 2 個の上記「 C_{1-6} アルキル基」で置換された基を示す。例えば、ジメチルカルバモイル基、エチル(メチル)カルバモイル基、メチル(プロピル)カルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、ジプロピルカルバモイル基、ジイソプロピルカルバモイル基、*sec*-ブチル(ペンチル)カルバモイル基等を挙げることができる。

40

【0108】

本発明において、「ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基」とは、上記「 C_{1-6} アルキル基」の 1 個の水素原子がヒドロキシ基で置換された基を示す。例えば、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基、2-ヒドロキシエチル基、1-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシイソプロピル基、1-ヒドロキシブチル基、2-

50

ヒドロキシブチル基、1 - ヒドロキシペンチル基、2 - ヒドロキシペンチル基、1 - ヒドロキシヘキシル基等を挙げることができる。

【0109】

本発明において、「ヒドロキシC₁ - 6アルコキシ基」とは、上記「C₁ - 6アルコキシ基」の1個の水素原子がヒドロキシ基で置換された基を示す。例えば、ヒドロキシメトキシ基、2 - ヒドロキシエトキシ基、2 - ヒドロキシプロポキシ基、3 - ヒドロキシプロポキシ基、2 - ヒドロキシ - 1 - メチル - エトキシ基、3 - ヒドロキシブトキシ基、2 - ヒドロキシブトキシ基、2 - ヒドロキシペントキシ基、5 - ヒドロキシペントキシ基、4 - ヒドロキシヘキソキシ基等を挙げることができる。

【0110】

本発明において、「C₁ - 6アルキルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、上記「C₁ - 6アルキル基」で置換された基を示す。例えば、メチルアミノ基、エチルアミノ基、n - プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、n - ブチルアミノ基、sec - ブチルアミノ基、tert - ブチルアミノ基、n - ペンチルアミノ基等を挙げることができる。

【0111】

本発明において、「ジ(C₁ - 6アルキル)アミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が、同一または異なる2個の上記「C₁ - 6アルキル基」で置換された基を示す。例えば、ジメチルアミノ基、メチル(エチル)アミノ基、メチル(プロピル)アミノ基[例えば、N - メチル - N - (1 - プロピル)アミノ基等]、メチル(ブチル)アミノ基[例えば、N - (1 - ブチル) - N - メチルアミノ基等]、メチル(ペンチル)アミノ基、メチル(ヘキシル)アミノ基、ジエチルアミノ基、エチル(プロピル)アミノ基[例えば、N - エチル - N - (1 - プロピル)アミノ基等]、エチル(ブチル)アミノ基、ジプロピルアミノ基、プロピル(ブチル)アミノ基、ジブチルアミノ基、ジペンチルアミノ基、ジヘキシルアミノ基等を挙げることができる。

【0112】

本発明において、「ハロゲンC₁ - 6アルキル基」とは、上記「C₁ - 6アルキル基」の1から3個の水素原子が、上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。例えば、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、クロロメチル基、ジクロロメチル基、トリクロロメチル基、1 - フルオロエチル基、1 - クロロエチル基、2 - フルオロエチル基、1, 2 - ジフルオロプロピル基、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基等を挙げることができる。

【0113】

本発明において、「C₃ - 8シクロアルキル基」とは、3から8員の単環の飽和炭化水素基(環)を示す。例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、またはシクロオクチル基を挙げることができる。

【0114】

本発明において、「C₃ - 8シクロアルキルC₁ - 6アルキル基」とは、上記「C₁ - 6アルキル基」の1個の水素原子が、上記「C₃ - 8シクロアルキル基」で置換された基を示す。例えば、シクロプロピルメチル基、2 - シクロブチルエチル基、3 - シクロペンチルブチル基、3 - シクロヘプチル - 2 - メチル - ブチル基等を挙げることができる。

【0115】

本発明において、「C₁ - 6アルコキシC₁ - 6アルキル基」は、上記「C₁ - 6アルキル基」の1個の水素原子が、上記「C₁ - 6アルコキシ基」で置換された基を示す。例えば、メトキシメチル基、エトキシメチル基、n - プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2 - メトキシエチル基、2 - エトキシエチル基、1 - プロポキシエチル基、1 - イソプロポキシエチル基等を挙げることができる。

【0116】

本発明において、「オキセタンニル基」とは、オキセタン - 3 - イル基またはオキセタン - 2 - イル基を示す。

10

20

30

40

50

【0117】

本発明において、「(C₁₋₆アルキル)ピリミジニル基」は、ピリミジニル基の1個の水素原子が、上記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を示す。例えば、4-イソプロピルピリミジン-5-イル基、5-メチルピリミジン-2-イル基、5-sec-ブチルピリミジン-4-イル基、4-ペンチルピリミジン-5-イル基等を挙げることができる。

【0118】

本発明において、「(C₁₋₆アルキル)フェニル基」とは、フェニル基の1個の水素原子が、上記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を示す。例えば、3-トリル基、2-エチルフェニル基、2-イソプロピルフェニル基、4-(2,3-ジメチルブチル)フェニル基等を挙げることができる。

10

【0119】

本発明において、「(C₁₋₆アルキル)ピラゾリル基」とは、ピラゾリル基の1個の水素原子が、上記「C₁₋₆アルキル基」で置換された基を示す。例えば、3-メチル-1H-ピラゾール-4-イル基、2-イソプロピルピラゾール-3-イル基、4-イソペンチル-1H-ピラゾール-5-イル基、3-ヘキシルピラゾール-1-イル基等を挙げることができる。

【0120】

本発明において、「C₁₋₆アルキルスルホニル基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」とスルホニル基の硫黄原子が結合した基を示す。例えば、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、n-プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基、n-ブチルスルホニル基、sec-ブチルスルホニル基、tert-ブチルスルホニル基、n-ペンチルスルホニル基等を挙げることができる。

20

【0121】

本発明において、「C₁₋₆アルキレン基」とは、炭素数1から6個の直鎖または分枝鎖のアルキレン基を示す。例えば、メチレン基、エチレン基[-(CH₂)₂-]、トリメチレン基[-(CH₂)₃-]、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基、メチルメチレン基[-CH(CH₃)-]、メチルエチレン基[-CH(CH₃)CH₂-または-CH₂CH(CH₃)-]、エチルエチレン基[-CH(CH₂CH₃)CH₂-または-CH₂CH(CH₂CH₃)-]、1,2-ジメチルエチレン基[-CH(CH₃)CH(CH₃)-]、1,1,2,2-テトラメチルエチレン基[-C(CH₃)₂C(CH₃)₂-]等を挙げることができる。

30

【0122】

本発明において、「ビニルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基の1個の水素原子が、下記「ビニルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基」で置換された基を示す。例えば、(ビニルスルホニルアミノ)メチルカルバモイル基、2-(ビニルスルホニルアミノ)エチルカルバモイル基、3-(ビニルスルホニルアミノ)プロピルカルバモイル基、2-[(ビニルスルホニルアミノ)メチル]ブチルカルバモイル基等を挙げることができる。

40

【0123】

本発明において、「ビニルスルホニルアミノ(C₁₋₆アルキル)基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」の1個の水素原子が、下記「ビニルスルホニルアミノ基」で置換された基を示す。例えば、(ビニルスルホニルアミノ)メチル基、1-(ビニルスルホニルアミノ)エチル基、3-(ビニルスルホニルアミノ)プロピル基、3-メチル-4-(ビニルスルホニルアミノ)ブチル基等を挙げることができる。

【0124】

本発明において、「ビニルスルホニルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、下記「ビニルスルホニル基」で置換された基を示す。

【0125】

本発明において、「ビニルスルホニル基」とは、ビニル基とスルホニル基の硫黄原子が

50

結合した基を示す。

【0126】

本発明において、「プロパ-2-エノイルアミノ(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基」とは、カルバモイル基の1個の水素原子が、下記「プロパ-2-エノイルアミノ(C₁₋₆アルキル)基」で置換された基を示す。例えば、(プロパ-2-エノイルアミノ)メチルカルバモイル基、2-(プロパ-2-エノイルアミノ)エチルカルバモイル基、3-(プロパ-2-エノイルアミノ)プロピルカルバモイル基、[2-メチル-3-(プロパ-2-エノイルアミノ)プロピル]カルバモイル基、2-(プロパ-2-エノイルアミノ)ペンチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0127】

本発明において、「プロパ-2-エノイルアミノ(C₁₋₆アルキル)基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」の1個の水素原子が、下記「プロパ-2-エノイルアミノ基」で置換された基を示す。例えば、(プロパ-2-エノイルアミノ)メチル基、2-(プロパ-2-エノイルアミノ)エチル基、3-(プロパ-2-エノイルアミノ)プロピル基、2-メチル-3-(プロパ-2-エノイルアミノ)プロピル基、4-(プロパ-2-エノイルアミノ)ブチル基、6-(プロパ-2-エノイルアミノ)ヘキシル基等を挙げることができる。

【0128】

本発明において、「プロパ-2-エノイルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、下記「プロパ-2-エノイル基」で置換された基を示す。

【0129】

本発明において、「プロパ-2-エノイル基」とは、ビニル基とカルボニル基の炭素原子が結合した基を示す。

【0130】

本発明において、「C₁₋₆アルキル(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が、各々、上記「C₁₋₆アルキル基」および上記「C₁₋₆アルキルスルホニル」で置換された基を示す。例えば、メチル(メチルスルホニル)アミノ基、エチル(イソプロピルスルホニル)アミノ基、ブチルスルホニル(プロピル)アミノ基、ヘキシルスルホニル(イソブチル)アミノ基等を挙げることができる。

【0131】

本発明において、「C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基」とは、上記「C₁₋₆アルコキシ基」の1個の水素原子が、上記「C₁₋₆アルコキシ基」で置換された基を示す。例えば、メトキシメトキシ基、エトキシメトキシ基、n-プロポキシメトキシ基、イソプロポキシメトキシ基、メトキシエトキシ基、エトキシエトキシ基、n-プロポキシエトキシ基、またはイソプロポキシエトキシ基等を挙げることができる。

【0132】

本発明において、「ハロゲンC₁₋₆アルコキシ基」とは、上記「C₁₋₆アルコキシ基」の1または2個の水素原子が、上記「ハロゲン原子」で置換された基を示す。例えば、フルオロメトキシ基、ジフルオロメトキシ基、クロロメトキシ基、ジクロロメトキシ基、1-フルオロエトキシ基、1-クロロエトキシ基、2-フルオロエトキシ基、1,2-ジフルオロプロポキシ基等を挙げることができる。

【0133】

本発明において、「C₁₋₆アルキルスルホニルC₁₋₆アルキル基」とは、上記「C₁₋₆アルキル基」の1個の水素原子が、上記「C₁₋₆アルキルスルホニル基」で置換された基を示す。例えば、メチルスルホニルメチル基、メチルスルホニルエチル基、エチルスルホニルメチル基、n-プロピルスルホニルメチル基、イソプロピルスルホニルメチル基、n-ブチルスルホニルメチル基、sec-ブチルスルホニルメチル基、tert-ブチルスルホニルメチル基、tert-ブチルスルホニルエチル基、n-ペンチルスルホニルメチル基等を挙げることができる。

【0134】

10

20

30

40

50

本発明において、「ジ(C₁ - 6 アルキル)スルファモイル基」とは、下記「スルファモイル基」の2個の水素原子が、同一または異なる2個の上記「C₁ - 6 アルキル基」で置換された基を示す。例えば、ジメチルスルファモイル基、エチル(メチル)スルファモイル基、エチル(イソプロピル)スルファモイル基、ジブチルスルファモイル基、ヘキシル(イソペンチル)スルファモイル基等を挙げることができる。

【0135】

本発明において、「スルファモイル基」とは、アミノ基とスルホニル基の硫黄原子が結合した基を示す。

【0136】

本発明において、「C₁ - 6 アルキレンジオキシ基」とは、上記「C₁ - 6 アルキル基」の2個の水素原子が、各々、オキシ基(-O-)で置換された基を示す。例えば、メチレンジオキシ基(-OCH₂O-)、エチレンジオキシ基[-O(CH₂)₂O-]、トリメチレンジオキシ基[-O(CH₂)₃O-]、メチルエチレンジオキシ基[-OCH(CH₃)CH₂O-または-OCH₂CH(CH₃)O-]等を挙げることができる。

10

【0137】

本発明において、「2 - C₃ - 6 アルケノイルアミノ基」とは、アミノ基の1個の水素原子が、下記「2 - C₃ - 6 アルケノイル基」で置換された基を示す。例えば、プロパ-2-エノイルアミノ基、2-メチルプロパ-2-エノイルアミノ基、3-メチルブタ-2-エノイルアミノ基、[(E)-ペンタ-2-エノイル]アミノ基、[(E)-3-メチルペンタ-2-エノイル]アミノ基等を挙げることができる。

20

【0138】

本発明において、「2 - C₃ - 6 アルケノイル基」とは、下記「1 - C₂ - 5 アルケニル基」とカルボニル基の炭素原子が結合した基を示す。例えば、プロパ-2-エノイル基、(E)-ブタ-2-エノイル基、3-メチルブタ-2-エノイル基、(E)-ヘキサ-2-エノイル基、2-メチルプロパ-2-エノイル基、3-メチル-2-メチレン-ブタノイル基等を挙げることができる。

【0139】

本発明において、「1 - C₂ - 5 アルケニル基」とは、炭素数2から5個の直鎖または分枝鎖のアルケニル基(該アルケニル基の結合手は不飽和炭素原子上に存在する)を示す。例えば、(E)-プロパ-1-エニル基、2-メチルプロパ-1-エニル基、(E)-ペンタ-1-エニル基、イソプロベニル基、1-メチレンブチル基、(Z)-1-エチルプロパ-1-エニル基等を挙げることができる。

30

【0140】

本発明において、「C₁ - 6 アルキル(2 - C₃ - 6 アルケノイル)アミノ基」とは、アミノ基の2個の水素原子が、各々、上記「C₁ - 6 アルキル基」および上記「2 - C₃ - 6 アルケノイル基」で置換された基を示す。例えば、メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ基、エチル(2-メチルプロパ-2-エノイル)アミノ基、3-メチルブタ-2-エノイル(プロピル)アミノ基、イソプロピル-[(E)-ペンタ-2-エノイル]アミノ基等を挙げることができる。

【0141】

本発明において、「(²H₃)メトキシ基」とは、メトキシ基の3つの水素原子が、全て重水素(²H; D)で置換された基を示す。

40

【0142】

本発明において、「ビス[(²H₃)メチル]アミノ基」とは、ジメチルアミノ基の6つの水素原子が、全て重水素(²H; D)で置換された基を示す。

【0143】

本発明において、「環がオキシ基を有する場合」とは、環の構成原子にオキシ基が結合した場合を示す。例えば、ピリジン環がオキシ基を有する場合、1H-ピリジン-2-オン環、4H-ピリジン-3-オン等を示し、ピリダジン環がオキシ基を有する場合、1H-ピリダジン-6-オン環等を示す。

50

【0144】

本発明において、「窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1個の窒素原子を含んでいてもよい6員の単環の芳香族環を示す。例えば、ベンゼン環またはピリジン環を挙げることができる。環Q¹における「窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環」は、好適には、ベンゼン環またはピリジン環であり、より好適には、ベンゼン環である。環Q²における「窒素原子を環内に1個有していてもよい6員の芳香族環」は、好適には、ベンゼン環またはピリジン環であり、より好適にはピリジン環である。

10

【0145】

本発明において、「窒素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5員の芳香族複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1もしくは2個のヘテロ原子(窒素原子または硫黄原子)を含む5員の単環の芳香族環を示す。例えば、チオフェン環、1,2-チアゾール環、1,3-チアゾール環、ピロール環、ピラゾール環、またはイミダゾール環を挙げることができる。環Q¹における「窒素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5員の芳香族複素環」は、好適には、1,3-チアゾール環またはピラゾール環である。

20

【0146】

本発明において、「C₃ - 8シクロアルカン環」とは、3から8員の単環の飽和炭化水素環を示す。例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、またはシクロオクタン環を挙げることができる。環Q¹における「C₃ - 8シクロアルカン環」は、好適には、シクロヘキサン環である。環Q²における「C₃ - 8シクロアルカン環」は、好適には、シクロヘキサン環である。

【0147】

本発明において、「C₄ - 8シクロアルケン環」とは、環内に1個の二重結合を有する4から8員の単環の不飽和炭化水素環を示す。例えば、シクロブテン環、シクロペンテン環、シクロヘキセン環、シクロヘプテン環、シクロオクテン環を挙げることができる。環Q¹における「C₄ - 8シクロアルケン環」は、好適には、シクロヘキセン環である。

30

【0148】

本発明において、「窒素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1個の窒素原子を含む4から8員の単環の飽和環を示す。例えば、アゼチジン環、ピロリジン環、ピペリジン環、アゼパン環、またはアゾカン環を挙げることができる。環Q¹における「窒素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環」は、好適には、ピペリジン環である。

【0149】

本発明において、「窒素原子を環内に1個有する9員の二環性の芳香族複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1個の窒素原子を含む9員の二環性の縮合芳香族環を示す。例えば、インドール環、イソインドール環、インドリジン環等を挙げることができる。環Q¹における「窒素原子を環内に1個有する9員の二環性の芳香族複素環」は、好適には、インドール環である。

40

【0150】

本発明において、「窒素原子を環内に2個有している6員の芳香族複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に2個の窒素原子を含む6員の単環の芳香族環を示す。例えば、ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環を挙げることができる。環Q²における「窒素原子を環内に2個有している6員の芳香族複素環」は、好適には、ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環である。

【0151】

本発明において、「窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択され

50

るヘテロ原子を環内に1から3個有する5員の芳香族複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1から3個のヘテロ原子（窒素原子、酸素原子、または硫黄原子）を含む5員の単環の芳香族環を示す。例えば、ピロール環、フラン環、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、1,2-オキサゾール環、1,3-オキサゾール環、1,2-チアゾール環、1,3-チアゾール環、4H-1,2,4-トリアゾール環、1H-1,2,3-トリアゾール環、1,2,4-オキサジアゾール環、1,3,4-チアジアゾール環等を挙げることができる。環Q²における「窒素原子、酸素原子および硫黄原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する5員の芳香族複素環」は、好適には、イミダゾール環、ピラゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または4H-1,2,4-トリアゾール環である。

10

【0152】

本発明において、「窒素原子および酸素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する9または10員の二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1から3個のヘテロ原子（窒素原子または酸素原子）を含む9または10員の二環性の縮合芳香族環から導かれる環を示し、二環性の環の一部に飽和結合を有していてもよい。例えば、インドール環、ベンゾフラン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、キノリン環、イソキノリン環、1,8-ナフチリジン環、インドリン環等を挙げることができる。環Q²における「窒素原子および酸素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1から3個有する9または10員の二環性の芳香族複素環もしくは部分不飽和複素環」は、好適には、イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環である。

20

【0153】

本発明において、「酸素原子および窒素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5から8員の飽和複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1または2個のヘテロ原子（窒素原子または酸素原子）を含む5から8員の単環の飽和環を示す。例えば、ピロリジン環、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環、アゼパン環、オキサゼパン環、1,4-オキサゼパン環、1,4-ジアゾカン環等を挙げることができる。環Q²における「酸素原子および窒素原子からなる群より独立に選択されるヘテロ原子を環内に1もしくは2個有する5から8員の飽和複素環」は、好適には、ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環である。

30

【0154】

本発明において、「窒素原子または酸素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に1個のヘテロ原子（窒素原子または酸素原子）を含む4から8員の単環の飽和環を示す。例えば、アゼチジン環、オキセタン環、ピロリジン環、テトラヒドロフラン環、ピペリジン環、テトラヒドロピラン環、アゼパン環等を挙げることができる。環Q³における「窒素原子または酸素原子を環内に1個有する4から8員の飽和複素環」は、好適には、アゼチジン環、テトラヒドロピラン環、またはピペリジン環である。

40

【0155】

本発明において、「環内に窒素原子を有する複素環」とは、環の構成原子に炭素原子以外に窒素原子を含む複素環を示す。例えば、ピペリジン環、アゼパン環等を挙げることができる。

【0156】

本発明において、ボロノ基とは、ボラニル基の二つの水素原子が、いずれもヒドロキシ基で置換された基を示す。

【0157】

50

本発明において、ジアルコキシボラニル基とは、ボラニル基の二つの水素原子が、いずれもアルコキシ基（例えば、メトキシ基、エトキシ基等）で置換された基を示す。例えば、ジメトキシボラニル基、ジエトキシボラニル基等を挙げることができる。

【0158】

本発明において、ジオキサボロラニル基とは、上記ジアルコキシボラニル基のホウ素原子と、該ホウ素原子に結合する二つのアルコキシ基が一緒になって形成される環からなる基を示し、例えば、4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基等を挙げることができる。

【0159】

本発明において、メニンとは、多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)の原因因子として同定された腫瘍抑制タンパク質であり、DNAプロセッシング、修飾タンパク質、タンパク質を修飾するクロマチン、および多数の転写因子との相互作用に關与する、遍在的に発現された核タンパク質である(Agarwal, et al.; Horm Metab Res, 2005, 37(6):369-374)。

10

【0160】

本発明において、MLLタンパク質とは、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、またはMLL部分縦列重複タンパク質を示す。

【0161】

本発明において、MLL1とは、MLL(mixed lineage leukemia)ファミリーに属するメチルトランスフェラーゼの一つであるMLL1(別名KMT2A)タンパク質を示す。本発明においては、MLL1遺伝子と記載した場合は、当該タンパク質をコードする遺伝子を示す。

20

【0162】

本発明において、MLL2とは、MLL(mixed lineage leukemia)ファミリーに属するメチルトランスフェラーゼの一つであるMLL2(別名KMT2D)タンパク質を示す。本発明においては、MLL2遺伝子と記載した場合は、当該タンパク質をコードする遺伝子を示す。

【0163】

本発明において、MLL融合タンパク質とは、MLL遺伝子の染色体転座により生ずるキメラ遺伝子が転写・発現して生成するキメラタンパク質を示す。

30

【0164】

本発明において、MLL部分縦列重複(partial tandem duplication; PTD)タンパク質とは、MLL遺伝子の染色体の重複によって生じる異常な遺伝子が、転写・発現して生成する異常なタンパク質を示す。

【0165】

本発明において、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、およびMLL部分縦列重複タンパク質からなる群より選択される1つ以上のタンパク質、およびメニンの相互作用とは、MLL1、MLL2、MLL融合タンパク質、またはMLL部分縦列重複タンパク質が、メニンとの間で形成するタンパク質分子間の相互作用であって、同一系内に2種類以上のMLLタンパク質が存在している場合、各々のMLLタンパク質とメニンとの間で独立に形成されるタンパク質分子間の相互作用が並存していてもよいことを示す。

40

【0166】

本発明において、用語「腫瘍」および「がん」は交換可能に使用される。また、本発明において、腫瘍、悪性腫瘍、がん、悪性新生物、がん腫、肉腫等を総称して、「腫瘍」または「がん」と表現する場合がある。また、用語「腫瘍」および「がん」には、骨髄異型性症候群等、場合によっては前がん段階に区分される病態も含まれる。

【0167】

本明細書では、「治療する」及びその派生語は、疾患、疾病、障害等(以下、「疾患等」という)を発症した患者において、当該疾患等の臨床症状の寛解、緩和または悪化の遅延を意味する。

50

【0168】

本明細書では、「予防する」及びその派生語は、疾患等を発症する可能性があるが未だ発症していない、又は、当該疾患等を治療後に当該疾患等の再発が懸念される哺乳動物において、当該疾患等の臨床症状の発症を阻害、抑止、制御、減速または停止することを意味する。

【0169】

本発明において、「Bcl-2阻害剤」とは、抗アポトーシス作用を有するタンパク質であるBcl-2に結合することで、抗アポトーシス作用を阻害することによりアポトーシスを誘導し、抗がん作用を発揮する薬剤を示す。

本発明において、「Bcl-2阻害剤」は、好適には、ベネトクラクスである。

10

【0170】

本発明において、「ピリミジン代謝拮抗剤」とは、ピリミジン塩基と類似の部分構造を有する薬剤であって、核酸の生合成を阻害して腫瘍細胞の成長と分裂を妨げることにより、抗がん作用を発揮する薬剤を示す。

本発明において、「ピリミジン代謝拮抗剤」は、好適には、シタラビンである。

【0171】

本発明において、「DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤」とは、DNAのメチル基転移を触媒する酵素を阻害することにより、抗がん作用を発揮する薬剤をいう。

本発明において、「DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤」は、好適には、アザシチジンである。

20

【0172】

本発明において、ベネトクラクスは4-(4-{[2-(4-クロロフェニル)-4,4-ジメチルシクロヘキサ-1-エン-1-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)-N-[(3-ニトロ-4-{ [(オキサ-4-イル)メチル]アミノ}フェニル)スルホニル]-2-[(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド(CAS登録番号:1257044-40-8)であり、ヴェンクレクタ(登録商標)若しくはVENCLEXTA(登録商標)、ヴェンクリクスト(登録商標)若しくはVENCLYXTO(登録商標)またはVenetoclaxと表記される場合もある。市販品として容易に入手可能である。

【0173】

本発明において、アザシチジンは4-アミノ-1-D-リボフラノシル-1,3,5-トリアジン-2(1H)-オン(CAS登録番号:320-67-2)であり、5-アザシチジン若しくは5Azaと表記されることもあり、また、ビダーザ(登録商標)若しくはVidaza(登録商標)と表記される場合もある。市販品として容易に入手可能である。

30

【0174】

本発明において、シタラビンは1-D-アラビノフラノシルシトシン(CAS登録番号:147-94-4)であり、Ara-CまたはAraCと表記されることがあり、また、キロサイド(登録商標)またはCYLOCID(登録商標)と表記される場合もある。市販品として容易に入手可能である。

40

【0175】

本発明において、ベネトクラクス、アザシチジン、またはシタラビンは、遊離体、溶媒和物、各種の薬学上許容される塩、各種の薬学上許容される単体を含有する医薬組成物等であってもよい。

【0176】

本発明において、「組み合わせて投与される」とは、ある一定期間において、被投与対象が、両薬剤をその体内に取り込むことを意味する。両薬剤が単一製剤中に含まれた製剤が投与されてもよく、またそれぞれが別々に製剤化され、別々に投与されても良い。別々に製剤化される場合、その投与の時期は特に限定されず、同時に投与されてもよく、時間を置いて異なる時間に、又は、異なる日に、投与されても良い。

50

【 0 1 7 7 】

それぞれ異なる時間又は日に投与される場合、その投与の順番は特に限定されない。通常、それぞれの製剤は、それぞれの投与方法に従って投与されるため、それらの投与は、同一回数となる場合もあり、異なる回数となる場合もある。また、それぞれが別々に製剤化される場合、各製剤の投与方法（投与経路）は同じであってもよく、異なる投与方法（投与経路）で投与されてもよい。また、両薬剤が同時に体内に存在する必要は無く、ある一定期間（例えば一ヶ月間、好ましくは1週間、さらに好ましくは数日間、さらにより好ましくは1日間）の間に体内に取り込まれていればよく、いずれかの投与時にもう一方の有効成分が体内から消失していてもよい。

【 0 1 7 8 】

本発明の化合物における好適な置換基について、以下に説明する。

【 0 1 7 9 】

R^1 は、好適には、水素原子またはメチル基である。 R^1 は、より好適には、水素原子である。

【 0 1 8 0 】

R^2 は、好適には、水素原子またはメチル基である。 R^2 は、より好適には、水素原子である。

【 0 1 8 1 】

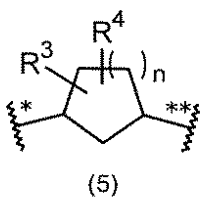
R^3 および R^4 のいずれか一方は、好適には、水素原子、ヒドロキシ基、フッ素原子、メトキシ基、ジメチルカルバモイル基、またはオキサゾール-2-イル基であり、より好適には、水素原子またはヒドロキシ基である。 R^3 および R^4 の他方は、好適には、水素原子、ヒドロキシ基、フッ素原子、またはメトキシ基であり、より好適には、水素原子またはヒドロキシ基である。

【 0 1 8 2 】

式(1)において、下記式(5)で示される部分は、好適には、下記式(5A)または(5B)のいずれかを示す。

【 0 1 8 3 】

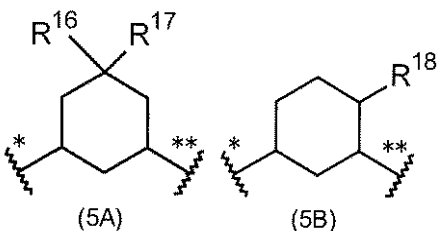
【 化 3 6 】



(5)

【 0 1 8 4 】

【 化 3 7 】



(5A)

(5B)

【 0 1 8 5 】

[式中、 $*$ は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、 $**$ は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、オキサゾール-2-イル基、または C_{1-6} アルコキシ基を示し、 R^{17} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{18} は、 C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

10

20

30

40

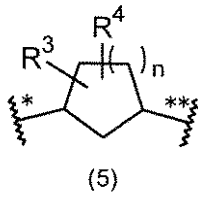
50

【 0 1 8 6 】

式 (1) において、下記式 (5) で示される部分は、より好適には、下記式 (6 A) から (6 D) のいずれかを示し、さらにより好適には、(6 A) または (6 B) を示す。

【 0 1 8 7 】

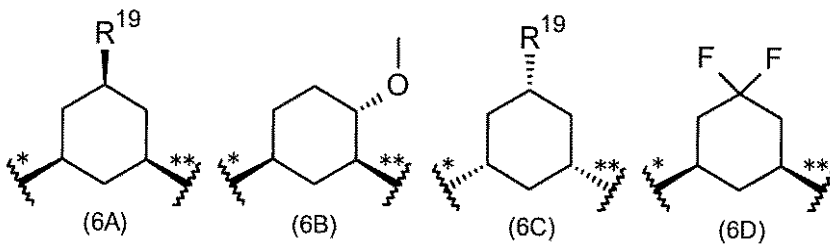
【 化 3 8 】



10

【 0 1 8 8 】

【 化 3 9 】



20

【 0 1 8 9 】

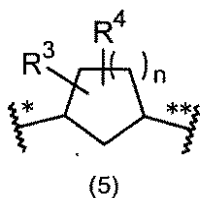
[式中、 $*$ は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、 $**$ は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{19} は、水素原子、ヒドロキシ基、ジメチルカルバモイル基、オキサゾール - 2 - イル基、またはメトキシ基を示す。]

【 0 1 9 0 】

式 (1) において、下記式 (5) で示される部分は、好適には、下記式 (7 A) を示す。

【 0 1 9 1 】

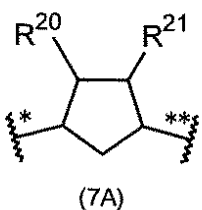
【 化 4 0 】



30

【 0 1 9 2 】

【 化 4 1 】



40

【 0 1 9 3 】

[式中、 $*$ は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、 $**$ は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{20} は、水素原子またはヒドロキシ基を示し、 R^{21} は、水素原子、ヒドロキシ

50

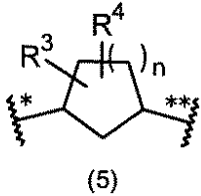
基、または C_{1-6} アルコキシ基を示す。]

【0194】

式(1)において、下記式(5)で示される部分は、より好適には、下記式(8A)から(8F)のいずれかを示し、さらにより好適には(8A)から(8E)のいずれかを示す。

【0195】

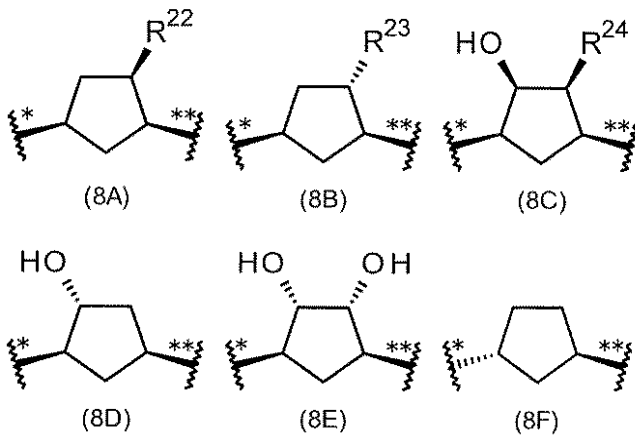
【化42】



10

【0196】

【化43】



20

【0197】

[式中、*は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、**は、 R^5 が結合する窒素原子に結合し、 R^{22} は、水素原子、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、 R^{23} は、ヒドロキシ基またはメトキシ基を示し、 R^{24} は、水素原子またはヒドロキシ基を示す。]

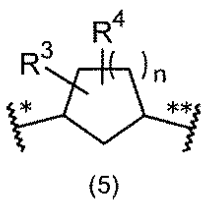
30

【0198】

式(1)において、下記式(5)で示される部分は、最も好適には、下記式(9A)から(9C)のいずれかを示す。下記式(9A)から(9C)においては、(9B)または(9C)が好ましく、(9B)がさらに好ましい。

【0199】

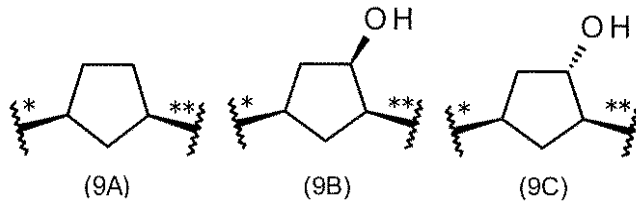
【化44】



40

【0200】

【化 4 5】



【 0 2 0 1】

[式中、* は、 R^2 が結合する窒素原子に結合し、** は、 R^5 が結合する窒素原子に結合する。] 10

【 0 2 0 2】

R^5 は、好適には、水素原子、メチル基、エチル基、または 2 - ヒドロキシエチル基である。 R^5 は、より好適には、メチル基である。

【 0 2 0 3】

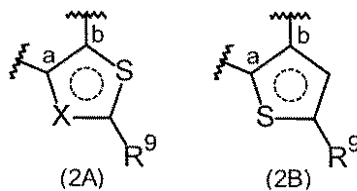
R^6 は、好適には、水素原子、メチル基、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基である。 R^6 は、より好適には、水素原子、塩素原子、メトキシ基、アミノ基、またはメチルアミノ基である。 R^6 は、さらにより好適には、水素原子、塩素原子、メトキシ基、またはメチルアミノ基である。

【 0 2 0 4】

R^7 および R^8 は、好適には、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式 (2 A) または (2 B) を形成する。 20

【 0 2 0 5】

【化 4 6】



【 0 2 0 6】

[式中、点線の円は、環が芳香族であることを示し、a で示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、b で示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示し、X は、CH または窒素原子を示し、 R^9 は、ハロゲン C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、またはオキセタニル基を示す。] 30

【 0 2 0 7】

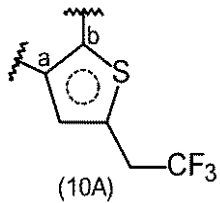
R^9 は、好適には、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、メトキシメチル基、またはオキセタン - 3 - イル基である。 R^9 は、より好適には、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基、シクロプロピル基、またはシクロプロピルメチル基である。 R^9 は、さらにより好適には、2, 2, 2 - トリフルオロエチル基である。 40

【 0 2 0 8】

R^7 および R^8 は、より好適には、 R^7 が結合する炭素原子および R^8 が結合する炭素原子と一緒にあって、下記式 (1 0 A) を形成する。

【 0 2 0 9】

【化 4 7】



【 0 2 1 0】

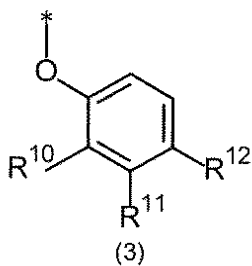
[式中、点線の円は、環が芳香族であることを示し、aで示される炭素原子は、 R^8 が結合する炭素原子を示し、bで示される炭素原子は、 R^7 が結合する炭素原子を示す。]

【 0 2 1 1】

R^7 および R^8 は、好適には、 R^7 は水素原子であり、かつ、 R^8 は下記式(3)を示す。

【 0 2 1 2】

【化 4 8】



【 0 2 1 3】

[式中、*は、結合手を示し、 R^{10} は、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル基、(C_{1-6} アルキル)ピリミジニル基、(C_{1-6} アルキル)フェニル基、または(C_{1-6} アルキル)ピラゾリル基を示し、 R^{11} は、水素原子またはハロゲン原子を示し、 R^{12} は、ハロゲン原子を示す。]

【 0 2 1 4】

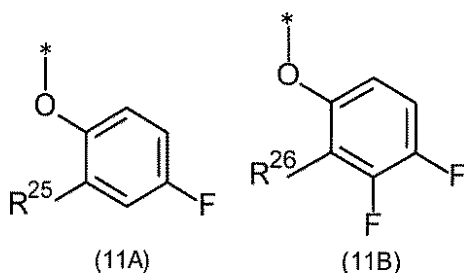
R^{10} は、好適には、ジイソプロピルカルバモイル基、4-イソプロピルピリミジン-5-イル基、2-イソプロピルフェニル基、または1-イソプロピルピラゾール-5-イル基である。 R^{11} は、好適には、水素原子またはフッ素原子である。 R^{12} は、好適には、フッ素原子である。

【 0 2 1 5】

R^7 および R^8 は、より好適には、 R^7 は水素原子であり、かつ、 R^8 は、下記式(11A)または(11B)を示す。

【 0 2 1 6】

【化 4 9】



【 0 2 1 7】

[式中、*は、結合手を示し、 R^{25} は、ジイソプロピルカルバモイル基、4-イソプロ

ピルピリミジン - 5 - イル基、2 - イソプロピルフェニル基、または1 - イソプロピルピラゾール - 5 - イル基を示し、 $R^{2,6}$ はジイソプロピルカルバモイル基を示す。]

【0218】

mは、好適には1である。

【0219】

nは、好適には1である。

【0220】

環 Q^1 は、好適には、下記(i)から(vii)のいずれかである。

(i) 上記A群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記A群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよいピリジン環；

(iii) 1,3 - チアゾール環またはピラゾール環（該1,3 - チアゾール環またはピラゾール環は、上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい）；

(iv) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキサン環；

(v) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキセン環；

(vi) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいピペリジン環；または、

(vii) 上記B群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよいインドール環

【0221】

mが0である場合、環 Q^1 は、より好適には、下記(i)から(iv)のいずれかである。

(i) 上記A群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい1,3 - チアゾール環またはピラゾール環；

(iii) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキサン環；または、

(iv) 上記B群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいインドール環

【0222】

mが0である場合、環 Q^1 は、さらにより好適には、フェニル基、4 - ヒドロキシフェニル基、4 - [3 - (プロパ - 2 - エノイルアミノ)プロピルカルバモイル]フェニル基、4 - [3 - (ビニルスルホニルアミノ)プロピルカルバモイル]フェニル基、3 - フルオロ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ)フェニル基、チアゾール - 5 - イル基、シクロヘキシル基、または2 - シアノ - 1H - インドール - 5 - イル基である。

【0223】

mが1である場合、環 Q^1 は、より好適には、下記(i)から(vii)のいずれかである。

(i) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいピリジン環；

(iii) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいピラゾール環；

(iv) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキサン環；

(v) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキセン環；

(vi) 上記A群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいピペリジン環；または、

(vii) 上記B群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよいインドール環

10

20

30

40

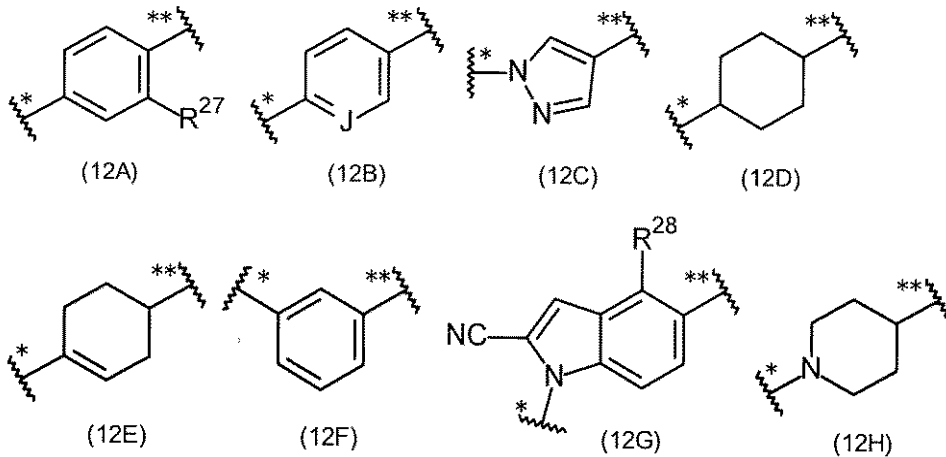
50

【0224】

mが1である場合、環Q¹は、さらにより好適には、下記式(12A)から(12H)を示す。

【0225】

【化50】



10

【0226】

[式中、*は、Zに結合し、**は、R¹が結合する炭素原子に結合し、R²⁷は、水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、またはC₁₋₆アルキル基を示し、Jは、窒素原子またはCR²⁹を示し、R²⁹は、ハロゲン原子を示し、R²⁸は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を示す。]

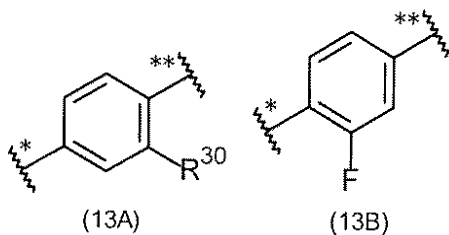
20

【0227】

mが1である場合、環Q¹は、最も好適には、下記式(13A)または(13B)を示す。

【0228】

【化51】



30

【0229】

[式中、*は、Zに結合し、**は、R¹が結合する炭素原子に結合し、R³⁰は、水素原子、フッ素原子、メチル基、またはメトキシ基を示す。]

【0230】

環Q²は、好適には、下記(i)から(vii)のいずれかである。

40

(i) 上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよいベンゼン環；

(ii) 上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよいピリジン環；

；

(iii) ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環（該ピリダジン環、ピラジン環、またはピリミジン環は、上記C群から独立に選択される置換基を1から3個有していてもよい）；

(iv) ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または4H-1,2,4-トリアゾール環（該ピラゾール環、イミダゾール環、1,3-チアゾール環、1,3-オキサゾール環、または4H-1,2,4-トリアゾール環

50

は、上記C群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)；

(v) イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環(該イソキノリン環、インダゾール環、ベンゾイミダゾール環、1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン環、1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン環、フロ[3,2-b]ピリジン環、1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン環、またはインドリン環は、上記D群から独立に選択される置換基を1または2個有していてもよい)；

(vi) ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環(該ピロリジン環、ピペリジン環、モルホリン環、またはアゼパン環は、上記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよい)；または、

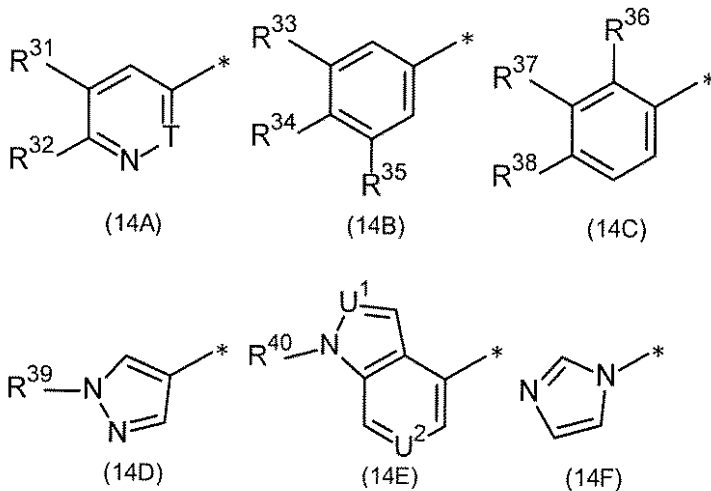
(vii) 上記E群から独立に選択される置換基を1個有していてもよいシクロヘキサン環

【0231】

Wが上記式(4A)を示す場合、環Q²は、より好適には、下記式(14A)から(14F)のいずれかを示す。

【0232】

【化52】



【0233】

[式中、*は、結合手を示し、Tは、CHまたは窒素原子を示し、R³¹は、水素原子、C₁₋₆アルコキシ基、ハロゲンC₁₋₆アルコキシ基、もしくは(2H₃)メトキシ基を示し、R³²は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、シアノ基、ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、ハロゲンC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₁₋₆アルキルスルホニル基、C₁₋₆アルコキシC₁₋₆アルコキシ基、ハロゲンC₁₋₆アルコキシ基、ヒドロキシC₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルキル(2-C₃₋₆アルケノイル)アミノ基、(2H₃)メトキシ基、もしくはビス[(2H₃)メチル]アミノ基を示すか、または、R³¹およびR³²は、R³¹およびR³²が一体となって、エチレンジオキシ基を形成し、R³³およびR³⁵は、各々独立に水素原子、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル(C₁₋₆アルキルスルホニル)アミノ基、(C₁₋₆アルキル)カルバモイル基、ジ(C₁₋₆アルキル)スルファモイル基、2-C₃₋₆アルケノイルアミノ基、またはC₁₋₆アルキルスルホニルC₁₋₆アルキル基を示し、R³⁴は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R³⁶は、ハロゲン原子を示し、R³⁷は、C₁₋₆アルコキシ基を示し、R³⁸は、ハロゲン原子を示し、R³⁹は、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルキルスルホニル基を示し、R⁴⁰は、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₆アルキルスルホニル基を示し、U¹は、CHまたは窒素原子を示し、U²は、CR⁴¹または窒素原子を示し、R⁴¹は、水素原

10

20

30

40

50

子またはハロゲン原子を示す。]

【0234】

R³¹は、好適には、水素原子、メトキシ基、ジフルオロメトキシ基、または(²H₃)メトキシ基である。

R³²は、好適には、水素原子、メチル基、フッ素原子、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、トリフルオロメチル基、メチルアミノ基、メチルスルホニル基、メトキシエトキシ基、ジフルオロメトキシ基、ヒドロキシメチル基、メチル(プロパ-2-エノイル)アミノ基、(²H₃)メトキシ基、またはビス[(²H₃)メチル]アミノ基である。

R³³およびR³⁵は、各々独立に、好適には、水素原子、フッ素原子、メトキシ基、プロパ-2-エノイルアミノ基、メチル(メチルスルホニル)アミノ基、メチルカルバモイル基、ジメチルスルファモイル基、またはメチルスルホニルメチル基である。

R³⁴は、好適には、水素原子またはフッ素原子である。

R³⁶は、好適には、フッ素原子である。

R³⁷は、好適には、メトキシ基である。

R³⁸は、好適には、フッ素原子である。

R³⁹は、好適には、メチル基またはメチルスルホニル基である。

R⁴⁰は、好適には、メチル基またはメチルスルホニル基である。

R⁴¹は、好適には、水素原子またはフッ素原子である。

【0235】

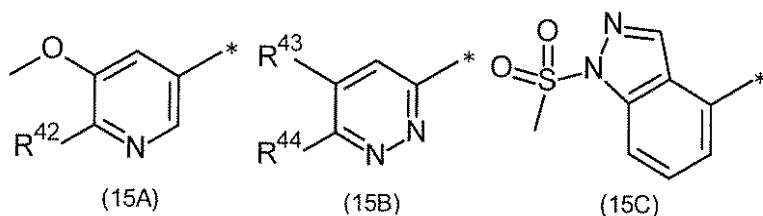
Wが上記式(4A)を示す場合、環Q²は、より好適には、5,6-ジメトキシピラジン-2-イル基、4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル基、4-ピリジル基、2,4-ジフルオロ-3-メトキシ-フェニル基、4,5-ジメトキシ-2-ピリジル基、モルホリノ基、オキサゾール-2-イル基、4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル基、5-オキソピロリジン-2-イル基、2-オキソピロリジン-1-イル基、シクロヘキシル基、2-メトキシチアゾール-5-イル基、フロ[3,2-b]ピリジン-6-イル基、インドリン-1-イル基、3-ヒドロキシ-1-ペリリジル基、アゼパン-1-イル基、4-クロロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-7-イル基、1-メチルピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル基、ベンゾイミダゾール-1-イル基、4-イソキノリル基、1-(ジフルオロメチル)-4-メトキシ-6-オキソ-ピリダジン-3-イル基、または6-オキソ-1H-ピリジン-3-イル基である。

【0236】

Wが上記式(4A)を示す場合、環Q²は、さらにより好適には、下記式(15A)から(15C)のいずれかを示す。

【0237】

【化53】



【0238】

[式中、*は、結合手を示し、R⁴²は、メチル基、塩素原子、メトキシ基、シアノ基、ジメチルアミノ基、またはビス[(²H₃)メチル]アミノ基を示し、R⁴³は、メトキシ基または(²H₃)メトキシ基を示し、R⁴⁴は、塩素原子、メトキシ基、メトキシエトキシ基、ジメチルアミノ基、ジフルオロメトキシ基、または(²H₃)メトキシ基を示す。]

【0239】

10

20

30

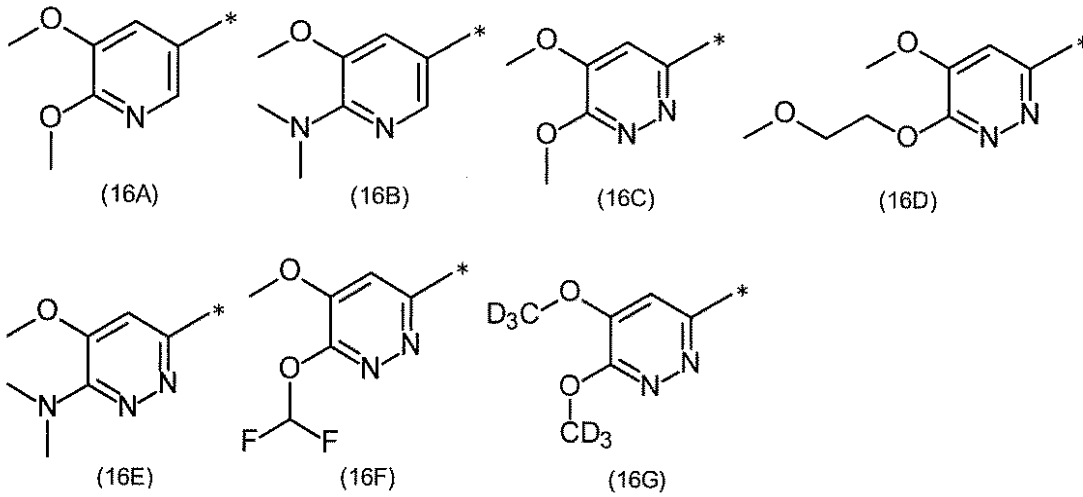
40

50

Wが上記式(4A)を示す場合、環Q²は、最も好適には、下記式(16A)から(16G)のいずれかを示す。

【0240】

【化54】



10

【0241】

[式中、*は結合手を示す。]

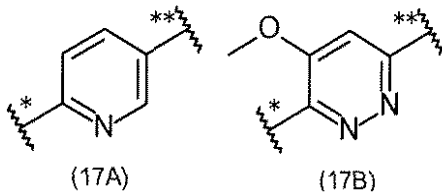
20

【0242】

Wが上記式(4B)を示す場合、環Q²は、より好適には、下記式(17A)または(17B)を示す。

【0243】

【化55】



30

【0244】

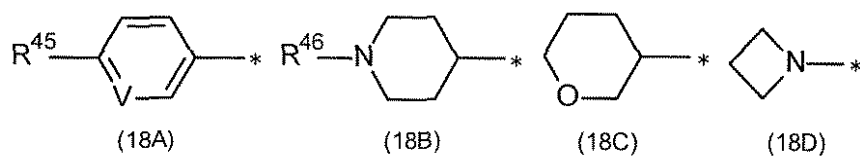
[式中、*は、Yに結合し、**は、Zに結合する。]

【0245】

Wが上記式(4B)を示す場合、環Q³は、好適には、下記式(18A)から(18D)のいずれかを示す。

【0246】

【化56】



40

【0247】

[式中、*は、結合手を示し、R⁴⁵は、水素原子またはハロゲン原子を示し、R⁴⁶は、C₁₋₆アルキルスルホニル基を示し、Vは、窒素原子またはCHを示す。]

【0248】

Wが上記式(4B)を示す場合、環Q³は、より好適には、フェニル基、アゼチジン -

50

1 - イル基、3 - ピリジル基、6 - クロロ - 3 - ピリジル基、テトラヒドロピラン - 3 - イル基、または 1 - メチルスルホニル - 4 - ピペリジル基である。

【0249】

Wが上記式(4B)を示す場合、Yは、好適には、単結合または酸素原子である。

【0250】

Zは、好適には、単結合、-NH-、酸素原子、-SO₂-、-CH₂-、*-CH₂-NH₂(=O)-**、*-CH₂CH₂-O-**、または*-CH₂-NH-* (ここで、*は、環Q²に結合し、**は、環Q¹に結合する。)である。

【0251】

Zは、より好適には、単結合である。

10

【0252】

Wは、好適には、上記式(4A)である。

【0253】

本発明の化合物としては、好適には、下記の化合物またはその薬学上許容される塩(好適には塩酸塩、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩であり、より好適には、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩)から選ばれる1つである:

5 - [4 - ({[(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル

20

、
(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンサルホニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

30

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 - メトキシ - 6 - メチルピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

40

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - クロロ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イ

50

ル)フェニル]メチル}アミノ)-2- {メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({ [4-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2- {メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({ [4-(5,6-ジメトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2- { [2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({ [4-(6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2- {メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

2-[(4- { [(1S,2R,4R)-4-({ [4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル] (メチル)アミノ}ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド、

(1R,2S,4R)-2- { [2-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ)-4-({ [4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)シクロペンタン-1-オール、

(1R,3S)-N³- { [4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}-N¹-メチル-N¹- [6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン、

(1R,2S,4R)-4- [({4-[6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリダジン-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]-2- {メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

6-[4-({ [(1R,3R,4S)-3-ヒドロキシ-4- {メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}メチル)フェニル]-4-メトキシピリダジン-3-カルボニトリル、

(1S,2S,4R)-4-({ [4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2- {メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4- [({4-[5-メトキシ-6-(2-メトキシエトキシ)ピリダジン-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]-2- { [2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4-({ [4-(4,5-ジメトキシピリジン-2-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2- { [2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4- [({4-[6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル]フェニル}メチル)アミノ]-2- { [2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール、

(1R,2S,4R)-4- [({4-[6-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシピ

10

20

30

40

50

リダジン - 3 - イル } フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(² H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (6 - { ビス [(² H₃) メチル] アミノ } - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - { [(4 - { 5 , 6 - ビス [(² H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル } フェニル) メチル] アミノ } - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【 0 2 5 4 】

本発明の化合物としては、より好適には、下記の化合物またはその薬学上許容される塩 (好適には塩酸塩、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩であり、より好適には、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩) から選ばれる 1 つである :

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール、

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【 0 2 5 5 】

本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶は、メニン - M L L 阻害作用、溶解性、細胞膜透過性、経口吸収性、血中濃度、代謝安定性、組織移行性、バイオアベイラビリティ (bioavailability)、in vitro 活性、in vivo 活性、薬効発現の早さ、薬効の持続性、物理的安定性、薬物相互作用、毒性等の点で優れた性質を有し、医薬として有用である。

【 0 2 5 6 】

本発明の一つの態様は、一般式 (1) で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶を有効成分とする、M L L タンパク質およびメニンとの相互作用を阻害することにより治療および / または予防され得る疾患の治療および / または予防のための医薬組成物に関する。

【 0 2 5 7 】

本発明の別の態様は、一般式 (1) で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶を投与することを特徴とする、糖尿病の治療および / または予防方法に関する。

【 0 2 5 8 】

本発明の別の態様は、一般式 (1) で表される化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶を投与することを特徴とする、がんの治療方法に関する。

【 0 2 5 9 】

治療の対象となる疾患としては、メニンおよび M L L タンパク質の相互作用に依存する疾患であれば特に限定されないが、例えば、がんまたは糖尿病 (好適には、がん) を挙げることができる。

10

20

30

40

50

【0260】

治療の対象となるがんの種類は、本発明の化合物に対して感受性が確認されるがんであれば特に限定されないが、血液がん、脳腫瘍（例えば、小児グリオーマ等）、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん（例えば、肝細胞がん等）、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、骨肉腫、軟部肉腫、カボジ肉腫、筋肉腫、膀胱がん、または睾丸がんを挙げることができる。好適には、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマである。より好適には、血液がんである。

【0261】

血液がんとしては、混合型白血病（mixed lineage leukemia, MLL）、MLL関連白血病（MLL-related leukemia）、MLL白血病（MLL-associated leukemia）、MLL陽性白血病（MLL-positive leukemia）、MLL誘発性白血病（MLL-induced leukemia）、再構成型混合型白血病（rearranged mixed lineage leukemia、MLL-r）、MLL再構成を伴う白血病（leukemia associated with a MLL rearrangement or a rearrangement of the MLL gene、MLL-rearranged leukemias）、MLL増幅性白血病（MLL-amplified leukemias）、MLL部分縦列重複型白血病（MLL-PTD（partial tandem duplication）leukemias）、HOXやMEIS1遺伝子の恒常発現を伴う他の白血病・血液がん、急性白血病（acute leukemia）、慢性白血病（chronic leukemia）、インドレント白血病（indolent leukemia）、リンパ芽球性白血病（lymphoblastic leukemia）、リンパ性白血病（lymphocytic leukemia）、骨髄性白血病（myeloid leukemia）、骨髄性白血病（myelogenous leukemia）、小児白血病（childhood leukemia）、急性リンパ性白血病（acute lymphoblastic leukemia、acutelymphocytic leukemia、ALL）、急性骨髄性白血病（acute myeloid leukemia、AML）、急性顆粒球性白血病（acute granulocytic leukemia）、急性非リンパ性白血病（acute nonlymphocytic leukemia）、慢性リンパ性白血病（chronic lymphocytic leukemia、CLL）、慢性骨髄性白血病（chronic myelogenous leukemia、CML）、治療関連白血病（therapy related leukemia）、骨髄異形成症候群（myelodysplastic syndrome、MDS）、骨髄増殖性疾患（myeloproliferative disease、MPD）、骨髄増殖性腫瘍（myeloproliferative neoplasia、MPN）、多発性骨髄腫（multiple myeloma）、脊髄形成異常（myelodysplasia）、形質細胞腫瘍（plasma cell neoplasm）、皮膚T細胞リンパ腫（cutaneous T-cell lymphoma）、リンパ系腫瘍（lymphoid neoplasm）、エイズ関連リンパ腫（AIDS-related lymphoma）、菌状息肉症（mycosis fungoides、granuloma fungoides）、アリベール・バザン症候群（Alibert-Bazin syndrome）、セザリー症候群（Sezary Syndrome）、毛髪様細胞白血病（hairy cell leukemia、HCL）、T細胞性前リンパ球性白血病（T-cell prolymphocytic leukemia、T-PLL）、大顆粒リンパ球白血病（large granular lymphocytic leukemia）、髄膜白血病（meningeal leukemia）、ホジキンリンパ腫（Hodgkin's lymphoma）、非ホジキンリンパ腫（n

10

20

30

40

50

on Hodgkin's lymphoma (malignant lymphoma)、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症 (Waldenström's macroglobulinemia) 等を挙げることができる。さらにより好適には、急性骨髄性白血病 (AML) または急性リンパ性白血病 (ALL) を挙げることができる。

【0262】

p53は、がん化を抑制する重要な因子の一つであり、ヒトのがんの約半数にp53遺伝子の欠失または変異が観察されている。p53の変異では、がんを促進することがあり(機能獲得型突然変異)、p53の機能獲得型突然変異(gain of function p53 mutants)を発現しているがん細胞株に、メニン-MLL阻害作用を有する化合物を作用させることにより、細胞増殖が阻害されることが知られている(Zhu et al., Nature, 2015, 525, 206-211.)。本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、メニン-MLL阻害作用を有していることから、p53の機能獲得型突然変異を発現しているがんの治療および/または予防に有効である。p53の機能獲得型突然変異を発現しているがんとしては、例えば、血液がん、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、胃がん、虫垂がん、大腸がん、肛門がん、胆嚢がん、胆管がん、膵臓がん、消化管間質腫瘍、肺がん、肝臓がん、中皮腫、甲状腺がん、腎臓がん、前立腺がん、神経内分泌腫瘍、黒色腫、乳がん、子宮体がん、子宮頸がん、卵巣がん、骨肉腫、軟部肉腫、カポジ肉腫、筋肉腫、膀胱がん、または睾丸がんを挙げることができる。

10

【0263】

メニンおよびMLL融合タンパク質の相互作用は、下流に存在するいくつかのがん遺伝子(例えば、白血病関連遺伝子であるHOX遺伝子、MEIS1遺伝子、MYC遺伝子等)の発現に必須であることが知られている(Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589-602.)。本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は、メニン-MLL阻害作用を有していることから、HOX遺伝子、MEIS1遺伝子、MYC遺伝子等の発現特性を示す白血病に有効である。

20

【0264】

本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶は、メニン-MLL阻害作用を有していることから、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に依存する疾患に対して用いることが好ましい。メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に依存する疾患としては、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、小児グリオーマ、または糖尿病を挙げることができる(例えば、下記文献を参照:血液がん(A1, A2, A3, A4)、骨髄異型性症候群(A1, A3)、前立腺がん(B)、乳がん(C1, C2, C3)、肝細胞がん(D)、小児グリオーマ(E)、糖尿病(F1, F2, F3))。

30

A1, Yokoyama et al., Cell, 2005, 123, 207-218.

A2, Borkin et al., Cancer Cell, 2015, 27, 589-602.

A3, Cierpicki and Grembecka. Future Med Chem. 2014, 447-462.

A4, Kuehn MW et al., Cancer Discovery, 2016, 1166-1181.

40

B, Malik et al., Nat. Med., 2015, 21, 344-352.

C1, Dreijerink et al., Cancer Res., 2006, 66, 4929-4935.

C2, Imachi et al., Breast Cancer Res. Treat., 2010, 122, 395-407.

C3, Zhu et al., Nature, 2015, 525, 206-211.

D, Xu et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2013, 110, 17480-17485.

E, Fumato et al., Science, 2014, 346, 1529-15

50

33.

F1, Wu et al., Curr. Mol. Med., 2008, 8(8), 805-815.

F2, Chamberlain et al., J. Clin. Invest., 2014, 124, 4093-4101.

F3, Yang et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 2010, 107, 20358-20363.

【0265】

本発明の別の態様は、Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶が、組み合わせて投与されることを特徴とする、医薬組成物に関する。

10

【0266】

本発明の別の態様は、Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶が、組み合わせて投与されることを特徴とする、がんの治療方法に関する。

【0267】

本発明の別の態様は、Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と組み合わせて投与されることを特徴とする、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶に関する。

20

【0268】

Bcl-2阻害剤、DNAメチルトランスフェラーゼ阻害剤およびピリミジン代謝拮抗剤からなる群より選択される1つの薬剤と、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶は、それぞれ異なる製剤の有効成分として含有されていても、単一製剤中に含有されていてもよい。それぞれ異なる製剤の有効成分として含有されている場合、同時に、又は、異なる時間に投与されてもよい。

【0269】

本発明の別の態様は、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶を含有することを特徴とする、白血病細胞を分化誘導するための組成物に関する。

30

【0270】

本発明の別の態様は、本発明の化合物もしくはその薬学上許容される塩または本発明の結晶を投与することを特徴とする白血病細胞の分化誘導のための方法に関する。

【0271】

本発明の化合物において、置換基の種類および組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体、または、本発明の化合物が不斉炭素原子を有する場合には、d体、l体等の光学異性体（例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマー）が存在し得る。本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体およびいずれの比率のこれら異性体の混合物をも包含するものである。

40

【0272】

本発明において、薬学上許容される塩は、薬学上許容される酸付加塩および薬学上許容される塩基付加塩の両方を含む。

【0273】

本発明の化合物が、アミノ基等の塩基性基を有する場合、一般的に薬学上許容される酸付加塩を形成することができる。そのような酸付加塩としては、例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等のハロゲン化水素酸塩；硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩等の低級アルカンスルホン酸塩；ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のアリールスルホン酸塩；酢酸塩、りんご酸塩、フマル酸塩、コハク酸

50

塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸、粘液酸、アジピン酸塩等の有機酸塩；またはオルニチン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩等のアミノ酸塩を挙げることができ、ハロゲン化水素酸塩、アリアルスルホン酸塩、および有機酸塩が好ましい。本発明の化合物における好適な酸付加塩は、塩酸塩、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩であり、より好適には、コハク酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、粘液酸塩、またはアジピン酸塩である。

【0274】

本発明の化合物における酸付加塩は、本発明の化合物に付加する酸が、本発明の化合物と任意の割合で組み合わせられて形成され得る酸付加塩を包含する。例えば、塩酸塩は、1塩酸塩、2塩酸塩、3塩酸塩等の形成され得る塩を包含し、フマル酸塩は、1フマル酸塩、1/2フマル酸塩等の形成され得る塩を包含し、コハク酸塩は、1コハク酸塩、2/3コハク酸塩、1/3コハク酸塩等の形成され得る塩を包含する。

10

【0275】

本発明の化合物が、カルボキシ基等の酸性基を有する場合、一般的に薬学上許容される塩基付加塩を形成することができる。そのような塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩等の無機塩；またはジベンジルアミン塩、モルホリン塩、フェニルグリシナルキルエステル塩、エチレンジアミン塩、N-メチルグルカミン塩、ジエチルアミン塩、トリエチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N,N'-ジベンジリエチレンジアミン塩、ジエタノールアミン塩、N-ベンジル-N-(2-フェニルエトキシ)アミン塩、ピペラジン塩、テトラメチルアンモニウム塩、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の有機アミン塩等を挙げることができる。

20

【0276】

本発明の化合物は、無溶媒和物もしくは溶媒和物として存在することもある。溶媒和物としては、薬学上許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、エタノール和物等が好ましい。また、一般式(1)で表される化合物中に窒素原子が存在する場合にはN-オキシド体となってもよく、これら溶媒和物およびN-オキシド体も本発明の範囲に含まれる。また、本発明の化合物は、このような化合物を構成する原子の1個以上に、非天然割合の同位元素を含有し得る。同位元素としては、例えば、重水素(^2H ; D)、トリチウム(^3H ; T)、ヨウ素-125(^{125}I)または炭素-14(^{14}C)などが挙げられる。また、本発明の化合物は、例えば、トリチウム(^3H)、ヨウ素-125(^{125}I)、または炭素-14(^{14}C)などの放射性同位体で放射標識され得る。放射性標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬(例えば、アッセイ試薬)、および診断剤(例えば、インビボ画像診断剤)として有用である。全ての割合の放射性または非放射性の同位元素を含有する本発明の化合物は、本発明の範囲に包含される。

30

【0277】

低分子化合物において、化合物を構成する水素原子の1個以上に、重水素原子(^2H ; D)を含有することにより、医薬として有用なプロファイル(例えば、薬効、安全性等)を示しうることが知られている(Sanderson, Nature, 2009, DOI: 10.1038/458269a, Maltais et al, J. Med. Chem., 2009, 52, 7993-8001.)。本発明の化合物においても、化合物を構成する水素原子の1個以上に、重水素原子を導入することにより上記と同様の効果が期待される。

40

【0278】

本発明において、結晶とは、その内部構造が三次元的に構成原子や分子の規則正しい繰り返しで構成される固体をいい、そのような規則正しい内部構造を持たない無定形の固体または非晶質体とは区別される。本発明の化合物またはその塩が結晶状態であることは、

50

粉末X線結晶分析などを用いることによって確認することができる。一般に粉末X線回折において、測定装置、試料および試料調製の差に起因してピーク値に内在する変動があり、回折角度(2 θ)は ± 0.2 (度)程度の範囲内で変動し得るものであることから、本発明における回折角度の値は ± 0.2 程度の範囲内の数値も含むものとして理解される。したがって、粉末X線回折における回折角度(2 θ)が完全に一致する結晶だけでなく、回折角度が ± 0.2 の範囲内で一致する結晶も本発明の範囲に包含される。なお、本明細書において、回折角度(2 θ)の単位は、度(「°」とも表記される)であり、回折角度(2 θ)の数値の記載において単位を省略する場合がある。

【0279】

本発明において、結晶には、一般式(1)で表される化合物の結晶、一般式(1)で表される化合物の水和物結晶、一般式(1)で表される化合物の溶媒和物結晶、一般式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩の結晶、一般式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩の水和物結晶、及び一般式(1)で表される化合物の薬学上許容される塩の溶媒和物結晶が包含される。本発明の水和物結晶は、例えば、0.1、0.2、0.3、0.4、0.5、0.6、0.7、0.8、0.9、1.0、1.1、1.2、1.3、1.4、1.5、1.6、1.7、1.8、1.9、2.0、2.1、2.2、2.3、2.4、2.5、2.6、2.7、2.8、2.9、3.0、3.1、3.2、3.3、3.4、3.5、3.6、3.7、3.8、3.9、4.0、4.1、4.2、4.3、4.4、4.5、4.6、4.7、4.8、4.9または5.0水和物の形をとることができ、湿度により水和水の増減が生じることがある。

10

20

【0280】

本発明の結晶(以下、それぞれ「本発明実施例131の結晶」、「本発明実施例132の結晶」、「本発明実施例133の結晶」、「本発明実施例134の結晶」、「本発明実施例135の結晶」、「本発明実施例136の結晶」、「本発明実施例137の結晶」、「本発明実施例138の結晶」、「本発明実施例139の結晶」ということがある)は医薬の製造に用いられる原薬の結晶として安定的に供給することが可能で、吸湿性または安定性に優れるものである。これらの結晶形の相違は、特に、粉末X線回折によって区別される。

【0281】

本発明実施例131の結晶は、銅のK α 線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度(2 θ) 4.66 ± 0.2 、 7.02 ± 0.2 、 14.10 ± 0.2 、 16.68 ± 0.2 、 17.46 ± 0.2 、 18.68 ± 0.2 、 21.34 ± 0.2 、 24.52 ± 0.2 、 25.54 ± 0.2 、 28.22 ± 0.2 にピークを有するものである。

30

本発明実施例131の結晶は、好ましくは、1コハク酸塩である。

本発明実施例131の結晶は、好ましくは、無水物である。

【0282】

本発明実施例132の結晶は、銅のK α 線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度(2 θ) 10.92 ± 0.2 、 11.70 ± 0.2 、 12.40 ± 0.2 、 15.00 ± 0.2 、 17.38 ± 0.2 、 18.16 ± 0.2 、 22.18 ± 0.2 、 22.62 ± 0.2 、 23.86 ± 0.2 、 24.20 ± 0.2 にピークを有するものである。

40

本発明実施例132の結晶は、好ましくは、1ベンゼンスルホン酸塩である。

本発明実施例132の結晶は、好ましくは、3水和物である。

【0283】

本発明実施例133の結晶は、銅のK α 線($\lambda = 1.54$ オングストローム)の照射で得られる粉末X線回折図において、回折角度(2 θ) 4.64 ± 0.2 、 7.02 ± 0.2 、 7.46 ± 0.2 、 11.14 ± 0.2 、 14.04 ± 0.2 、 16.76 ± 0.2 、 18.54 ± 0.2 、 19.76 ± 0.2 、 21.26 ± 0.2 、 22.62 ± 0.2 にピークを有するものである。

50

本発明実施例 133 の結晶は、好ましくは、1 マレイン酸塩である。

本発明実施例 133 の結晶は、好ましくは、無水物である。

【0284】

本発明実施例 134 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度 (2θ) 4.80 ± 0.2 、 7.94 ± 0.2 、 9.66 ± 0.2 、 11.56 ± 0.2 、 14.56 ± 0.2 、 17.62 ± 0.2 、 18.14 ± 0.2 、 20.46 ± 0.2 、 21.36 ± 0.2 、 24.46 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 134 の結晶は、好ましくは、1 フマル酸塩である。

本発明実施例 134 の結晶は、好ましくは、4 水和物である。

10

【0285】

本発明実施例 135 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度 (2θ) 7.14 ± 0.2 、 8.76 ± 0.2 、 12.26 ± 0.2 、 14.30 ± 0.2 、 17.52 ± 0.2 、 23.40 ± 0.2 、 24.40 ± 0.2 、 24.86 ± 0.2 、 25.34 ± 0.2 および 25.90 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 135 の結晶は、好ましくは、3 水和物である。

【0286】

本発明実施例 136 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度に (2θ) 8.06 ± 0.2 、 12.22 ± 0.2 、 12.52 ± 0.2 、 15.14 ± 0.2 、 17.54 ± 0.2 、 18.56 ± 0.2 、 20.08 ± 0.2 、 23.48 ± 0.2 、 24.28 ± 0.2 および 25.00 ± 0.2 にピークを有するものである。

20

本発明実施例 136 の結晶は、好ましくは、1 フマル酸塩である。

本発明実施例 136 の結晶は、好ましくは、2 水和物である。

【0287】

本発明実施例 137 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度に (2θ) 6.56 ± 0.2 、 9.44 ± 0.2 、 9.94 ± 0.2 、 13.20 ± 0.2 、 18.22 ± 0.2 、 18.86 ± 0.2 、 19.60 ± 0.2 、 22.68 ± 0.2 、 25.10 ± 0.2 および 28.70 ± 0.2 にピークを有するものである。

30

本発明実施例 137 の結晶は、好ましくは、1 粘液酸塩である。

本発明実施例 137 の結晶は、好ましくは、3 水和物である。

【0288】

本発明実施例 138 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度に (2θ) 5.88 ± 0.2 、 6.20 ± 0.2 、 9.18 ± 0.2 、 10.34 ± 0.2 、 12.50 ± 0.2 、 13.70 ± 0.2 、 15.66 ± 0.2 、 17.82 ± 0.2 、 18.48 ± 0.2 および 22.16 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 138 の結晶は、好ましくは、1 アジピン酸塩である。

40

本発明実施例 138 の結晶は、好ましくは、3 水和物である。

【0289】

本発明実施例 139 の結晶は、銅の K 線 ($\lambda = 1.54$ オングストローム) の照射で得られる粉末 X 線回折図において、回折角度に (2θ) 4.60 ± 0.2 、 6.60 ± 0.2 、 7.74 ± 0.2 、 8.02 ± 0.2 、 9.26 ± 0.2 、 11.16 ± 0.2 、 12.00 ± 0.2 、 12.44 ± 0.2 、 13.22 ± 0.2 および 19.66 ± 0.2 にピークを有するものである。

本発明実施例 139 の結晶は、好ましくは、1 コハク酸塩である。

本発明実施例 139 の結晶は、好ましくは、2.5 水和物である。

【0290】

50

生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により本発明の医薬組成物の有効成分である一般式(1)で表される化合物に変換される化合物、すなわち、酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして一般式(1)で表される化合物に変化する化合物又は胃酸等により加水分解等を起こして一般式(1)で表される化合物に変化する化合物は、「医薬的に許容されるプロドラッグ化合物」として本発明に包含される。

【0291】

上記プロドラッグとしては、一般式(1)で表される化合物にアミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物(例えば、そのアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピパロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である)等を挙げることができ、一般式(1)で表される化合物にヒドロキシ基が存在する場合には、そのヒドロキシ基がアシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物(例えば、そのヒドロキシ基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピパロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である。)等が挙げられる。また、一般式(1)で表される化合物にカルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物(例えば、そのカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピパロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、又はメチルアミド化された化合物等である。)等が挙げられる。

10

20

【0292】

本発明におけるプロドラッグは公知の方法によって一般式(1)で表される化合物から製造することができる。また、本発明におけるプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁~198頁に記載されているような、生理的条件下で一般式(1)で表される化合物に変化するものも含まれる。

【0293】

[製造法]

【0294】

次に、一般式(1)で表される化合物の代表的な製造法について説明する。本発明の化合物は種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造法は一例であり、本発明はこれらに限定して解釈されるべきではない。

30

【0295】

一般式(1)で表される化合物、その薬学上許容される塩およびそれらの製造中間体は、それらの基本骨格または置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、第2版、VCH Publishers Inc.、1999年等に記載された方法がある。

40

【0296】

その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料または中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、または、当該官能基に容易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。

【0297】

このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基、カルボニル基、およびカルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、P. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」、第5版、Wiley、2014年に記載の保護基がある。

【0298】

50

保護基、または当該官能基に容易に転化可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

【0299】

このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、または所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

【0300】

また、化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料または中間体の段階で特定の基を導入し、あるいは得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等、当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

10

【0301】

一般式(1)で表される化合物は、例えば下記AからE法によって製造することができる。A法からE法で用いる製造中間体は、例えば下記FからY法によって製造することができる。

【0302】

下記AからY法の各工程の反応において反応基質となる化合物が、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、または環状化合物上のヘテロ原子等の、目的の反応を阻害する官能基または部分構造を有する場合、必要に応じて適宜、それらへの保護基の導入および導入した保護基の除去を行ってもよい。そのような保護基は、通常用いられる保護基であれば特に限定はなく、例えば、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第5版、2014年)」に記載された保護基であり得る。それらの保護基の導入および除去のための反応は、上記文献に記載された常法にしたがって行うことができる。

20

【0303】

下記AからY法の各化合物は、化合物に存する官能基の種類によっては、原料または中間体の段階で、所望の官能基に容易に転化可能な基に置き換えることができる。当該所望の官能基への転化は、適切な段階で、公知の方法にしたがって行うことができる。公知の方法としては、例えば、前記の「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、「Comprehensive Organic Transformations」等に記載された方法がある。

30

【0304】

下記AからY法の各化合物は、無溶媒和物、その塩または水和物等の各種の溶媒和物として単離され精製される。塩は通常の方法により製造できる。塩としては、例えば、塩酸塩もしくは硫酸塩等、または有機アミン塩、ナトリウム塩もしくはカリウム塩等が挙げられる。

【0305】

下記AからY法の各工程の反応において使用される溶媒は、反応を阻害せず、出発原料を一部溶解するものであれば特に限定はなく、例えば、下記溶媒群より選択される。溶媒群は、n-ヘキサン、n-ペンタン、石油エーテル、シクロヘキサンのような脂肪族炭化水素類；ベンゼン、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類；ジクロロメタン（塩化メチレン）、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロエタン、クロロベンゼン、ジクロロベンゼンのようなハロゲン化炭化水素類；ジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル、テトラヒドロフラン（THF）、ジオキサン、ジメトキシエタン、ジエチレングリコールジメチルエーテルのようなエーテル類；アセトン、メチルエチルケトン、メチルイソブチルケトン、シクロヘキサノンのようなケトン類；酢酸エチル、酢酸プロピル、酢酸ブチルのようなエステル類；アセトニトリル、プロピオニトリル、ブチロニトリル、イソブチロニトリルのようなニトリル類；酢酸、プロピオン酸のようなカルボン酸類；メタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、2-メチル-1-プロパノール、2-メチル-2-プロパノールのようなアルコール類；ホルムアミド、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF）、N,N-ジメチルアセトアミ

40

50

ド、N - メチル - 2 - ピロリドン、ヘキサメチルホスホロトリアミドのようなアミド類；ジメチルスルホキシド（DMSO）、テトラヒドロチオフェン1,1 - ジオキシドのようなスルホキシド類；水；および、それらの混合物からなる。

【0306】

下記AからY法の各工程の反応において使用される酸は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記酸群より選択される。酸群は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硫酸、硝酸のような無機酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、ペンタフルオロプロピオン酸のような有機酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、p - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸のような有機スルホン酸、および、三臭化ホウ素、臭化インジウム（III）、三フッ化ホウ素、塩化アルミニウム（III）、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルのようなルイス酸からなる。

10

【0307】

下記AからY法の各工程の反応において使用される塩基は、反応を阻害しないものであれば特に限定はなく、下記塩基群より選択される。塩基群は、炭酸リチウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムのようなアルカリ金属炭酸塩；炭酸水素リチウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸水素塩；水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのようなアルカリ金属水酸化物；水酸化カルシウム、水酸化バリウムのようなアルカリ土類金属水酸化物；水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウムのようなアルカリ金属水素化物；リチウムアミド、ナトリウムアミド、カリウムアミドのようなアルカリ金属アミド；リチウムメトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert - ブトキシド、カリウムtert - ブトキシドのようなアルカリ金属アルコキシド；リチウムジイソプロピルアミドのようなリチウムアルキルアミド；リチウムビストリメチルシリルアミド、ナトリウムビストリメチルシリルアミドのようなシリルアミド；n - ブチルリチウム、sec - ブチルリチウム、tert - ブチルリチウムのようなアルキルリチウム；メチルマグネシウムクロリド（塩化メチルマグネシウム）、メチルマグネシウムブロミド（臭化メチルマグネシウム）、メチルマグネシウムヨージド（ヨウ化メチルマグネシウム）、エチルマグネシウムクロリド（塩化エチルマグネシウム）、エチルマグネシウムブロミド（臭化エチルマグネシウム）、イソプロピルマグネシウムクロリド（塩化イソプロピルマグネシウム）、イソプロピルマグネシウムブロミド（臭化イソプロピルマグネシウム）、イソブチルマグネシウムクロリド（塩化イソブチルマグネシウム）のようなハロゲン化アルキルマグネシウム；および、トリエチルアミン（TEA）、トリブチルアミン、N,N - ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA）、1 - メチルピペリジン、4 - メチルモルホリン、4 - エチルモルホリン、ピリジン、ピコリン、4 - ジメチルアミノピリジン、4 - ピロリジノピリジン、2,6 - ジ - tert - ブチル - 4 - メチルピリジン、キノリン、N,N - ジメチルアニリン、N,N - ジエチルアニリン、1,5 - ジアザビシクロ[4,3,0] - 5 - ノネン（DBN）、1,4 - ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン（DABCO）、1,8 - ジアザビシクロ[5,4,0] - 7 - ウンデセン（DBU）、イミダゾールのような有機アミンからなる。

20

30

【0308】

下記AからY法の各工程の反応において、反応温度は、溶媒、出発原料、試薬等により異なり、反応時間は、溶媒、出発原料、試薬、反応温度等により異なる。

下記AからY法の各工程の反応において、反応終了後、各工程の目的化合物は、常法にしたがって反応混合物から単離される。目的化合物は、例えば、(i) 必要に応じて触媒等の不溶物を濾去し、(ii) 反応混合物に水および水と混和しない溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、酢酸エチル等）を加えて目的化合物を抽出し、(iii) 有機層を水洗して、無水硫酸マグネシウム等の乾燥剤を用いて乾燥させ、(iv) 溶媒を留去することによって得られる。得られた目的化合物は、必要に応じ、常法、例えば、再結晶、再沈澱、蒸留、または、シリカゲルもしくはアルミナなどを用いたカラムクロマトグラフィー（順相および逆相を含む）等により、更に精製することができる。得られた

40

50

目的化合物は、元素分析、NMR、質量分析 (mass spectroscopy)、IR分析等の標準的な分析技術によって同定され、その組成または純度を分析することができる。また、各工程の目的化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

【0309】

下記AからY法の各工程において、(R) - (+) - もしくは (S) - (-) - 1 - フェネチルアミンのような光学活性アミン、または (+) - もしくは (-) - 10 - カンファースルホン酸のような光学活性カルボン酸等を用いた分別再結晶、または、光学活性カラムを用いた分離により、光学異性体を分離、精製することができる。

【0310】

一般式(1)で表される化合物の重水素 (^2H ; D) 置換体は、例えば、下記AからY法の適切な段階において、当業者によって通常用いられる方法を使用することにより製造が可能である。当業者によって通常用いられる方法としては、例えば、Nature, 2007, 446, 526 - 529., Angew. Chem. Int. Ed., 2007, 46, 7744 - 7765., J. Med. Chem., 2009, 52, 7993 - 8001., 等に記載された方法を挙げることができる。

10

【0311】

本発明の化合物の製造に用いられるAからY法で使用する原料や試薬は、公知化合物であるか、または公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造することができる。出発原料となる公知化合物は商業的供給者から購入することもできる。

20

【0312】

記載中に用いられる略号

Boc: tert - ブトキシカルボニル

Cbz: ベンジルオキシカルボニル

All oc: アリルオキシカルボニル

Ns: 2 - ニトロベンゼンスルホニル (ノシル)

MOM: メトキシメチル

TMS: トリメチルシリル

OTf: トリフルオロメチルスルホニルオキシ

30

Tr: トリフェニルメチル

PMB: p - メトキシベンジル

BOP: (ベンゾトリアゾロ - 1 - イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウム
ヘキサフルオロホスファート

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] ピリジニウム 3 - オキシド ヘキサフルオロホスファート

COMU: N - [1 - (シアノ - 2 - エトキシ - 2 - オキソエチリデンアミノオキシ) ジメチルアミノ (モルホリノ)] ウロニウム ヘキサフルオロホスファート

EDC: 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド 塩酸塩

40

HOBT: 1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール

DPPA: ジフェニルホスホリルアジド

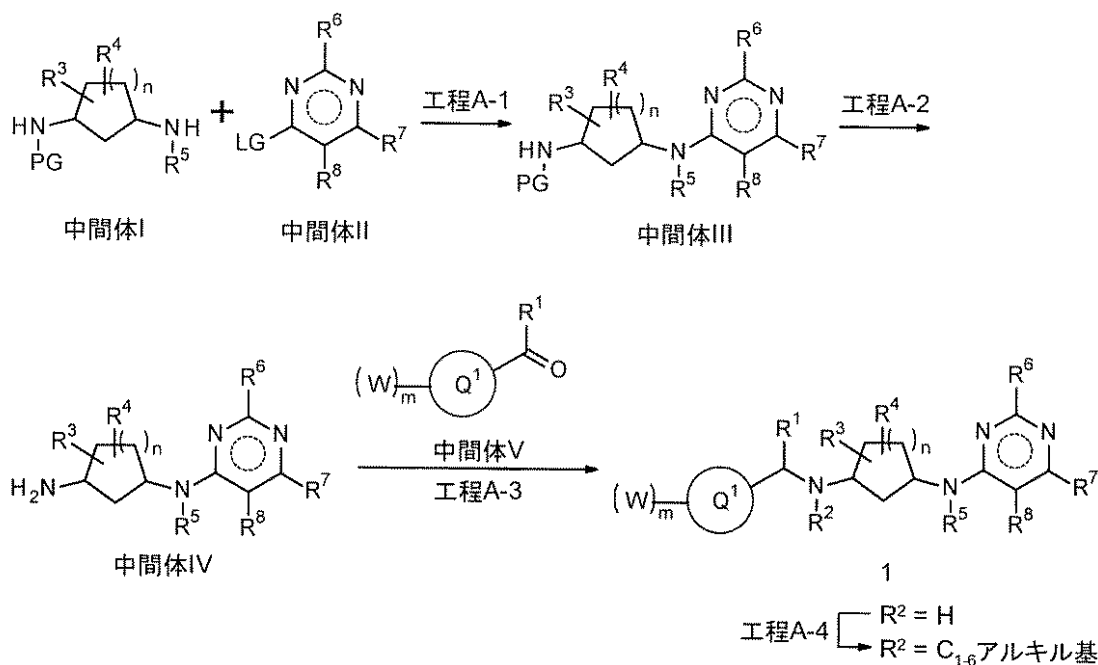
【0313】

一般式(1)で表される化合物は、以下に示される方法によって製造することができる。

【0314】

A法

【化57】



10

20

30

40

50

【0315】

[式中、PGはアミノ基の保護基を示し、例えば、Boc基、Cbz基、Ns基、Alloc基等が挙げられる。その他、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の保護基等を用いることができる。LGは脱離基を意味し、ハロゲン原子、p-トルエンスルホニル基等が挙げられる。]

【0316】

工程A-1は、中間体Iおよび中間体IIから、中間体IIIを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、イソプロピルアルコール等）、塩基（例えば、DIEA等）存在下、加熱することで実施できる。

【0317】

工程A-2は、PGを脱保護する工程である。PGがCbz基である場合には、反応に不活性な溶媒中（例えば、アセトニトリル等）、酸（例えば、ヨードトリメチルシラン等）で処理することで実施できる。PGがBoc基である場合には、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、酸（例えば、塩酸等）で処理することで実施できる。PGがNs基である場合には、反応に不活性な溶媒中（例えば、THFおよびメタノールの混合溶媒等）、チオール（例えば、イソプロピルベンゼンチオール等）および塩基（例えば、炭酸セシウム等）と反応させることで実施できる。その他、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の方法を適用することもできる。

【0318】

工程A-3は、R²が水素原子である場合、中間体IVと中間体Vから、一般式(1)で示される化合物を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタンやジクロロエタン等）、還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等）を作用させることで実施できる。反応を促進するために、テトライソプロポキシチタン等の触媒を使用することもできる。

【0319】

工程A-4は、一般式(1)で示される化合物において、R²が水素原子である場合、R²をC₁₋₆アルキル基へ変換する工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、アルキル化剤（例えば、トリフルオロメタンスルホン酸メチル

等)、塩基(例えば、ピリジン等)を作用させることで実施できる。

【0320】

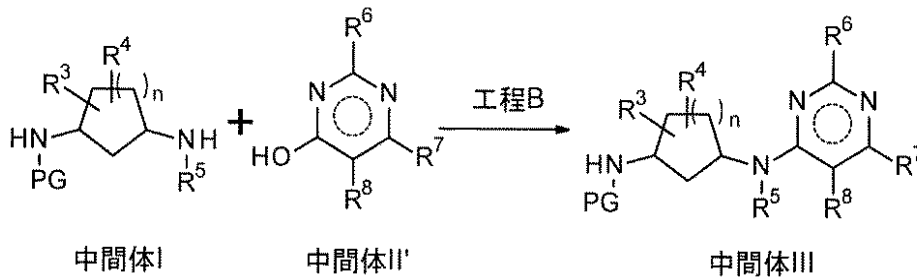
中間体IIIは、中間体Iおよび中間体II'を用いて製造することもできる(B法)

。

【0321】

B法

【化58】



10

【0322】

[式中、PGは前記と同義である。]

【0323】

工程Bは、反応に不活性な溶媒中(例えば、アセトニトリル等)、縮合剤(例えば、BOP試薬等)および塩基(例えば、DBU等)を作用させ加熱することで実施できる。

20

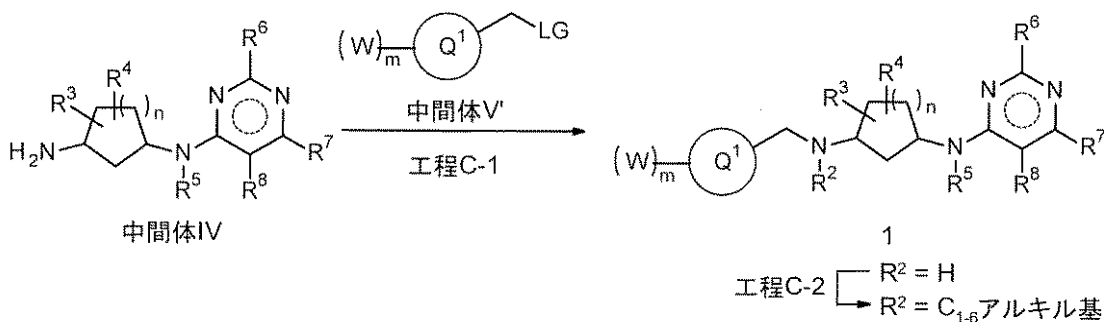
【0324】

一般式(1)で表される化合物は、中間体IVおよび中間体V'から製造することもできる(C法)。中間体V'は、例えば、CANCER CELL. 2015, 27, 589-602.に記載の方法で製造することができる。

【0325】

C法

【化59】



30

【0326】

[式中のLGは前記と同義である。]

40

【0327】

工程C-1は、R²が水素原子である場合、中間体IVおよび中間体V'から、一般式(1)で示される化合物を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中(例えば、DMF等)、塩基(例えば、炭酸カリウム等)を作用させることで実施できる。中間体V'の構造中に保護基が存在している場合、工程C-1の後に適切な反応条件(例えば、保護基としてBoc基を有している場合、アセトニトリル等の溶媒中、四塩化スズ等を作用させる等の方法)によって、脱保護を行い、所望の構造へと導くこともできる。

【0328】

工程C-2は、一般式(1)で示される化合物において、R²が水素原子である場合、R²をC₁₋₆アルキル基へ変換する工程である。本工程は、工程A-4と同様に行うこと

50

ができる。中間体V'の構造中に保護基が存在している場合、工程C-2の後に適切な反応条件（例えば、保護基としてBoc基を有している場合、アセトニトリル等の溶媒中、四塩化スズ等を作用させる等の方法）によって、脱保護を行い、所望の構造へと導くこともできる。

【0329】

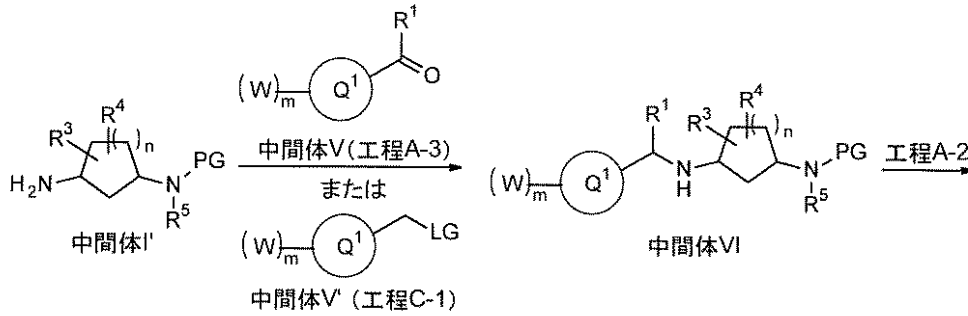
上記AからC法において示される各工程は、反応基質および反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも同一の順序に従って実施する必要はなく、例えば以下の順序で実施してもよい（D法）。

【0330】

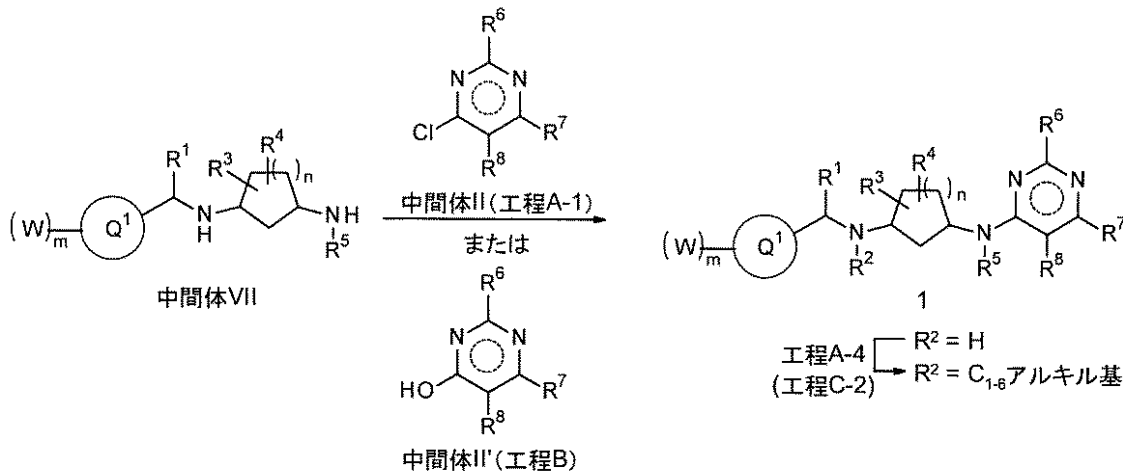
D法

10

【化60】



20



30

【0331】

[式中、PGとLGは前記と同義である。]

【0332】

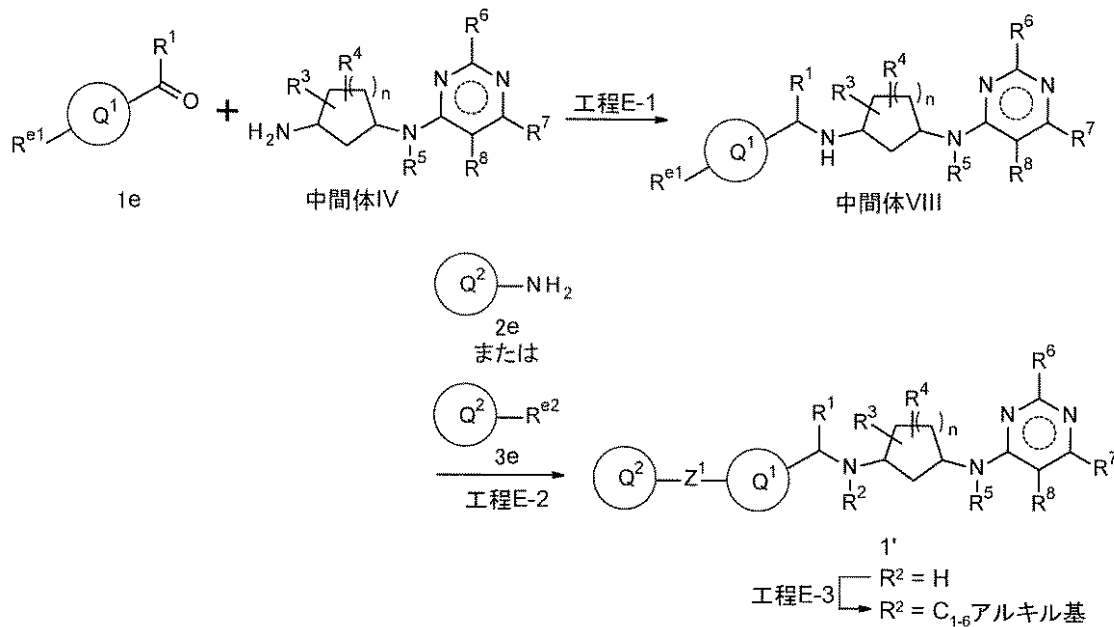
一般式(1)で表される化合物が、下記の化合物(1')で表される場合は、下記中間体VIIIIを経由して製造することもできる（E法）。

【0333】

E法

40

【化61】



10

【0334】

20

[式中、 $\text{R}^{\text{e}1}$ は、ハロゲン原子（例えば、臭素、ヨウ素等）またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基（OTf基）等、後述のクロスカップリング反応（工程E-2）で反応し得る置換基を示す。 $\text{R}^{\text{e}2}$ は、ボロノ基、ジアルコキシボラニル基（例えば、ジメトキシボラニル基等）、ジオキサボロラニル基（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル基等）等を示す。 Z^1 は、-NH-または単結合を示す。]

【0335】

工程E-1は、中間体IVと化合物1eから中間体VIIIを製造する工程である。本工程は、工程A-3と同様に行うことができる。

【0336】

工程E-2は、 R^2 が水素原子である場合、化合物2eまたは3eのいずれか一つの化合物と中間体VIIIから、一般式(1')で示される化合物を得る工程である。本工程は、窒素雰囲気下、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジメトキシエタンと水の混合溶媒等）、金属触媒（例えば、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウムジクロリド等）および塩基（例えば、炭酸カリウム等）存在下、加熱することによって実施できる。

30

【0337】

工程E-3は、一般式(1')で示される化合物において、 R^2 が水素原子である場合、 R^2 を C_{1-6} アルキル基へ変換する工程である。本工程は、工程A-4と同様に行うことができる。

【0338】

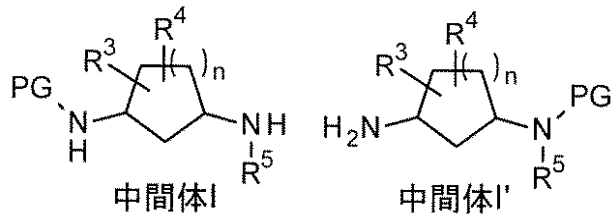
40

以下に各中間体の製造法について示す。

中間体Iおよび中間体I'の製造法について示す。以下に示す製造法は一例であり、これらに限定して解釈されるべきではない。

【0339】

【化62】



【0340】

[式中、PGは前記と同義である。]

10

【0341】

中間体 I または中間体 I' は、必要に応じて、(a) 窒素原子上への別途の保護基の導入、および (b) 不要な保護基の脱保護、の両工程を適宜組み合わせることにより、相互に変換することもできる。これらの工程は、一般的な保護基の変換反応であり、例えば、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の方法を用いて行うことができる。

【0342】

中間体 I が、下記化合物 I-1、I-2、I-3、または I-4 で表される場合、例えば、F または I 法に従って製造できる。出発原料 1f は公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知化合物は商業的供給者から購入することができる。公知文献としては例えば、Tetrahedron Asymmetry、2013、24、651-656、Tetrahedron、2004、60、717-728、Bioorg. Med. Chem. 2006、14、2242-2252、Tetrahedron、2017、73、1381-1388 等が挙げられる。化合物 1f は G 法で合成することもできる。

20

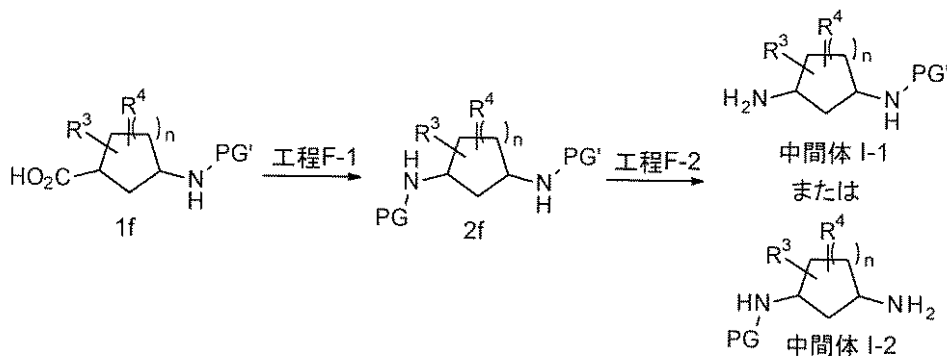
【0343】

F 法

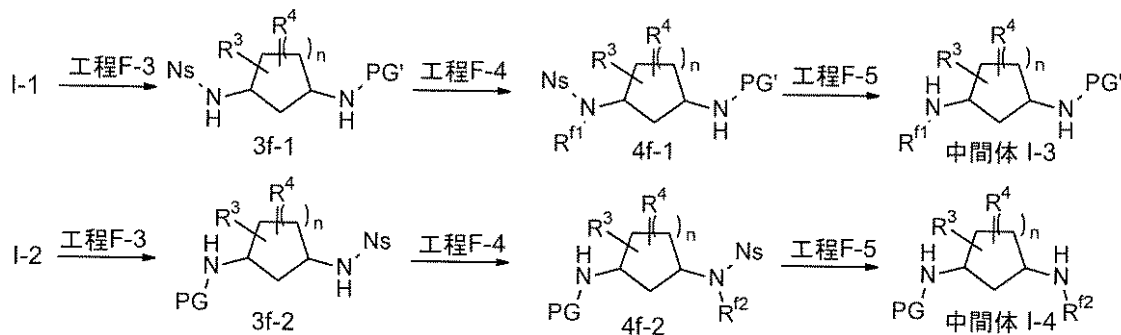
【0344】

【化63】

30



40



50

【0345】

[式中、 R^{f1} および R^{f2} は、各々独立に、 C_{1-6} アルキル基または保護されたヒドロキシ C_{1-6} アルキル基（例えば、2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル基等)を示す。PGおよびPG'は、各々独立に、窒素原子上に導入された、互いに異なる保護基を示し、例えば、Boc基、Cbz基、Alloc基等を挙げることができる。その他、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis (第5版、2014年)」に記載の保護基等を用いることもできる。]

【0346】

工程F-1は、化合物1fから化合物2fを合成する工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、トルエン等）、アジド化剤（例えば、ジフェニルホスホリルアジド(DPPA)等）、塩基（例えば、トリエチルアミン等）、およびアルコール類（例えば、ベンジルアルコール、アリルアルコール等）とともに加熱することで行うことができる。

10

【0347】

工程F-2は、化合物2fから中間体I-1またはI-2を合成する工程である（必要に応じて、脱保護する保護基はPGとPG'のいずれを選択してもよい）。いずれの工程も工程A-2と同様な条件で行うことができる。

【0348】

中間体IまたはI'の R^5 が R^{f1} または R^{f2} である場合、中間体I-3またはI-4は工程F-2の後に、引き続き工程F-3からF-5を行うことで製造することができる。

20

【0349】

工程F-3は、中間体I-1から化合物3f-1を合成する工程、または、中間体I-2から化合物3f-2を合成する工程である。いずれの工程も、例えば、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、ノシル化剤（例えば、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド等）および塩基（例えば、DIPEA等）を作用させることで実施できる。

【0350】

工程F-4は、化合物3f-1から化合物4f-1を合成する工程、または、化合物3f-2から化合物4f-2を合成する工程である。いずれの工程も、例えば、反応に不活性な溶媒中（例えば、DMF等）、アルキル化剤（例えば、ヨードメタン等）および塩基（例えば、炭酸カリウム等）を作用させることで実施できる。

30

【0351】

工程F-5は、化合物4f-1から中間体I-3を合成する工程、または、化合物4f-2から中間体I-4を合成する工程である。いずれの工程も、例えば、反応に不活性な溶媒中（例えば、THFおよびメタノールの混合溶媒等）、チオール（例えば、イソプロピルベンゼンチオール等）および塩基（例えば、炭酸セシウム等）と反応させることで実施できる。

【0352】

R^3 または R^4 に保護基を有する官能基が存在する場合、工程F-2の実施に伴って、当該保護基が同時に脱保護されてもよい。

40

【0353】

中間体I-1からI-4を、必要に応じて、(a)窒素原子上への別途の保護基の導入、および(b)不要な保護基の脱保護、の両工程を適宜組み合わせることにより、所望の化合物へと導き、当該化合物を中間体Iまたは他の工程の原料として使用することもできる。これらの工程は、一般的な保護基の変換反応であり、例えば、前記の「Protective Groups in Organic Synthesis」に記載の方法を用いて行うことができる。

【0354】

一般式(1f)で表される化合物が、下記の化合物1f-1で表される場合、G法で製

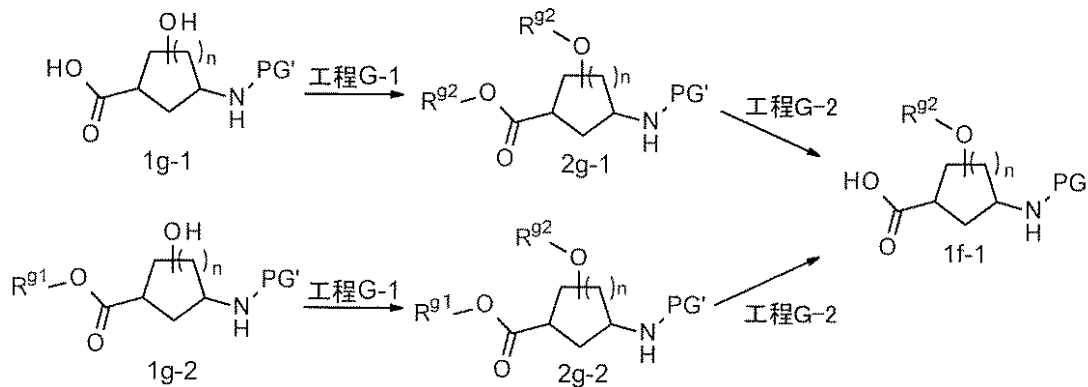
50

造できる。出発原料は公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。

【0355】

G法

【化64】



10

【0356】

[式中、PG'は前記と同義である。R^{g1}は、カルボキシ基の保護基(例えば、メチル基、エチル基、MOM基等)を示す。R^{g2}は、C₁₋₆アルキル基(例えば、メチル基、エチル基等)またはヒドロキシ基の保護基(例えば、MOM等)を示す。]

20

【0357】

工程G-1は、反応に不活性な溶媒中(例えば、ジメトキシエタン等)、反応促進剤(例えば、ヨウ化ナトリウム等)存在下、アルキル化剤(例えば、クロロメチルメチルエーテル等)および塩基(例えば、DIPEA等)を作用させ加熱することで実施できる。本工程では、化合物1g-1および化合物1g-2のいずれを原料として使用してもよい。本工程の反応条件として、基質によっては、反応に不活性な溶媒中(例えば、ジクロロメタン等)、金属触媒(例えば、酸化銀(I))および添加剤(例えば、モレキュラーシーブス等)存在下、アルキル化剤(例えば、ヨードメタン等)を作用させて加熱することで実施することもできる。化合物1g-1から化合物2g-1へ変換する工程は、カルボキシ基の保護およびヒドロキシ基の保護を2段階に分けて実施することもできる。

30

【0358】

工程G-2は化合物2g-1または化合物2g-2から、化合物1f-1を合成する工程である。本工程は、例えば、反応に不活性な溶媒中(例えば、メタノールおよびTHFの混合溶媒等)、塩基(例えば、水酸化ナトリウム水溶液等)を作用させることで実施できる。

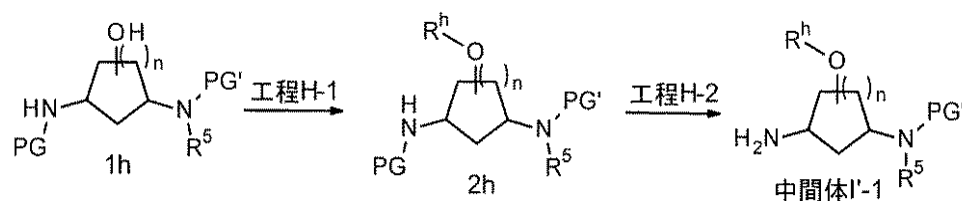
【0359】

中間体I'-1は、以下のように製造することができる(H法)。原料である化合物1hは、例えば、F法により合成することができる。

【0360】

H法

【化65】



40

【0361】

50

[式中、PG、PG' は前記と同義である。R^h は C₁ - 6 アルキルを示す。]

【 0 3 6 2 】

工程 H - 1 は、工程 G - 1 と同様に行うことができる。

【 0 3 6 3 】

工程 H - 2 は、工程 A - 2 と同様に行うことができる。

【 0 3 6 4 】

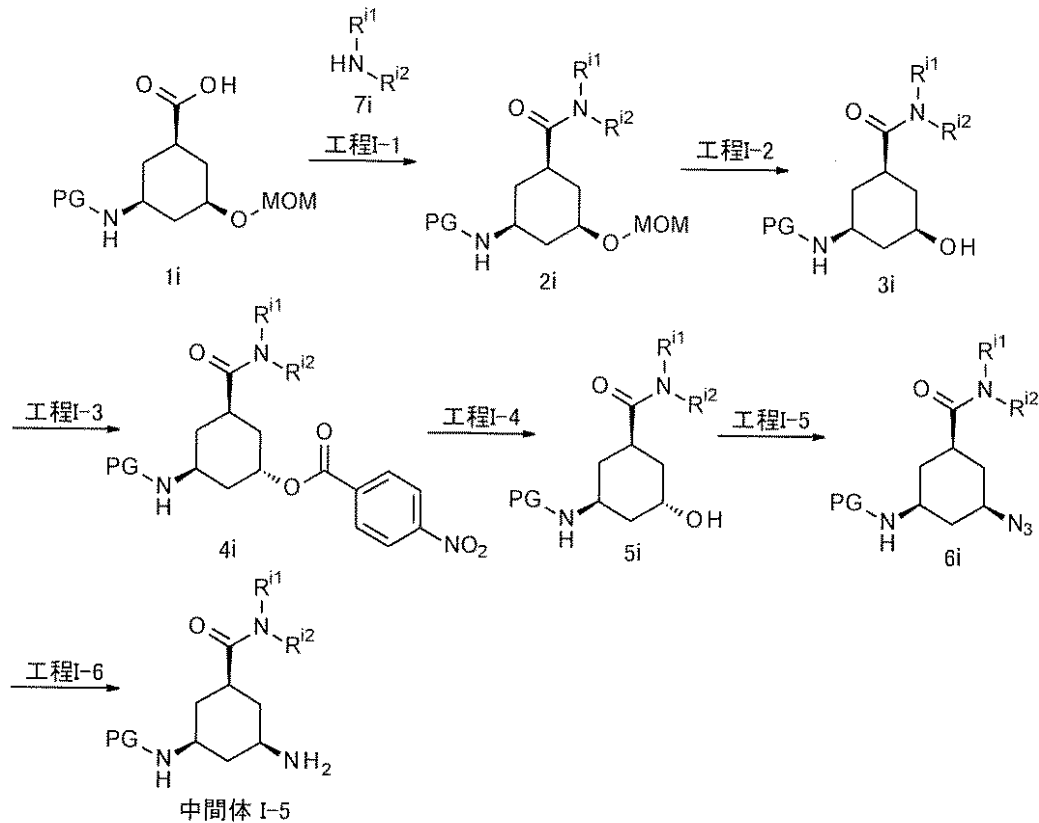
中間体 I が、下記の化合物 I - 5 で表される場合、以下のように製造することもできる (I 法)。原料である化合物 1 i は、例えば G 法で合成することができる。

【 0 3 6 5 】

I 法

10

【 化 6 6 】



20

30

【 0 3 6 6 】

[式中 Rⁱ¹ および Rⁱ² は、各々独立に、C₁ - 6 アルキル基を示す。]

【 0 3 6 7 】

工程 I - 1 は、化合物 1 i から化合物 2 i を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中 (例えば、ジクロロメタン等)、縮合剤 (例えば、EDC 等)、触媒 (例えば、HOBt 等)、塩基 (例えば、トリエチルアミンなど) の存在下、1 i と 7 i を反応させることで実施できる。

40

【 0 3 6 8 】

工程 I - 2 は、化合物 2 i から 3 i を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中 (例えば、1, 4 - ジオキサン等)、酸 (例えば、塩酸等) を作用させることで実施できる。

【 0 3 6 9 】

工程 I - 3 は、化合物 3 i から化合物 4 i を得る工程である。本反応は、反応に不活性な溶媒中 (例えば、THF 等)、ホスフィン化合物 (例えば、トリフェニルホスフィン等) およびアゾジカルボン酸エステル化合物 (例えば、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート等) 存在下、カルボン酸 (例えば、4 - ニトロ安息香酸等) を、3 i と反応させることで実施できる。

50

【0370】

工程 I - 4 は、化合物 4 i から化合物 5 i を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、エタノール等）、塩基（例えば、炭酸カリウム等）を作用させることを行うことができる。

【0371】

工程 I - 5 は、化合物 5 i から化合物 6 i を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF 等）、アゾジカルボン酸エステル化合物（例えば、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（DIAD）等）の存在下、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）と 5 i を反応させることで実施できる。

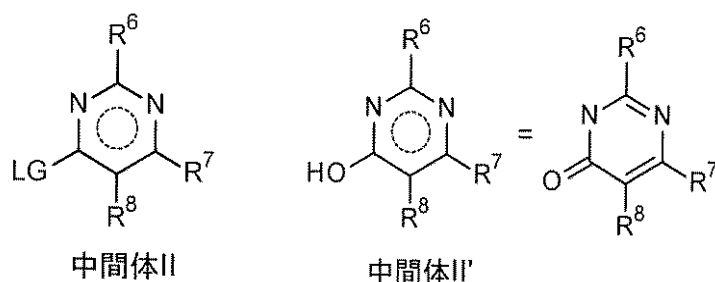
【0372】

工程 I - 6 は、化合物 6 i から中間体 I - 5 を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF 等）、還元剤（例えば、トリフェニルホスフィン等）と 6 i を反応させた後、さらに水を作用させ加熱することで実施できる。

次に中間体 II および II' の製造について示す。以下に示す製造法は一例であり、これらに限定して解釈されるべきではない。

【0373】

【化67】



【0374】

中間体 II および II' は、公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知文献としては例えば、Nat. Chem. Biol. 2012、8、277 - 284、Cancer cell. 2015、27、589 - 602、J. Med. Chem. 2016、59(3)、892 - 913、WO2017/214367、WO2016/195776、WO2012/097013、J. Heterocyclic Chem. 2005、42(4)、509 - 513、J. Med. Chem. 2001、44(17)、2695 - 2700、等が挙げられる。

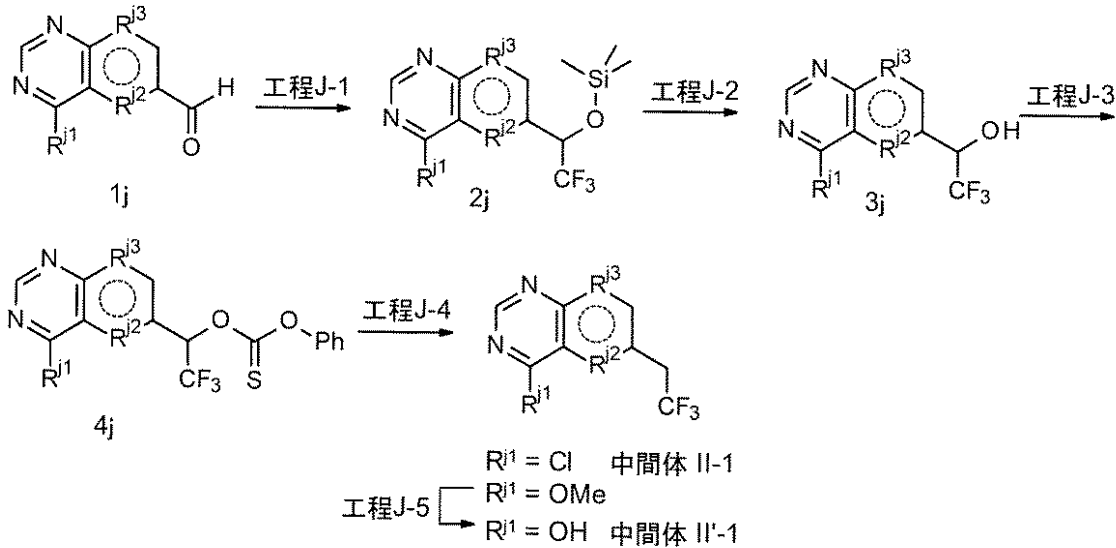
【0375】

中間体 II が、下記の化合物 II - 1 または II' - 1 で表される場合、以下の方法で製造することもできる（J法）。原料である化合物 1 j は、公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知の文献としては、例えば WO2004/007491 が挙げられる。

【0376】

J法

【化68】



10

【0377】

[式中、 R^{j1} は、塩素原子またはメトキシ基を示す。 R^{j2} および R^{j3} は、いずれも炭素原子を示すか、または、 R^{j2} は、硫黄原子であり、かつ、 R^{j3} は、結合を示す。

20

【0378】

工程J-1は、化合物1jから化合物2jを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、1jに対して、（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（Ruppert試薬）およびフッ化物イオン源となる試薬（例えば、テトラブチルアンモニウムフロリド等）を作用させることで実施できる。

【0379】

工程J-2は、化合物2jから化合物3jを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、テトラヒドロフラン等）、酸（例えば、塩酸等）を作用させることで実施できる。

30

【0380】

工程J-3は、化合物3jから化合物4jを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、クロロチオノギ酸フェニルと塩基（例えば、TEA等）を作用させることで実施できる。

【0381】

工程J-4は、化合物4jから中間体II-1を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、トルエン等）、ラジカル還元剤（例えば、水素化トリブチルスズ等）および、ラジカル開始剤（例えば、アゾビス（イソブチロニトリル）等）を作用させることで実施できる。

【0382】

工程J-5は、 R^{j1} がメトキシ基である場合に中間体II-1から中間体II'-1を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、酸（例えば、塩酸等）を作用することで実施できる。

40

【0383】

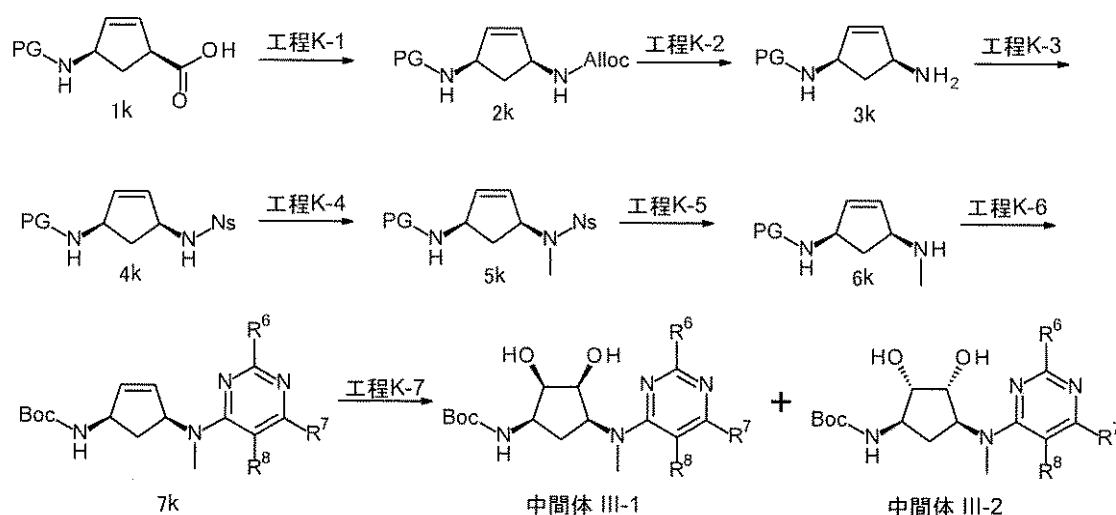
中間体IIIが、下記の化合物III-1またはIII-2で表される場合、以下の方法で製造することもできる（K法）。原料である化合物1kは公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知の文献としては、例えばEur. J. Org. Chem. 2013、17、3477-3493が挙げられる。

【0384】

50

K 法

【化 6 9】



10

【0385】

工程 K - 1 から工程 K - 5 までは、工程 F - 1 から工程 F - 5 と同様に、工程 K - 6 は工程 A - 1 と同様に行うことができる。なお、工程 K - 6 の精製過程において、CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) - IA、IB、IC、ID 等の光学活性カラムを用いることにより、一連の工程で副生する各種異性体を除去することもできる。展開溶媒は n - ヘキサン、エタノール、イソプロピルアルコール等を使用することができる。

20

【0386】

工程 K - 7 は、化合物 7 k から中間体 III - 1 および III - 2 を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中 (例えば、アセトンおよび水の混合溶媒等)、触媒 (例えば、四酸化オスミウム等) および酸化剤 (例えば、4 - メチルモルホリン N - オキシド等) を作用させることで行うことができる。

【0387】

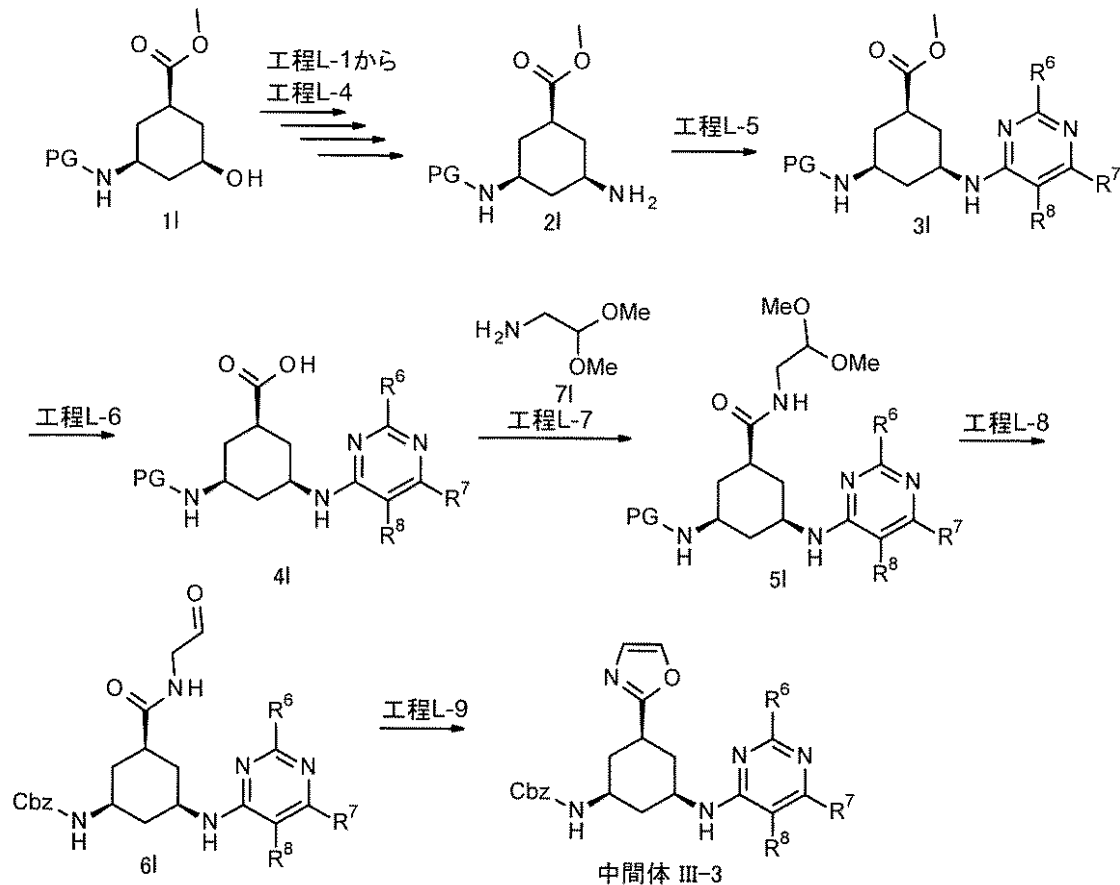
中間体 III が、下記の化合物 III - 3 で表される場合、以下の方法で製造することもできる (L 法)。原料である化合物 1 l は、公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知の文献としては、例えば Bioorg. Med. Chem. 2006、14、2242 - 2252 が挙げられる。

30

【0388】

L 法

【化70】



【0389】

工程 L - 1 から工程 L - 4 までは、工程 I - 3 から I - 6 と同様であり、工程 L - 5 は工程 A - 1 と同様であり、工程 L - 6 は工程 G - 2 と同様である。

【0390】

工程 L - 7 は、化合物 4 I から化合物 5 I を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、DMF 等）、縮合剤（例えば、COMU 等）、塩基（例えば、DIPEA 等）存在下、4 I および 7 I を反応させることで実施できる。

【0391】

工程 L - 8 は、化合物 5 I から化合物 6 I を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、酸（例えば、トリフルオロ酢酸等）を作用させることで実施できる。

【0392】

工程 L - 9 は、化合物 6 I から中間体 III - 3 を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、ホスフィン化合物（例えば、トリフェニルホスフィン等）、ヘキサクロロエタン、および塩基（例えば、トリエチルアミン等）を作用させることで実施できる。

【0393】

また、中間体 III が、下記の化合物 III - 4 で表される場合、以下の方法で製造することができる（M 法）。化合物 1 m は公知の方法（W02017/214367）で合成できる。ポロン酸（3 m）は公知化合物であるか、または公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造することができる。

【0394】

M 法

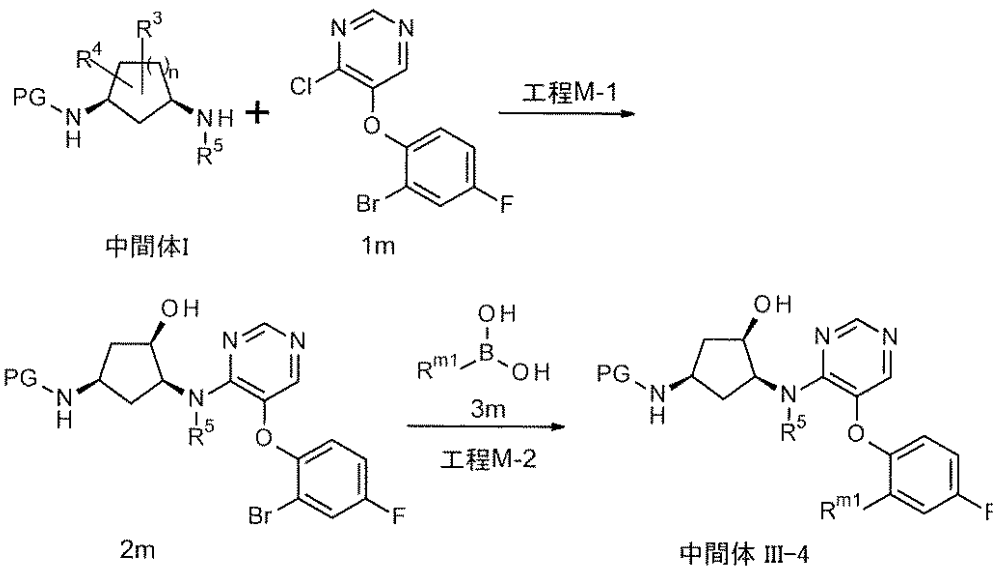
10

20

30

40

【化71】



10

【0395】

[式中 R^{m1} は、芳香族環基を示す。]

【0396】

20

工程 M - 1 は、中間体 I と化合物 1 m から化合物 2 m を得る工程である。本工程は工程 A - 1 と同様に実施できる。

【0397】

工程 M - 2 は、化合物 2 m から中間体 III - 4 を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジオキサンおよび水の混合溶媒等）、金属触媒（例えば、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム等）、塩基（例えば、炭酸ナトリウム等）を用いて、不活性ガス雰囲気下で加熱することで実施できる。本工程では、ボロン酸（3 m）の代わりにボロン酸エステルを用いてもよい。

【0398】

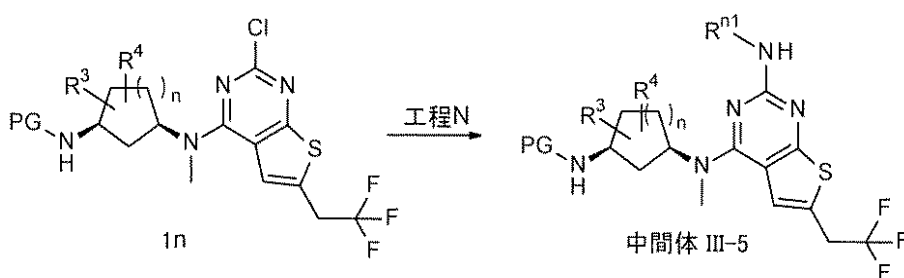
また、中間体 III が、下記の化合物 III - 5 で表される場合、例えば、以下に示す方法で製造できる（N法）。化合物 1 n は A 法の工程 A - 1 と同様の方法で製造することができる。

30

【0399】

N法

【化72】



40

【0400】

[式中、 R^{n1} は、 C_{1-6} アルキル基、*p*-メトキシベンジル基等を意味する。]

【0401】

工程 N は、化合物 1 n から中間体 III - 5 を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ブチロニトリル等）、加熱下（マイクロウェーブ反応装置等を用いて溶媒の沸点以上に加熱することが望ましい）、アミン（例えば、メチルアミンやパラメト

50

キシベンジルアミン等)を反応させることで実施できる。

【0402】

次に中間体Vの製造について示す。中間体Vは公知であるか、または、公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。公知文献としては、Cancer cell, 2015, 27, 589-602、J. Med. Chem. 2016, 59(3)、892-913、WO2007/118041、WO2014/164749等が挙げられる。

【0403】

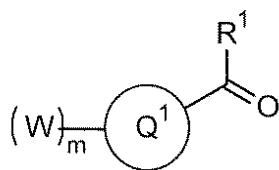
中間体Vは、環Q¹上に、R¹C(=O)-で示される官能基(ホルミル基またはC₁₋₆アルキルカルボニル基)を有するため、当該官能基に容易に変換可能な基(ホルミル基である場合、例えば、ヒドロキシメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基等が挙げられる。C₁₋₆アルキルカルボニル基である場合、例えば、アセチル基、エタノイル基等が挙げられる)を有する前駆体から導くこともできる。

10

【0404】

また、中間体Vは以下に示すO法からY法を用いて製造することもできる。

【化73】



中間体V

20

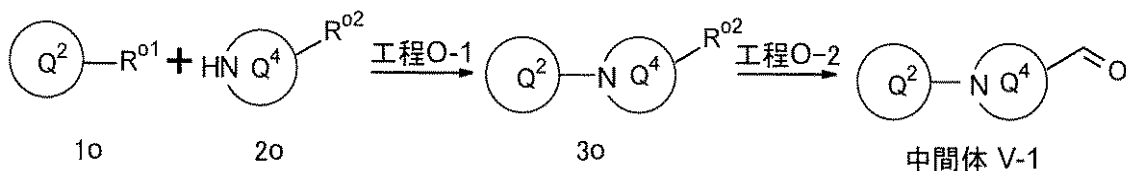
【0405】

中間体Vが、下記の化合物V-1で表される場合、例えば、O法で製造することもできる。

【0406】

O法

【化74】



10

20

30

中間体 V-1

30

【0407】

[中、R⁰¹は、ハロゲン原子(例えば、塩素、臭素、またはヨウ素)またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を示す。R⁰²は、ホルミル基に容易に変換可能な官能基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アセタール基等を示す。環Q⁴は、環内に窒素原子を有する複素環(該複素環は置換基を有していてもよい)を示し、例えば、ピペリジン環等を挙げることができる。]

40

【0408】

工程O-1は、化合物10と20から化合物30を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中(例えば、トルエン等)、金属触媒(例えば、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)と(±)-2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ピナフチルの組み合わせ等)、塩基(例えば、tert-ブトキシナトリウム、炭酸セシウム、トリエチルアミン等)の存在下、不活性ガス雰囲気下に加熱することで実施できる。

50

【0409】

工程O-2は、化合物3oを中間体V-1へ変換する工程である。例えば、R^{o2}がヒドロキシメチル基である場合、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、DMSO等）、酸化剤（クロロクロム酸ピリジニウム、Desse-Martinペルヨージナン、酸化マンガン（IV）等）を作用させることで実施できる。R^{o2}が、他の官能基（例えば、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アセタール基等）である場合、該官能基からホルミル基への変換は、前記の「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、「Comprehensive Organic Transformations」等に記載の方法などで実施できる。

10

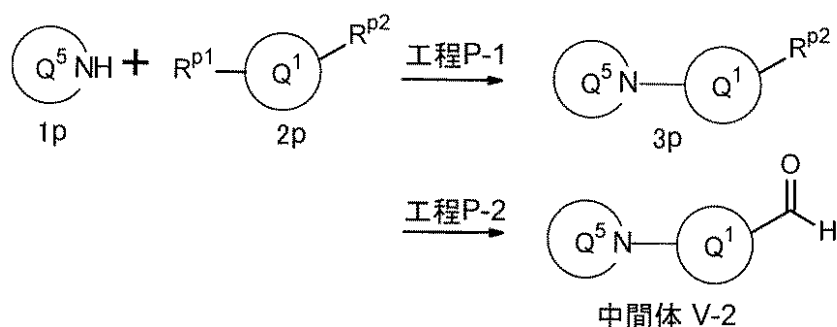
【0410】

中間体Vが、下記の化合物V-2で表される場合、例えば、P法で製造することもできる。

【0411】

P法

【化75】



20

[式中、R^{p1}は、ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、またはヨウ素）またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を示す。R^{p2}は、ホルミル基に容易に変換可能な官能基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アセタール基等を示す。環Q⁵は、環内に窒素原子を有する複素環（該複素環は置換基を有していてもよい）を示し、例えば、ジヒドロインドール環等を挙げることができる。]

30

【0412】

工程P-1は、化合物1pと化合物2pから化合物3pを得る工程である。本工程は工程O-1と同様に実施できる。

【0413】

工程P-2は、化合物3pから中間体V-2を得る工程である。例えば、R^{p2}がアセタール基である場合、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、酸（例えば、塩酸等）を作用させることで実施できる。

【0414】

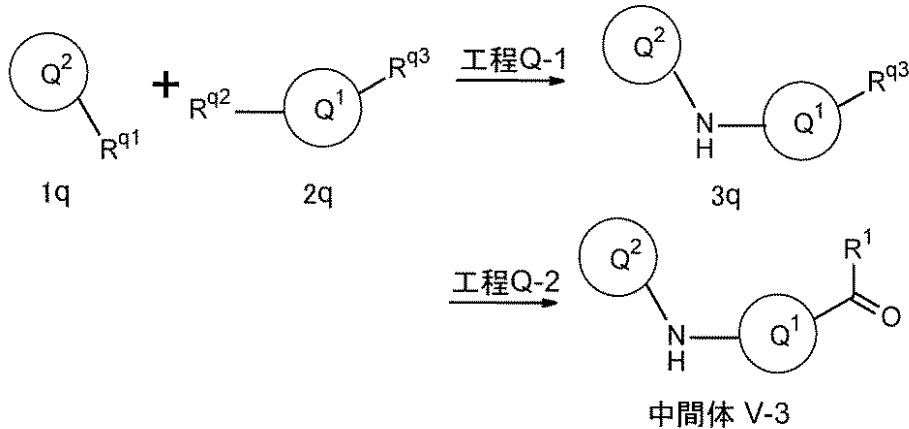
中間体Vが、下記の化合物V-3で表される場合、例えば、Q法で製造することもできる。

40

【0415】

Q法

【化76】



10

【0416】

[式中、R^{q1}およびR^{q2}のいずれか一方はアミノ基を示し、R^{q1}およびR^{q2}の他方はハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、またはヨウ素）またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を示す。R^{q3}は、ホルミル基またはホルミル基に容易に変換可能な官能基を示し、例えば、ヒドロキシメチル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アセタール基等を挙げることができる。]

20

【0417】

工程Q-1は、化合物1qと化合物2qから化合物3qを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、トルエン、ジオキサンおよび水の混合溶媒、ジメトキシエタンおよび水の混合溶媒等）、金属触媒（例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）およびtert-ブチルホスフィンの組み合わせ、または、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等）、塩基（例えば、tert-ブトキシナトリウム、炭酸ナトリウム等）の存在下、不活性ガス雰囲気下で加熱することで実施できる。

【0418】

工程Q-2は、化合物3qから中間体V-3を得る工程である。例えば、R^{q3}がアセタール基である場合、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、酸（例えば、塩酸等）を作用させることで実施できる。なお、R^{q3}がホルミル基である場合、本工程は不要である。

30

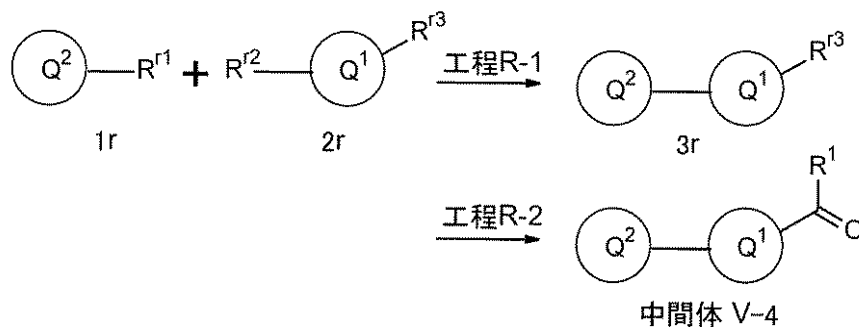
【0419】

中間体Vが、下記の中間体V-4で表される場合、例えば、R法で製造することもできる。

【0420】

R法

【化77】



40

50

[式中、 R^{r1} および R^{r2} のいずれか一方は、ハロゲン原子（例えば、塩素、臭素、またはヨウ素）またはトリフルオロメチルスルホニルオキシ基を示し、 R^{r1} および R^{r2} の他方は、ボロノ基、ジアルコキシボラニル基（例えば、ジメトキシボラニル基等）、ジオキサボロラニル基（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル基等）等を示す。 R^{r3} は、ホルミル基またはホルミル基に容易に変換可能な官能基を示し、例えば、ヒドロキシルメチル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、カルボキシ基、アセタール基等が挙げられる。]

【0421】

工程 R-1 は、化合物 1r と化合物 2r から化合物 3r を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、トルエン、ジオキサンおよび水の混合溶媒、ジメトキシエタンおよび水の混合溶媒等）、金属触媒（例えば、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）および tert-ブチルホスフィンの組み合わせ、またはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等）、塩基（例えば、tert-ブトキシナトリウム、炭酸ナトリウム、リン酸三カリウム等）の存在下、不活性ガス雰囲気下で加熱することで実施できる。

10

【0422】

工程 R-2 は、化合物 3r から中間体 V-4 を得る工程である。例えば、 R^{r3} が C_{1-6} アルコキシカルボニル基である場合、後述する V 法を用いることで本工程を実施できる。なお、 R^{r3} がホルミル基である場合、本工程は不要である。

20

【0423】

O 法から R 法で用いられる原料化合物は公知であるか公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。そのような公知文献として例えば、WO2014/078813、Synlett、2015、26(7)、953-959、J. Med. Chem. 2014、57(19)、8086-8098、Eur. J. Inorg. Chem. 2015、28、4666-4677、WO2004/108690、WO2015/0291572、WO2010/141796、WO2013/093849、J. Med. Chem. 2014、57(19)、8086-8098、J. Org. Chem. 2014、79、10311-10322、WO2011/109267、WO2007/013673、Tetrahedron、2015、71(49)、9240-9244、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年などが挙げられる。

30

【0424】

化合物 1r は以下に示す S 法または T 法でも製造できる。

【0425】

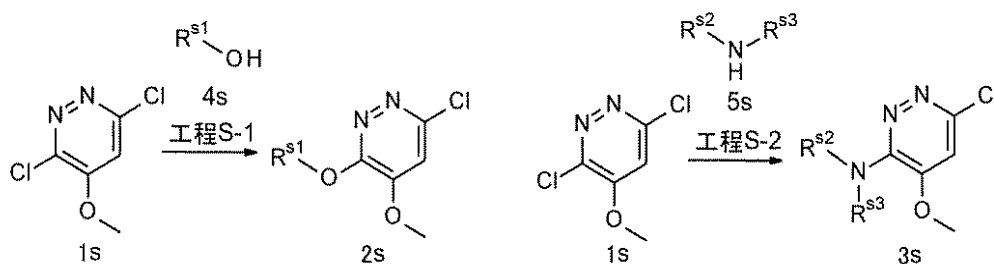
化合物 1r が、下記の化合物 2s または 3s で表される場合、例えば S 法で合成できる。

【0426】

S 法

40

【化78】



50

[式中、 R^{s1} 、 R^{s2} 、および R^{s3} は、各々独立に、 C_{1-6} アルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）、ヘテロ原子を有していてもよい芳香族環基（例えば、ピリジル基等）、または飽和複素環基（例えば、ピペリジニル基等）等を示すか、 R^{s2} および R^{s3} は、 R^{s2} および R^{s3} が結合する窒素原子と一緒に環を形成してもよい。]

【0427】

工程S-1は、化合物1sから化合物2sを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、トルエン、DMF等）、塩基（例えば、水素化ナトリウム、炭酸カリウム等）存在下、化合物4sを反応させることで実施できる。

【0428】

工程S-2は、化合物1sから化合物3sを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、塩基（例えば、ジイソプロピルアミン等）の存在下、化合物5sを反応させることで実施できる。

10

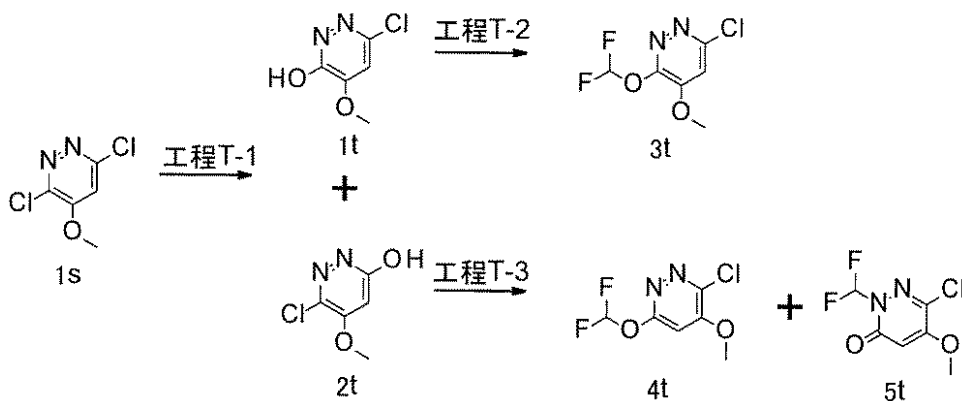
【0429】

化合物1rが、下記の化合物3tから5tで表される場合、例えば、T法で合成することもできる。

【0430】

T法

【化79】



20

30

【0431】

工程T-1は、化合物1sから化合物1tおよび化合物2tを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、酢酸および水の混合溶媒等）、塩基（例えば、酢酸カリウム等）を作用させ加熱することで実施できる。生成する位置異性体1tおよび2tは、例えば、溶解度の差を利用してそれぞれ分離できる。

【0432】

工程T-2は、化合物1tから化合物3tを得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、アセトニトリル等）、塩基（例えば、水酸化カリウム水溶液等）、ジフルオロメチル化剤（例えば、ジフルオロメチルトリフルオロメタンスルホン酸等）を作用させることで実施できる。

40

【0433】

工程T-3は、化合物2tから化合物4tおよび5tを得る工程である。本工程は、工程T-2と同様に実施できる。生成する異性体4tおよび5tは、例えば、シリカゲルカラムクロマトグラフィー等の方法でそれぞれ分離できる。

【0434】

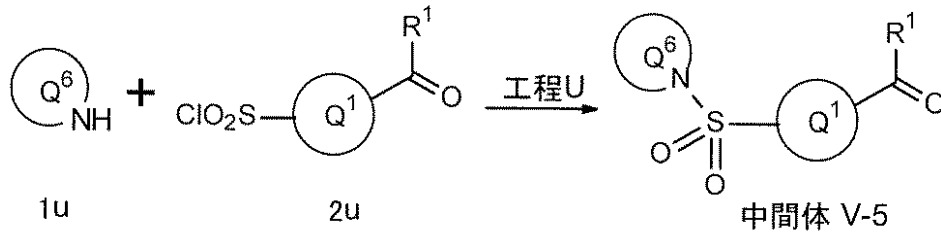
中間体Vが、下記の化合物V-5で表される場合、例えば以下の方法で製造できる（U法）。

【0435】

U法

50

【化80】



【0436】

10

[式中、環Q⁶は、環内に窒素原子を有する複素環（該複素環は置換基を有していてもよい）を示し、例えば、ピペリジン環、アゼパン環等を挙げることができる]

【0437】

工程Uは、化合物1uおよび化合物2uから中間体V-5を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、アミン（例えば、DIPEA等）を作用させることで実施できる。

【0438】

中間体Vが、下記の化合物V-6で表される場合、例えば、以下の方法で製造することもできる（V法）。出発原料は公知であるか公知化合物を出発原料に公知の方法またはそれに類似した方法に従って製造される。そのような文献として、WO2014/114186、WO2005/108399、J. Med. Chem. 2016、59(18)、8233-8262、WO2005/032488、Science. 2016、352(6291)、1304-1308、Bioorg. Med. Chem. Lett. 2006、16(19)、4987-4993、Helvetica Chimica Acta. 2007、90(6)、1043-1068、Tetrahedron. 2015、71(49)、9240-9244、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、第2版、ACADEMIC PRESS, INC.、1989年、「Comprehensive Organic Transformations」、VCH Publishers Inc.、1989年、等が挙げられる。

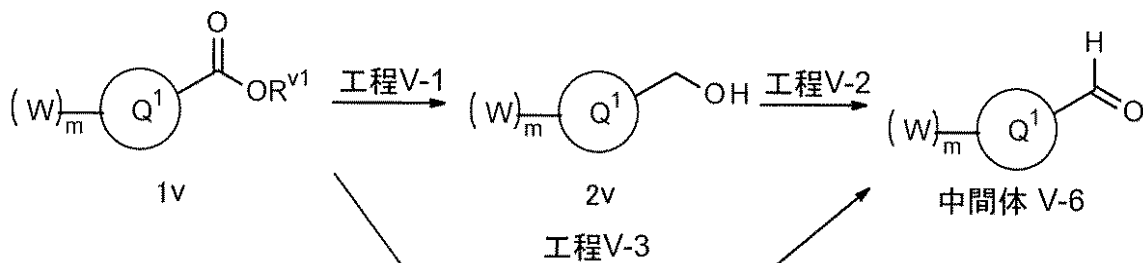
20

【0439】

30

V法

【化81】



40

【0440】

[式中、R^{v1}は、水素原子またはアルキル基（例えば、メチル基、エチル基等）を示す。]

【0441】

工程V-1は、化合物1vから化合物2vを得る工程である。本工程は例えば、反応に不活性な溶媒中（例えば、THF等）、還元剤（例えば、水素化アルミニウムリチウム、リチウムボロヒドライド等）を作用させることで実施できる。

【0442】

工程V-2は、化合物2vから中間体V-6を得る工程である。本工程は例えば、反応に

50

不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、DMSO等）、酸化剤（例えば、クロロクロム酸ピリジニウム、Dess-Martin ペルヨージナン、酸化マンガニン（IV）等）を作用させることで実施できる。

【0443】

工程V-3は、化合物1vから中間体V-6を得る工程である。本工程は、反応に不活性な溶媒中（例えば、ジクロロメタン等）、還元剤（例えば、水素化ジイソブチルアルミニウム等）を作用させることで実施できる。

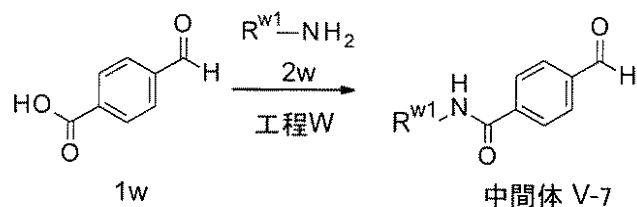
【0444】

中間体Vが、下記の化合物V-7で表される場合、例えば、W法で合成できる。

【0445】

W法

【化82】



10

【0446】

[式中、R^{w1}は、置換基を有していてもよいC₁₋₆アルキル基（例えば、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)プロピル基、1-メチルピラゾール-4-イルメチル基等)を示す。]

20

【0447】

工程Wは、化合物1wと2wから中間体V-7を得る工程である。本工程は、工程I-1と同様に行うことができる。

【0448】

また、中間体Vは、中間体Vの有する官能基を公知の方法により所望の官能基へと誘導した後、使用することもできる。公知の方法としては、例えば「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、「Comprehensive Organic Transformations」、「Protective Groups in Organic Synthesis (第5版、2014年)」に記載の方法や、J. Med. Chem. 2014、57(18)、7590-7599、Synlett. 2015、26(7)、953-959、WO2013/013503、Angew. Chem. Int. Ed. 2015、54(33)、9668-9672、Org. Lett. 2012、14(14)、3700-3703、WO2017/100668等に記載の方法が挙げられ、例えば、ニトロ基の還元、アクロイル化、スルホニル化、メチル化、脱保護等の様々な反応を行うことができる。

30

【0449】

一般式(1)で示される化合物は、一般式(1)で示される化合物の有する官能基を公知の方法により所望の官能基へと誘導することもできる。例えば、保護あるいは脱保護または官能基の変換あるいは修飾等を行うことが可能である。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」、「Comprehensive Organic Transformations」、「Protective Groups in Organic Synthesis (第5版、2014年)」に記載の方法や、J. Med. Chem. 2014、57(18)、7590-7599、Angew. Chem. Int. Ed. 2017、56(21)、5886-5889等に記載の方法がある。

40

【0450】

上記の方法で製造された化合物は、公知の方法、例えば、抽出、沈殿、蒸留、クロマト

50

グラフィー、分別再結晶、再結晶等により単離、精製することができる。

【0451】

メニンおよびMLLのセルフリー結合阻害活性は、下記の試験例1に記載される化学発光AlphaLISA（登録商標、パーキンエルマー社）法を用いて測定することが可能である。あるいは、一般的にタンパク質-タンパク質間相互作用を評価する方法には、例えば、長寿命蛍光を有するドナー結合タンパクからアクセプター結合タンパクへの蛍光エネルギー移動をFRET（Fluorescence Resonance Energy Transfer）により検出する時間分解蛍光（TR-FRET, Time-Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer）法、あるいは、表面プラズモン共鳴（SPR）法等を利用することができる。

10

【0452】

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩の細胞の増殖阻害活性は、当業者に通常用いられる増殖阻害試験法を用いて調べることができる。細胞の増殖阻害活性は、例えば、下記の試験例2に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下における細胞の増殖の程度を比較することによって調べることができる。増殖の程度は、例えば、生細胞を測定する試験系を用いて調べることができる。生細胞の測定方法としては、例えば、 $[^3\text{H}]$ -チミジンの取り込み試験、BrdU法またはMTTアッセイ等が挙げられる。

【0453】

また、*in vivo*での抗腫瘍活性は、当業者に通常用いられる抗腫瘍試験法を用いて調べることができる。例えば、下記の試験例3-1から3-4に記載されるように、マウス、ラット等に各種腫瘍細胞を移植し、移植細胞の生着が確認された後に、本発明の化合物を経口投与、静脈内投与等し、数日~数週間後に、化合物無投与群における腫瘍増殖と化合物投与群における腫瘍増殖とを比較することにより*in vivo*での抗腫瘍活性を確認することができる。

20

【0454】

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩は他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍性抗生物質、抗腫瘍性植物成分、BRM（生物学的応答性制御物質）、ホルモン、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

30

【0455】

より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタードN-オキシドもしくはクロラムブチル等のアルキル化剤、カルボコンもしくはチオテパ等のアジリジン系アルキル化剤、ディプロモマンニトールもしくはディプロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤、カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンヒドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシンもしくはラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤、ブスルファン、トシル酸インプロスルファンまたはダカルバジン等が挙げられる。

【0456】

代謝拮抗剤としては、例えば、6-メルカプトプリン、6-チオグアニンもしくはチオイノシン等のプリン代謝拮抗剤、フルオロウラシル、テガフル、テガフル・ウラシル、カルモフル、ドキシフルリジン、プロクスウリジン、シタラビン若しくはエノシタピン等のピリミジン代謝拮抗剤、メトトレキサートもしくはトリメトレキサート等の葉酸代謝拮抗剤等が挙げられる。

40

【0457】

抗腫瘍性抗生物質としては、例えば、マイトマイシンC、プレオマイシン、ペプロマイシン、ダウノルピシン、アクラルピシン、ドキシソルピシン、イダルピシン、ピラルピシン、THP-アドリアマイシン、4'-エピドキシソルピシンもしくはエピルピシン、クロモマイシンA3またはアクチノマイシンD等が挙げられる。

【0458】

50

抗腫瘍性植物成分としては、例えば、ビンデシン、ピンクリスチン若しくはピンブラスチン等のピンカルカロイド類、パクリタキセル、ドセタキセル等のタキサン類、またはエトポシドもしくはテニポシド等のエピポドフィロトキシン類が挙げられる。

【0459】

BRMとしては、例えば、腫瘍壊死因子またはインドメタシン等が挙げられる。

【0460】

ホルモンとしては、例えば、ヒドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾン、プレドニゾン、プラスチック、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノン、メペチオスタンまたはメドロキシプロゲステロン等が挙げられる。

10

【0461】

ビタミンとしては、例えば、ビタミンCまたはビタミンA等が挙げられる。

【0462】

抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、ベネトクラクス、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ニモツズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、イピリムマブ、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アベルマブ、ピジリズマブ、アテゾリズマブ、ラムシルマブ、メシル酸イマチニブ、ダサチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、オシメルチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、ダブラフェニブ、トラメチニブ、コビメチニブ、パゾパニブ、バルボシクリブ、パノビノスタット、ソラフェニブ、クリゾチニブ、ベムラフェニブ、キザルチニブ、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ、イクサゾミブ、ミドスタウリン、ギルテリチニブ等が挙げられる。

20

【0463】

その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン、タモキシフェン、レトロゾール、アナストロゾール、エキセメスタン、トレミフェンクエン酸塩、フルベストラント、ピカルタミド、フルタミド、ミトタン、リュープロレリン、ゴセレリン酢酸塩、カンプトテシン、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、L-アスパラギナーゼ、アセクラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポプロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキシウレア、ウベニメクス、サリドマイド、レナリドミド、ボマリドミド、エリブリン、トレチノインまたはクレスチン等が挙げられる。

30

【0464】

本発明の医薬組成物は、本発明の化合物または薬学上許容される塩と薬学上許容される担体を含み、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。薬学上許容される担体とは、本発明の化合物または本発明の化合物を含む組成物を、ある器官または臓器から他の器官または臓器に輸送することに関与する、薬学的に許容される材料（例えば、賦形剤、希釈剤、添加剤、溶媒等）を意味する。

【0465】

本発明の化合物またはその薬学上許容される塩を有効成分として含有する製剤は、通常の製剤に用いられる担体、賦形剤等の添加剤を用いて調製される。本発明の化合物の投与は、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等の形態での経口投与、または注射剤（例えば、静注、筋注等）、坐剤、経皮剤、経鼻剤、吸入剤等の形態での非経口投与であり得る。本発明の化合物の投与量および投与回数は、症状、投与対象の年齢若しくは性別等を考慮して個々の場合に応じて適宜決定される。投与量は、経口投与の場合、通常成人1回当たり0.001mg/kg乃至100mg/kgであり、静脈投与の場合、通常成人1回当たり0.0001mg/kg乃至10mg/kgである。投与回数は、通常1日1回から6回または1日1回から7日に1回である。

40

【0466】

本発明による経口投与のための固体製剤は、錠剤、散剤、顆粒剤等であり得る。このような製剤は、一つまたはそれ以上の活性物質を不活性な賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、または

50

溶解補助剤等と混合することにより常法に従って製造される。賦形剤は、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖であり得る。滑沢剤は、例えば、ステアリン酸マグネシウムであり得る。崩壊剤は、例えば、カルボキシメチルスターチナトリウムであり得る。錠剤または丸剤は、必要により糖衣または胃溶性若しくは腸溶性コーティング剤で被膜してもよい。

【0467】

経口投与のための液体製剤は、薬剂的に許容される乳剤、液剤、懸濁剤、シロップ剤、またはエリキシル剤等であり得る。このような製剤は、一般的に用いられる不活性な溶剤（例えば精製水、エタノール）を含有し、さらに可溶化剤、湿潤剤、懸濁化剤、甘味剤、矯味剤、芳香剤、または防腐剤を含有してもよい。

10

【0468】

非経口投与のための注射剤は、無菌の水性若しくは非水性の液剤、懸濁剤、または乳剤であり得る。注射剤用の水性の溶剤は、例えば、蒸留水または生理食塩水であり得る。注射剤用の非水性の溶剤は、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、またはポリソルベート80（局方名）であり得る。このような製剤は、さらに等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、または溶解補助剤を含有してもよい。これらの製剤は、例えば、バクテリア保留フィルターによる濾過、殺菌剤の配合、または放射線照射によって無菌化され得る。また、無菌の固体組成物を使用前に無菌の水または注射用溶媒に溶解または懸濁して得られた組成物をこれらの製剤として使用することもできる。

20

【実施例】

【0469】

以下に、参考例、実施例を挙げて、本発明についてさらに詳細に説明するが、本発明の範囲は、これらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

【0470】

プロトン核磁気共鳴スペクトル（ $^1\text{H-NMR}$ ）は、日本電子社製400MHz、あるいは、バリアン社製400MHz核磁気共鳴装置を用いて測定した。スペクトルデータの表記は、意義のあるピークについて示しており、化学シフト（テトラメチルシランを標準物質とした相対ppm（ δ ）として示した）、プロトン数、ピーク分裂の多重度（s：一重線；d：二重線；t：三重線；q：四重線；quint：五重線；m：多重線；br：ブロード；br s：ブロードな一重線などと示した）、および、明示できる場合はスピン結合定数をJ値（単位はHz）として示した。

30

【0471】

質量スペクトル（MS m/z ）は、電子スプレーイオン化法（ESI）あるいは、大気圧化学イオン化法（APCI）を用いて測定した。質量スペクトルのデータは、逆相高速液体クロマトグラフィーカラム（Agilent システム；カラム：Develosil Combi-RP-5, 2.0 x 50 mm、Cadenza CD-C18, 3.0 x 75 mm、あるいはZORBAX SB-C18, 1.8 μm , 2.1 x 50 mm；溶媒：0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水系、あるいは0.01%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル/水系）を通過後の最大イオン化ピーク（ほとんどの場合に最大UV吸収ピークと一致）について示した。

40

【0472】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーは、市販のバック済みカラムと自動分取精製装置（バイオタージ社製SP1、山善社製EPLC-W-Prep2XY、昭光サイエンス社製Purif-2等）を用いて行い、移動相に用いた複数の溶媒種のみを記述した。溶出は薄層クロマトグラフィー（TLC）による観察下に行い、TLCプレートとしてメルク社製のシリカゲル60F₂₅₄または60NH₂F₂₅₄S、和光純薬工業社製のNH₂シリカゲル60F₂₅₄プレートもしくは富士シリシア化学社製CHROMATOR

50

EX NH TLCを、展開溶媒としてはカラムクロマトグラフィーに用いた移動相を、検出方法としてはUV検出器もしくは呈色試薬を、それぞれ採用した。なお、参考例および実施例において、「アミノシリカゲル」とは、アミノ基を有する官能基により表面が化学修飾されたシリカゲルを示す（例えば、Purif-Pack（商標登録、昭光サイエントフィック）-EX, NH series等）。

【0473】

分取薄層クロマトグラフィー（PTLC）は、メルク社製のシリカゲル60F₂₅₄プレート、和光純薬工業社製のシリカゲル70PF₂₅₄プレート、NH₂シリカゲル60F₂₅₄プレートを用いて行ない、移動相に用いた複数の溶媒種のみを記述した。

【0474】

分取高速液体クロマトグラフィー（分取HPLC）は、野村化学社製逆相用カラム（Develosil Combi-RP-5）を用いて行い、移動相に0.1%ギ酸含有アセトニトリル/水系を用いた。

【0475】

これらクロマトグラフィーに用いた溶媒量や溶媒比率、その変換タイミング、及びグラジエント方法は示さないが、ここで用いた精製・分離方法は通常の化学合成の知識・技術により再現できる。

【0476】

実施例における粉末X線回折測定における機器および測定条件は以下の通りである。

機種：Rigaku Rint TTR-III

サンプルホルダー：無反射試料ホルダー

試料：適量

X線発生条件：50kV, 300mA

波長：1.54（銅のK線）

測定温度：室温

走査速度：20°/min

走査範囲：2~40°

サンプリング幅：0.02°

分析操作：数mgの被験物質をスパーテルで採取し、無反射試料ホルダーにのせ、薬包紙で平たくした。その後、上述の条件にてピークパターンを解析した。

【0477】

以下の参考例および実施例において、ラセミ体、光学活性体、幾何異性体、および立体の表記については、便宜上、以下の基準に従って記載する。（1）構造式中の立体表記については、くさび型（紙面よりも手前側に向かう結合）、破線（紙面よりも奥側に向かう結合）、実線（紙面上の結合）、または波線（立体を特に指定しない結合）を用いて示す。（2）化合物の構造式に「racemate」と併記する場合、該構造式で示される化合物がラセミ体（鏡像異性体との等量混合物）であることを示す。化合物の構造式に「diastereomeric mixture」と併記する場合、該構造式で示される化合物がジアステレオマーの混合物（波線で示される結合の立体配置に由来する）であることを示す。化合物の構造式に「cis-trans mixture」と併記する場合、該構造式で示される化合物が幾何異性体の混合物であることを示す。その他、構造式および化合物名に特段の記載がない場合、単一の立体異性体（光学活性体を含む。）を示す。（3）化合物名の後ろに「（ラセミ体）」を付す場合、該化合物名で示される化合物がラセミ体（鏡像異性体との等量混合物）であることを示す。化合物名の後ろに「（ジアステレオマー混合物）」を付す場合、該化合物名で示される化合物がジアステレオマーの混合物（波線で示される結合の立体配置に由来する）であることを示す。化合物名の後ろに「（cis-trans混合物）」を付す場合、該化合物名で示される化合物が幾何異性体の混合物であることを示す。

【0478】

以下の参考例および実施例において、化合物の構造式に併記される「HCl」および化

10

20

30

40

50

化合物名に付す「塩酸塩」の表記は、該構造式で示される化合物または該化合物名で示される化合物と塩化水素が種々の比率で塩酸塩を形成しうることを示しており、必ずしも1対1の比率で塩酸塩を形成することを示しているわけではない（例えば、一塩酸塩、二塩酸塩、三塩酸塩等を含む）。

【0479】

参考例 A - 1

ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

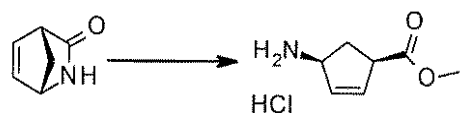
【0480】

工程1 メチル (1R, 4S) - 4 - アミノシクロペンタ - 2 - エン - 1 - カルボキシレート 塩酸塩

10

【0481】

【化83】



【0482】

0 にて、(1S) - (+) - 2 - アザビシクロ[2.2.1]ヘプタ - 5 - エン - 3 - オン (CAS : 130931 - 83 - 8) (98.6 g)、メタノール (300 mL) の混合物に、50分かけて塩化チオニル (CAS : 7719 - 09 - 7) (40 mL) を加え、0 にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた固体を酢酸エチルに懸濁させ、ろ取することで標題化合物 (158 g) を固体として得た。

20

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.88 - 1.99 (1H, m), 2.48 - 2.62 (1H, m), 3.64 - 3.74 (4H, m), 4.15 - 4.23 (1H, m), 5.84 - 5.90 (1H, m), 6.07 - 6.11 (1H, m), 8.20 (3H, br s) .

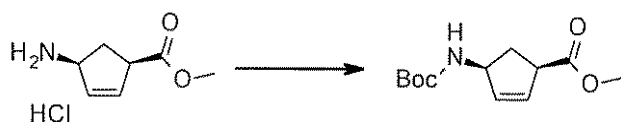
【0483】

工程2 メチル (1R, 4S) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタ - 2 - エン - 1 - カルボキシレート

30

【0484】

【化84】



【0485】

0 にて、上記工程1で得られた化合物 (158 g)、THF (700 mL)、水 (280 mL) の混合物に、二炭酸ジ - tert - ブチル (CAS : 24424 - 99 - 5) (194 g)、炭酸ナトリウム (CAS : 497 - 19 - 8) (104 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、標題化合物 (214 g) を油状物として得た。

40

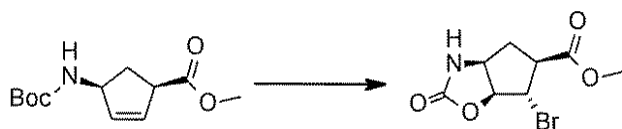
¹H - NMR (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.82 - 1.91 (1H, m), 2.46 - 2.57 (1H, m), 3.45 - 3.52 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.75 - 4.84 (1H, m), 4.86 - 4.96 (1H, m), 5.84 - 5.91 (2H, m) .

MS (m/z) : 142 (M - Boc + H)⁺ .

【0486】

50

工程 3 メチル (3 a S, 5 S, 6 S, 6 a S) - 6 - プロモ - 2 - オキソヘキサヒドロ - 2 H - シクロペンタ [d] [1 , 3] オキサゾール - 5 - カルボキシレート
【 0 4 8 7 】
【 化 8 5 】



【 0 4 8 8 】

上記工程 2 で得られた化合物 (2 1 4 g)、THF (7 0 0 m L)、水 (7 0 m L) の混合物に、0 にて、N - プロモスクシンイミド (C A S : 1 2 8 - 0 8 - 5) (1 7 4 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液を減圧濃縮し、酢酸エチルを加えた。有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル / n - ヘキサンを加え、懸濁させ、固体をろ取した。得られた固体を再度酢酸エチル / n - ヘキサンに懸濁させ、ろ取することで標題化合物 (1 1 3 g) を固体として得た。ろ液を減圧濃縮し、残渣に酢酸エチル / n - ヘキサンを加え、懸濁させ、ろ取した。得られた固体を再度酢酸エチル / n - ヘキサンに懸濁させ、ろ取した。得られた固体に酢酸エチル / n - ヘキサン、水を加え、分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮することで、標題化合物 (1 1 . 0 g) を固体として得た。合わせて、標題化合物 (1 2 4 g) を固体として得た。

¹ H - NMR (C D C l ₃) : 2 . 3 9 - 2 . 4 7 (1 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 5 (1 H , m) , 3 . 2 1 - 3 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 7 6 (3 H , s) , 4 . 4 2 - 4 . 4 5 (1 H , m) , 4 . 7 9 (1 H , s) , 5 . 1 6 (1 H , d d , J = 7 . 6 , 1 . 5 H z) , 5 . 9 5 (1 H , b r s) .

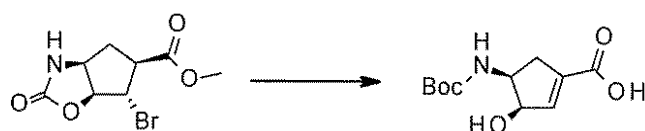
MS (m / z) : 2 6 4 , 2 6 6 (M + H) ⁺ .

【 0 4 8 9 】

工程 4 (3 R , 4 S) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - ヒドロキシシクロペンタ - 1 - エン - 1 - カルボン酸

【 0 4 9 0 】

【 化 8 6 】



【 0 4 9 1 】

上記工程 3 で得られた化合物 (1 2 4 g)、メタノール (5 8 0 m L)、水 (5 8 0 m L) の混合物に、0 にて、水酸化カリウム (C A S : 1 3 1 0 - 5 8 - 3) (1 0 6 g) を加え、9 0 にて 1 8 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、0 にて、THF (1 8 0 m L)、二炭酸ジ - tert - ブチル (C A S : 2 4 4 2 4 - 9 9 - 5) (1 0 2 g) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。0 にて、5 規定塩酸、及び 2 規定塩酸を加え、中和した後、酢酸エチルにて 5 回抽出した。集めた有機層を、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下にて溶媒を留去した。得られた固体を酢酸エチル / n - ヘキサンに懸濁させ、ろ取した後、減圧乾燥させ、標題化合物を得た。ろ液を濃縮し、得られた固体を酢酸エチル / n - ヘキサンに懸濁させ、ろ取した後、減圧乾燥させ、標題化合物を得た。合わせて、標題化合物 (9 6 . 9 g) を固体として得た。

¹ H - NMR (D M S O - D ₆) : 1 . 3 9 (9 H , s) , 2 . 3 0 - 2 . 4 5 (1 H

, m), 2.53 - 2.63 (1H, m), 3.91 - 4.04 (1H, m), 4.47 - 4.54 (1H, m), 4.97 - 5.12 (1H, m), 6.35 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 12.53 (1H, br s).
 MS (m/z): 242 (M - H)⁻.

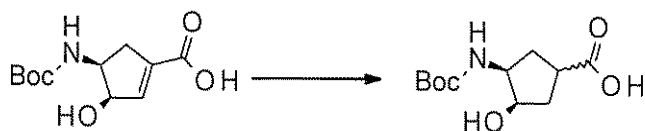
【0492】

工程5 (3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸 (ジアステレオマー混合物)

【0493】

【化87】

10



diastereomeric mixture

【0494】

上記工程4で得られた化合物(96.9g)、10%パラジウム炭素wet(10.4g)、メタノール(780mL)の混合物を、水素雰囲気下、7.5時間撈拌した。反応液にセライトを加え、セライトろ過した。ろ液を減圧濃縮し、標題化合物(105g)を固体として得た。

20

¹H-NMR(DMSO-D₆): 1.38(9H, s), 1.69 - 2.08(4H, m), 2.59 - 2.72(1H, m), 3.52 - 3.73(1H, m), 3.84 - 3.99(1H, m), 6.15 - 6.29(1H, m).

MS(m/z): 146(M - Boc + H)⁺.

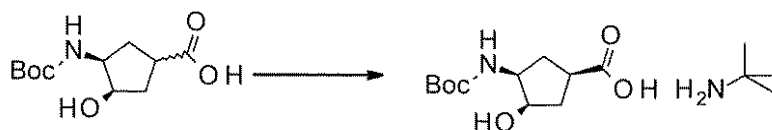
【0495】

工程6 (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸 2 - メチルプロパン - 2 - アミン塩

【0496】

【化88】

30



diastereomeric mixture

【0497】

上記工程5で得られた化合物(105g)、tert-ブチルアミン(42.5mL)、メタノール(90mL)、tert-ブチルメチルエーテル(675mL)の混合物を、冷蔵庫にて3日間放置した。析出した固体をろ取後、減圧乾燥し、標題化合物(108g)を固体として得た。

40

¹H-NMR(DMSO-D₆): 1.18(9H, s), 1.35(9H, s), 1.49 - 1.62(1H, m), 1.64 - 1.72(1H, m), 1.72 - 1.85(1H, m), 1.95 - 2.06(1H, m), 2.44 - 2.53(1H, m), 3.51 - 3.62(1H, m), 3.71 - 3.79(1H, m), 6.13(1H, d, J = 7.9 Hz).

MS(m/z): 146(M - Boc + H)⁺.

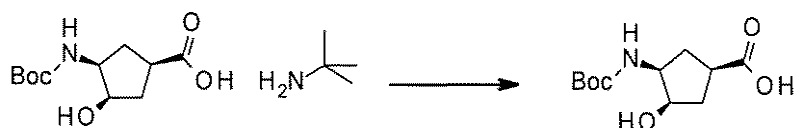
【0498】

工程7 (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸

50

【0499】

【化89】



【0500】

上記工程6で得られた化合物(108g)、水(200mL)の混合物に、0にて、2規定塩酸(150mL)を加え、pH=3に調整した。ジクロロメタン/メタノール=10/1にて3回抽出し、集めた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧濃縮することで、標題化合物(63.9g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.38 (9H, s), 1.70 - 1.84 (2H, m), 1.85 - 1.98 (1H, m), 1.98 - 2.08 (1H, m), 2.61 - 2.71 (1H, m), 3.51 - 3.64 (1H, m), 3.84 - 3.92 (1H, m), 6.21 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$).

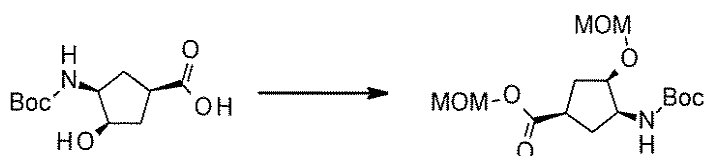
MS (m/z) : 146 (M - Boc + H) $^+$.

【0501】

工程8 メトキシメチル (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボキシレート

【0502】

【化90】



【0503】

上記工程7で得られた化合物(61.6g)、クロロメチルメチルエーテル(CAS: 107-30-2)(56.7mL)、DIPEA(CAS: 7087-68-5)(262mL)、ヨウ化ナトリウム(75.2g)、1,2-ジメトキシエタン(1000mL)の混合物を1時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、飽和食塩水、水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(66.5g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.44 (9H, s), 1.87 - 1.98 (1H, m), 2.04 - 2.17 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.27 - 2.38 (1H, m), 2.81 - 2.92 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.92 - 4.07 (2H, m), 4.61 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 5.09 (1H, d, $J = 10.0\text{ Hz}$), 5.24 (2H, s).

MS (m/z) : 234 (M - Boc + H) $^+$.

【0504】

工程9 (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0505】

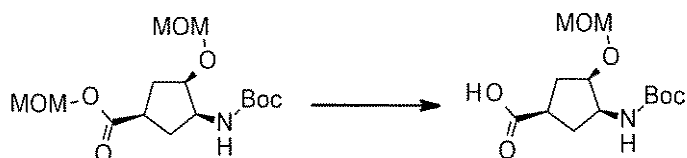
10

20

30

40

【化 9 1】



【0506】

上記工程 8 で得られた化合物 (66.5 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (400 mL)、メタノール (20 mL)、THF (580 mL) の混合物を室温で 2 時間撹拌した。反応液に 0 で、1 規定塩酸を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (53.6 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.86 - 1.99 (1H, m), 2.03 - 2.17 (1H, m), 2.17 - 2.26 (1H, m), 2.26 - 2.38 (1H, m), 2.81 - 2.93 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.91 - 4.08 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.09 (1H, d, J = 6.7 Hz) .

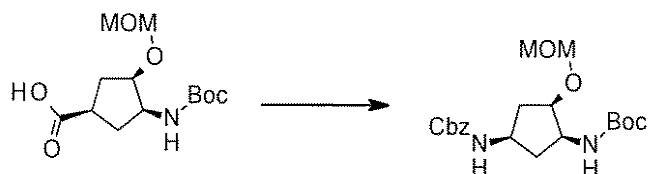
MS (m/z) : 288 (M - H) .

【0507】

工程 10 ベンジル tert-ブチル [(1R, 3S, 4R) - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1, 3 - ジイル]ピスカルバメート

【0508】

【化 9 2】



【0509】

上記工程 9 で得られた化合物 (53.6 g)、ジフェニルホスホリルアジド (DPPA) (CAS : 26386 - 88 - 9) (51.9 mL)、TEA (CAS : 121 - 44 - 8) (33.4 mL)、トルエン (730 mL) の混合物を 90 で 30 分間撹拌した。反応液にベンジルアルコール (38.3 mL) を加え、90 で 2 時間半撹拌した。反応液を室温に戻し、水を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (63.2 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.35 - 1.50 (10H, m), 1.70 - 1.78 (1H, m), 2.01 - 2.19 (1H, m), 2.47 - 2.63 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.80 - 4.06 (2H, m), 4.08 - 4.24 (1H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.97 - 5.19 (4H, m), 7.29 - 7.42 (5H, m) .

MS (m/z) : 295 (M - Boc + H) .

【0510】

工程 11 ベンジル [(1R, 3S, 4R) - 3 - アミノ - 4 - ヒドロキシシクロペンチル]カルバメート 塩酸塩

【0511】

10

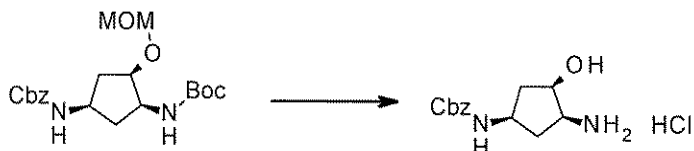
20

30

40

50

【化93】



【0512】

上記工程10で得られた化合物(120g)、塩化水素(4mol/L、1,4-ジオキサン溶液、420mL)、メタノール(420mL)の混合物を室温で30分間攪拌した。

反応液を減圧濃縮し、標題化合物(87.2g)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.51 - 1.70 (2H, m), 2.15 - 2.29 (2H, m), 3.20 - 3.35 (1H, m), 3.72 - 4.14 (3H, m), 5.01 (2H, s), 7.27 - 7.49 (5H, m), 8.00 (3H, s).
 MS (m/z) : 251 (M+H) $^+$.

【0513】

工程12 ベンジル { (1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0514】

【化94】



【0515】

上記工程11で得られた化合物(87.2g)、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(74.5g)、DIPEA(159mL)、ジクロロメタン(1000mL)の混合物を0で1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチルを加え、固体をろ取りし、標題化合物(33.0g)を固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、固体をろ取りすることで標題化合物(25.2g)を固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(40.9g)を固体として得た。合わせて、標題化合物(99.1g)を固体として得た。

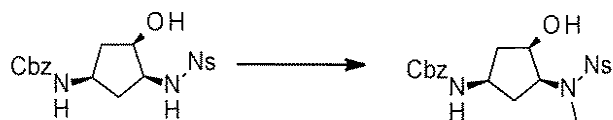
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.38 - 1.88 (2H, m), 2.08 - 2.34 (2H, m), 3.42 (1H, br s), 3.59 - 3.73 (1H, m), 3.86 - 4.09 (2H, m), 5.05 (2H, s), 5.29 (1H, d, J = 6.1 Hz), 6.00 (1H, br s), 7.29 - 7.51 (5H, m), 7.72 - 7.76 (2H, m), 7.86 - 7.89 (1H, m), 8.13 - 8.16 (1H, m)

【0516】

工程13 ベンジル { (1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [メチル (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0517】

【化95】



10

20

30

40

50

【0518】

上記工程12で得られた化合物(87.2g)、DMF(630mL)の混合物に、0にて、炭酸セシウム(74.2g)、ヨウ化メチル(21.3mL)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで2回抽出した。集めた有機層を水で3回洗浄し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル/n-ヘキサンを加え、固体をろ取することで標題化合物(80.9g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.60 - 1.69 (1H, m), 1.96 - 2.09 (1H, m), 2.16 - 2.33 (2H, m), 2.98 - 3.11 (4H, m), 3.89 - 4.06 (2H, m), 4.22 - 4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.26 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.29 - 7.41 (5H, m), 7.61 - 7.76 (3H, m), 8.02 - 8.05 (1H, m).

MS (m/z) : 450 (M+H)⁺.

【0519】

工程14 ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) シクロペンチル]カルバメート

【0520】

【化96】



【0521】

上記工程13で得られた化合物(40.4g)、炭酸セシウム(52.7g)、4-イソプロピルベンゼンチオール(16.8mL)、THF(140mL)、メタノール(140mL)の混合物を室温で3時間攪拌した。反応液にアミノシリカゲルを加え、減圧濃縮した。残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル、次いで、酢酸エチル/メタノール)にて精製し、油状物を得た。酢酸エチル/n-ヘキサンを加え、固体をろ取することで標題化合物(22.0g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.28 - 1.39 (1H, m), 1.78 - 1.89 (1H, m), 1.91 - 2.04 (1H, m), 2.33 - 2.48 (4H, m), 2.78 - 2.88 (1H, m), 3.95 - 4.03 (1H, m), 4.11 - 4.24 (1H, m), 5.07 (2H, s), 5.54 (1H, d, $J = 9.2\text{ Hz}$), 7.28 - 7.40 (5H, m).

MS (m/z) : 265 (M+H)⁺.

【0522】

参考例A-2

tert-ブチル [(1S, 3R) - 3 - アミノシクロヘキシル]カルバメート

【0523】

工程1 ベンジル tert-ブチル (1R, 3S) - シクロヘキサン - 1, 3 - ジイルビスカルバメート

【0524】

【化97】



(1R, 3S) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロヘキサンカルボン酸(CAS: 222530-34-9)を用いて、参考例A-1の工程10と同様の方法

10

20

30

40

50

で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.90 - 1.07 (3H, m), 1.31 - 1.42 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.72 - 1.81 (1H, m), 1.93 - 2.03 (2H, m), 2.26 - 2.31 (1H, m), 3.42 - 3.60 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 4.58 - 4.64 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.28 - 7.72 (5H, m).

MS (m/z): 249 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$)⁺.

【0525】

工程2 tert-ブチル [(1S, 3R) - 3 - アミノシクロヘキシル]カルバメート

10

【0526】

【化98】



【0527】

上記工程1で得られた化合物(12.37g)をエタノール(120mL)に懸濁させ、10%パラジウム炭素wet(4.0g)を加え、水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。パラジウム触媒をろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、標題化合物(8.26g)を固体として得た。これをそのまま次の反応に用いた。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88 - 1.03 (3H, m), 1.28 - 1.39 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.54 (2H, br s), 1.73 - 1.82 (2H, m), 1.88 - 1.95 (1H, m), 2.07 - 2.13 (1H, m), 2.73 - 2.81 (1H, m), 3.48 (1H, br s), 4.57 (1H, br s).

【0528】

参考例A-3

N - [(1R, 3S) - 3 - アミノシクロペンチル] - N - メチル - 2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホンアミド

30

【0529】

工程1 ベンジル tert-ブチル (1R, 3S) - シクロペンタン - 1, 3 - ジイルビスカルバメート

【0530】

【化99】



40

【0531】

(-) - (1R, 3S) - N - BOC - 3 - アミノシクロペンタンカルボン酸 (CAS: 161660-94-2) を用いて参考例A-1の工程10と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.20 - 1.30 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.43 - 1.50 (2H, m), 1.72 - 1.79 (2H, m), 2.10 - 2.17 (1H, m), 3.69 - 3.81 (2H, m), 5.00 (2H, s), 6.85 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.29 - 7.39 (5H, m).

【0532】

工程2 tert-ブチル [(1S, 3R) - 3 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スル

50

ホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0533】

【化100】



【0534】

上記工程1で得られた化合物(19.0g)をエタノール(280mL)に懸濁させ、10%パラジウム炭素wet(2.5g)を加え、水素雰囲気下、室温で1.5時間攪拌した。パラジウムをろ去し、ろ液を減圧下に濃縮した。ここにジクロロメタン(230mL)、DIPEA(14.8mL)を加え、氷冷下、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド(12.6g)を加えた。室温で2時間攪拌した後、反応液にジクロロメタン、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(12.77g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.40 - 1.48 (1H, m), 1.42 (9H, s), 1.55 - 1.70 (2H, m), 1.81 - 1.99 (2H, m), 2.20 - 2.27 (1H, m), 3.74 - 3.82 (1H, m), 3.83 - 3.93 (1H, m), 4.60 (1H, br s), 5.61 (1H, br s), 7.73 - 7.78 (2H, m), 7.85 - 7.87 (1H, m), 8.15 - 8.17 (1H, m).

【0535】

工程3 tert-ブチル{(1S, 3R)-3-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0536】

【化101】



上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程13と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3)$: 1.38 - 1.51 (2H, m), 1.42 (9H, s), 1.56 - 2.02 (3H, m), 2.14 - 2.22 (1H, m), 2.85 (3H, s), 3.81 - 3.89 (1H, m), 4.26 - 4.34 (1H, m), 4.50 (1H, br s), 7.60 - 7.64 (1H, m), 7.66 - 7.72 (2H, m), 8.00 - 8.04 (1H, m).

【0537】

工程4 N-[(1R, 3S)-3-アミノシクロペンチル]-N-メチル-2-ニトロベンゼン-1-スルホンアミド

【0538】

【化102】



【0539】

上記工程3で得られた化合物(2.04g)をジクロロメタン(20mL)に溶かし、塩化水素(4mol/L、1,4-ジオキサン溶液、20mL)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣にジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を

加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）で精製し、標題化合物（1.21 g）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.17 - 1.40 (4H, m), 1.73 - 1.86 (3H, m), 2.02 - 2.09 (1H, m), 2.88 (3H, s), 3.29 - 3.36 (1H, m), 4.30 - 4.39 (1H, m), 7.60 - 7.62 (1H, m), 7.66 - 7.71 (2H, m), 8.00 - 8.04 (1H, m).

【0540】

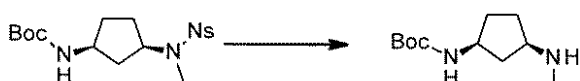
参考例 A - 4

10

tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

【0541】

【化103】



【0542】

参考例 A - 3 の工程 3 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 4 と同様の方法で、標題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.33 - 1.72 (4H, m), 1.44 (9H, s), 1.77 - 2.11 (3H, m), 2.38 (3H, s), 3.03 - 3.09 (1H, m), 4.00 - 4.08 (1H, m), 5.30 (1H, br s).

【0543】

参考例 A - 5

tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - (エチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

【0544】

工程 1 tert - ブチル {(1S, 3R) - 3 - [エチル(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

30

【0545】

【化104】



【0546】

参考例 A - 3 の工程 2 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 3 と同様の方法で、ヨードメタンの代わりにプロモエタン (CAS : 74 - 96 - 4) を用いて反応を行うことで、標題化合物を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 (3H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 1.41 - 1.52 (2H, m), 1.43 (9H, s), 1.65 - 1.74 (1H, m), 1.83 - 2.01 (2H, m), 2.22 - 2.28 (1H, m), 3.31 - 3.37 (2H, m), 3.81 - 3.88 (1H, m), 4.07 - 4.17 (1H, m), 4.54 (1H, br s), 7.59 - 7.63 (1H, m), 7.65 - 7.72 (2H, m), 7.99 - 8.03 (1H, m).

MS (m/z) : 314 ($M - \text{Boc} + \text{H}$)⁺.

【0547】

工程 2 tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - (エチルアミノ)シクロペンチル]

50

カルバメート

【0548】

【化105】



【0549】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程14と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.88 (1H, br s), 1.09 (3H, t, $J = 7.3\text{ Hz}$), 1.30 - 1.36 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.45 - 1.65 (2H, m), 1.80 - 2.09 (3H, m), 2.60 (2H, q, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.13 - 3.19 (1H, m), 4.01 (1H, br s), 5.27 (1H, br s).

MS (m/z) : 229 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0550】

参考例A-6

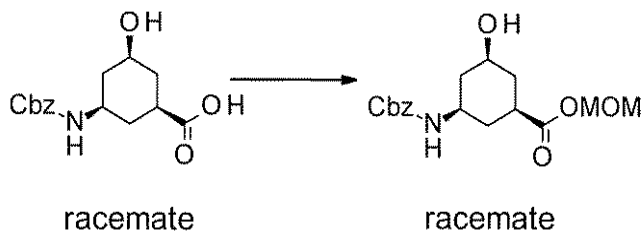
ベンジル (1R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0551】

工程1 メトキシメチル (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0552】

【化106】



【0553】

文献 (Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242 - 2252.) 記載の方法により合成した (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (ラセミ体) (11.4 g)、DIPEA (20.4 mL)、ジクロロメタン (390 mL) の混合物を氷冷し、クロロメチルメチルエーテル (3.08 mL) を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮することで、標題化合物 (11.8 g) を油状物として得た。得られた化合物は精製せず、そのまま次の反応に使用した。

MS (m/z) : 338 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0554】

工程2 メトキシメチル (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0555】

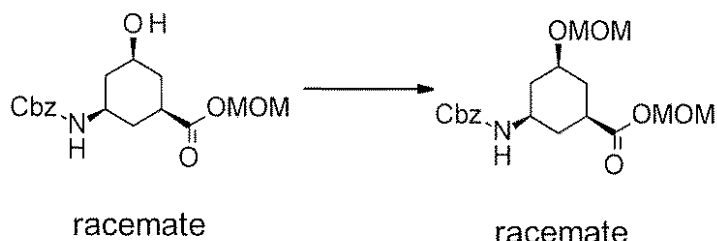
10

20

30

40

【化107】



【0556】

10

上記工程1で得られた化合物(11.8g)、DIPEA(18.2mL)、クロロメチルメチルエーテル(3.4mL)、ジクロロメタン(350mL)の混合物を室温にて2時間攪拌した。反応液を氷冷後、クロロメチルメチルエーテル(10.5mL)を加えてさらに室温で18時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(7.88g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.24 - 1.48 (3H, m), 2.29 - 2.32 (3H, m), 2.44 - 2.47 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.46 (3H, s), 3.60 - 3.63 (2H, m), 4.66 - 4.68 (3H, m), 5.11 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.32 - 7.35 (5H, m).

MS (m/z) : 382 (M+H)⁺.

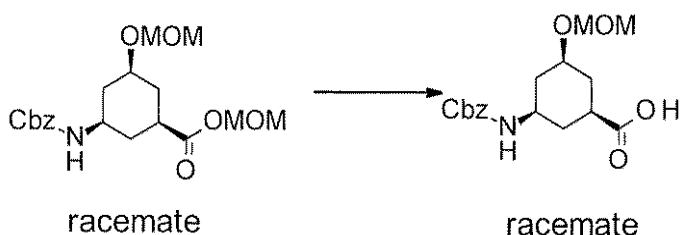
20

【0557】

工程3 (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸(ラセミ体)

【0558】

【化108】



30

【0559】

上記工程2で得られた化合物(7.88g)を用いて、参考例A-1の工程9と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.09 - 1.24 (3H, m), 1.94 - 2.11 (3H, m), 2.31 - 2.34 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.40 - 3.43 (1H, m), 3.50 - 3.58 (1H, m), 4.60 (2H, s), 5.02 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.27 - 7.37 (5H, m), 11.88 (1H, br s).

40

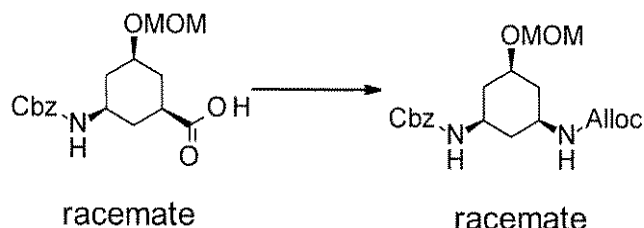
MS (m/z) : 338 (M+H)⁺.

【0560】

工程4 ベンジル プロパ - 2 - エン - 1 - イル [(1R, 3S, 5S) - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1, 3 - ジイル] ビスカルバメート(ラセミ体)

【0561】

【化109】



【0562】

10

上記工程3で得られた化合物(6.65g)、ジフェニルホスホリルアジド(5.52mL)、TEA(3.57mL)、トルエン(98.6mL)の混合物を90℃にて30分攪拌した。アリルアルコール(1.40g)を加えて同温で5時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(6.2g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.03 - 1.27 (3H, m), 2.18 - 2.28 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.62 - 3.66 (3H, m), 4.54 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.67 - 4.75 (4H, m), 5.09 (2H, s), 5.20 - 5.28 (2H, m), 5.87 - 5.93 (1H, m), 7.30 - 7.33 (5H, m).

20

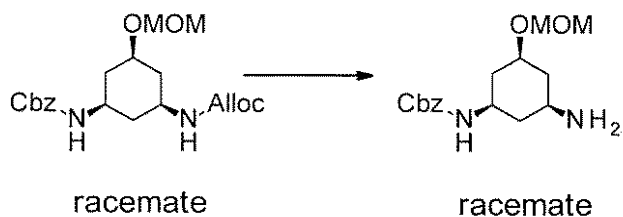
MS (m/z) : 393 (M + H)⁺.

【0563】

工程5 ベンジル [(1R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)]

【0564】

【化110】



30

【0565】

上記工程4で得られた化合物(335mg)、ジクロロメタン(8mL)、ピロリジン(0.177mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(20mg)の混合物を室温にて30分攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製し、標題化合物(93mg)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.93 - 0.95 (1H, m), 1.07 - 1.13 (2H, m), 2.12 - 2.18 (2H, m), 2.29 - 2.32 (1H, m), 2.78 - 2.81 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.57 - 3.62 (2H, m), 4.61 - 4.65 (3H, m), 5.10 (2H, s), 7.28 - 7.32 (5H, m).

MS (m/z) : 309 (M + H)⁺.

【0566】

参考例A - 7

ベンジル [(1S, 3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - (ジメチルカルバモイル)シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

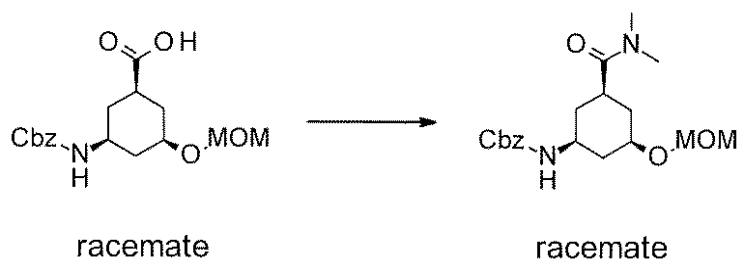
【0567】

50

工程 1 ベンジル [(1S, 3R, 5R) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 5 - (メトキシメトキシ)シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

【0568】

【化111】



10

【0569】

参考例 A - 6 の工程 3 で得られた化合物 (1.59 g) とジクロロメタン (15 mL) の混合物に、室温下、ジメチルアミン塩酸塩 (CAS: 506-59-2) (0.48 g)、無水 HOBt (CAS: 123333-53-9) (0.77 g)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (CAS: 1892-57-5) (1.10 g)、および TEA (1.31 mL) を加えた。この反応液を室温まで昇温し、18 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (30 mL) を加え、飽和塩化アンモニウム水溶液 (10 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、次いで飽和食塩水 (10 mL) で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) にて精製し、標題化合物 (1.65 g) を油状物として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.21 (1H, q, J = 11.7 Hz), 1.36 (1H, q, J = 12.5 Hz), 1.51 (1H, q, J = 12.5 Hz), 2.02 (2H, t, J = 14.0 Hz), 2.35 - 2.36 (1H, m), 2.64 - 2.70 (1H, m), 2.95 (3H, s), 3.08 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.64 - 3.67 (2H, m), 4.67 - 4.71 (2H, m), 4.74 - 4.76 (1H, m), 5.11 (2H, s), 7.33 - 7.41 (5H, m).

MS (m/z) : 365 (M+H)⁺.

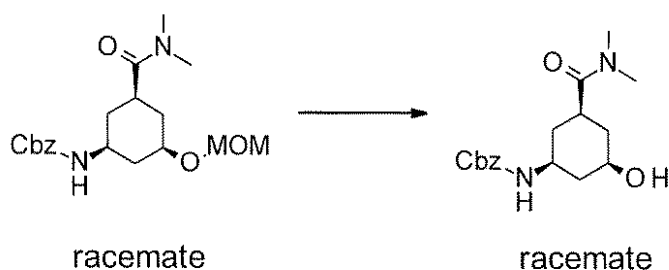
30

【0570】

工程 2 ベンジル [(1S, 3R, 5R) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 5 - ヒドロキシシクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

【0571】

【化112】



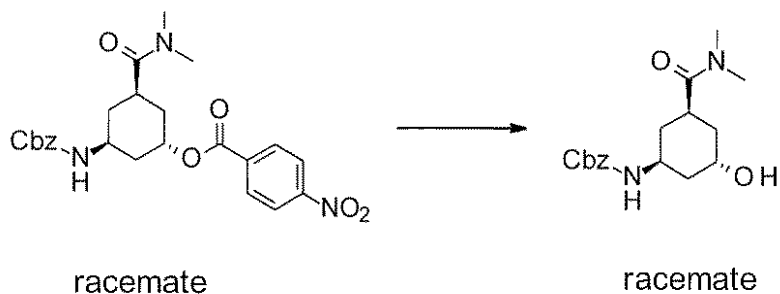
40

【0572】

上記工程 1 で得られた化合物 (1.65 g)、1,4-ジオキサン (5 mL) の混合物に、室温下、塩化水素 (4 mol/L、1,4-ジオキサン溶液、5.66 mL) を加えた。この反応液を室温で 2 時間攪拌した後、水 (20 mL)、酢酸エチル (30 mL) を加えた。この混合物を水 (10 mL) で 2 回洗浄し、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、飽和食塩水 (20 mL) で順次洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジ

50

【化 1 1 4】



10

【0 5 7 8】

上記工程 3 で得られた化合物 (1 . 5 5 g)、エタノール (2 2 m L) の混合物に、室温で炭酸カリウム (C A S : 5 8 4 - 0 8 - 7) (1 . 3 7 g) を加え、2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 0 m L)、酢酸エチル (2 0 m L)、飽和食塩水 (2 0 m L) を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン) にて精製し、標題化合物 (0 . 7 1 0 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 6 - 1 . 4 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 1 . 4 4 - 1 . 5 0 (1 \text{H}, \text{m}) , 1 . 6 4 - 1 . 7 1 (1 \text{H}, \text{m}) , 1 . 8 1 - 1 . 8 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 2 . 0 6 - 2 . 1 0 (3 \text{H}, \text{m}) , 2 . 9 5 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 0 9 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 2

20

2 - 3 . 2 6 (1 \text{H}, \text{m}) , 4 . 0 3 - 4 . 1 1 (1 \text{H}, \text{m}) , 4 . 3 2 (1 \text{H}, \text{s}) , 4 . 9 2 (1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 5 \text{Hz}) , 5 . 1 0 (2 \text{H}, \text{s}) , 7 . 3 4 - 7 . 3 7 (5 \text{H}, \text{m}) .

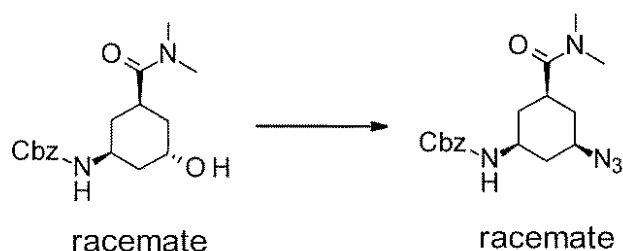
MS (m/z) : 3 2 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 5 7 9】

工程 5 ベンジル [(1 \text{S}, 3 \text{R}, 5 \text{R}) - 3 - アジド - 5 - (ジメチルカルバモイル) シクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【0 5 8 0】

【化 1 1 5】



30

【0 5 8 1】

上記工程 4 で得られた化合物 (0 . 5 1 3 g)、トリフェニルホスフィン (C A S : 1 4 2 6 4 - 1 6 - 5) (0 . 7 5 2 g)、ジフェニルホスホリルアジド (0 . 4 1 2 m L)、THF (1 5 m L) の混合物に、氷冷下、ジイソプロピルアゾジカルボキシレート (4 0 % トルエン溶液) (1 . 5 0 m L) を加えた。この反応液を室温まで昇温し、3 時間攪拌した。この反応液に酢酸エチル (3 0 m L) を加え、飽和食塩水 (1 0 m L) で 2 回洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / ジクロロメタン) にて精製し、標題化合物 (0 . 5 5 3 g) を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 1 7 - 1 . 2 7 (1 \text{H}, \text{m}) , 1 . 3 9 (1 \text{H}, \text{q}, \text{J} = 1 2 . 2 \text{Hz}) , 1 . 5 7 (1 \text{H}, \text{q}, \text{J} = 1 2 . 5 \text{Hz}) , 1 . 9 9 - 2 . 0 2 (2 \text{H}, \text{m}) , 2 . 3 3 - 2 . 3 5 (1 \text{H}, \text{m}) , 2 . 6 8 - 2 . 7 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 2 . 9 4 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 0 6 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 3 8 - 3 . 4 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 3 . 6

50

7 - 3 . 7 1 (1 H , m) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 6 . 5 5 (1 H , s) , 7 . 3 3 - 7 . 3 8 (5 H , m) .

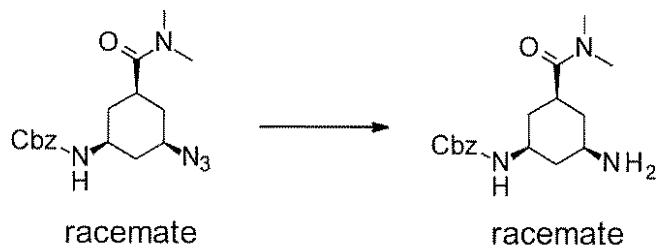
MS (m / z) : 3 4 6 (M + H) ⁺ .

【 0 5 8 2 】

工程 6 ベンジル [(1 S , 3 R , 5 S) - 3 - アミノ - 5 - (ジメチルカルバモイル) シクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【 0 5 8 3 】

【 化 1 1 6 】



10

【 0 5 8 4 】

上記工程 5 で得られた化合物 (0 . 5 5 3 g) 、 T H F (1 5 m L) の混合物に、氷冷下、トリフェニルホスフィン (C A S : 1 4 2 6 4 - 1 6 - 5) (0 . 8 4 0 g) を加えた。この反応液を室温まで昇温し、30 分間攪拌した。この反応液に水 (1 0 m L) を加えて 1 9 時間静置し、8 5 に加熱して 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣にエタノール (2 0 m L) を加えて減圧濃縮した。この濃縮操作を 3 回行い、標題化合物の粗生成物 (0 . 5 1 1 g) を油状物として得た後、精製せずに次工程に用いた。

20

MS (m / z) : 3 2 0 (M + H) ⁺ .

【 0 5 8 5 】

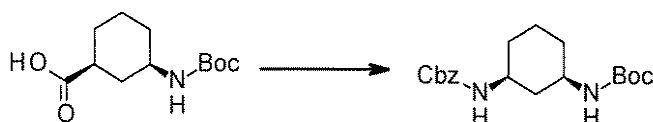
参考例 A - 8

ベンジル [(1 S , 3 R) - 3 - アミノシクロヘキシル] カルバメート 塩酸塩

工程 1 ベンジル tert - ブチル (1 R , 3 S) - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジイルビスカルバメート

【 0 5 8 6 】

【 化 1 1 7 】



30

【 0 5 8 7 】

(1 S , 3 R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (C A S : 2 2 2 5 3 0 - 3 4 - 9) を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 0 と同様の操作を行い、標題化合物を得た。

40

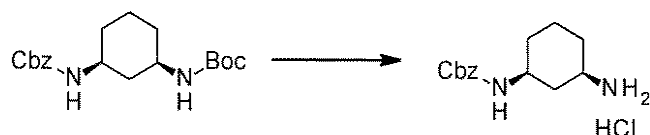
¹ H - N M R (C D C l ₃) : 1 . 0 5 - 0 . 8 7 (3 H , m) , 1 . 4 7 - 1 . 3 3 (1 0 H , m) , 1 . 8 2 - 1 . 7 3 (1 H , m) , 2 . 0 4 - 1 . 9 1 (2 H , m) , 2 . 3 3 - 2 . 2 5 (1 H , m) , 3 . 6 6 - 3 . 3 8 (2 H , m) , 4 . 3 8 (1 H , b r s) , 4 . 5 9 (1 H , b r s) , 5 . 0 8 (2 H , b r s) , 7 . 4 0 - 7 . 2 8 (5 H , m) .

【 0 5 8 8 】

工程 2 ベンジル [(1 S , 3 R) - 3 - アミノシクロヘキシル] カルバメート 塩酸塩

【 0 5 8 9 】

【化 1 1 8】



【0590】

上記工程 1 で得られた化合物 (1.90 g) を塩化水素 (4 mol/L、1,4-ジオキサン溶液、54.5 mL) に溶解し、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残さを酢酸エチルでスラリー洗浄し標題化合物 (1.54 g) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 0.97 - 1.37 (4H, m), 1.68 - 1.90 (3H, m), 2.09 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 2.96 - 3.12 (1H, m), 3.32 - 3.42 (1H, m), 5.01 (2H, s), 7.29 - 7.42 (5H, m), 7.99 (3H, br s).

【0591】

参考例 A - 9

メチル (1S, 3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ}シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

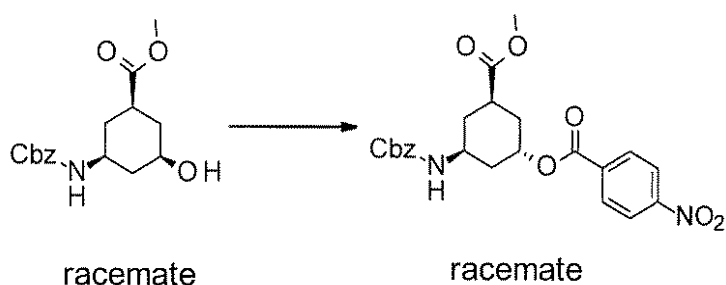
【0592】

工程 1 (1S, 3S, 5R) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - (メトキシカルボニル)シクロヘキシル 4 - ニトロベンゾエート (ラセミ体)

20

【0593】

【化 1 1 9】



30

【0594】

文献 (Bioorg. Med. Chem., 2006, 14, 2242 - 2252) 記載の方法により合成したメチル (1R, 3S, 5R) - 3 - (ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 5 - ヒドロキシ - シクロヘキサンカルボキシレート (ラセミ体) を用いて参考例 A - 7 の工程 3 と同様な方法で標題化合物を得た。

MS (m/z) : 457 (M + H) $^+$.

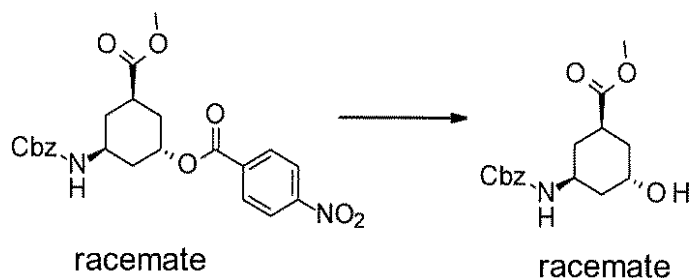
【0595】

工程 2 メチル (1R, 3S, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

40

【0596】

【化120】



10

【0597】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-7の工程4と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.24 - 1.39 (2H, m), 1.51 - 1.62 (2H, m), 1.97 - 2.12 (2H, m), 2.25 - 2.34 (1H, m), 2.86 - 3.02 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.94 - 4.08 (1H, m), 4.26 - 4.33 (1H, m), 4.60 - 4.74 (1H, m), 5.08 (2H, s), 7.28 - 7.39 (5H, m).

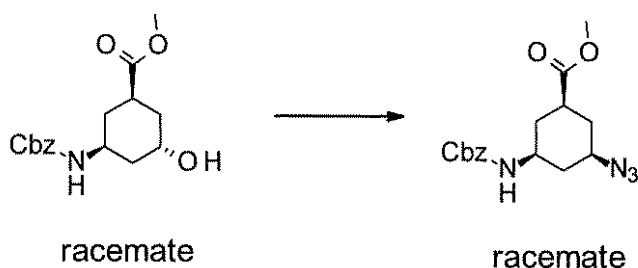
MS (m/z) : 308 (M+H)⁺.

【0598】

工程3 メチル (1R, 3R, 5S) - 3 - アジド - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0599】

【化121】



30

【0600】

上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例A-7の工程5と同様な方法で、標題化合物を得た。

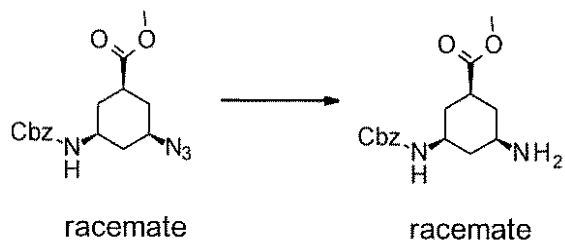
MS (m/z) : 333 (M+H)⁺.

【0601】

工程4 メチル (1S, 3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0602】

【化122】



50

【0603】

上記工程3で得られた化合物を用いて、参考例A-7の工程6と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.90 - 1.79 (5H, m), 2.06 - 2.20 (2H, m), 2.22 - 2.30 (1H, m), 2.41 - 2.53 (1H, m), 2.77 - 2.90 (1H, m), 3.53 - 3.70 (1H, m), 3.68 (3H, s), 4.63 - 4.75 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.29 - 7.41 (5H, m).

MS (m/z) : 307 ($M+H$) $^+$.

【0604】

10

参考例A-10

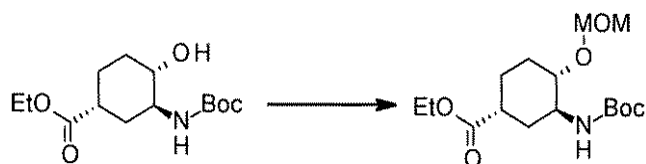
tert-ブチル [(1S, 2S, 5S) - 5 - アミノ - 2 - メトキシシクロヘキシル]カルバメート

【0605】

工程1 エチル (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート

【0606】

【化123】



20

【0607】

文献 (Tetrahedron 2017、73、1381 - 1388) 記載の方法で合成したエチル (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (13.84 g)、ジメトキシエタン (155 mL)、ヨウ化ナトリウム (CAS: 7681 - 82 - 5) (6.97 g)、クロロメチルメチルエーテル (10.5 mL)、DIPEA (49 mL) の混合物を、105 で2時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水、水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (14.43 g) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.26 (3H, t, $J = 7.0\text{ Hz}$), 1.45 (9H, s), 1.57 - 1.78 (4H, m), 1.89 - 2.00 (1H, m), 2.21 - 2.30 (1H, m), 2.43 - 2.52 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.51 - 3.59 (1H, m), 3.68 - 3.80 (1H, m), 4.15 (2H, q, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.60 (1H, br s), 4.66 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.69 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$).

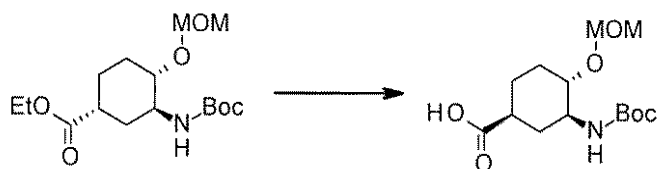
40

【0608】

工程2 (1S, 3S, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロヘキサン - 1 - カルボン酸

【0609】

【化124】



【0610】

上記工程1で合成した化合物(14.43g)をエタノール(150mL)に溶解し、ナトリウムエトキシド(CAS:141-52-6)(濃度20%、エタノール溶液、24mL)を加えて、50℃で40時間攪拌した。反応液に1規定塩酸エタノール溶液(CAS:7647-01-0)(61mL)を加えて、減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加えて、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)に付した。得られた残渣をn-ヘキサン/酢酸エチルで懸濁後、固体を濾取することで標題化合物を含む混合物(4.11g)を固体として得た。

10

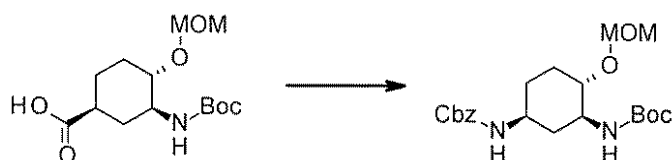
【0611】

工程3 ベンジル tert-ブチル [(1S, 3S, 4S)-4-(メトキシメトキシ)シクロヘキサン-1,3-ジイル]ビスカルバメート

【0612】

20

【化125】



【0613】

上記工程2で得られた化合物(4.11g)、1,4-ジオキサン(66mL)、ジフェニルホスホリルアジド(CAS:26386-88-9)(3.5mL)、TEA(2.5mL)の混合物を、90℃で2時間攪拌した。次いで、ベンジルアルコール(CAS:100-51-6)(2.2mL)を加えて、90℃で5時間攪拌した。反応液に飽和食塩水および水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(2.64g)を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 - 1.25 (2H, m), 1.40 - 1.46 (1H, m), 1.43 (9H, s), 2.00 - 2.13 (2H, m), 2.37 - 2.46 (1H, m), 3.21 - 3.32 (1H, m), 3.39 - 3.51 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.53 - 3.66 (1H, m), 4.59 (1H, br s), 4.60 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.70 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.74 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 7.29 - 7.40 (5H, m)。

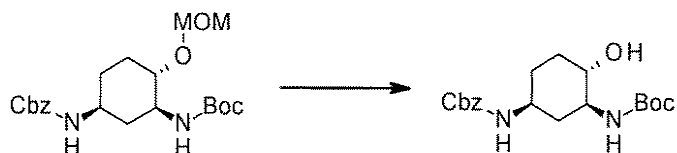
40

【0614】

工程4 ベンジル tert-ブチル [(1S, 3S, 4S)-4-ヒドロキシシクロヘキサン-1,3-ジイル]ビスカルバメート

【0615】

【化126】



【0616】

上記工程3で得られた化合物(0.595g)を1,4-ジオキサン(18mL)に溶解し、塩化水素(4mol/L、1,4-ジオキサン溶液、36mL)を加えて、室温で3時間攪拌した。次いで、溶媒を減圧下に留去し、乾燥した。得られた残渣にTHF(10mL)、TEA(0.57mL)、二炭酸ジ-tert-ブチル(CAS:24424-99-5)(0.418g)のTHF(6.0mL)溶液を加えて、室温で2.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.403g)を固体として得た。

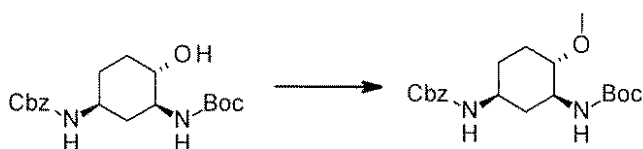
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.06 - 1.24 (2H, m), 1.37 - 1.49 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.96 - 2.10 (2H, m), 2.24 - 2.32 (1H, m), 3.26 - 3.50 (3H, m), 3.53 - 3.68 (1H, m), 4.53 (1H, br s), 4.59 (1H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 5.08 (2H, s), 7.30 - 7.39 (5H, m).

【0617】

工程5 ベンジル tert-ブチル [(1S, 3S, 4S) - 4-メトキシシクロヘキサン-1,3-ジイル]ビスカルバメート

【0618】

【化127】



【0619】

上記工程4で得られた化合物(0.350g)、ジクロロメタン(14mL)、酸化銀(I)(CAS:20667-12-3)(0.677g)、モレキュラーシーブズ 3A(CAS:308080-99-1)(0.460g、180 で2時間減圧乾燥後に使用)、ヨウ化メチル(CAS:74-88-4)(1.2mL)の混合物を、45 で9時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.269g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.08 - 1.38 (3H, m), 1.44 (9H, s), 2.03 - 2.20 (2H, m), 2.41 - 2.50 (1H, m), 2.94 - 3.07 (1H, m), 3.32 - 3.44 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.52 - 3.66 (1H, m), 4.50 - 4.67 (2H, m), 5.08 (2H, s), 7.29 - 7.39 (5H, m).

MS (m/z) : 279 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$)⁺.

【0620】

工程6 tert-ブチル [(1S, 2S, 5S) - 5-アミノ-2-メトキシシクロヘキシル]カルバメート

【0621】

10

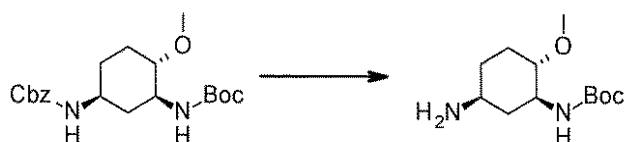
20

30

40

50

【化 1 2 8】



【0 6 2 2】

上記工程 5 で得られた化合物 (0.267 g)、5%パラジウム炭素 (PH) wet (CAS: 7440-05-3) (0.304 g)、エタノール (12 mL) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 3.5 時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、標題化合物 (0.161 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.11 - 1.22 (2H, m), 1.27 - 1.40 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.83 - 1.92 (1H, m), 2.07 - 2.15 (1H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.92 - 3.00 (1H, m), 3.04 (1H, td, J = 8.7, 3.9 Hz), 3.37 (3H, s), 3.46 - 3.56 (1H, m), 5.25 (1H, br s).

【0 6 2 3】

参考例 A - 1 1

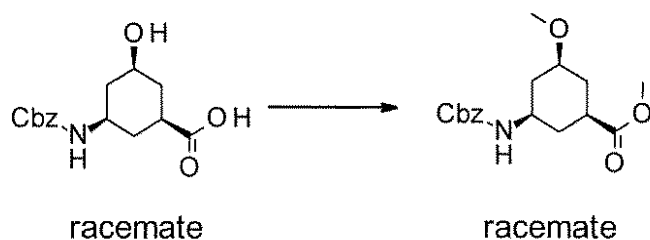
ベンジル [(1R, 3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メトキシシクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【0 6 2 4】

工程 1 メチル (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - メトキシシクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【0 6 2 5】

【化 1 2 9】



【0 6 2 6】

文献 (Bioorg. Med. Chem. 2006, 14, 2242 - 2252) 記載の方法により合成した (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - ヒドロキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (ラセミ体) (0.498 g)、ジクロロメタン (17.0 mL) 溶液に酸化銀 (I) (1.57 g)、モレキュラーシーブズ 3A (0.249 g)、ヨウ化メチル (2.11 mL) を加え、40 にて 3 時間攪拌した後、ヨウ化メチル (2.11 mL) を追加し、40 にて 7.5 時間攪拌した。不溶物をセライトで別し、ジクロロメタン、メタノールで洗浄後、ろ液を減圧下に濃縮した。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィー (メタノール/ジクロロメタン) で精製し、標題化合物 (0.480 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.06 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.19 - 1.32 (2H, br m), 2.20 - 2.41 (4H, br m), 3.17 - 3.26 (1H, m), 3.34 (3H, s), 3.55 - 3.62 (1H, m), 3.66 (3H, s), 5.05 - 5.14 (1H, m), 5.07 (2H, s), 7.32 - 7.34 (5H, br m).

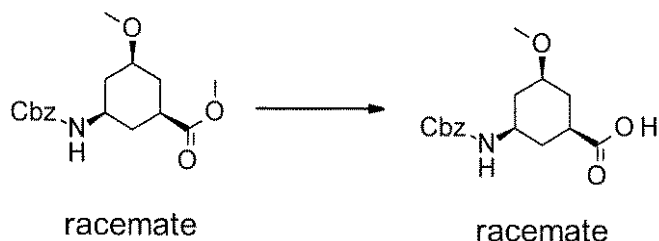
MS (m/z) : 322 (M + H)⁺.

【0627】

工程2 (1S, 3R, 5S) - 3 - { [(ベンジルオキシ)カルボニル]アミノ} - 5 - メトキシシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (ラセミ体)

【0628】

【化130】



10

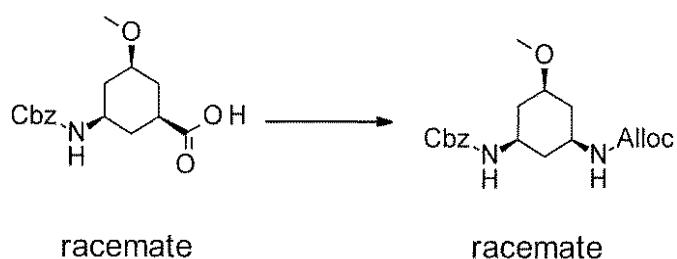
上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程9と同様の操作を行い、標題化合物を得た。得られた粗生成物をそのまま次の反応に使用した。

【0629】

工程3 ベンジル プロパ - 2 - エン - 1 - イル [(1R, 3S, 5S) - 5 - メトキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジイル] ビスカルバメート (ラセミ体)

【0630】

【化131】



20

【0631】

上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例A-6の工程4と同様の方法で、標題化合物を得た。

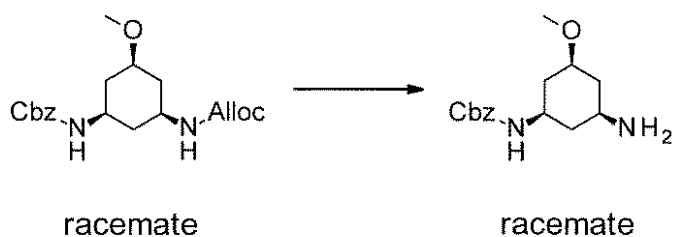
MS (m/z) : 363 (M + H)⁺.

【0632】

工程4 ベンジル [(1R, 3S, 5S) - 3 - アミノ - 5 - メトキシシクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【0633】

【化132】



40

【0634】

上記工程3で得られた化合物を用いて、参考例A-6の工程5と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 0.90 - 1.03 (3H, m), 1.35 (2H, s)

50

), 2.12 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.21 (1H, d, J = 12.2 Hz), 2.36 (1H, d, J = 11.6 Hz), 2.79 (1H, t, J = 11.3 Hz), 3.24 (1H, t, J = 10.7 Hz), 3.35 (3H, s), 3.58 (1H, d, J = 7.9 Hz), 4.72 (1H, s), 5.09 (2H, s), 7.30 - 7.36 (5H, m).

MS (m/z): 279 (M + H)⁺.

【0635】

参考例 A - 12

tert - ブチル [(1R, 2R, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

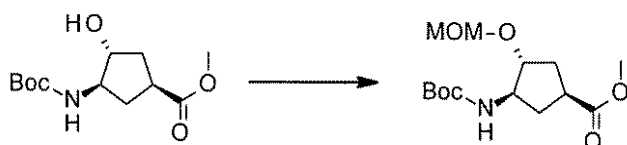
10

【0636】

工程1 メチル (1S, 3R, 4R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボキシレート

【0637】

【化133】



20

【0638】

メチル (1S, 3R, 4R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (CAS: 321744 - 16 - 5) を用いて、参考例 A - 6 の工程 2 と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.67 - 1.75 (1H, m), 2.05 - 2.13 (2H, m), 2.40 (1H, br s), 3.00 - 3.08 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.97 (1H, br s), 4.00 - 4.04 (1H, m), 4.63 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.72 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.10 (1H, br s).

30

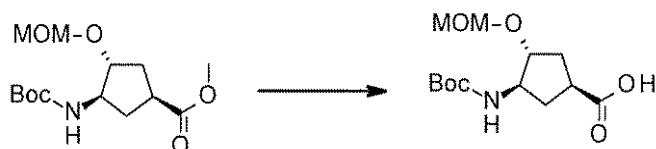
MS (m/z): 204 (M - Boc + H)⁺.

【0639】

工程2 (1S, 3R, 4R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0640】

【化134】



40

【0641】

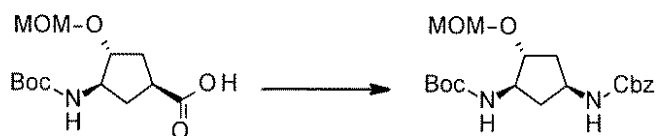
上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 9 と同様の方法で、標題化合物を得た。

【0642】

工程3 ベンジル tert - ブチル [(1S, 3R, 4R) - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1, 3 - ジイル]ビスカルバメート

【0643】

【化 1 3 5】



【0 6 4 4】

上記工程 2 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 0 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.37 - 1.62 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.93 - 2.09 (2H, m), 2.51 - 2.61 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.73 - 3.81 (1H, m), 4.01 - 4.17 (2H, m), 4.62 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.08 - 5.23 (4H, m), 7.30 - 7.40 (5H, m).

【0 6 4 5】

工程 4 tert - ブチル [(1R, 2R, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (メトキシメトキシ)シクロペンチル]カルバメート

【0 6 4 6】

【化 1 3 6】



【0 6 4 7】

上記工程 3 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 2 の工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

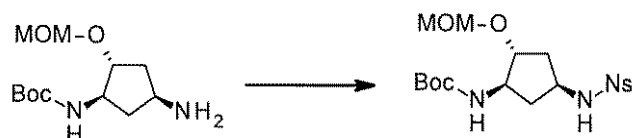
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D₆) : 1.10 - 1.20 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.53 - 1.61 (1H, m), 1.69 - 1.77 (1H, m), 2.03 - 2.11 (1H, m), 3.21 (3H, s), 3.24 - 3.32 (1H, m), 3.58 - 3.70 (1H, m), 3.81 - 3.91 (1H, m), 4.49 - 4.55 (1H, m), 4.57 - 4.62 (1H, m), 6.91 - 6.94 (1H, m).

【0 6 4 8】

工程 5 tert - ブチル {(1R, 2R, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0 6 4 9】

【化 1 3 7】



【0 6 5 0】

上記工程 4 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D₆) : 1.24 - 1.34 (1H, m), 1.36 (9H, s), 1.66 - 1.79 (2H, m), 2.05 - 2.17 (1H, m), 3.17 (3H, s), 3.52 - 3.63 (1H, m), 3.65 - 3.75 (1H, m), 3

. 75 - 3.82 (1H, m), 4.47 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.54 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.96 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.84 - 7.93 (2H, m), 7.95 - 8.01 (1H, m), 8.02 - 8.07 (1H, m), 8.09 - 8.15 (1H, m).

【0651】

工程6 tert-ブチル { (1R, 2R, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - [メチル (2-ニトロベンゼン-1-スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0652】

【化138】



10

上記工程5で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程13と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.36 (9H, s), 1.42 - 1.52 (1H, m), 1.59 - 1.67 (1H, m), 1.82 - 1.96 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.20 (3H, s), 3.60 - 3.68 (1H, m), 3.76 - 3.81 (1H, m), 4.31 - 4.40 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.00 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 - 7.92 (2H, m), 7.96 - 8.03 (2H, m).

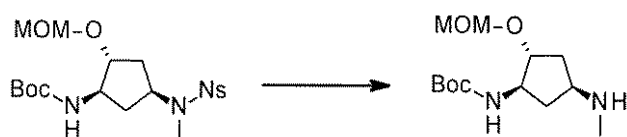
20

【0653】

工程7 tert-ブチル [(1R, 2R, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (メチルアミノ) シクロペンチル] カルバメート

【0654】

【化139】



30

上記工程6で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程14と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.16 - 1.26 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.59 - 1.68 (1H, m), 1.69 - 1.78 (1H, m), 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.20 (3H, s), 2.94 - 3.01 (1H, m), 3.22 (3H, s), 3.63 - 3.70 (1H, m), 3.82 - 3.86 (1H, m), 4.52 (1H, d, J = 6.1 Hz), 4.59 (1H, d, J = 6.7 Hz), 6.82 - 6.87 (1H, m).

40

【0655】

参考例A-13

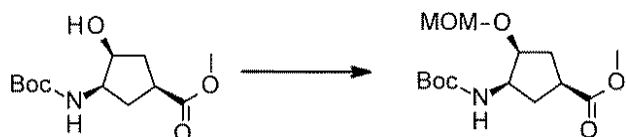
tert-ブチル [(1R, 2S, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (メチルアミノ) シクロペンチル] カルバメート

【0656】

工程1 メチル (1S, 3R, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ) シクロペンタン - 1 - カルボキシレート

【0657】

【化140】



メチル (1R, 2S, 4S) - N - BOC - 1 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンタン - 4 - カルボキシレート (CAS : 321744-14-3) を用いて、参考例 A - 6 の工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

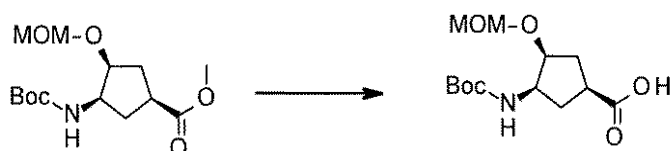
¹H - NMR (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.84 - 1.94 (1H, m), 2.05 - 2.33 (3H, m), 2.75 - 2.85 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.68 (3H, s), 3.90 - 3.99 (1H, m), 4.00 - 4.05 (1H, m), 4.61 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.69 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.04 - 5.12 (1H, m).

【0658】

工程 2 (1S, 3R, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0659】

【化141】



【0660】

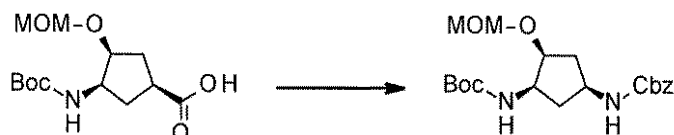
上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 9 と同様の方法で、標題化合物を得た。

【0661】

工程 3 ベンジル tert - ブチル [(1S, 3R, 4S) - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1, 3 - ジイル]ビスカルバメート

【0662】

【化142】



【0663】

上記工程 2 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 10 と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.39 - 1.48 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.73 - 1.80 (1H, m), 2.08 - 2.16 (1H, m), 2.52 - 2.60 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.85 - 3.97 (1H, m), 4.00 - 4.05 (1H, m), 4.12 - 4.22 (1H, m), 4.61 - 4.71 (2H, m), 5.01 - 5.13 (4H, m), 7.30 - 7.41 (5H, m).

【0664】

工程 4 tert - ブチル [(1R, 2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - (メトキシメトキシ)シクロペンチル]カルバメート

【0665】

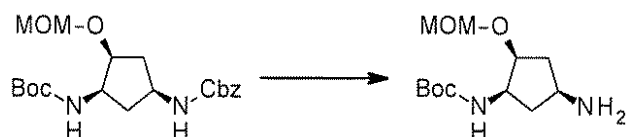
10

20

30

40

【化 1 4 3】



【0 6 6 6】

上記工程 3 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 2 の工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

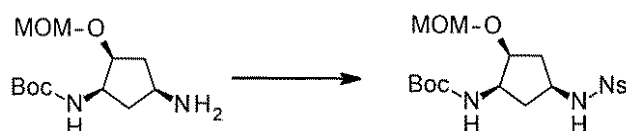
10

【0 6 6 7】

工程 5 tert - ブチル { (1 R , 2 S , 4 S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0 6 6 8】

【化 1 4 4】



20

【0 6 6 9】

上記工程 4 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 5 - 1 . 4 4 (1 H , m) , 1 . 4 1 (9 H , s) , 1 . 7 7 - 1 . 8 2 (1 H , m) , 1 . 9 1 - 2 . 0 0 (1 H , m) , 2 . 3 2 - 2 . 4 0 (1 H , m) , 3 . 3 9 (3 H , s) , 3 . 8 2 - 3 . 9 0 (1 H , m) , 3 . 9 8 - 4 . 0 3 (2 H , m) , 4 . 6 5 (1 H , d , J = 6 . 7 \text{ Hz }) , 4 . 6 8 (1 H , d , J = 6 . 7 \text{ Hz }) , 4 . 9 7 - 5 . 0 6 (1 H , m) , 5 . 8 8 (1 H , d , J = 9 . 7 \text{ Hz }) , 7 . 7 2 - 7 . 7 8 (2 H , m) , 7 . 8 5 - 7 . 9 0 (1 H , m) , 8 . 1 1 - 8 . 1 6 (1 H , m) .

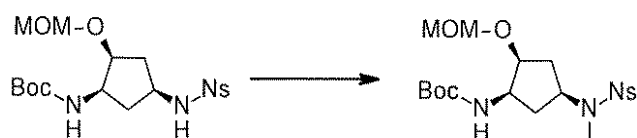
30

【0 6 7 0】

工程 6 tert - ブチル { (1 R , 2 S , 4 S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - [メチル (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0 6 7 1】

【化 1 4 5】



40

【0 6 7 2】

上記工程 5 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 3 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 4 3 (9 H , s) , 1 . 6 5 - 1 . 7 6 (2 H , m) , 2 . 0 6 - 2 . 1 2 (1 H , m) , 2 . 1 7 - 2 . 2 5 (1 H , m) , 2 . 8 6 (3 H , s) , 3 . 3 7 (3 H , s) , 3 . 7 7 - 3 . 8 7 (1 H , m) , 3 . 9 5 - 3 . 9 9 (1 H , m) , 4 . 3 5 - 4 . 4 5 (1 H , m) , 4 . 6 2 (1 H , d , J = 6 . 7 \text{ Hz }) , 4 . 6 9 (1 H , d , J = 6 . 7 \text{ Hz }) , 4 . 9 8 - 5 . 0 6 (1 H , m) , 7 . 6 0 - 7 . 6 5 (1 H , m) , 7 . 6 7 - 7 . 7 4 (2 H , m) , 8 . 0 1 - 8 . 0 4 (

50

1 H, m) .

【0673】

工程7 tert - ブチル [(1R, 2S, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

【0674】

【化146】



10

【0675】

上記工程6で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程14と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.51 - 1.64 (2H, m), 2.04 - 2.15 (1H, m), 2.24 - 2.33 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.98 - 3.05 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.88 - 3.99 (1H, m), 4.00 - 4.06 (1H, m), 4.64 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.68 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.19 - 5.26 (1H, m) .

20

【0676】

参考例A-14

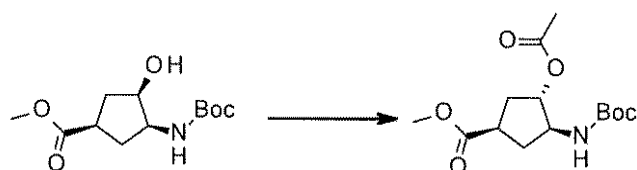
ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

【0677】

工程1 メチル (1R, 3S, 4S) - 3 - (アセチルオキシ) - 4 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ]シクロペンタン - 1 - カルボキシレート

【0678】

【化147】



30

【0679】

メチル (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート (CAS : 321744 - 23 - 4) (0.300 g) を THF (2.3 mL) に溶解し、ジフェニル - 2 - ピリジルホスフィン (0.487 g)、1,1' - (アゾジカルボニル)ジピペラジン (0.394 g)、酢酸 (0.132 mL) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に2規定塩酸と酢酸エチルを加え、分液操作を行った。有機層を飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄したのち、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去したのち、残渣を n - ヘキサン / 酢酸エチル = 3 / 1 の混合溶媒で洗浄し不溶物をろ去した。ろ液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル / ジクロロメタン) にて精製し、標題化合物 (0.230 g) を固体として得た。

40

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.44 (9H, s), 1.76 (1H, dt, J = 14.0, 6.0 Hz), 1.98 - 2.08 (4H, m), 2.21 - 2.29 (1H, m), 2.38 - 2.52 (1H, m), 2.96 - 3.05 (1H, m), 3.71 (3H, s), 4.01 (1H, br s), 5.01 - 5.15 (2H, m) .

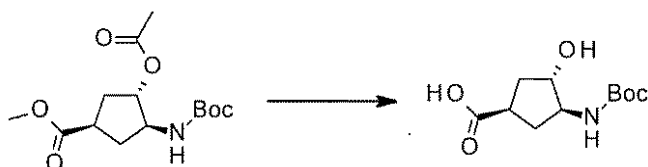
50

【0680】

工程2 (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0681】

【化148】



10

【0682】

上記工程1で得られた化合物(46.6g)をTHF(406mL)に溶解し、水酸化リチウム水和物(51.9g)、水(309mL)、メタノール(77mL)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に氷塊を加えたのち5規定塩酸(263mL)を加えた。ここに食塩と10%メタノール/ジクロロメタン溶液を加え抽出した。水層に10%メタノール/ジクロロメタン溶液を加え抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去し標題化合物(36.8g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.38 (9H, s), 1.46 - 1.56 (1H, m), 1.60 - 1.69 (1H, m), 1.90 - 1.99 (1H, m), 2.08 - 2.20 (1H, m), 2.76 - 2.86 (1H, m), 3.48 - 3.58 (1H, m), 3.77 - 3.84 (1H, m), 4.80 (1H, d, $J = 4.5\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J = 7.5\text{ Hz}$), 12.10 (1H, br s).

20

【0683】

工程3 メトキシメチル (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボキシレート

【0684】

【化149】



30

【0685】

上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程8と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.44 (9H, s), 1.69 - 1.79 (1H, m), 2.06 - 2.17 (2H, m), 2.39 - 2.51 (1H, m), 3.02 - 3.12 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.48 (3H, s), 3.93 - 4.06 (2H, m), 4.64 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 4.72 (1H, d, $J = 7.0\text{ Hz}$), 5.05 (1H, br s), 5.25 (2H, s).

40

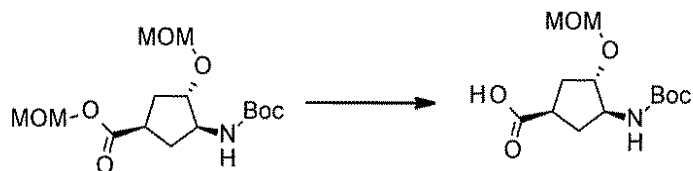
MS (m/z) : 234 (M - Boc + H) $^+$.

【0686】

工程4 (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] - 4 - (メトキシメトキシ)シクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0687】

【化150】



【0688】

上記工程3で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程9と同様の方法で、標題化合物を得た。

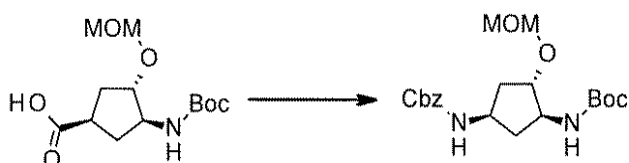
10

【0689】

工程5 ベンジル tert-ブチル [(1R, 3S, 4S) 4-(メトキシメトキシ)シクロペンタン-1, 3-ジイル]ビスカルバメート

【0690】

【化151】



20

【0691】

上記工程4で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程10と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.36 - 1.51 (1H, m), 1.44 (9H, s), 1.91 - 2.04 (2H, m), 2.51 - 2.61 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.77 (1H, br s), 4.03 - 4.13 (2H, m), 4.62 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 4.66 - 4.72 (1H, m), 5.15 - 5.22 (1H, m), 5.09 (2H, s), 7.32 - 7.36 (5H, m).

MS (m/z): 295 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

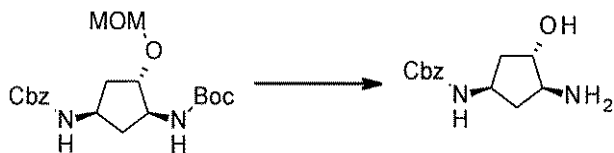
30

【0692】

工程6 ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3-アミノ-4-ヒドロキシシクロペンチル]カルバメート

【0693】

【化152】



40

【0694】

上記工程5で得られた化合物を用いて、参考例A-3の工程4と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 - 1.33 (1H, m), 2.02 (2H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 2.34 - 2.42 (1H, m), 3.19 - 3.24 (1H, m), 3.95 (1H, dt, $J = 4.9, 4.9\text{ Hz}$), 4.22 - 4.30 (1H, m), 5.08 (2H, s), 5.36 (1H, br s), 7.30 - 7.40 (5H, m).

MS (m/z): 251 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

50

【0695】

工程7 ベンジル { (1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0696】

【化153】



10

【0697】

上記工程6で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程12と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.45 - 1.53 (1H, m), 2.01 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.35 (1H, br s), 2.41 - 2.51 (1H, m), 3.49 (1H, br s), 4.07 (1H, dd, J = 15.0, 7.7 Hz), 4.26 (1H, br s), 4.86 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 6.02 (1H, br s), 7.30 - 7.39 (5H, m), 7.74 - 7.78 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 6.1, 3.1 Hz), 8.15 (1H, dd, J = 5.5, 3.1 Hz).

20

MS (m/z) : 436 (M + H)⁺.

【0698】

工程8 ベンジル { (1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [メチル (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0699】

【化154】



30

上記工程7で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程13と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.83 - 1.92 (1H, m), 2.00 - 2.08 (1H, m), 2.22 - 2.30 (1H, m), 2.46 (1H, br s), 2.90 (3H, s), 3.94 (1H, dt, J = 11.7, 7.4 Hz), 4.05 - 4.11 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 4.76 (1H, br s), 5.07 (2H, s), 7.29 - 7.38 (5H, m), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.69 - 7.74 (2H, m), 8.07 - 8.10 (1H, m).

40

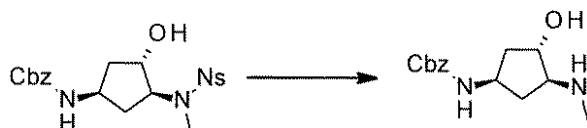
MS (m/z) : 450 (M + H)⁺.

【0700】

工程9 ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) シクロペンチル] カルバメート

【0701】

【化 1 5 5】



【0702】

上記工程 8 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 4 と同様の方法で、標題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 (1H, dt, $J = 13.5, 5.5$ Hz), 1.96 - 2.01 (2H, m), 2.32 - 2.39 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.85 - 2.90 (1H, m), 4.05 - 4.09 (1H, m), 4.27 (1H, br s), 5.08 (2H, s), 5.39 (1H, br s), 7.30 - 7.39 (5H, m).

MS (m/z): 265 ($M+H$)⁺.

【0703】

参考例 A - 1 5

tert - ブチル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

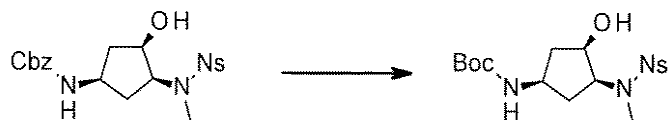
20

【0704】

工程 1 tert - ブチル {(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [メチル(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0705】

【化 1 5 6】



【0706】

30

参考例 A - 1 の工程 1 3 で得られた化合物 (20.6 g) をアセトニトリル (305 mL) に溶解し、氷冷下でヨードトリメチルシラン (18.8 mL) を滴下し、同温で 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸エタノール溶液 (45.8 mL) を加え同温で 30 分攪拌したのち減圧下濃縮した。残さをエタノール (15 mL) に溶解し THF (153 mL)、炭酸ナトリウム (24.3 g)、二炭酸ジ - tert - ブチル (15.0 g) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加え分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (17.1 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.57 - 1.65 (1H, m), 1.97 - 2.20 (2H, m), 2.23 - 2.32 (1H, m), 3.08 (3H, s), 3.28 - 3.32 (1H, m), 3.84 - 3.94 (2H, m), 4.20 - 4.26 (1H, m), 5.00 (1H, br s), 7.63 - 7.67 (1H, m), 7.67 - 7.75 (2H, m), 8.02 - 8.05 (1H, m).

40

【0707】

工程 2 tert - ブチル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

【0708】

【化157】



【0709】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程14と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.32 (1H, ddd, $J = 13.0, 9.5, 5.5$ Hz), 1.42 (9H, s), 1.80 (1H, d, $J = 14.5$ Hz), 1.99 (1H, ddd, $J = 14.5, 8.5, 4.0$ Hz), 2.34 - 2.44 (4H, m), 2.81 (1H, td, $J = 8.5, 4.0$ Hz), 3.99 (1H, td, $J = 4.0, 2.0$ Hz), 4.04 - 4.15 (1H, m), 5.19 - 5.31 (1H, m).

10

【0710】

参考例A-16

tert-ブチル [(1S, 2R, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メトキシシクロペンチル]メチルカルバメート

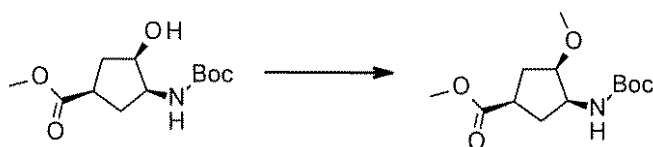
【0711】

工程1 メチル (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メトキシシクロペンタン - 1 - カルボキシレート

20

【0712】

【化158】



【0713】

メチル (1R, 3S, 4R) - 3 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - ヒドロキシ - シクロペンタンカルボキシレート (CAS: 321744-23-4) (3.55 g)、ジクロロメタン (60 mL)、酸化銀 (I) (CAS: 20667-12-3) (9.18 g)、モレキュラーシーブズ 3A (CAS: 308080-99-1) (4.73 g、180 で2時間減圧乾燥後に使用)、ヨウ化メチル (CAS: 74-88-4) (16.2 mL)の混合物を、55 で42時間激しく攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物 (3.25 g)を油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.85 (1H, dt, $J = 16.8, 6.4$ Hz), 1.93 - 2.03 (1H, m), 2.15 - 2.23 (1H, m), 2.29 (1H, dt, $J = 14.9, 6.4$ Hz), 2.75 - 2.84 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.59 - 3.66 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.88 - 3.98 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 7.4$ Hz).

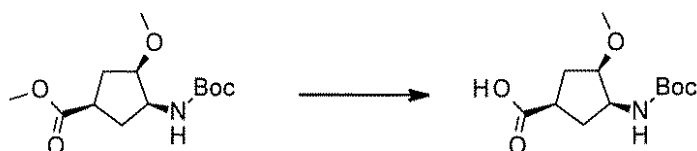
40

【0714】

工程2 (1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] - 4 - メトキシシクロペンタン - 1 - カルボン酸

【0715】

【化159】



【0716】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程9と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.83 - 1.94 (1H, m), 1.94 - 2.03 (1H, m), 2.23 (1H, ddd, $J = 14.7, 5.0, 2.4\text{ Hz}$), 2.28 - 2.39 (1H, m), 2.81 - 2.91 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.65 (1H, td, $J = 4.9, 2.4\text{ Hz}$), 3.89 - 4.01 (1H, m), 5.12 (1H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$).

【0717】

工程3 ベンジル tert-ブチル [(1R, 3S, 4R) - 4 - メトキシシクロペンタン - 1, 3 - ジイル] ビスカルバメート

【0718】

【化160】



【0719】

上記工程2で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程10と同様の方法で、標題化合物を得た。

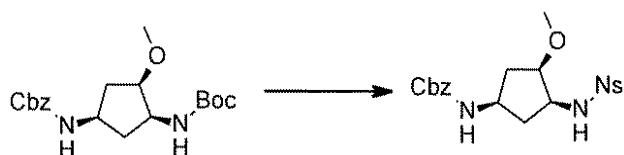
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 - 1.43 (1H, m), 1.45 (9H, s), 1.73 - 1.83 (1H, m), 1.94 - 2.04 (1H, m), 2.48 - 2.60 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.60 - 3.65 (1H, m), 3.84 - 3.96 (1H, m), 4.12 - 4.20 (1H, m), 5.00 - 5.16 (4H, m), 7.30 - 7.38 (5H, m).

【0720】

工程4 ベンジル {(1R, 3R, 4S) - 3 - メトキシ - 4 - [(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル} カルバメート

【0721】

【化161】



【0722】

上記工程3で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程11、および、工程12と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 - 1.52 (1H, m), 1.69 - 1.76 (1H, m), 1.94 - 2.03 (1H, m), 2.35 (1H, dt, $J = 15.3$

10

20

30

40

50

, 6.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.45 - 3.50 (1H, m), 3.73 - 3.81 (1H, m), 4.09 - 4.19 (1H, m), 5.01 (1H, d, J = 8.6 Hz), 5.05 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 - 7.38 (5H, m), 7.71 - 7.78 (2H, m), 7.87 - 7.91 (1H, m), 8.13 - 8.18 (1H, m).

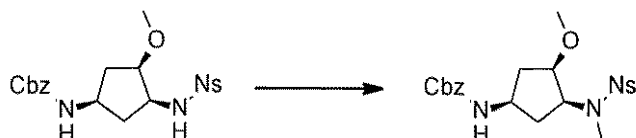
MS (m/z): 450 (M+H)⁺.

【0723】

工程5 ベンジル {(1R, 3R, 4S) - 3 - メトキシ - 4 - [メチル(2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0724】

【化162】



10

【0725】

上記工程4で得られた化合物を用いて、参考例A - 1の工程13と同様の方法で、標題化合物を得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.66 (1H, dd, J = 14.7, 2.5 Hz), 1.76 (1H, td, J = 12.1, 6.3 Hz), 1.99 - 2.10 (1H, m), 2.22 - 2.34 (1H, m), 3.01 (3H, s), 3.29 (3H, s), 3.74 - 3.80 (1H, m), 4.02 - 4.24 (2H, m), 5.03 - 5.16 (3H, m), 7.29 - 7.40 (5H, m), 7.60 - 7.73 (3H, m), 7.96 - 8.03 (1H, m).

MS (m/z): 464 (M+H)⁺.

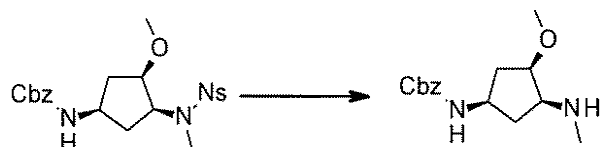
【0726】

工程6 ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - メトキシ - 4 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート

30

【0727】

【化163】



【0728】

上記工程5で得られた化合物を用いて、参考例A - 1の工程14と同様の方法で、標題化合物を粗生成物として得た

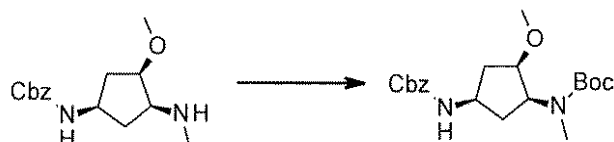
40

【0729】

工程7 ベンジル {(1R, 3S, 4R) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ] - 4 - メトキシシクロペンチル}カルバメート

【0730】

【化164】



【0731】

上記工程6で得られた化合物(4.82g)をTHF(40mL)に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル(CAS:24424-99-5)(3.02g)のTHF(20mL)溶液、TEA(CAS:121-44-8)(2.3mL)を加えて、室温で16時間撹拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(3.15g)を油状物として得た。

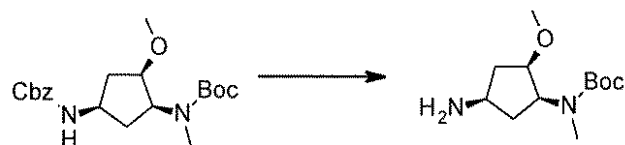
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (9H, s), 1.59 - 1.66 (1H, m), 1.80 (1H, td, $J = 12.1, 7.0$ Hz), 2.02 - 2.14 (1H, m), 2.25 (1H, dt, $J = 14.9, 6.4$ Hz), 2.89 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.71 - 3.80 (1H, m), 4.01 - 4.32 (2H, m), 5.05 - 5.18 (3H, m), 7.30 - 7.38 (5H, m).

【0732】

工程8 tert-ブチル [(1S, 2R, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メトキシシクロペンチル] メチルカルバメート

【0733】

【化165】



【0734】

上記工程7で得られた化合物(3.15g)、5%パラジウム炭素(PH)wet(CAS:7440-05-3)(3.41g)、エタノール(100mL)の混合物を、水素雰囲気下、室温で3.5時間撹拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下留去した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)にて精製し、標題化合物(1.78g)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 - 1.47 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.68 - 1.79 (1H, m), 2.07 (1H, dt, $J = 13.3, 6.1$ Hz), 2.12 - 2.22 (1H, m), 2.92 (3H, s), 3.21 - 3.31 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.69 - 3.81 (1H, m), 3.95 - 4.34 (1H, m).

【0735】

参考例A-17

tert-ブチル [(1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メトキシシクロペンチル] メチルカルバメート

【0736】

工程1 ベンジル {(1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert-ブトキシカルボニル) (メチル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル} カルバメート

【0737】

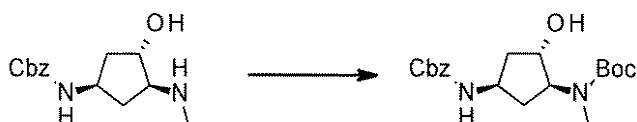
10

20

30

40

【化166】



【0738】

参考例 A - 14 の工程 9 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 16 の工程 7 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.47 (9H, s), 1.57 - 1.69 (1H, m), 1.82 - 1.94 (1H, m), 1.95 - 2.06 (1H, m), 2.27 - 2.40 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.89 - 4.01 (1H, m), 4.09 - 4.21 (1H, m), 4.22 - 4.33 (1H, m), 5.09 (3H, br s), 7.29 - 7.38 (5H, m).

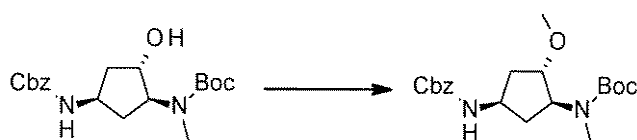
10

【0739】

工程 2 ベンジル { (1R, 3S, 4S) - 3 - [(tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ] - 4 - メトキシシクロペンチル } カルバメート

【0740】

【化167】



20

【0741】

上記工程 1 で得られた化合物 (1.10 g) を THF (37 mL) に溶解し、ヨウ化メチル (0.31 mL)、水素化ナトリウム (CAS: 7646-69-7) (純度 55%、0.205 g) を加えて、0 で 1 時間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.10 mL)、水素化ナトリウム (純度 55%、0.067 g) を追加して、0 で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / アセトン) にて精製し、標題化合物 (0.827 g) を油状物として得た。

30

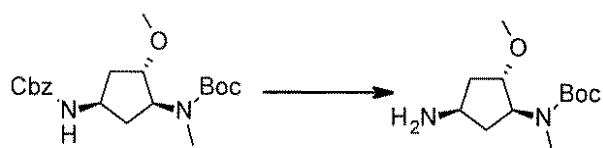
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.46 (9H, s), 1.55 - 1.71 (1H, m), 1.76 - 2.04 (2H, m), 2.25 - 2.39 (1H, m), 2.86 (3H, br s), 3.30 (3H, s), 3.71 - 4.15 (3H, m), 5.10 (2H, s), 7.29 - 7.38 (5H, m).

【0742】

工程 3 tert - ブチル [(1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - メトキシシクロペンチル] メチルカルバメート

【0743】

【化168】



40

【0744】

上記工程 2 で得られた化合物を用い、参考例 A - 16 の工程 8 と同様の方法で、標題化合物を得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.34 - 1.45 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.64 (1H, dt, $J = 15.1, 6.7$ Hz), 1.89 - 1.97 (1H, m), 2.10 - 2.19 (1H, m), 2.83 (3H, s), 3.30 (3H, s), 3.37 - 3.47 (1H, m), 3.87 (1H, dt, $J = 8.8, 4.0$ Hz), 4.17 - 4.31 (1H, m).

【0745】

参考例 A - 18

tert-ブチル [(1R, 5S) - 5 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル]カルバメート

【0746】

工程1 ベンジル *tert*-ブチル [(1R, 3S) - 5, 5 - ジフルオロシクロヘキサン - 1, 3 - ジイル]ビスカルバメート

【0747】

【化169】



10

20

【0748】

(1S, 5R) - 5 - [(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ] - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (CAS: 2227198-19-6) を用いて、参考例 A - 1 の工程 10 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.16 - 1.28 (1H, m), 1.38 (9H, s), 1.58 - 1.69 (2H, m), 1.93 - 1.96 (1H, m), 2.19 - 2.20 (2H, m), 3.48 - 3.49 (2H, m), 5.02 (2H, s), 7.10 - 7.12 (1H, m), 7.20 - 7.22 (1H, m), 7.32 - 7.37 (4H, m), 7.48 - 7.50 (1H, m).

MS (m/z): 285 ($M - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

30

【0749】

工程2 *tert*-ブチル [(1R, 5S) - 5 - アミノ - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル]カルバメート

【0750】

【化170】



40

【0751】

上記工程1で得られた化合物 (596 mg) のエタノール (20 mL) 溶液に 10% パラジウム炭素触媒 wet (400 mg) を加え、水素雰囲気下室温で 4 時間攪拌した。窒素置換後、セライトろ過し、ろ液を減圧濃縮することで、標題化合物 (445 mg) を油状物として得た。得られた化合物をそのまま次の反応に使用した。

MS (m/z): 251 ($M + \text{H}$) $^+$.

【0752】

参考例 A - 19

tert-ブチル [(1S, 3R) - 3 - [(2 - {*tert*-ブチル (ジメチル)

50

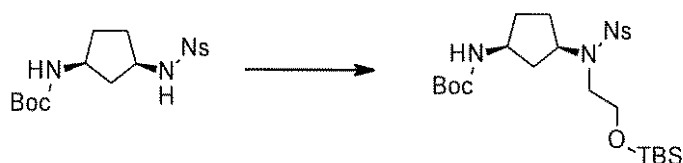
シリル]オキシ}エチル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0753】

工程1 tert-ブチル{(1S,3R)-3-[(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0754】

【化171】



10

【0755】

参考例A-3の工程2で得られた化合物を用い、参考例A-1の工程13と同様の方法で、ヨードメタンの代わりに(2-プロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン(CAS:86864-60-0)を用いて反応を行うことで、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 0.05 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.35 (9H, s), 1.51 - 1.80 (6H, m), 3.31 - 3.33 (2H, m), 3.68 - 3.70 (3H, m), 4.03 - 4.06 (1H, m), 6.94 (1

20

H, s), 7.82 - 8.08 (4H, m).
MS (m/z) : 444 (M - Boc + H) $^+$.

【0756】

工程2 tert-ブチル{(1S,3R)-3-[(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)アミノ]シクロペンチル}カルバメート

【0757】

【化172】



30

【0758】

上記工程1で得られた化合物(585mg)、4-tert-ブチルベンゼンチオール(0.362mL)、炭酸カリウム(595mg)、DMF(5.4mL)の混合物を40にて6時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(428mg)を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 0.04 (6H, s), 0.87 (9H, s), 1.16 - 1.23 (1H, m), 1.37 (9H, s), 1.43 - 1.47 (2H, m), 1.72 - 1.73 (2H, m), 2.00 - 2.03 (1H, m), 2.60 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.01 - 3.03 (1H, m), 3.62 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.71 - 3.73 (1H, m), 6.79 (1H, d, J = 7.7 Hz).

MS (m/z) : 359 (M + H) $^+$.

【0759】

参考例B-1

4-クロロ-2-メチル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d

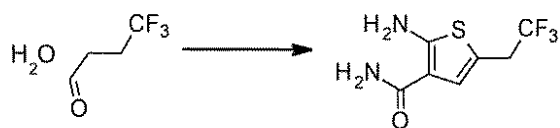
50

] ピリミジン

工程 1 2 - アミノ - 5 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チオフェン - 3 - カルボキサミド

【 0 7 6 0 】

【 化 1 7 3 】



10

【 0 7 6 1 】

4 , 4 , 4 - トリフルオロブタナール 水和物 (2 . 0 0 g) 、 2 - シアノアセトアミド (C A S : 1 0 7 - 9 1 - 5) (1 . 7 5 g) 、 硫黄 (6 6 8 m g) に D M F (1 4 m L) を加え、氷冷下、T E A (3 . 4 6 m L) を滴下した。滴下終了後、室温に戻し、1 0 時間攪拌し、一晩静置した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (3 . 0 0 g) を固体として得た。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 3 . 5 9 (2 H , q , J = 1 1 . 1 H z) , 6 . 7 5 (1 H , b r s) , 7 . 0 0 (1 H , s) , 7 . 2 1 (1 H , b r s) , 7 . 3 0 (2 H , s) .

M S (m / z) : 2 2 5 (M + H) ⁺ .

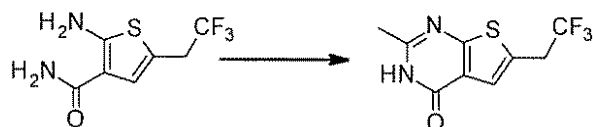
20

【 0 7 6 2 】

工程 2 2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 0 7 6 3 】

【 化 1 7 4 】



30

【 0 7 6 4 】

上記工程 1 で得られた化合物 (2 . 9 5 g) に酢酸 (1 3 m L) 、 オルト酢酸トリエチル (C A S : 7 8 - 3 9 - 7) (1 0 m L) を加え、3 時間加熱還流した。さらにマイクロウェーブ反応装置を用いて加熱 (1 5 0 ° C 、 5 . 5 時間) した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、酢酸エチルに加え、分液した。水層から酢酸エチルで 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル、ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標題化合物 (0 . 8 6 g) を固体として得た。

40

¹ H - N M R (C D C l ₃) : 2 . 5 9 (3 H , s) , 3 . 6 2 (2 H , q , J = 1 0 . 1 H z) , 7 . 3 9 (1 H , s) , 1 2 . 3 5 (1 H , b r s) .

【 0 7 6 5 】

工程 3 4 - クロロ - 2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 6 6 】

【化 175】



【0767】

2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (0 . 8 6 g) にオキシ塩化リン (1 0 . 3 3 g) 、 DMF (0 . 0 3 m L) を加え、 1 1 0 で 3 . 5 時間攪拌した。反応液を、ジクロロメタンおよび氷の混合物に少しずつ加え、 1 時間激しく攪拌した。分液し、有機層を水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0 . 8 9 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2 . 8 1 (3 H , s) , 3 . 7 1 (2 H , q , J = 1 0 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 3 2 (1 H , s) .

【0768】

参考例 B - 2

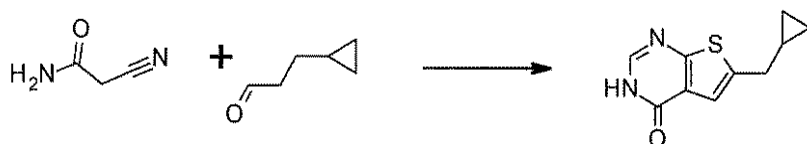
4 - クロロ - 6 - (シクロプロピルメチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【0769】

工程 1 6 - (シクロプロピルメチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【0770】

【化 176】



【0771】

3 - シクロプロピルプロパナル (CAS : 5 6 1 8 - 0 2 - 0) (9 6 8 m g) 、 2 - シアノアセトアミド (8 2 9 m g) 、 硫黄 (3 1 6 m g) に DMF (1 0 m L) を加え、氷塩浴でよく冷やした。ここに、TEA (1 . 6 4 m L) を滴下した。滴下終了後、室温に戻して 1 0 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣に酢酸 (1 0 m L) 、オルトギ酸トリエチル (6 . 8 m L) を加え、 3 . 5 時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 の混合溶媒を加えた。固体をろ取り、 n - ヘキサン / 酢酸エチル = 1 / 1 の混合溶媒で洗い、標題化合物 (1 . 3 2 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 0 . 2 4 - 0 . 2 9 (2 H , m) , 0 . 5 1 - 0 . 5 7 (2 H , m) , 0 . 9 9 - 1 . 0 8 (1 H , m) , 2 . 7 5 (2 H , d , J = 6 . 7 \text{ Hz}) , 7 . 1 6 (1 H , s) , 8 . 0 6 (1 H , s) , 1 2 . 4 3 (1 H , b r s) .

MS (m / z) : 2 0 7 (M + H) $^+$.

【0772】

工程 2 4 - クロロ - 6 - (シクロプロピルメチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【0773】

10

20

30

40

【化 1 7 7】



【0 7 7 4】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 B - 1 の工程 3 と同様の方法で、標題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.32 - 0.36 (2H, m), 0.67 - 0.71 (2H, m), 1.08 - 1.18 (1H, m), 2.86 (2H, d, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 7.18 (1H, s), 8.78 (1H, s).

MS (m/z) : 225, 227 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

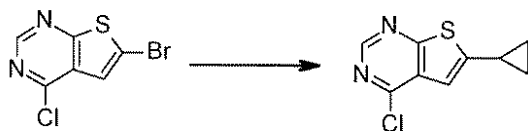
【0 7 7 5】

参考例 B - 3

4 - クロロ - 6 - シクロプロピルチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【0 7 7 6】

【化 1 7 8】



20

【0 7 7 7】

6 - プロモ - 4 - クロロチエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (100 mg)、シクロプロピルボロン酸 (79.0 mg)、炭酸ナトリウム (144 mg)、トルエン (1.5 mL)、水 (0.5 mL)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (56.0 mg) の混合物を窒素雰囲気下 110 で攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (36.8 mg) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0.92 - 0.96 (2H, m), 1.20 - 1.23 (2H, m), 2.19 - 2.26 (1H, m), 7.05 (1H, s), 8.75 (1H, s).

MS (m/z) : 211, 213 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0 7 7 8】

参考例 B - 4

2, 4 - ジクロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン

40

【0 7 7 9】

工程 1 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン

【0 7 8 0】

【化179】



【0781】

参考例 B - 1 の工程 1 で得られた化合物 (6 . 2 0 g) を 1 , 4 - ジオキサソラン (1 0 0 m L) に溶解し、トリホスゲン (3 . 5 5 g) を加え 6 時間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却し減圧下濃縮したのち、残渣をジクロロメタンでスラリー洗浄し、標題化合物 (2 . 4 1 g) を固体として得た。

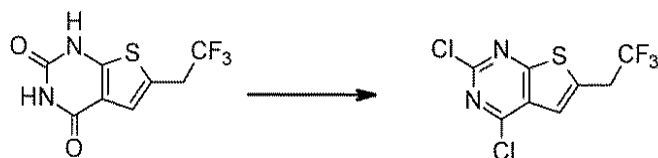
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 3 . 9 3 (2 H , q , $J = 1 1 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 1 4 (1 H , s) , 1 1 . 1 9 (1 H , s) , 1 1 . 9 2 (1 H , s) .

【0782】

工程 2 2 , 4 - ジクロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【0783】

【化180】



【0784】

上記工程 1 で得られた化合物 (2 . 4 1 g) をオキシ塩化リン (1 1 . 5 m L) に懸濁させたのち、DMF (0 . 0 3 0 m L) を加え 1 1 0 で 4 時間加熱攪拌した。反応液を室温まで冷却したのち、ジクロロメタンで洗いながら氷水中にあげ、室温で 1 時間激しく攪拌した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち溶媒を減圧下留去した。残さをシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / n - ヘキサン) にて精製し、標題化合物 (1 . 4 2 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 7 4 (2 H , q , $J = 1 0 . 0 \text{ Hz}$) , 7 . 3 7 (1 H , s) .

【0785】

参考例 B - 5

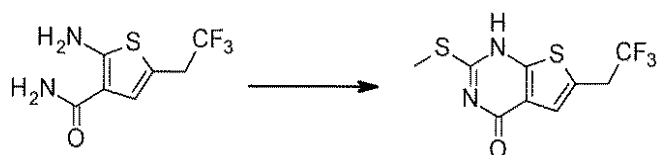
4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【0786】

工程 1 2 - (メチルスルファニル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【0787】

【化181】



【0788】

10

20

30

40

50

参考例 B - 1 の工程 1 で得られた化合物 (40 . 0 g)、エタノール (500 mL)、エチルキサントゲン酸カリウム (85 . 8 g) の混合物を、窒素雰囲気下、19 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、ジクロロメタン (200 mL) でスラリー洗浄し、固体 (101 g) をろ取した。得られた固体 (101 g)、DMF (2 . 09 L) の混合物に、氷冷下、ヨウ化メチル (13 . 0 mL) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。ヨウ化メチル (8 . 5 mL) を加え、さらに 30 分攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することで、標題化合物 (14 . 5 g) を固体として得た。ろ液に酢酸エチルを加え、抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、水を加え、析出した固体をろ取することで、標題化合物 (3 . 85 g) を固体として得た。ろ液に塩酸を加えて酸性とした後、酢酸エチルを加えて抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (17 . 1 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2 . 65 (3 H , s) , 3 . 59 (2 H , q , J = 10 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 36 (1 H , s) , 11 . 35 (1 H , s) .

MS (m / z) : 281 (M + H)⁺ .

【 0789 】

工程 2 2 - (メタンシルホニル) - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン

【 0790 】

【 化 182 】



【 0791 】

上記工程 1 で得られた化合物 (42 . 2 g)、THF (600 mL) の混合物にオキシソ (CAS : 10058 - 23 - 8) (278 g)、水 (600 mL) の混合物を氷冷下に加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することで、標題化合物 (43 . 7 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3 . 44 (3 H , s) , 4 . 20 (2 H , q , J = 11 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 56 (1 H , s) .

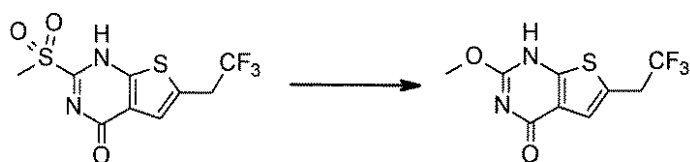
MS (m / z) : 313 (M + H)⁺ .

【 0792 】

工程 3 2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 (1 H) - オン

【 0793 】

【 化 183 】



【 0794 】

上記工程 2 で得られた化合物 (14 . 3 g) にメタノール (450 mL)、炭酸カリウム (12 . 7 g) を加え、2 時間加熱還流した。炭酸カリウム (6 . 33 g) を追加し、1 時間加熱還流した。反応液をおよそ 2 分の 1 から 3 分の 1 に濃縮し、2 規定塩酸を加えて酸性にした。酢酸エチルを加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わ

10

20

30

40

50

せ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物 (7 . 8 5 g) を固体として得た。

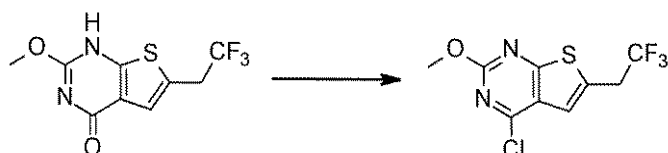
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 5 7 (2 H , q , $J = 10 . 3 \text{ Hz}$) , 4 . 0 6 (3 H , s) , 7 . 3 3 (1 H , s) , 1 1 . 0 8 (1 H , br s) .

【 0 7 9 5 】

工程 4 4 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン

【 0 7 9 6 】

【 化 1 8 4 】



【 0 7 9 7 】

上記工程 3 で得られた化合物 (8 . 3 9 g) のオキシ塩化リン (3 6 . 9 mL) 懸濁液に、DMF (8 滴) を加え、室温にて 2 . 5 時間攪拌し、次いで 6 0 にて 1 5 分攪拌した。放冷後、炭酸水素ナトリウムと氷水の混合物に反応液を少しずつ加え、ジクロロメタンで洗いこんだ。1 0 分間攪拌した後、ジクロロメタンを加えて分液した。水層に飽和重曹水を加えて、pH = 約 9 に調節し、ジクロロメタンにて抽出した。合わせた有機層を飽和重曹水で洗浄、硫酸ナトリウムにて乾燥、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / n - ヘキサン) にて精製し、標題化合物 (7 . 8 5 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 6 6 (2 H , q , $J = 10 . 1 \text{ Hz}$) , 4 . 0 9 (3 H , s) , 7 . 2 4 (1 H , s) .

MS (m / z) : 2 8 3 , 2 8 5 (M + H) $^+$.

【 0 7 9 8 】

参考例 B - 6

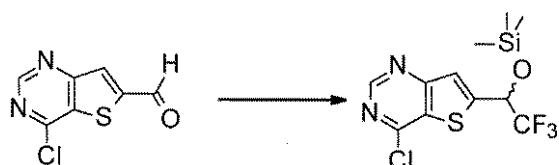
4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

【 0 7 9 9 】

工程 1 4 - クロロ - 6 - { 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [(トリメチルシリル) オキシ] エチル } チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

【 0 8 0 0 】

【 化 1 8 5 】



【 0 8 0 1 】

4 - クロロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - カルボアルデヒド (CAS : 8 7 5 3 4 0 - 1 4 - 0) (5 0 0 m g) を THF (6 mL) に溶かし、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (CAS : 8 1 2 9 0 - 2 0 - 2) (0 . 5 5 8 mL) を加え、氷冷下、テトラブチルアンモニウムフルオリド (1 . 0 mol / L 、 THF 溶液) (0 . 1 2 6 mL) を加えた。室温に戻し、1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で

10

20

30

40

50

精製し、標題化合物 (2 9 4 m g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 2 5 (9 H , s) , 5 . 3 7 (1 H , q , J = 6 . 0 \text{ Hz}) , 7 . 6 0 (1 H , s) , 9 . 0 0 (1 H , s) .

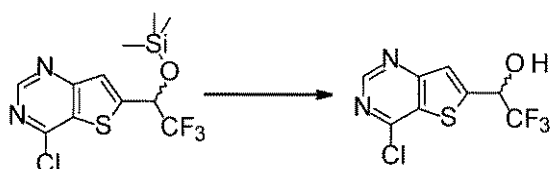
MS (m/z) : 3 4 1 , 3 4 3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 8 0 2 】

工程 2 1 - (4 - クロロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 - オール

【 0 8 0 3 】

【 化 1 8 6 】



10

【 0 8 0 4 】

上記工程 1 で得られた化合物 (2 6 0 m g) を THF (1 5 m L) に溶かし、1 規定塩酸 (1 . 1 m L) を加え、室温で 1 5 分攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。標題化合物 (2 0 6 m g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 4 3 (1 H , s) , 5 . 5 0 - 5 . 5 5 (1 H , m) , 7 . 6 8 (1 H , s) , 9 . 0 1 (1 H , s) .

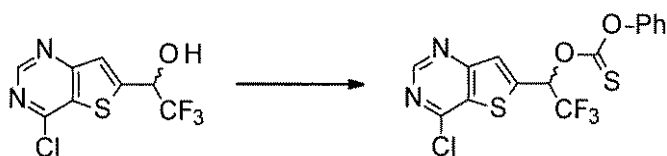
MS (m/z) : 2 6 9 , 2 7 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 8 0 5 】

工程 3 O - [1 - (4 - クロロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル] O - フェニル カルボノチオエート

【 0 8 0 6 】

【 化 1 8 7 】



30

【 0 8 0 7 】

クロロチオノギ酸フェニル (CAS : 1 0 0 5 - 5 6 - 7) (7 7 m g) のジクロロメタン溶液 (1 m L) に、上記工程 2 で得られた化合物 (1 0 0 m g) 、 TEA (0 . 0 6 7 m L) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (1 2 5 m g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 0 7 - 7 . 1 5 (3 H , m) , 7 . 3 3 (1 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 4 4 (2 H , t , J = 7 . 6 \text{ Hz}) , 7 . 8 4 (1 H , s) , 9 . 0 5 (1 H , s) .

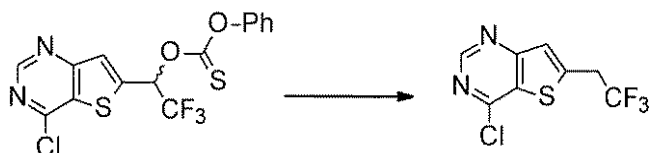
MS (m/z) : 4 0 5 , 4 0 7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 8 0 8 】

工程 4 4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン

【 0 8 0 9 】

【化188】



【0810】

上記工程3で得られた化合物(2.42g)をトルエン(120mL)に溶かし、水素化トリブチルすず(CAS:688-73-3)(3.45mL)、2,2'-アゾビス(イソブチロニトリル)(CAS:78-67-1)(393mg)を加え、80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(1.22g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.81 (2H, q, J = 10.1 Hz), 7.55 (1H, s), 9.00 (1H, s).

MS (m/z) : 253, 255 (M + H)⁺.

【0811】

参考例B-7

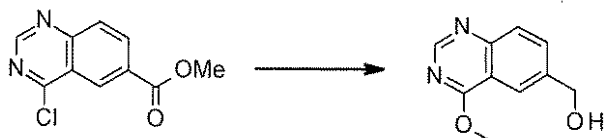
6-(2,2,2-トリフルオロエチル)キナゾリン-4(3H)-オン

【0812】

工程1 (4-メトキシキナゾリン-6-イル)メタノール

【0813】

【化189】



【0814】

メチル 4-クロロキナゾリン-6-カルボキシレート(CAS:152536-17-9)(3.00g)とTHF(30mL)の混合物を-50℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(CAS:1191-15-7)(1.0mol/L、トルエン溶液、29.0mL)をゆっくり加え、1.5時間かけて0℃に昇温した。さらに、室温に昇温してから20時間攪拌した。次いで、反応液を0℃に冷却し、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0mol/L、トルエン溶液、15.0mL)をゆっくり加え、同温度で15分間攪拌した後、室温で2時間攪拌した。反応液を再び0℃に冷却し、酒石酸ナトリウムカリウム水溶液(2mol/L、75mL)を加え、室温に昇温して終夜で攪拌した。反応混合物を酢酸エチル、ジクロロメタンで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)に付した。得られた残渣をメタノールに溶解し、減圧濃縮して、標題化合物(1.46g、不純物含む(純度約60%))を固体として得た。これ以上の精製は行わずに次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D₆) : 4.20 (3H, s), 4.72 (2H, s), 7.96 (2H, s), 8.14 (1H, s), 8.96 (1H, s).

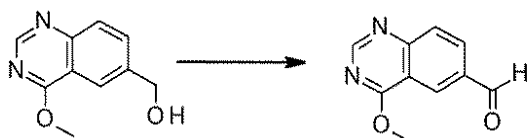
MS (m/z) : 191 (M + H)⁺.

【0815】

工程2 4-メトキシキナゾリン-6-カルボアルデヒド

【0816】

【化190】



【0817】

上記工程1で得られた化合物(1.45g、不純物含む(純度約60%))、ジクロロメタン(60mL)、Desse-Martinペルヨージナン(CAS:87413-09-0)(3.51g)の混合物を、室温で3時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)に付した。得られた固体を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して、標題化合物(0.893g、不純物含む(純度約60%))を固体として得た。これ以上の精製は行わず次の反応に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 4.25 (3H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 8.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.93 (1H, s), 10.18 (1H, s).

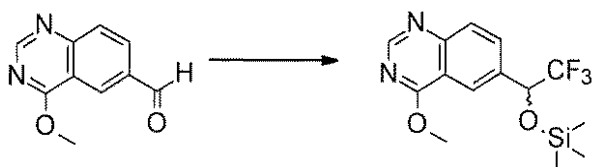
MS (m/z) : 189 (M+H)⁺.

【0818】

工程3 4-メトキシ-6-{2,2,2-トリフルオロ-1-[(トリメチルシリル)オキシ]エチル}キナゾリン

【0819】

【化191】



【0820】

上記工程2で得られた化合物(0.890g、不純物含む(純度約60%))、THF(23mL)の混合物に、氷冷下、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(1.1mL)、フッ化セシウム(CAS:13400-13-0)(0.0336g)を加えた。同温度で10分間撹拌した後、室温で5時間撹拌した。次いで、フッ化セシウム(0.240g)を追加して、室温で3.5時間撹拌した。さらに、フッ化セシウム(0.240g)を追加して、室温で14時間撹拌した。さらに、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン(0.37mL)、フッ化セシウム(0.250g)を追加して、室温で5時間撹拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(0.633g)を固体として得た。

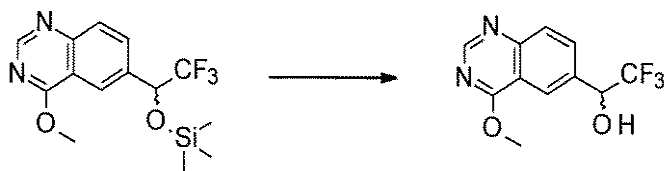
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.15 (9H, s), 4.21 (3H, s), 5.09 (1H, q, J = 6.5 Hz), 7.93 - 7.99 (2H, m), 8.23 (1H, s), 8.84 (1H, s).

【0821】

工程4 2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシキナゾリン-6-イル)エタン-1-オール

【0822】

【化192】



【0823】

上記工程3で得られた化合物を用い、参考例B-6の工程2と同様の方法で標題化合物を得た。

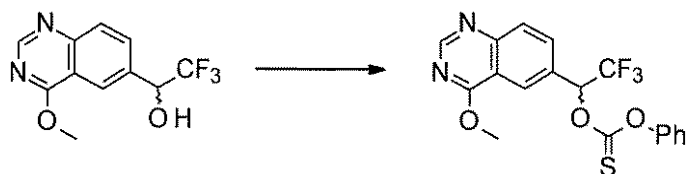
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 4.16 (3H, s), 5.46 - 5.56 (1H, m), 7.16 (1H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 7.97 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.05 (1H, dd, $J = 8.5, 1.2\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 8.85 (1H, s).

【0824】

工程5 O-フェニル O-[2,2,2-トリフルオロ-1-(4-メトキシキノズリン-6-イル)エチル]カルボノチオエート

【0825】

【化193】



【0826】

上記工程4で得られた化合物を用い、参考例B-6の工程3と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 4.23 (3H, s), 6.77 (1H, q, $J = 6.7\text{ Hz}$), 7.09 - 7.13 (2H, m), 7.29 - 7.34 (1H, m), 7.39 - 7.46 (2H, m), 7.98 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.37 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.87 (1H, s).

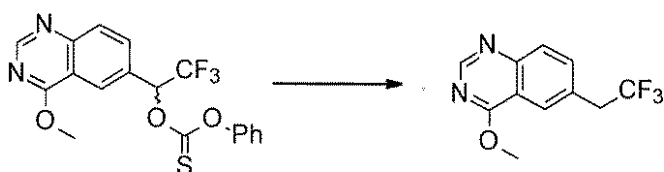
MS (m/z) : 395 (M+H) $^+$.

【0827】

工程6 4-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)キノズリン

【0828】

【化194】



【0829】

上記工程5で得られた化合物を用い、参考例B-6の工程4と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 3.56 (2H, q, $J = 10.7\text{ Hz}$), 4.20 (3H, s), 7.77 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 8.83 (1H, s).

【0830】

工程7 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)キナゾリン - 4 (3H) - オン

【0831】

【化195】



【0832】

上記工程6で得られた化合物(0.111g)をTHF(2.8mL)に溶解し、氷冷下、1規定塩酸(1.4mL)を加えた。反応液を5.5時間かけて室温まで昇温し、飽和重曹水を加えた。反応混合物をジクロロメタンで抽出した。得られた水層を1規定塩酸で酸性にして、ジクロロメタンでさらに抽出した。全ての有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して、標題化合物(0.101g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 3.86 (2H, q, $J = 11.5\text{ Hz}$), 7.69 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J = 8.5, 1.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 12.32 (1H, s) .

MS : m/z 229 ($M+H$) $^+$.

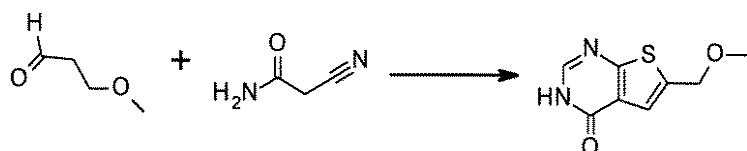
【0833】

参考例B - 8

6 - (メトキシメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 (3H) - オン

【0834】

【化196】



【0835】

3 - シクロプロピルプロパナルの代わりに3 - メトキシプロパナル(1.00g) (CAS 2806 - 84 - 0)を用いて、参考例B - 2の工程1と同様の方法を行い、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 3.30 (3H, s), 4.63 (2H, s), 7.33 (1H, s), 8.12 (1H, s), 11.42 (1H, br s) .

MS (m/z) : 197 ($M+H$) $^+$.

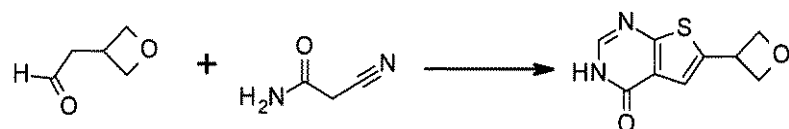
【0836】

参考例B - 9

6 - (オキセタン - 3 - イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン - 4 (3H) - オン

【0837】

【化197】



【0838】

10

20

30

40

50

3 - シクロプロピルプロパノールの代わりに、文献 (W O 2 0 1 4 / 0 4 9 1 3 3 A 1) 記載の方法で合成した (オキセタン - 3 - イル) アセトアルデヒドを用いて、参考例 B - 2 の工程 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 4.56 - 4.58 (1H, m), 4.63 - 4.65 (2H, m), 4.94 - 4.96 (2H, m), 7.33 (1H, s), 8.11 (1H, s), 12.54 (1H, br s).

MS (m/z) : 209 (M+H) $^+$.

【0839】

参考例 B - 10

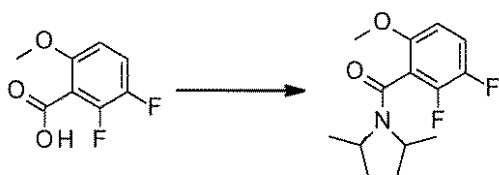
6 - [(4 - クロロピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 2, 3 - ジフルオロ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

【0840】

工程 1 2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

【0841】

【化198】



20

【0842】

2, 3 - ジフルオロ - 6 - メトキシ安息香酸 (CAS : 773873 - 26 - 0) (2.0 g)、ジイソプロピルアミン (3.00 mL)、ジクロロメタン (28 mL) の混合物に氷冷下、HATU (4.85 g) を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (2.41 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.14 (6H, d, J = 6.7 Hz), 1.55 (6H, d, J = 6.7 Hz), 3.49 - 3.56 (1H, m), 3.65 - 3.72 (1H, m), 3.80 (3H, s), 6.57 - 6.59 (1H, m), 7.05 - 7.07 (1H, m).

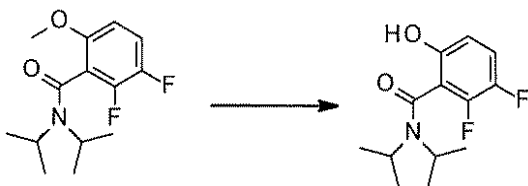
MS (m/z) : 272 (M+H) $^+$.

【0843】

工程 2 2, 3 - ジフルオロ - 6 - ヒドロキシ - N, N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

【0844】

【化199】



40

上記工程 1 で得られた化合物 (2.41 g)、ジクロロメタン (17.8 mL) の混合物を -78 に冷却後、三臭化ホウ素 (約 1 mol/L、ジクロロメタン溶液) (17.8 mL) を 30 分かけて滴下した。滴下終了後、0 にて 30 分攪拌した。-78 に冷却後、メタノール (5 mL) を滴下した。昇温後、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカ

50

ラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標題化合物（2.41 g）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.40 (12 H, m), 1.62 - 1.65 (2 H, m), 6.61 - 6.63 (1 H, m), 6.97 - 6.99 (1 H, m), 8.01 (1 H, s).

MS (m/z): 258 ($M+H$)⁺.

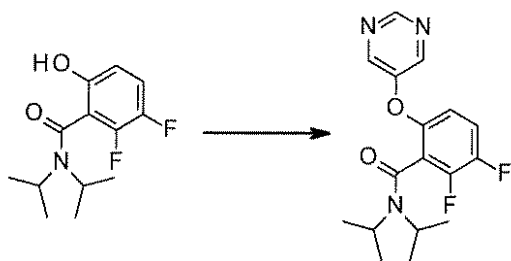
【0845】

工程3 2,3-ジフルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)-6-[(ピリミジン-5-イル)オキシ]ベンズアミド

【0846】

【化200】

10



20

【0847】

上記工程2で得られた化合物（2.41 g）、5-ブロモピリミジン（CAS: 4595-59-9）（4.24 g）、DMF（44.5 mL）、炭酸セシウム（8.70 g）の混合物を120にて12時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標記化合物（812 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.17 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.22 (3 H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.38 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 1.52 (3 H, d, $J = 6.7$ Hz), 3.48 - 3.55 (1 H, m), 3.74 - 3.81 (1 H, m), 6.75 - 6.78 (1 H, m), 7.17 - 7.19 (1 H, m), 8.48 (2 H, s), 8.98 (1 H, s).

MS (m/z): 336 ($M+H$)⁺.

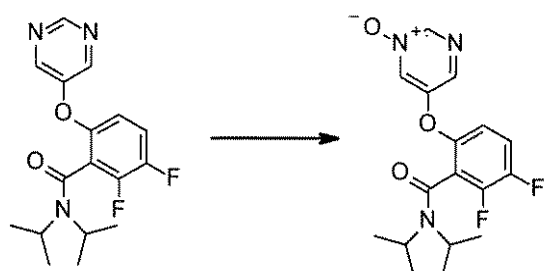
【0848】

工程4 2,3-ジフルオロ-6-[(1-オキソ-1⁵-ピリミジン-5-イル)オキシ]-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

【0849】

【化201】

40



【0850】

上記工程3で得られた化合物（810 mg）をジクロロメタン（24.2 mL）に溶かし、氷冷下、3-クロロ過安息香酸（30%水分含有）（1.79 g）を加え、0で1時

50

間攪拌し、室温にて20時間攪拌した。反応液を氷冷後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮することで、標題化合物を油状物(849mg)として得た。得られた化合物をそのまま次の反応に用いた。

MS (m/z) : 352 (M+H)⁺ .

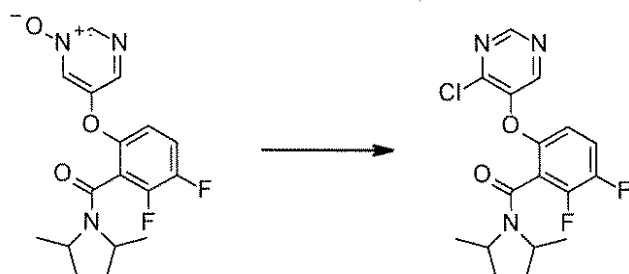
【0851】

工程5 6 - [(4-クロロピリミジン-5-イル)オキシ]-2,3-ジフルオロ-N,N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド

【0852】

【化202】

10



【0853】

20

TEA(0.502mL)、クロロホルム(1.3mL)の混合物に、氷冷下、オキシ塩化リン(0.92g)を加えた。ここに、上記工程4で得られた化合物(849mg)のクロロホルム(12mL)溶液を滴下した。65に加熱し、4.5時間攪拌した。放冷後、氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム水溶液へ反応液を少しずつ加え、30分激しく攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウムでpHを7から8とし、分液した。水層からジクロロメタンで抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)で精製し、標記化合物(236mg)を固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.22(3H, d, J=6.4Hz), 1.25(3H, d, J=6.4Hz), 1.39(3H, d, J=7.0Hz), 1.52(3H, d, J=7.0Hz), 3.50-3.57(1H, m), 3.78-3.80(1H, m), 6.74-6.77(1H, m), 7.18-7.21(1H, m), 8.29(1H, s), 8.75(1H, s) .

30

MS (m/z) : 370, 372 (M+H)⁺ .

【0854】

参考例C-1

(1R,3S)-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1,3-ジアミン

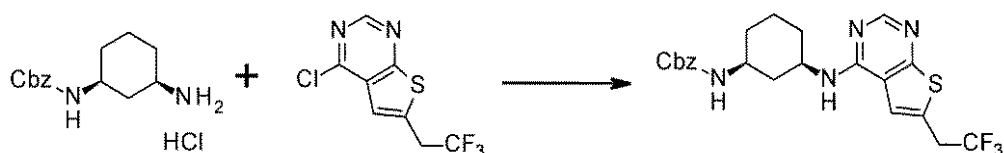
【0855】

工程1 ベンジル [(1S,3R)-3-{[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]カルバメート

40

【0856】

【化203】



【0857】

50

参考例 A - 8 の工程 2 で得られた化合物 (1 1 . 6 g) を 2 - プロパノール (4 0 7 m L) に溶解させ、文献 (cancer cell 2 0 1 5 、 2 7 、 5 8 9 - 6 0 2 .) に記載の方法で合成した 4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン (C A S : 1 6 2 8 3 1 7 - 8 5 - 0) (1 0 . 3 g) 、 D I P E A (2 1 . 6 m L) を加えたのち、反応液を 3 日間加熱還流させた。反応液を室温まで冷却したのち減圧下濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (1 3 . 2 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 0 5 - 1 . 2 2 (3 H , m) , 1 . 5 1 - 1 . 5 7 (1 H , m) , 1 . 8 8 (1 H , d , J = 1 3 . 0 \text{ Hz}) , 2 . 0 8 (1 H , d , J = 1 3 . 0 \text{ Hz}) , 2 . 1 6 (1 H , d , J = 1 1 . 0 \text{ Hz}) , 2 . 5 2 (1 H , d , J = 1 1 . 0 \text{ Hz}) , 3 . 6 3 (2 H , q , J = 1 0 . 3 \text{ Hz}) , 3 . 6 7 - 3 . 7 6 (1 H , m) , 4 . 2 2 - 4 . 3 4 (1 H , m) , 4 . 5 9 - 4 . 7 0 (1 H , m) , 4 . 9 1 (1 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz}) , 5 . 1 0 (2 H , s) , 7 . 0 2 (1 H , s) , 7 . 3 8 - 7 . 2 6 (5 H , m) , 8 . 4 7 (1 H , s) .

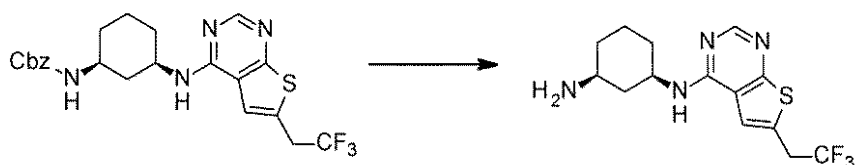
MS (m/z) : 4 6 5 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 8 5 8 】

工程 2 (1 R , 3 S) - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1 , 3 - ジアミン

【 0 8 5 9 】

【 化 2 0 4 】



【 0 8 6 0 】

上記工程 1 で得られた化合物 (1 2 . 9 g) をジクロロメタン (9 2 . 6 m L) に溶解した。氷冷下でヨードトリメチルシラン (5 . 3 3 m L) を滴下した。反応液を室温まで昇温し 2 時間攪拌した。反応液にメタノール (0 . 5 0 0 m L) を加えたのち減圧下濃縮した。残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) にて精製し、標題化合物 (4 . 0 0 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 2 2 - 1 . 5 0 (4 H , m) , 1 . 7 8 - 1 . 9 6 (3 H , m) , 2 . 1 3 (1 H , d , J = 1 3 . 5 \text{ Hz}) , 3 . 1 1 - 3 . 2 1 (1 H , m) , 3 . 6 4 (2 H , q , J = 1 0 . 3 \text{ Hz}) , 4 . 3 1 - 4 . 4 2 (1 H , m) , 6 . 4 4 (1 H , br s) , 7 . 0 3 (1 H , s) , 8 . 4 6 (1 H , s) .

MS (m/z) : 3 3 1 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 0 8 6 1 】

参考例 C - 2

(1 R , 3 S) - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【 0 8 6 2 】

工程 1 tert - ブチル [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] カルバメート

【 0 8 6 3 】

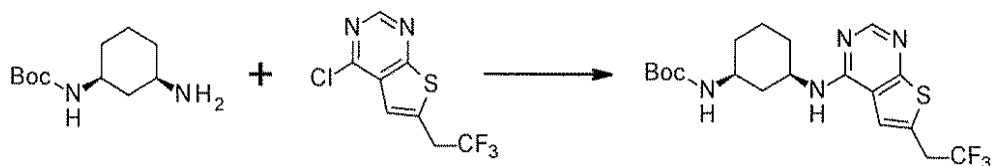
10

20

30

40

【化205】



【0864】

参考例 A - 2 の工程 2 で得られた化合物 (6.20 g)、4 - クロロ - 6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3 - d] ピリミジン (6.72 g) を 2 - プロパノール (90 mL) に溶かし、DIPEA (9.27 mL) を加え、7 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (7.50 g) を固体として得た。

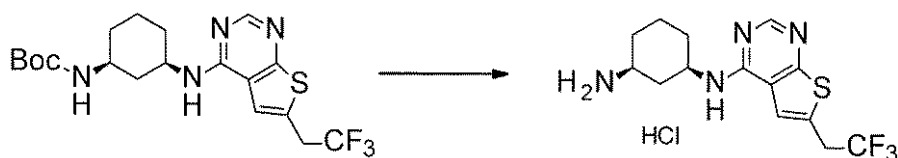
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.04 - 1.20 (3H, m), 1.44 (9H, s), 1.47 - 1.56 (1H, m), 1.84 - 1.89 (1H, m), 2.02 - 2.07 (1H, m), 2.13 - 2.18 (1H, m), 2.47 - 2.50 (1H, m), 3.55 - 3.68 (1H, m), 3.63 (2H, q, $J = 10.1\text{ Hz}$), 4.21 - 4.31 (1H, m), 4.43 (1H, br s), 4.97 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 8.47 (1H, s).

【0865】

工程 2 (1R,3S) - N^1 - [6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1,3 - ジアミン 塩酸塩

【0866】

【化206】



【0867】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 11 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.29 - 1.44 (3H, m), 1.69 - 2.02 (4H, m), 2.23 - 2.29 (1H, m), 3.14 (1H, br s), 4.16 (2H, q, $J = 10.9\text{ Hz}$), 4.31 (1H, br s), 8.13 (1H, s), 8.48 (3H, br s), 8.68 (1H, s), 10.01 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$).

【0868】

参考例 C - 3

(1R,3R) - N^1 - [6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1,3 - ジアミン 塩酸塩

【0869】

工程 1 tert - ブチル [(1R,3R) - 3 - { [6 - (2,2,2 - トリフルオロエチル) チエノ [2,3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0870】

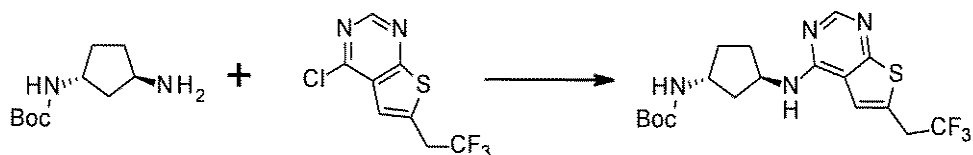
10

20

30

40

【化207】



【0871】

tert-ブチル [(1R,3R)-3-アミノシクロペンチル]カルバメート (CAS: 1009075-44-8) と 4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジンを用い、参考例 C-2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.45 (9H, s), 1.46 - 1.63 (2H, m), 1.91 - 2.05 (2H, m), 2.18 - 2.25 (1H, m), 2.30 - 2.39 (1H, m), 3.62 (2H, q, $J = 10.4 \text{ Hz}$), 4.13 - 4.20 (1H, m), 4.63 - 4.71 (2H, m), 5.54 (1H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 7.11 (1H, s), 8.45 (1H, s).

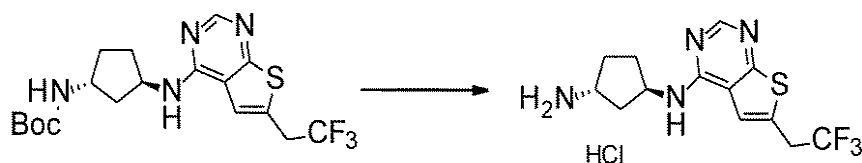
MS (m/z): 417 ($M+H$)⁺.

【0872】

工程 2 (1R,3R)-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0873】

【化208】



【0874】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A-1 の工程 11 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.61 - 1.79 (2H, m), 2.11 (2H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 2.14 - 2.27 (2H, m), 3.70 - 3.78 (1H, m), 4.14 (2H, q, $J = 10.9 \text{ Hz}$), 4.72 - 4.80 (1H, m), 7.95 (1H, s), 8.19 (3H, br s), 8.58 (1H, s), 9.11 (1H, br s).

MS (m/z): 317 ($M+H$)⁺.

【0875】

参考例 C-4

(1R,3S)-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0876】

工程 1 tert-ブチル [(1S,3R)-3-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【0877】

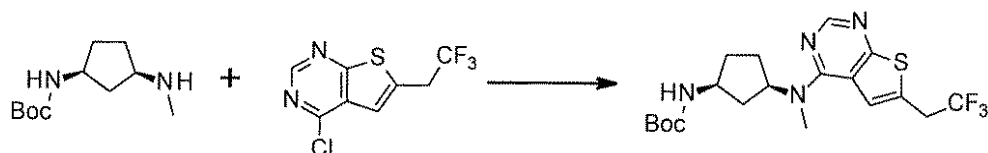
10

20

30

40

【化209】



【0878】

参考例 A - 4 で得られた化合物と 4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジンを用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (9 H , s) , 1.57 - 1.68 (2 H , m) , 1.87 - 2.11 (3 H , m) , 2.36 - 2.43 (1 H , m) , 3.27 (3 H , s) , 3.64 (2 H , q , $J = 10.5 \text{ Hz}$) , 4.00 (1 H , br s) , 4.95 (1 H , br s) , 5.10 (1 H , br s) , 7.32 (1 H , s) , 8.43 (1 H , s) .

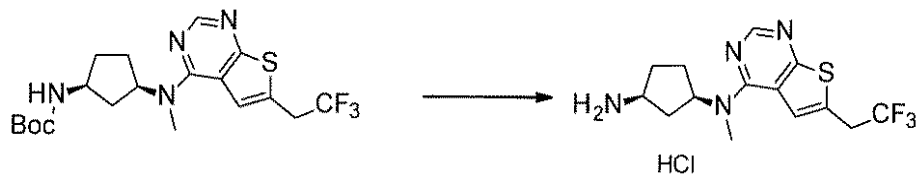
MS (m/z) : 431 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0879】

工程 2 (1 R , 3 S) - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【0880】

【化210】



【0881】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.82 - 2.14 (5 H , m) , 2.28 - 2.35 (1 H , m) , 3.38 (3 H , s) , 3.53 - 3.62 (1 H , m) , 4.17 (2 H , q , $J = 10.9 \text{ Hz}$) , 5.24 - 5.35 (1 H , m) , 7.88 (1 H , s) , 8.50 (3 H , br s) , 8.64 (1 H , s) .

【0882】

参考例 C - 5

(1 R , 3 S) - N¹ - エチル - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【0883】

工程 1 tert - ブチル [(1 S , 3 R) - 3 - { エチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0884】

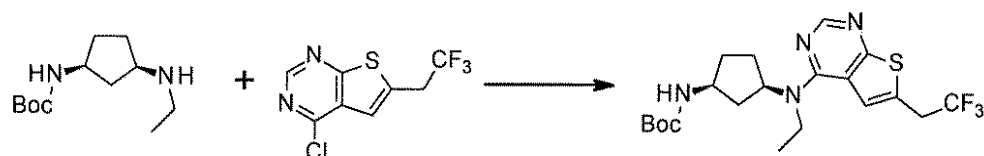
10

20

30

40

【化 2 1 1】



【0885】

参考例 A - 5 の工程 2 で得られた化合物と 4 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジンを用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様な方法で、

10

標題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 (3 H , t , $J = 7.3 \text{ Hz}$) , 1.47 (9 H , s) , 1.71 - 1.82 (2 H , m) , 1.88 - 1.97 (2 H , m) , 2.06 - 2.19 (1 H , m) , 2.33 - 2.40 (1 H , m) , 3.64 (2 H , q , $J = 10.3 \text{ Hz}$) , 3.65 - 3.75 (2 H , m) , 4.07 (1 H , br s) , 4.55 (1 H , br s) , 5.83 (1 H , s) , 7.20 (1 H , s) , 8.43 (1 H , s) .

MS (m/z) : 445 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0886】

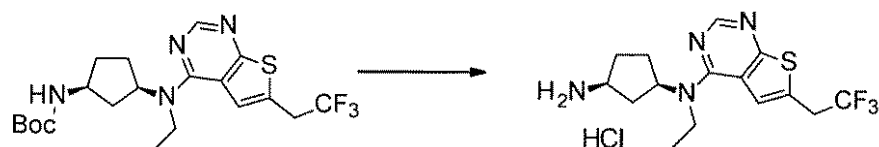
工程 2 (1 R , 3 S) - N^1 - エチル - N^1 - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン

20

塩酸塩

【0887】

【化 2 1 2】



30

【0888】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様な方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.28 (3 H , t , $J = 6.7 \text{ Hz}$) , 1.79 - 2.11 (5 H , m) , 2.29 - 2.37 (1 H , m) , 3.57 - 3.66 (1 H , m) , 3.71 - 3.85 (2 H , m) , 4.16 (2 H , q , $J = 10.7 \text{ Hz}$) , 5.05 - 5.14 (1 H , m) , 7.63 (1 H , s) , 8.26 (3 H , br s) , 8.49 (1 H , s) .

【0889】

参考例 C - 6

40

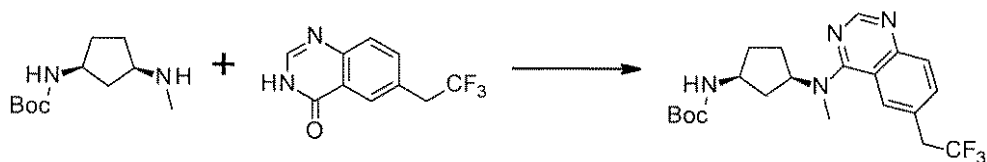
(1 R , 3 S) - N^1 - メチル - N^1 - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【0890】

工程 1 tert - ブチル [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0891】

【化 2 1 3】



【 0 8 9 2 】

参考例 B - 7 の工程 7 で得られた化合物 (0 . 0 9 7 4 g)、BOP (CAS : 5 6 6 0 2 - 3 3 - 6) (0 . 2 5 0 g)、アセトニトリル (8 . 5 m L)、DBU (CAS : 6 6 7 4 - 2 2 - 2) (0 . 1 4 5 m L) の混合物を、室温で 7 分間攪拌した。次いで、参考例 A - 4 で得られた化合物 (0 . 2 1 8 g) のアセトニトリル (8 . 5 m L) 溶液を加えて、60 で 1 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (0 . 1 7 8 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 1 . 3 9 (9 H , s) , 1 . 5 3 - 1 . 6 3 (1 H , m) , 1 . 6 5 - 1 . 7 6 (1 H , m) , 1 . 8 0 - 1 . 9 5 (3 H , m) , 2 . 2 4 - 2 . 3 4 (1 H , m) , 3 . 1 9 (3 H , s) , 3 . 7 6 - 3 . 8 7 (1 H , m) , 3 . 8 9 (2 H , q , J = 1 1 . 5 \text{ Hz}) , 4 . 7 5 - 4 . 8 6 (1 H , m) , 7 . 0 5 (1 H , d , J = 7 . 3 \text{ Hz}) , 7 . 7 5 (2 H , s) , 8 . 0 5 (1 H , br s) , 8 . 5 3 (1 H , s) .

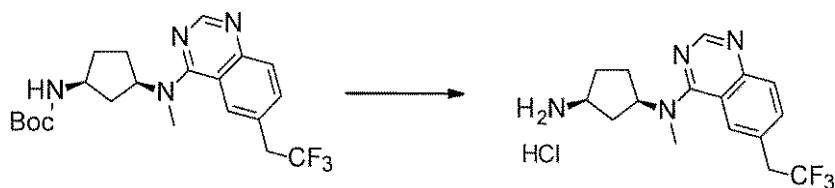
MS (m / z) : 4 2 5 (M + H) $^+$.

【 0 8 9 3 】

工程 2 (1 R , 3 S) - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【 0 8 9 4 】

【化 2 1 4】



【 0 8 9 5 】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 1 . 8 3 - 2 . 2 2 (5 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 4 9 (1 H , m) , 3 . 5 1 (3 H , s) , 3 . 9 7 (2 H , q , J = 1 1 . 3 \text{ Hz}) , 5 . 2 1 - 5 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 9 2 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 9 9 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 8 . 3 1 (1 H , br s) , 8 . 3 5 (3 H , br s) , 8 . 8 0 - 8 . 8 4 (1 H , m) .

MS (m / z) : 3 2 5 (M + H) $^+$.

【 0 8 9 6 】

参考例 C - 7

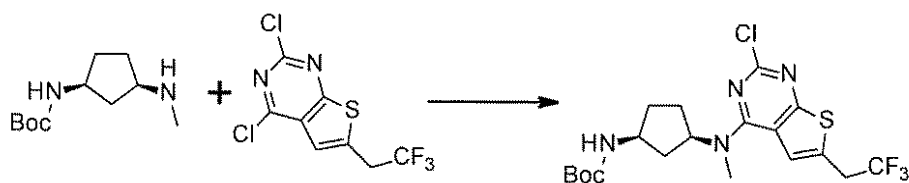
N⁴ - [(1 R , 3 S) - 3 - アミノシクロペンチル] - N² , N⁴ - ジメチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン 塩酸塩

【 0 8 9 7 】

工程 1 tert - ブチル [(1 S , 3 R) - 3 - { [2 - クロロ - 6 - (2 , 2 , 2

-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ
シクロペンチル]カルバメート

【化215】



【0898】

10

参考例 A - 4 で得た化合物と参考例 B - 4 の工程 2 で得た化合物を用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7.29 (1H, s), 5.09 (1H, br s), 4.72 (1H, br s), 4.06 - 3.93 (1H, m), 3.64 (1H, d, $J = 10.5\text{ Hz}$), 3.59 (1H, d, $J = 10.5\text{ Hz}$), 3.28 (3H, s), 2.46 - 2.37 (1H, m), 2.13 - 1.95 (2H, m), 1.94 - 1.81 (1H, m), 1.71 - 1.59 (2H, m), 1.46 (9H, s).

MS (m/z) : 465, 467 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

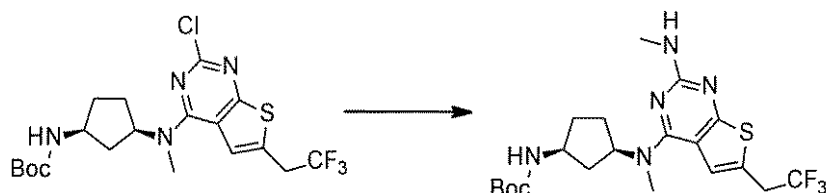
【0899】

工程 2 tert-ブチル [(1S,3R)-3-{メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート

20

【0900】

【化216】



30

【0901】

上記工程 1 で得られた化合物 (800 mg) をブチロニトリル (6 mL) に懸濁させ、40%メチルアミン水溶液 (0.741 mL) を加え、マイクロウェーブ反応装置で150にて1時間45分加熱攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン/n-ヘキサン = 1/3の混合溶媒を加え、固体をろ取し、標題化合物 (650 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.39 (9H, s), 1.52 - 1.61 (2H, m), 1.71 - 1.88 (3H, m), 2.09 - 2.16 (1H, m), 2.76 (3H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.76 - 3.85 (1H, m), 3.88 (2H, q, $J = 11.0\text{ Hz}$), 5.00 - 5.09 (1H, m), 6.60 (1H, q, $J = 4.9\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.38 (1H, s).

40

MS (m/z) : 460 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

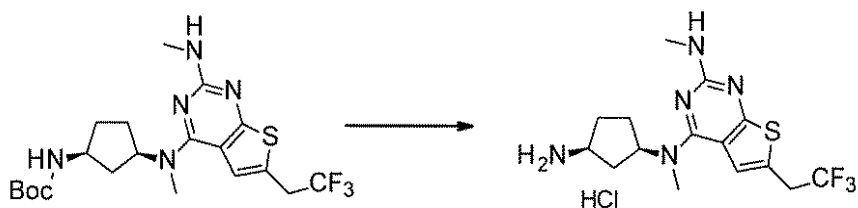
【0902】

工程 3 N^4 -[(1R,3S)-3-アミノシクロペンチル]- N^2 , N^4 -ジメチル-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2,4-ジアミン 塩酸塩

50

【0903】

【化217】



【0904】

10

上記工程2で得られた化合物を用い、参考例A-1の工程11と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.84 - 1.94 (3H, m), 2.01 - 2.08 (2H, m), 2.31 - 2.37 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.52 - 3.60 (1H, m), 4.05 (2H, q, $J = 11.0\text{ Hz}$), 5.18 (1H, br s), 7.66 (1H, s), 8.02 (1H, br s), 8.47 (3H, s).

MS (m/z) : 360 (M+H) $^+$.

【0905】

参考例C-8

20

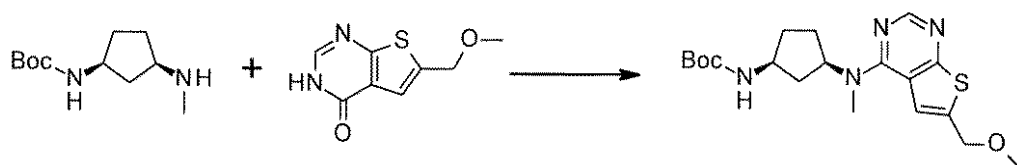
(1R, 3S) - N^1 - [6 - (メトキシメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - N^1 - メチルシクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0906】

工程1 tert-ブチル [(1S, 3R) - 3 - { [6 - (メトキシメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【0907】

【化218】



30

【0908】

参考例A-4で得られた化合物と参考例B-8で得られた化合物を用いて、参考例C-6の工程1と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.28 - 1.29 (1H, m), 1.49 (9H, s), 1.93 - 2.14 (4H, m), 2.41 - 2.43 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.46 (3H, s), 4.01 - 4.04 (1H, m), 4.68 (2H, s), 5.09 - 5.11 (1H, m), 7.29 (1H, s), 7.31 (1H, s), 8.44 (1H, s).

40

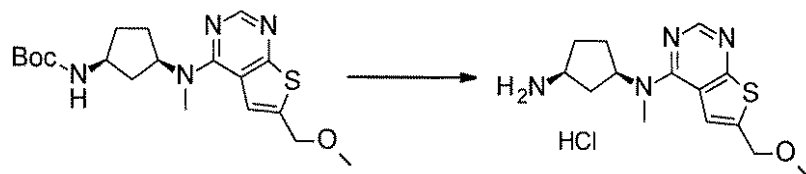
MS (m/z) : 393 (M+H) $^+$.

【0909】

工程2 (1R, 3S) - N^1 - [6 - (メトキシメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - N^1 - メチルシクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0910】

【化219】



【0911】

上記工程1で得られた化合物(140mg)を用い、参考例A-1の工程11と同様な方法で、標題化合物を得た。

MS (m/z) : 293 (M+H)⁺.

【0912】

参考例C-9

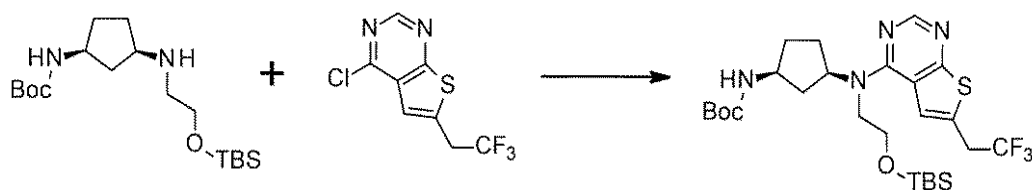
2- {[(1R, 3S) - 3 - アミノシクロペンチル] [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタン - 1 - オール 塩酸塩

【0913】

工程1 tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - { (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0914】

【化220】



【0915】

参考例A-19の工程2で得られた化合物と4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジンをを用い、参考例C-2の工程1と同様な方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : -0.03 (6H, s), 0.81 (9H, s), 1.17 - 1.22 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.57 - 1.59 (1H, m), 1.66 - 1.72 (1H, m), 1.85 - 1.88 (2H, m), 2.20 - 2.22 (1H, m), 3.71 - 3.86 (5H, m), 4.02 - 4.13 (2H, m), 4.81 - 4.83 (1H, m), 7.08 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.55 (1H, s), 8.36 (1H, s).

MS (m/z) : 575 (M+H)⁺.

【0916】

工程2 2- {[(1R, 3S) - 3 - アミノシクロペンチル] [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } エタン - 1 - オール 塩酸塩

【0917】

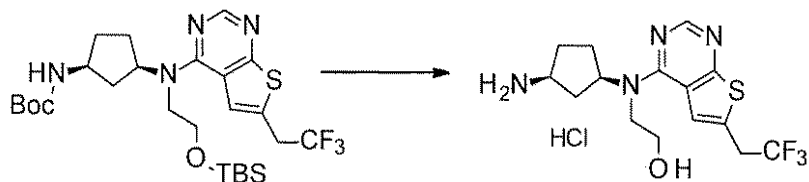
10

20

30

40

【化221】



【0918】

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例A-1の工程11と同様の方法で、標題化合物を得た。得られた化合物は精製せず、そのまま次の反応に使用した。

MS (m/z) : 361 (M+H)⁺ .

【0919】

参考例C-10

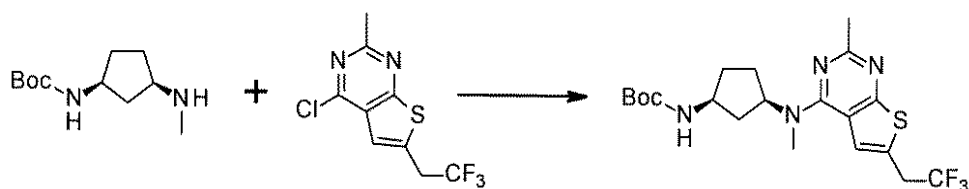
(1R, 3S) - N¹ - メチル - N¹ - [2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【0920】

工程1 tert - ブチル [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0921】

【化222】



【0922】

参考例A-4で得られた化合物と参考例B-1の工程3で得られた化合物を用い、参考例C-2の工程1と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.48 (9H, s), 1.59 - 1.62 (2H, m), 1.92 - 2.02 (3H, m), 2.36 - 2.43 (1H, m), 2.57 (3H, s), 3.24 (3H, s), 3.60 (2H, q, J = 10.1 Hz), 4.00 (1H, br s), 4.74 (1H, br s), 5.15 - 5.17 (1H, br m), 7.26 (1H, s) .

MS (m/z) : 445 (M+H)⁺ .

【0923】

工程2 (1R, 3S) - N¹ - メチル - N¹ - [2 - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

【0924】

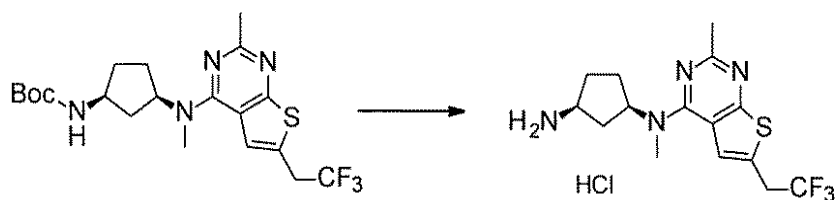
10

20

30

40

【化223】



上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程11と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.76 - 1.96 (3H, m), 1.96 - 2.11 (2H, m), 2.24 - 2.35 (1H, m), 2.52 (3H, s), 3.33 (3H, s), 3.58 - 3.64 (1H, m), 4.11 (2H, q, $J = 11.1\text{ Hz}$), 5.31 - 5.33 (1H, br m), 7.76 (1H, s), 8.23 (3H, br s).

MS (m/z) : 345 (M+H) $^+$.

【0925】

参考例C-11

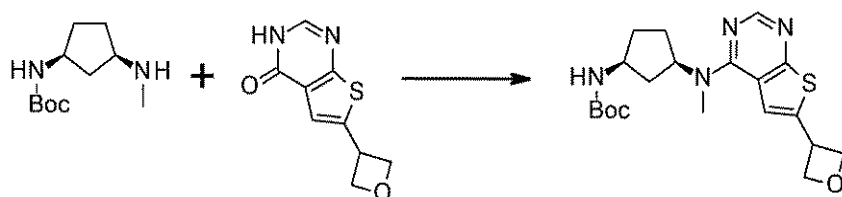
(1R, 3S) - N¹-メチル - N¹-[6-(オキセタン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0926】

工程1 tert-ブチル [(1S, 3R) - 3-{メチル[6-(オキセタン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【0927】

【化224】



【0928】

参考例A-4の工程1で得られた化合物と参考例B-9で得られた化合物を用いて、参考例C-6の工程1と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.39 (9H, s), 1.56 - 1.64 (2H, m), 1.78 - 1.90 (3H, m), 2.11 - 2.17 (1H, m), 3.20 (3H, s), 3.82 - 3.84 (1H, m), 4.60 - 4.69 (3H, m), 4.96 - 4.98 (2H, m), 5.14 - 5.16 (1H, m), 7.04 (1H, d, $J = 7.4\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (m/z) : 405 (M+H) $^+$.

【0929】

工程2 (1R, 3S) - N¹-メチル - N¹-[6-(オキセタン-3-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【0930】

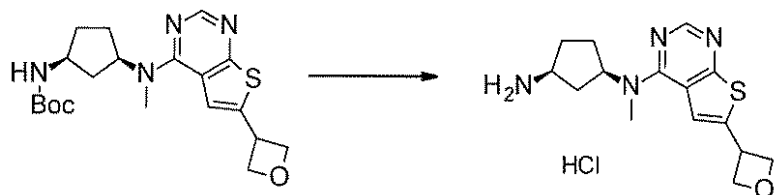
10

20

30

40

【化 2 2 5】



【0931】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。得られた化合物は精製せず、そのまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.80 - 2.33 (7H, m), 3.35 (3H, s), 3.67 - 3.71 (2H, m), 3.78 - 3.85 (1H, m), 3.88 - 3.95 (1H, m), 4.01 - 4.04 (1H, m), 5.27 - 5.30 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.26 (3H, s), 8.54 (1H, s).

MS (m/z) : 305 (M+H) $^+$.

【0932】

参考例 C - 1 2

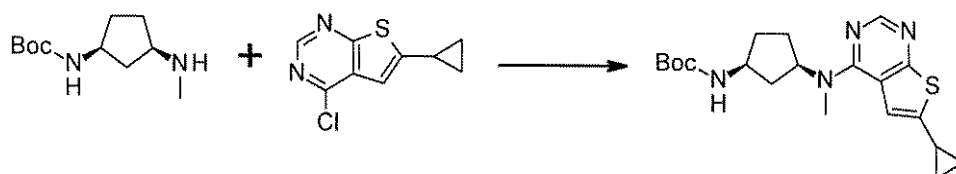
(1R, 3S) - N^1 - (6 - シクロプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N^1 - メチルシクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【0933】

工程 1 tert - ブチル { (1S, 3R) - 3 - [(6 - シクロプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] シクロペンチル } カルバメート

【0934】

【化 2 2 6】



【0935】

参考例 A - 4 で得られた化合物と参考例 B - 3 で得られた化合物を用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 0.79 - 0.80 (2H, m), 1.04 - 1.07 (2H, m), 1.40 (9H, s), 1.52 - 1.68 (2H, m), 1.78 - 1.94 (3H, m), 2.16 - 2.23 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.78 - 3.86 (1H, m), 5.04 - 5.12 (1H, m), 6.68 (1H, s), 7.24 (1H, s), 8.25 (1H, s).

MS (m/z) : 389 (M+H) $^+$.

【0936】

工程 2 (1R, 3S) - N^1 - (6 - シクロプロピルチエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル) - N^1 - メチルシクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【0937】

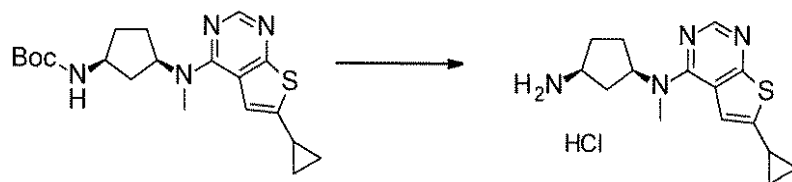
10

20

30

40

【化 2 2 7】



【0938】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様の方法で標題化合物を得た。得られた化合物は精製せず、そのまま次の反応に使用した。

MS (m/z) : 289 (M + H)⁺.

【0939】

参考例 C - 1 3

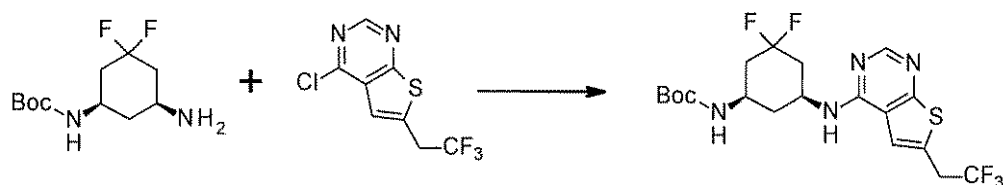
(1S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【0940】

工程 1 tert - ブチル [(1R, 5S) - 3, 3 - ジフルオロ - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロヘキシル]カルバメート

【0941】

【化 2 2 8】



【0942】

参考例 A - 1 8 の工程 2 で得られた化合物と 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジンを用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.43 - 1.45 (11H, m), 1.66 - 1.78 (2H, m), 2.51 - 2.58 (2H, m), 3.59 - 3.62 (2H, m), 3.85 - 3.87 (1H, m), 4.66 - 4.68 (2H, m), 5.66 - 5.68 (1H, m), 7.11 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS (m/z) : 467 (M + H)⁺.

【0943】

工程 2 (1S, 3R) - 5, 5 - ジフルオロ - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【0944】

10

20

30

40

【化 2 2 9】



【 0 9 4 5】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.84 - 2.23 (3H, m), 2.50 - 2.53 (3H, m), 3.52 - 3.58 (1H, m), 4.04 (2H, q, $J = 10.4\text{ Hz}$), 4.72 - 4.75 (1H, m), 7.86 (1H, s), 8.76 (1H, s)

MS (m/z): 367 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

【 0 9 4 6】

参考例 C - 1 4

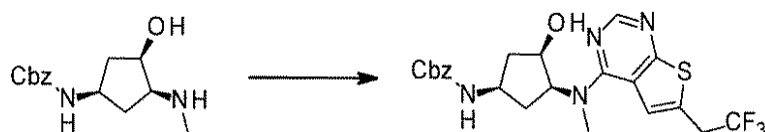
(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【 0 9 4 7】

工程 1 ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【 0 9 4 8】

【化 2 3 0】



【 0 9 4 9】

参考例 A - 1 の工程 1 4 で得られた化合物 (43.3 g)、4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d]ピリミジン (CAS: 1628317 - 85 - 0) (43.5 g)、DIPEA (57.1 mL)、2 - プロパノール (820 mL) の混合物を 90 で 5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、水を加え、酢酸エチル / ジクロロメタン / メタノールにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣に酢酸エチル / n - ヘキサンを加え、固体をろ取することで標題化合物 (64.2 g) を固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣に酢酸エチル / n - ヘキサンを加え、固体をろ取することで標題化合物 (26.5 g) を固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル) にて精製し、得られた固体に酢酸エチルを加え、ろ取することで標題化合物 (3.67 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.72 - 1.84 (1H, m), 2.22 - 2.44 (3H, m), 3.49 (3H, s), 3.62 (2H, q, $J = 10.2\text{ Hz}$), 3.90 - 3.98 (1H, m), 4.08 - 4.19 (1H, m), 4.54 - 4.62 (1H, m), 4.65 - 4.73 (1H, m), 5.12 (2H, s), 5.46 (1H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.31 - 7.42 (6H, m), 8.35 (1H, s).

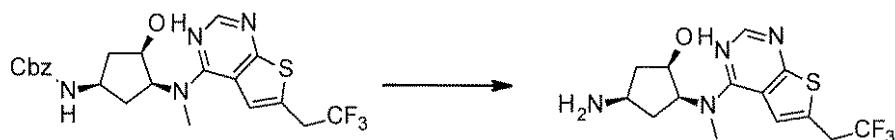
MS (m/z) : 481 (M+H)⁺.

【0950】

工程2 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

【0951】

【化231】



10

【0952】

0にて、上記工程1で得られた化合物(8.98g)、アセトニトリル(90mL)の混合物にヨードトリメチルシラン(8.1mL)を加え、0で30分間攪拌した。反応液に1規定塩酸、水を加え、酢酸エチルにて洗浄した。有機層を1規定塩酸にて抽出し、合わせた水層に2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタン/メタノールにて9回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮し、標題化合物(6.53g)を固体として得た。

20

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.65 - 1.73 (1H, m), 1.80 - 1.91 (1H, m), 2.03 - 2.12 (1H, m), 2.25 - 2.36 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.58 - 3.73 (3H, m), 4.46 - 4.52 (1H, m), 5.06 - 5.16 (1H, m), 7.41 (1H, s), 8.39 (1H, s).
MS (m/z) : 347 (M+H)⁺.

【0953】

工程3 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【0954】

【化232】



30

【0955】

上記工程2で得られた化合物(6.53g)、1規定塩酸(21mL)、アセトニトリル(60mL)の混合物を、室温で10分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、アセトニトリルを加え、固体をろ取し、標題化合物(5.83g)を固体として得た。ろ液を濃縮し、アセトニトリルを加え、固体をろ取することで標題化合物(1.13g)を固体として得た。

40

¹H-NMR (DMSO - D₆) : 1.59 - 1.69 (1H, m), 2.18 - 2.27 (2H, m), 2.32 - 2.43 (1H, m), 3.43 (3H, s), 3.50 - 3.63 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.31 - 4.39 (1H, m), 4.89 - 5.00 (1H, m), 5.19 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 8.08 (3H, br s), 8.38 (1H, s).
MS (m/z) : 347 (M+H)⁺.

【0956】

50

参考例 C - 15

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

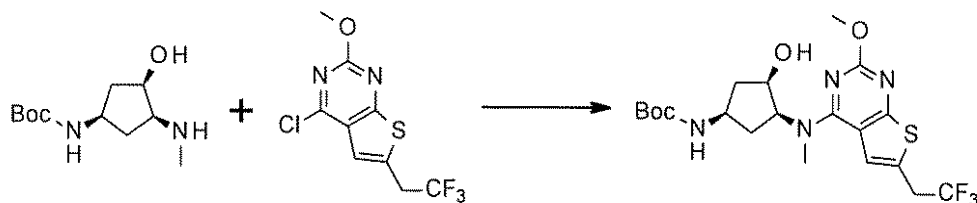
【0957】

工程1 tert - ブチル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0958】

【化233】

10



【0959】

参考例 A - 15 の工程 2 で得られた化合物 (3 . 33 g)、参考例 B - 5 の工程 4 で得られた化合物 (4 . 09 g) に 2 - プロパノール (49 mL)、DIPEA (7 . 56 mL) を加え、3 時間加熱還流し、室温で一晩静置した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (5 . 05 g) を固体として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 46 (9H, s), 1 . 73 (1H, d, J = 13 . 4 Hz), 2 . 23 - 2 . 30 (2H, m), 2 . 35 - 2 . 42 (1H, m), 3 . 48 (3H, s), 3 . 56 (2H, q, J = 10 . 1 Hz), 3 . 67 (1H, br s), 3 . 93 (3H, s), 3 . 95 - 4 . 03 (1H, m), 4 . 54 - 4 . 58 (1H, m), 4 . 72 (1H, td, J = 9 . 7, 4 . 9 Hz), 5 . 13 - 5 . 18 (1H, m), 7 . 27 (1H, s) .

30

MS (m / z) : 477 (M + H)⁺ .

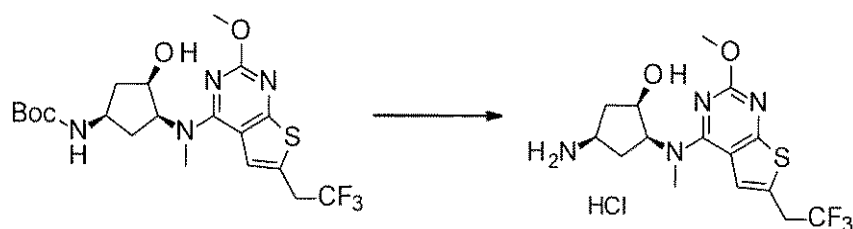
【0960】

工程2 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【0961】

【化234】

40



【0962】

上記工程 1 で得られた化合物 (810 mg)、ジクロロメタン (7 mL)、塩化水素 (4 mol / L、1, 4 - ジオキサン溶液、7 mL) の混合物を室温にて攪拌した。少量のメタノールを加えて溶液とした後、さらに攪拌した。減圧濃縮後、n - ヘキサン / エタノー

50

ルに懸濁後、固体をろ取することで、標題化合物 (724 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.64 - 1.68 (1H, m), 2.23 - 2.26 (2H, m), 2.34 - 2.42 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.54 - 3.58 (1H, m), 3.65 - 3.68 (1H, m), 3.86 (3H, s), 3.97 - 4.09 (2H, m), 4.34 - 4.36 (1H, m), 4.83 - 4.85 (1H, m), 7.64 (1H, s), 8.20 - 8.23 (3H, m).

MS (m/z) : 377 (M+H) $^+$.

【0963】

参考例 C - 16

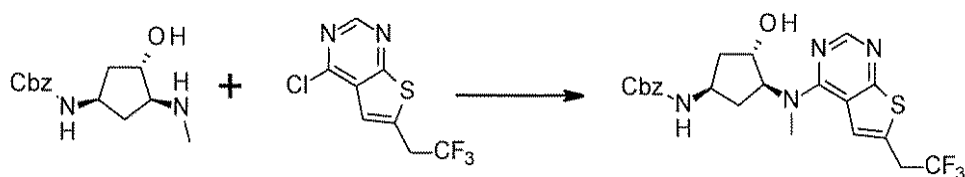
(1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

【0964】

工程 1 ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] カルバメート

【0965】

【化235】



【0966】

参考例 A - 14 の工程 9 で得られた化合物と 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジンを用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

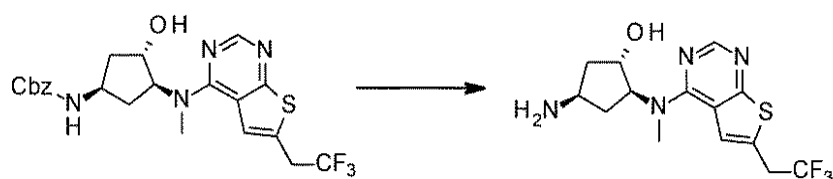
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.85 - 1.99 (2H, m), 2.16 - 2.23 (1H, m), 2.47 (1H, br s), 3.32 (3H, s), 3.66 (2H, q, J = 10.2 Hz), 4.23 - 4.35 (2H, m), 4.65 (1H, dt, J = 10.4, 7.4 Hz), 4.95 (1H, br s), 5.12 (3H, br s), 7.32 - 7.42 (5H, m), 8.43 (1H, s), 7.37 (1H, s).

MS (m/z) : 481 (M+H) $^+$.

【0967】

工程 2 (1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

【化236】



【0968】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 C - 1 の工程 2 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.28 - 1.39 (1H, m), 1.59 - 1.73 (4H, m), 2.15 - 2.24 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.29

10

20

30

40

50

- 3.42 (2H, m), 4.06 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 11.0 Hz), 4.33 - 4.42 (1H, m), 4.80 - 4.93 (2H, m), 7.73 (1H, s), 8.33 (1H, s).

MS (m/z): 347 (M+H)⁺.

【0969】

参考例 C - 17

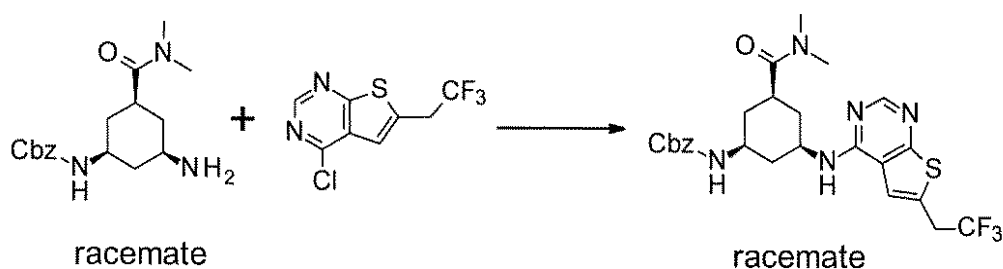
(1R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (ラセミ体)

【0970】

工程 1 ベンジル [(1S, 3S, 5R) - 3 - (ジメチルカルバモイル) - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【0971】

【化237】



10

20

【0972】

参考例 A - 7 の工程 6 で得られた化合物と 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジンを用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.37 (1H, q, J = 11.5 Hz), 1.57 - 1.71 (2H, m), 1.91 (1H, s), 2.09 - 2.13 (2H, m), 2.42 - 2.45 (1H, m), 2.89 - 2.91 (1H, m), 2.94 (3H, s), 3.12 (3H, s), 3.60 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.75 - 3.78 (1H, m), 4.45 - 4.48 (1H, m), 5.06 (2H, s), 5.28 - 5.30 (1H, m), 6.34 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.29 - 7.32 (5H, m), 8.46 (1H, s).

30

MS (m/z): 536 (M+H)⁺.

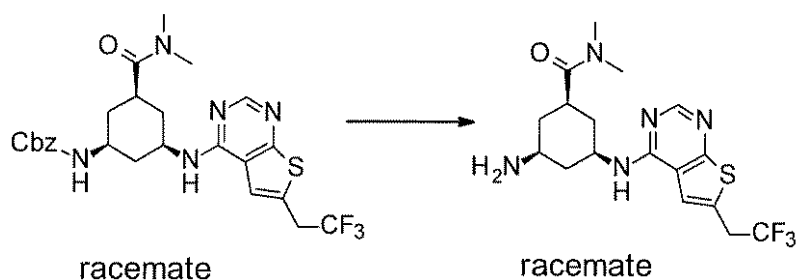
【0973】

工程 2 (1R, 3S, 5R) - 3 - アミノ - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (ラセミ体)

【0974】

40

【化238】



10

【0975】

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例C-1の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 (1H, q, $J = 11.5\text{ Hz}$), 1.42 (1H, q, $J = 12.4\text{ Hz}$), 1.62 (1H, q, $J = 12.1\text{ Hz}$), 1.95 (1H, d, $J = 13.4\text{ Hz}$), 2.16 (1H, d, $J = 12.8\text{ Hz}$), 2.31 (1H, d, $J = 11.5\text{ Hz}$), 2.86 - 2.89 (1H, m), 2.98 (3H, s), 3.00 - 3.02 (1H, m), 3.13 (3H, s), 3.64 (2H, q, $J = 10\text{ Hz}$), 4.41 - 4.44 (1H, m), 5.96 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 8.47 (1H, s).

20

MS (m/z): 402 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【0976】

参考例C-18

(1S, 3R, 5R) - 5 - メトキシ - N^1 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン (ラセミ体)

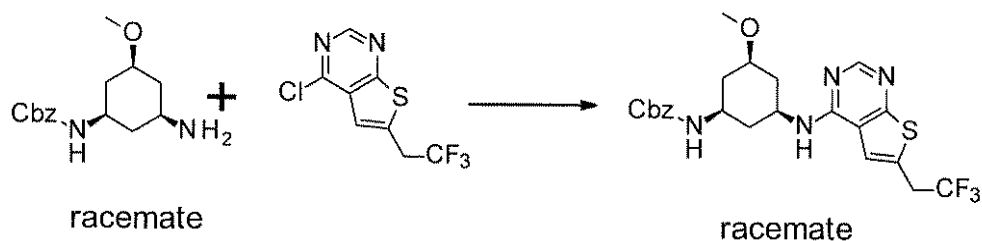
【0977】

工程1 ベンジル [(1R, 3S, 5S) - 3 - メトキシ - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

30

【0978】

【化239】



40

【0979】

参考例A-11の工程4で得られた化合物と4-クロロ-6-(2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジンを用いて、参考例C-2の工程1と同様の方法で標題化合物を得た。

MS (m/z): 495 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

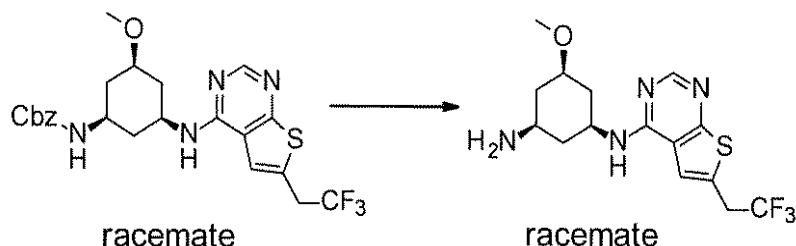
【0980】

工程2 (1S, 3R, 5R) - 5 - メトキシ - N^1 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン (ラセミ体)

【0981】

50

【化240】



【0982】

10

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例C-14の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.06 (1H, q, $J = 11.6\text{ Hz}$), 1.17 - 1.29 (2H, m), 2.20 (1H, d, $J = 11.6\text{ Hz}$), 2.30 (1H, d, $J = 12.2\text{ Hz}$), 2.42 (1H, d, $J = 11.0\text{ Hz}$), 2.80 - 2.88 (1H, m), 3.37 - 3.44 (4H, m), 3.85 (2H, q, $J = 10.4\text{ Hz}$), 4.21 - 4.29 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.31 (1H, s)

MS (m/z): 361 ($M+H$)⁺.

【0983】

20

参考例C-19

(1R, 3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール (ラセミ体)

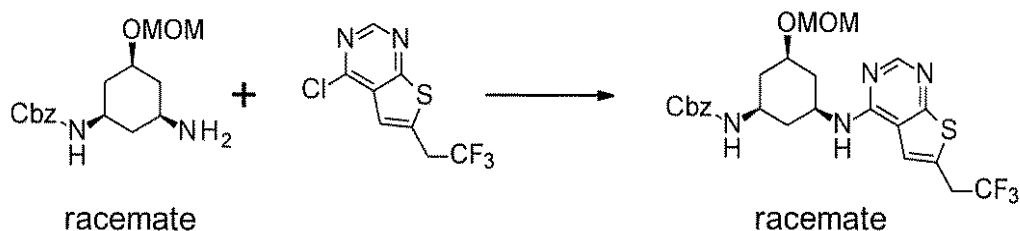
【0984】

工程1 ベンジル [(1R, 3S, 5S) - 3 - (メトキシメトキシ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

【0985】

【化241】

30



【0986】

40

参考例A-6の工程5で得られた化合物と4-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジンを用いて、参考例C-2の工程1と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.31 - 1.47 (3H, m), 2.34 - 2.43 (3H, m), 3.38 (3H, s), 3.60 - 3.62 (2H, m), 3.80 - 3.85 (2H, m), 4.40 - 4.41 (1H, m), 4.72 - 4.79 (3H, m), 5.10 - 5.18 (3H, m), 7.01 (1H, s), 7.31 - 7.36 (5H, m), 8.48 (1H, s).

MS (m/z): 525 ($M+H$)⁺.

【0987】

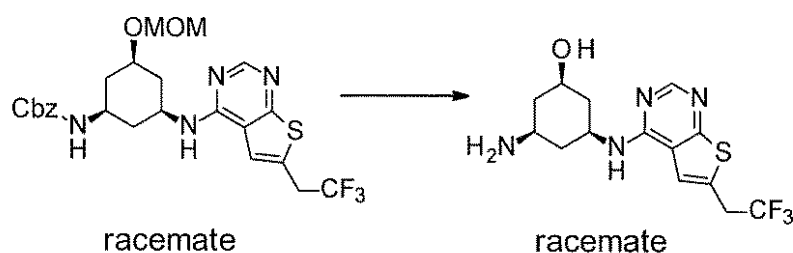
工程2 (1R, 3R, 5S) - 3 - アミノ - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ

50

エチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキサン-1-オール(ラセミ体)

【0988】

【化242】



10

【0989】

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例C-1の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.15 - 1.19 (2H, m), 1.33 - 1.36 (1H, m), 2.16 - 2.19 (2H, m), 2.25 - 2.28 (1H, m), 2.83 - 2.86 (1H, m), 3.72 - 3.75 (1H, m), 3.84 - 3.87 (2H, m), 4.25 - 4.27 (1H, m), 7.52 (1H, s), 8.30 (1H, s).

20

MS (m/z): 347 ($M+H$)⁺.

【0990】

参考例C-20

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール

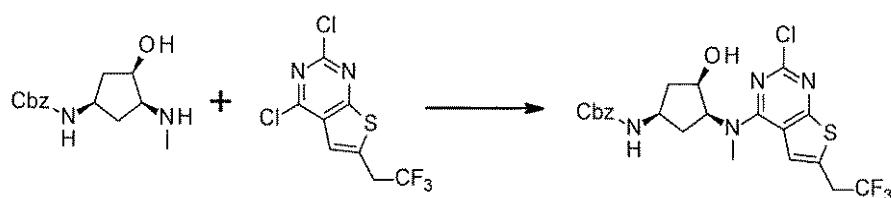
【0991】

工程1 ベンジル [(1R, 3S, 4R) - 3 - { [2-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル)アミノ} - 4 - ヒドロキシシクロペンチル]カルバメート

30

【0992】

【化243】



40

【0993】

参考例A-1の工程14で得られた化合物と参考例B-4の工程2で得られた化合物を用い、参考例C-2の工程1と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.76 - 1.80 (1H, m), 2.29 - 2.33 (2H, m), 2.39 - 2.46 (1H, m), 3.14 (1H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.50 (3H, s), 3.61 (2H, q, $J = 10.2\text{ Hz}$), 4.06 - 4.11 (1H, m), 4.55 - 4.58 (1H, m), 4.80 (1H, td, $J = 10.0, 4.7\text{ Hz}$), 5.13 (2H, s), 5.39 (1H, d, $J = 6.7\text{ Hz}$), 7.33 - 7.38 (6H, m).

【0994】

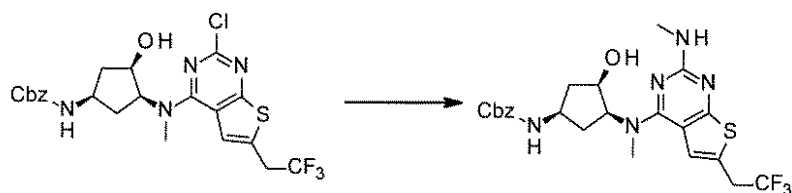
工程2 ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル[2-(メ

50

チルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] カルバメート

【0995】

【化244】



10

【0996】

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例C-7の工程2と同様な方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.71 - 1.76 (1H, m), 2.24 - 2.32 (3H, m), 2.92 (3H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.40 (3H, s), 3.51 (2H, q, $J = 10.4\text{ Hz}$), 4.12 (2H, q, $J = 7.2\text{ Hz}$), 4.43 - 4.47 (1H, m), 4.54 - 4.56 (1H, m), 4.74 - 4.77 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.38 - 5.42 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.30 - 7.41 (5H, m).

MS (m/z): 510 ($M+H$)⁺.

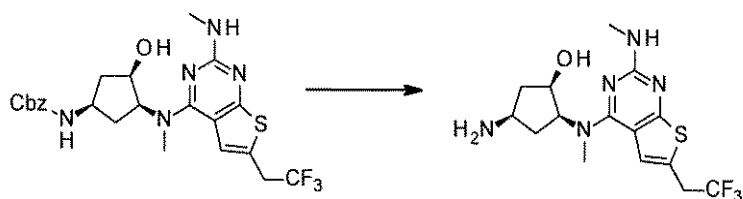
20

【0997】

工程3 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【0998】

【化245】



30

【0999】

上記工程2で得られた化合物を用い、参考例C-14の工程2と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.62 - 1.66 (1H, m), 1.85 - 1.92 (1H, m), 2.07 - 2.12 (1H, m), 2.21 - 2.28 (1H, m), 2.96 (3H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 3.46 (3H, s), 3.52 (2H, q, $J = 10.4\text{ Hz}$), 3.58 - 3.62 (1H, m), 4.47 - 4.50 (1H, m), 4.71 - 4.74 (1H, m), 4.84 (1H, td, $J = 9.7, 5.1\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s).

40

【1000】

参考例C-21

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - { [2 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1001】

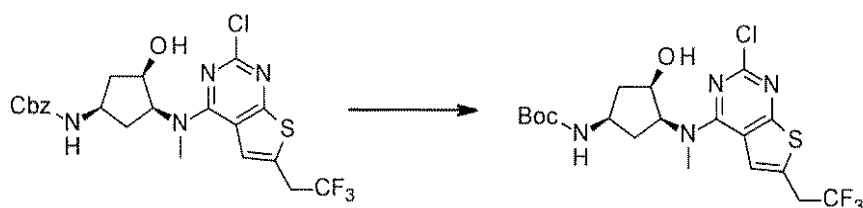
工程1 tert - ブチル [(1R, 3S, 4R) - 3 - { [2 - クロロ - 6 - (2,

50

2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}-4-ヒドロキシシクロペンチル]カルバメート

【1002】

【化246】



10

【1003】

参考例 C-20 の工程 1 で得られた化合物 (8.41 g)、アセトニトリル (100 mL)、ヨードトリメチルシラン (6.71 mL) の混合物を氷冷下に 1 時間攪拌した。メタノール (10 mL) を加え、20 分攪拌した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた油状物に THF (100 mL)、水 (100 mL)、炭酸ナトリウム (6.93 g)、二炭酸ジ-tert-ブチル (5.70 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン/n-ヘキサンを加えて固体をろ取り、標題化合物 (6.51 g) を固体として得た。また、ろ液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (0.903 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.47 (9H, s), 1.74 - 1.77 (1H, m), 2.17 - 2.31 (2H, m), 2.39 - 2.46 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.57 - 3.69 (3H, m), 3.94 - 3.99 (1H, m), 4.53 - 4.55 (1H, m), 4.76 - 4.79 (1H, m), 5.13 - 5.15 (1H, m), 7.36 (1H, s).

MS (m/z) : 481 (M+H)⁺.

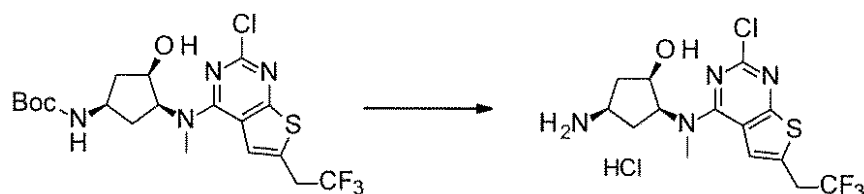
【1004】

工程 2 (1R, 2S, 4R) - 4-アミノ-2-{[2-クロロ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ}シクロペンタン-1-オール 塩酸塩

30

【1005】

【化247】



40

【1006】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 A-1 の工程 11 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d₆) : 1.67 - 1.70 (1H, m), 2.23 - 2.44 (3H, m), 3.41 (3H, s), 3.54 - 3.60 (1H, m), 4.08 - 4.16 (2H, m), 4.33 - 4.34 (1H, m), 4.79 - 4.81 (1H, m), 7.77 (1H, s), 8.29 (3H, s).

MS (m/z) : 381 (M+H)⁺.

【1007】

50

参考例 C - 2 2

(1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

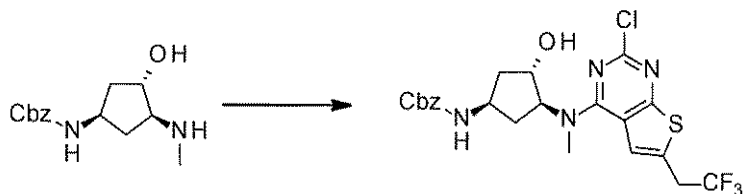
【1008】

工程 1 ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3 - {[2 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ} - 4 - ヒドロキシシクロペンチル] カルバメート

【1009】

【化248】

10



【1010】

参考例 A - 1 4 の工程 9 で得られた化合物と参考例 B - 4 の工程 2 で得られた化合物を用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.90 - 2.03 (2H, m), 2.14 - 2.21 (1H, m), 2.44 - 2.52 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.96 - 4.05 (1H, m), 4.21 - 4.32 (1H, m), 4.34 - 4.43 (1H, m), 4.54 - 4.61 (1H, m), 4.92 - 4.99 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.31 - 7.40 (6H, m)

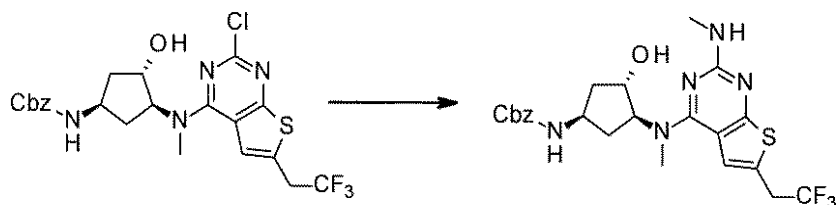
【1011】

工程 2 ベンジル [(1R, 3S, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] カルバメート

30

【1012】

【化249】



40

【1013】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 C - 7 の工程 2 と同様な方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.58 - 1.66 (1H, m), 1.80 - 1.85 (2H, m), 2.23 - 2.31 (1H, m), 2.80 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.07 (3H, s), 3.82 (2H, q, J = 11.2 Hz), 3.98 - 4.06 (1H, m), 4.25 - 4.33 (1H, m), 4.62 - 4.69 (1H, m), 4.73 - 4.76 (1H, m), 5.03 (2H, s), 6.27 - 6.33 (1H, m), 7.11 - 7.20 (1H, m), 7.27 - 7.35 (5H, m), 7.

50

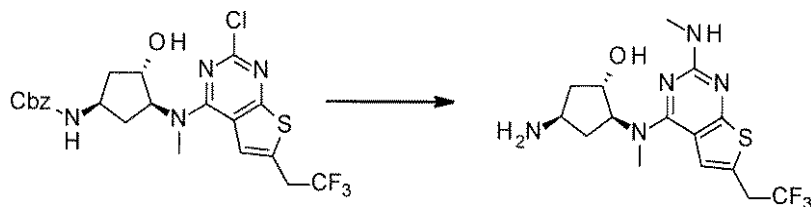
3.8 (1H, s).

【1014】

工程3 (1S, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

【1015】

【化250】



10

【1016】

上記工程2で得られた化合物を用い、参考例C - 14の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.26 - 1.34 (1H, m), 1.60 - 1.70 (2H, m), 2.13 - 2.23 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.14 (3H, s), 3.30 - 3.37 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 11.4 Hz), 4.30 - 4.38 (1H, m), 4.67 - 4.75 (1H, m), 4.84 (1H, d, J = 4.9 Hz), 6.56 - 6.59 (1H, m), 7.41 (1H, s).

20

【1017】

参考例C - 23

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - { [2 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ} - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

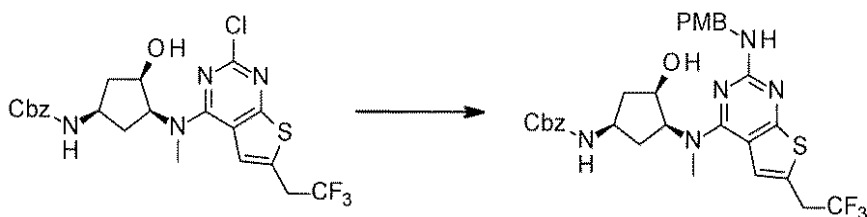
【1018】

工程1 ベンジル [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { [2 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ} - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ} シクロペンチル] カルバメート

30

【1019】

【化251】



40

【1020】

参考例C - 20の工程1で得られた化合物 (1.57 g)、4 - メトキシベンジルアミン (1.97 mL)、DIPEA (2.66 mL)、ブチロニトリル (9.0 mL) の混合液を、150 で1.5時間マイクロウェーブ反応装置で加熱攪拌した。反応液の不溶物をろ過し、ろ液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (

50

クロロホルム/メタノール)に付し、標題化合物(1.62g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.55 - 1.68 (2H, m), 2.12 - 2.29 (2H, m), 3.37 (3H, d, $J = 3.7\text{ Hz}$), 3.51 (2H, qd, $J = 10.4, 3.7\text{ Hz}$), 3.77 (3H, d, $J = 1.2\text{ Hz}$), 4.00 - 4.10 (1H, m), 4.38 (1H, br s), 4.42 - 4.56 (3H, m), 5.09 (2H, br s), 5.11 - 5.20 (1H, m), 5.31 (1H, br s), 6.83 (2H, dd, $J = 8.6, 2.5\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J = 6.1\text{ Hz}$), 7.19 - 7.23 (2H, m), 7.28 - 7.38 (5H, m).

MS (m/z): 616 ($M+H$) $^+$.

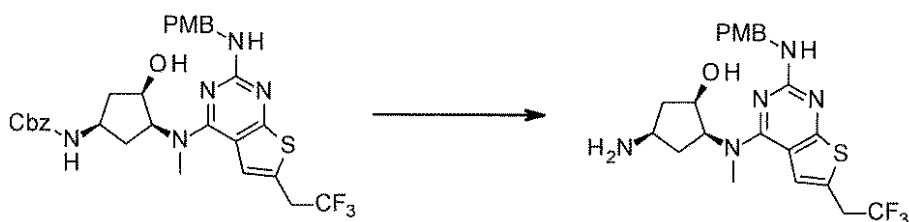
【1021】

10

工程2 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - { [2 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【1022】

【化252】



20

【1023】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例C-14の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.54 - 1.60 (1H, m), 1.80 (1H, ddd, $J = 14.1, 9.2, 4.9\text{ Hz}$), 2.00 (1H, dt, $J = 14.1, 5.5\text{ Hz}$), 2.17 (1H, ddd, $J = 13.5, 9.2, 6.1\text{ Hz}$), 3.44 (3H, s), 3.51 (2H, q, $J = 10.0\text{ Hz}$), 3.53 - 3.57 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.32 (1H, s), 4.52 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.81 (1H, td, $J = 9.7, 5.1\text{ Hz}$), 5.09 (1H, br s), 6.84 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.19 (1H, s), 7.24 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$).

30

MS (m/z): 482 ($M+H$) $^+$.

【1024】

参考例C-24

2 - [(4 - { [(1S , 2R , 4R) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] (メチル) アミノ } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

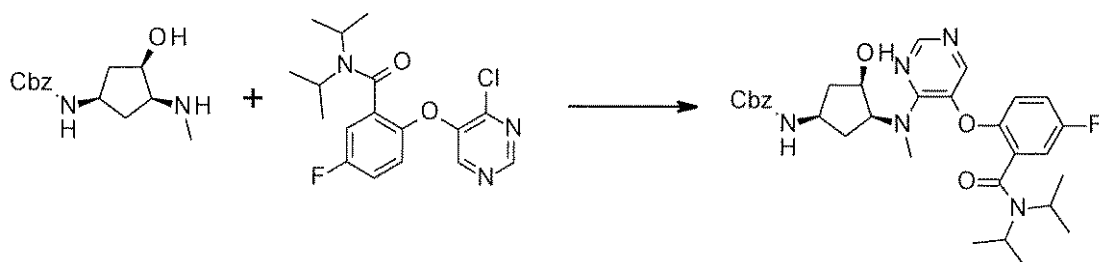
40

【1025】

工程1 ベンジル { (1R , 3S , 4R) - 3 - [(5 - { 2 - [ジ (プロパン - 2 - イル) カルバモイル] - 4 - フルオロフェノキシ } ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル } カルバメート

【1026】

【化 2 5 3】



【 1 0 2 7】

10

参考例 A - 1 の工程 1 4 で得られた化合物 (0 . 2 3 3 g) と、文献 (W O 2 0 1 7 2 1 4 3 6 7) 記載の方法で製造した 2 - [(4 - クロロピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド (0 . 3 0 8 g) 、 2 - プロパノール (3 . 5 0 m L) 、 D I P E A (0 . 3 0 5 m L) の混合物を、マイクロウェーブ反応装置で 1 1 0 ° で 3 0 分 攪拌した。さらに同条件で 2 時間攪拌した。参考例 A - 1 の工程 1 4 で得られた化合物 (0 . 0 4 6 3 g) を加えた後、さらにマイクロウェーブ反応装置で、 1 1 0 ° で 2 時間攪拌し、室温で 1 6 時間静置した。参考例 A - 1 の工程 1 4 で得られた化合物 (0 . 0 4 6 3 g) を加えた後、マイクロウェーブ反応装置で、 1 1 0 ° で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチルから酢酸エチル / メタノール) に付し、標題化合物 (0 . 4 7 5 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 0 . 9 7 - 1 . 7 7 (1 4 \text{H} , \text{m}) , 2 . 0 6 - 2 . 3 9 (3 \text{H} , \text{m}) , 3 . 1 6 - 3 . 2 6 (3 \text{H} , \text{m}) , 3 . 3 7 - 3 . 5 4 (1 \text{H} , \text{m}) , 3 . 6 8 - 3 . 8 8 (1 \text{H} , \text{m}) , 3 . 9 6 - 4 . 1 2 (1 \text{H} , \text{m}) , 4 . 1 7 - 4 . 5 5 (2 \text{H} , \text{m}) , 5 . 0 9 (2 \text{H} , \text{s}) , 5 . 2 9 - 5 . 4 3 (1 \text{H} , \text{m}) , 6 . 6 2 - 7 . 0 7 (3 \text{H} , \text{m}) , 7 . 2 8 - 7 . 4 1 (5 \text{H} , \text{m}) , 7 . 7 9 - 7 . 9 1 (1 \text{H} , \text{m}) , 8 . 3 7 - 8 . 4 4 (1 \text{H} , \text{m}) .

MS (m/z) : 5 8 0 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

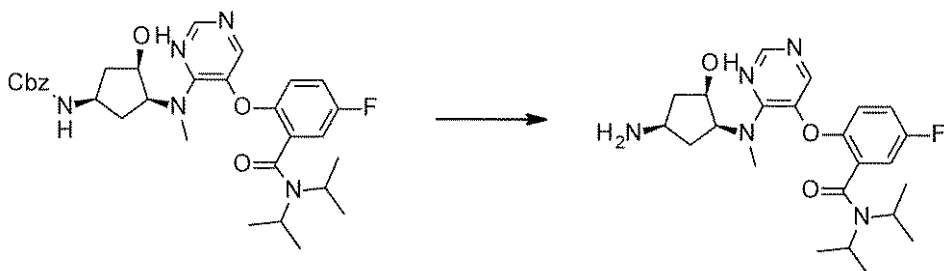
【 1 0 2 8】

30

工程 2 2 - [(4 - { [(1 \text{S} , 2 \text{R} , 4 \text{R}) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] (メチル) アミノ } ピリミジン - 5 - イル) オキシ] - 5 - フルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル) ベンズアミド

【 1 0 2 9】

【化 2 5 4】



40

【 1 0 3 0】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 2 の工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 0 1 - 1 . 2 2 (7 \text{H} , \text{m}) , 1 . 3 1 - 1 . 5 9 (8 \text{H} , \text{m}) , 1 . 8 9 - 1 . 9 9 (1 \text{H} , \text{m}) , 2 . 1 1 - 2 . 3 4 (3 \text{H} , \text{m}) , 3 . 1 7 - 3 . 2 3 (3 \text{H} , \text{m}) , 3 . 4 0 - 3 . 5 5 (1 \text{H} , \text{m}) , 3 . 6 6 - 3 . 8 7

50

(2 H, m), 4.31 - 4.37 (1 H, m), 4.55 - 4.71 (1 H, m), 6.51 - 6.70 (1 H, m), 6.85 - 7.01 (2 H, m), 7.85 - 7.88 (1 H, m), 8.44 (1 H, s).
MS (m/z): 446 (M + H)⁺.

【1031】

参考例 C - 25

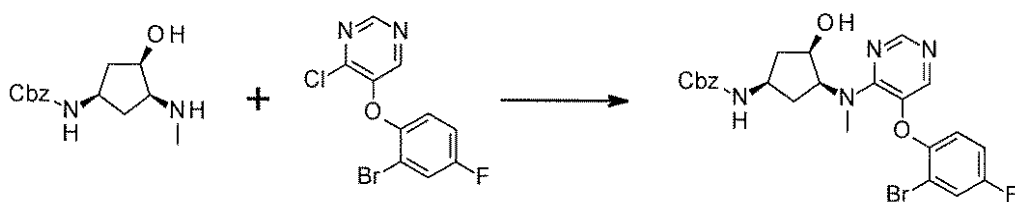
(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - {4 - フルオロ - 2 - [4 - (プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル]フェノキシ}ピリミジン - 4 - イル)(メチル)アミノ]シクロペンタン - 1 - オール

【1032】

工程1 ベンジル [(1R, 3S, 4R) - 3 - {[5 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ)ピリミジン - 4 - イル](メチル)アミノ} - 4 - ヒドロキシシクロペンチル]カルバメート

【1033】

【化255】



10

20

【1034】

参考例 A - 1 の工程 14 で得た化合物と、文献 (WO2017214367) 記載の方法で製造した 5 - (2 - ブロモ - 4 - フルオロフェノキシ) - 4 - クロロピリミジンを用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.65 - 1.69 (1 H, m), 2.19 - 2.27 (3 H, m), 3.14 - 3.20 (1 H, m), 3.25 (3 H, s), 4.08 - 4.12 (1 H, m), 4.39 - 4.41 (2 H, m), 5.10 (2 H, s), 5.23 - 5.26 (1 H, m), 6.68 - 6.72 (1 H, m), 6.96 - 6.99 (1 H, m), 7.34 - 7.40 (5 H, m), 7.83 (1 H, s), 8.42 (1 H, s).

30

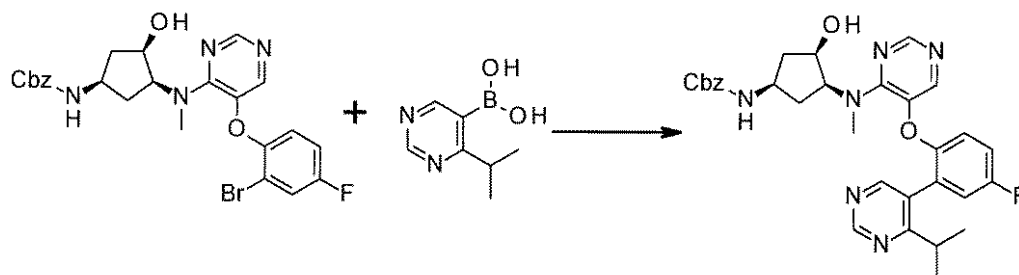
MS (m/z): 531, 533 (M + H)⁺.

【1035】

工程2 ベンジル {(1R, 3S, 4R) - 3 - [(5 - {4 - フルオロ - 2 - [4 - (プロパン - 2 - イル)ピリミジン - 5 - イル]フェノキシ}ピリミジン - 4 - イル)(メチル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル}カルバメート

【1036】

【化256】



40

【1037】

上記工程 1 で得られた化合物 (140 mg)、4 - イソプロピルピリミジン - 5 - ボロン

50

酸 (CAS : 913835 - 27 - 5) (52.5 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (30.4 mg)、炭酸ナトリウム (112 mg)、水 (1.1 mL)、1,4-ジオキサン (3.3 mL) の混合物を 90 にて 1.5 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) に付した。得られた残渣に n-ヘキサン/酢酸エチルを加え、生じた固体をろ取することで標記化合物 (92.5 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.22 - 1.26 (6H, m), 1.66 - 1.69 (1H, m), 2.12 - 2.23 (3H, m), 3.01 - 3.07 (4H, m), 3.49 - 3.50 (1H, m), 3.99 - 4.06 (1H, m), 4.34 - 4.37 (1H, m), 5.10 (2H, s), 5.30 (1H, s), 6.81 (1H, s), 7.01 - 7.03 (1H, m), 7.09 - 7.14 (1H, m), 7.30 - 7.39 (5H, m), 7.79 - 7.82 (1H, m), 8.33 - 8.35 (1H, m), 8.47 (1H, s), 9.15 (1H, s).

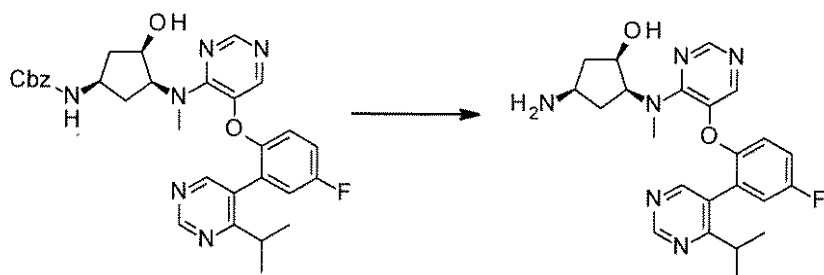
MS (m/z) : 573 (M+H)⁺.

【1038】

工程 3 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - { 4 - フルオロ - 2 - [4 - (プロパン - 2 - イル) ピリミジン - 5 - イル] フェノキシ } ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール

【1039】

【化257】



【1040】

上記工程 2 で得られた化合物を用い、参考例 C - 14 の工程 2 と同様な方法で、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.15 - 1.21 (7H, m), 1.71 - 1.76 (3H, m), 1.98 - 2.01 (1H, m), 2.32 - 2.34 (1H, m), 2.99 - 3.01 (5H, m), 4.01 - 4.08 (1H, m), 4.33 - 4.35 (1H, m), 6.89 - 6.91 (1H, m), 7.30 - 7.32 (1H, m), 7.39 - 7.41 (1H, m), 7.90 - 7.94 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.64 - 8.67 (1H, m), 9.17 (1H, s).

MS (m/z) : 439 (M+H)⁺.

【1041】

参考例 C - 26

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - { [5 - フルオロ - 2' - (プロパン - 2 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール

【1042】

工程 1 ベンジル { (1R, 3S, 4R) - 3 - [(5 - { [5 - フルオロ - 2' - (プロパン - 2 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル] オキシ } ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル } カルバメート

【1043】

10

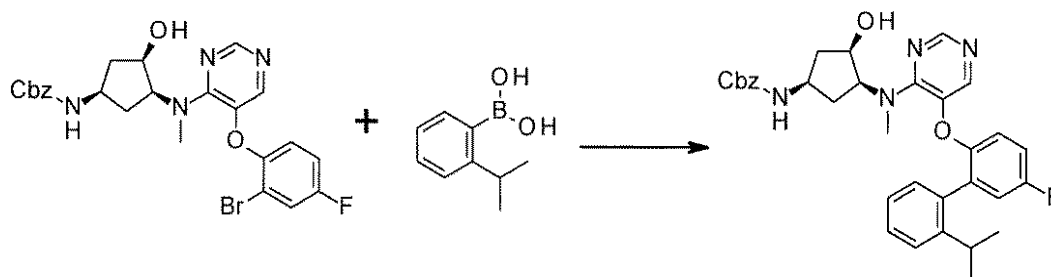
20

30

40

50

【化 2 5 8】



10

【1044】

参考例 C - 25 の工程 1 で得られた化合物と、2 - イソプロピルフェニルボロン酸 (CAS : 89787 - 12 - 2) を用いて、参考例 C - 25 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

MS (m/z) : 571 (M + H)⁺ .

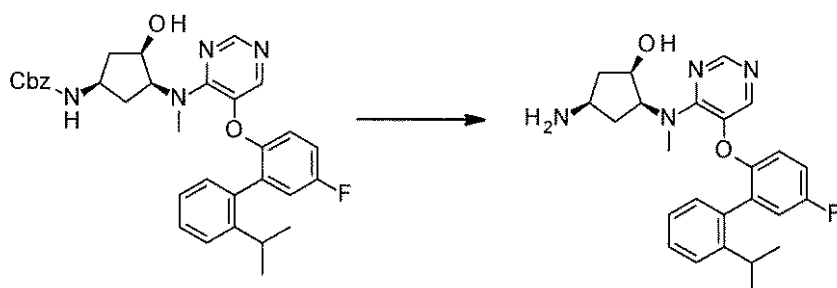
【1045】

工程 2 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - { [5 - フルオロ - 2' - (プロパン - 2 - イル) [1, 1' - ビフェニル] - 2 - イル] オキシ} ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール

20

【1046】

【化 2 5 9】



30

【1047】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 C - 14 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

MS (m/z) : 437 (M + H)⁺ .

【1048】

参考例 C - 27

(1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - { 4 - フルオロ - 2 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール

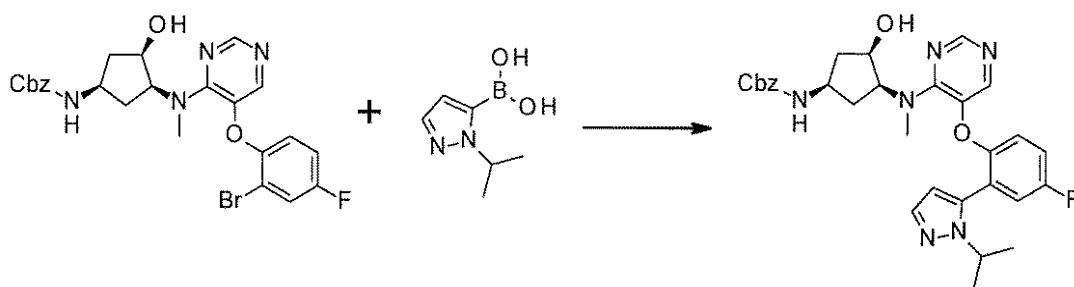
40

【1049】

工程 1 ベンジル { (1R, 3S, 4R) - 3 - [(5 - { 4 - フルオロ - 2 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル] フェノキシ} ピリミジン - 4 - イル) (メチル) アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル } カルバメート

【1050】

【化260】



10

【1051】

参考例 C - 25 の工程 1 で得られた化合物と、1 - イソプロピルピラゾール - 5 - ボロン酸 (CAS : 839714 - 33 - 9) を用いて、参考例 C - 25 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.41 - 1.45 (6H, m), 1.63 - 1.66 (1H, m), 2.10 - 2.25 (3H, m), 3.06 (3H, s), 3.26 - 3.29 (1H, m), 4.00 - 4.03 (1H, m), 4.20 - 4.25 (1H, m), 4.32 - 4.38 (2H, m), 5.09 (2H, s), 5.29 - 5.31 (1H, m), 6.16 - 6.16 (1H, m), 6.74 - 6.77 (1H, m), 7.06 - 7.12 (2H, m), 7.33 - 7.36 (4H, m), 7.57 (1H, s), 7.85 (1H, s), 8.39 (1H, s).

MS (m/z) : 561 (M + H)⁺.

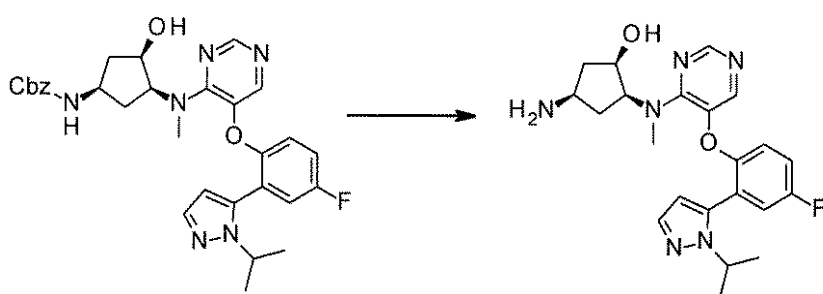
20

【1052】

工程 2 (1R, 2S, 4R) - 4 - アミノ - 2 - [(5 - {4 - フルオロ - 2 - [1 - (プロパン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール - 5 - イル]フェノキシ}ピリミジン - 4 - イル)(メチル)アミノ]シクロペンタン - 1 - オール

【1053】

【化261】



30

【1054】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 C - 14 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.41 - 1.59 (9H, m), 1.68 - 1.75 (2H, m), 1.86 - 1.93 (1H, m), 2.09 - 2.11 (1H, m), 3.12 - 3.14 (3H, m), 3.53 - 3.58 (1H, m), 4.26 - 4.27 (1H, m), 4.35 - 4.38 (1H, m), 4.56 - 4.59 (1H, m), 6.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.76 - 6.78 (1H, m), 7.02 - 7.11 (2H, m), 7.58 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.83 (1H, s), 8.40 (1H, s).

MS (m/z) : 427 (M + H)⁺.

40

【1055】

参考例 C - 28

50

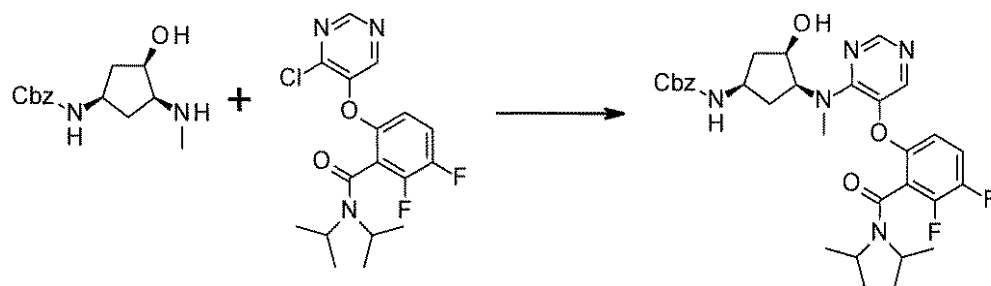
6 - [(4 - { [(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] (メチル)アミノ}ピリミジン - 5 - イル)オキシ] - 2 , 3 - ジフルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル)ベンズアミド

【 1 0 5 6 】

工程 1 ベンジル { (1 R , 3 S , 4 R) - 3 - [(5 - { 2 - [ジ (プロパン - 2 - イル)カルバモイル] - 3 , 4 - ジフルオロフェノキシ}ピリミジン - 4 - イル) (メチル)アミノ] - 4 - ヒドロキシシクロペンチル}カルバメート

【 1 0 5 7 】

【 化 2 6 2 】



10

【 1 0 5 8 】

参考例 A - 1 の工程 1 4 で得られた化合物と参考例 B - 10 の工程 5 で得られた化合物を用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 0 9 - 1 . 1 0 (1 H , m) , 1 . 2 0 - 1 . 2 5 (5 H , m) , 1 . 4 3 - 1 . 4 6 (3 H , m) , 1 . 5 3 - 1 . 5 5 (3 H , m) , 1 . 6 4 - 1 . 7 3 (1 H , m) , 2 . 0 8 - 2 . 2 5 (2 H , m) , 2 . 3 2 - 2 . 4 1 (1 H , m) , 3 . 2 0 - 3 . 2 2 (3 H , m) , 3 . 4 9 - 3 . 5 4 (1 H , m) , 3 . 7 8 - 3 . 8 4 (1 H , m) , 4 . 0 1 - 4 . 0 8 (1 H , m) , 4 . 2 3 - 4 . 4 7 (2 H , m) , 5 . 0 9 (2 H , s) , 5 . 3 0 - 5 . 3 2 (1 H , m) , 6 . 3 8 - 6 . 4 2 (1 H , m) , 7 . 0 3 - 7 . 0 8 (1 H , m) , 7 . 3 0 - 7 . 3 8 (5 H , m) , 7 . 8 9 (1 H , d , J = 1 4 . 1 \text{ Hz}) , 8 . 4 4 (1 H , d , J = 3 . 7 \text{ Hz})

30

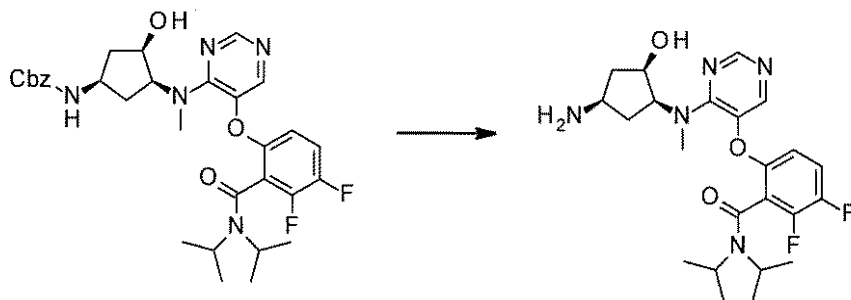
MS (m/z) : 5 9 8 ($M + H$) $^+$.

【 1 0 5 9 】

工程 2 6 - [(4 - { [(1 S , 2 R , 4 R) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシシクロペンチル] (メチル)アミノ}ピリミジン - 5 - イル)オキシ] - 2 , 3 - ジフルオロ - N , N - ジ (プロパン - 2 - イル)ベンズアミド

【 1 0 6 0 】

【 化 2 6 3 】



40

【 1 0 6 1 】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 C - 1 4 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

MS (m/z) : 4 6 4 ($M + H$) $^+$.

50

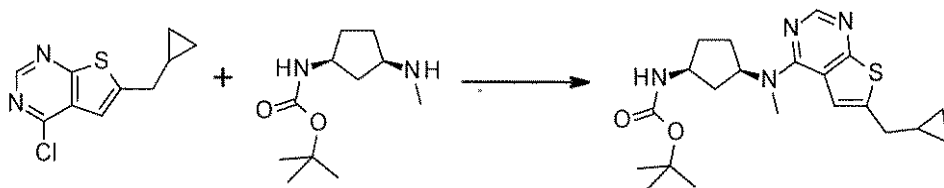
【1062】

参考例 C - 29

tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - { [6 - (シクロプロピルメチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル] (メチル)アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【1063】

【化264】



10

【1064】

tert - ブチル [(1S, 3R) - 3 - (メチルアミノ)シクロペンチル]カルバメート (200 mg)、参考例 B - 2 の工程 2 で得られた化合物 (210 mg) に 2 - プロパノール (5 mL)、DIPEA (0.325 mL) を加え、6 時間加熱還流した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (205 mg) を油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0.27 - 0.31 (2H, m), 0.60 - 0.64 (2H, m), 1.02 - 1.12 (1H, m), 1.46 (9H, s), 1.58 - 1.71 (2H, m), 1.84 - 2.13 (3H, m), 2.35 - 2.42 (1H, m), 2.76 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.25 (3H, s), 3.97 - 4.04 (1H, m), 4.97 - 5.08 (1H, m), 5.11 - 5.20 (1H, m), 7.12 (1H, s), 8.39 (1H, s).

MS (m/z) : 403 (M + H)⁺.

【1065】

参考例 C - 30

(1R, 2R, 4S) - 2 - アミノ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

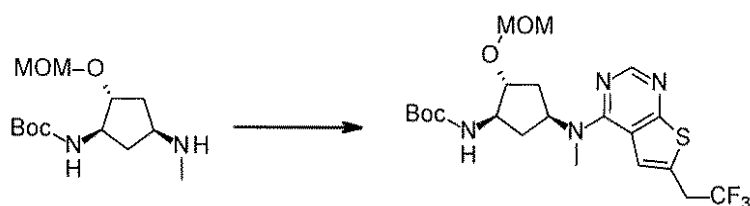
30

【1066】

工程 1 tert - ブチル [(1R, 2R, 4S) - 2 - (メトキシメトキシ) - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート

【1067】

【化265】



40

【1068】

参考例 A - 12 の工程 7 で得られた化合物 (0.370 g)、4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン (0.358 g)、DIPEA (0.469 mL)、2 - プロパノール (15.0 mL) の混合物を 100 で 10

50

時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル）に付し、標題化合物（0.592 g）を固体として得た。

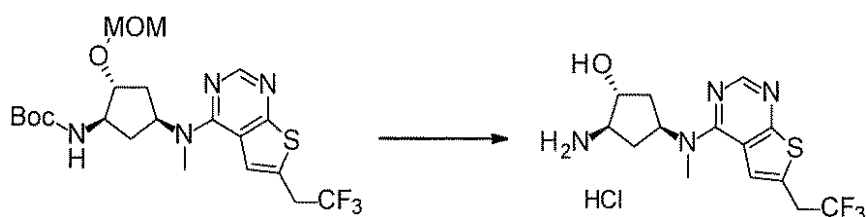
¹H-NMR（DMSO-D₆, 80）：1.40（9H, s）, 1.65 - 1.73（1H, m）, 1.85 - 1.92（1H, m）, 2.04 - 2.11（1H, m）, 2.21 - 2.28（1H, m）, 3.21（3H, s）, 3.28（3H, s）, 3.75 - 3.83（1H, m）, 3.95 - 4.06（3H, m）, 4.60（1H, d, *J* = 6.7 Hz）, 4.67（1H, d, *J* = 6.7 Hz）, 5.24 - 5.34（1H, m）, 6.73 - 6.82（1H, m）, 7.61（1H, s）, 8.34（1H, s）。

【1069】

工程2（1*R*, 2*R*, 4*S*）-2-アミノ-4-〔メチル〔6-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）チエノ〔2, 3-*d*〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕シクロペンタン-1-オール 塩酸塩

【1070】

【化266】



【1071】

上記工程1で得られた化合物（0.162 g）、塩化水素（4 mol/L、1, 4-ジオキサン溶液、5 mL）、メタノール（5 mL）の混合物を室温で1時間攪拌した。濃縮、乾燥することで標題化合物（0.138 g）を固体として得た。これをそのまま次の反応に用いた。

【1072】

参考例C-31

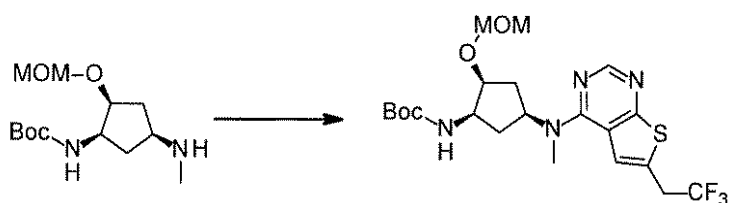
（1*S*, 2*R*, 4*S*）-2-アミノ-4-〔メチル1〔6-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）チエノ〔2, 3-*d*〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕シクロペンタン-1-オール

【1073】

工程1 tert-ブチル〔（1*R*, 2*S*, 4*S*）-2-（メトキシメトキシ）-4-〔メチル〔6-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）チエノ〔2, 3-*d*〕ピリミジン-4-イル〕アミノ〕シクロペンチル〕カルバメート

【1074】

【化267】



【1075】

tert-ブチル〔（1*R*, 2*S*, 4*S*）-2-（メトキシメトキシ）-4-（メチルアミノ）シクロペンチル〕カルバメート（0.414 g）、4-クロロ-6-（2, 2, 2-トリフルオロエチル）チエノ〔2, 3-*d*〕ピリミジン（0.400 g）、2-プロ

10

20

30

40

50

パノール (15.0 mL)、DIPEA (0.525 mL) の混合物を 100 で 4 時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) に付し、標題化合物 (0.662 g) を固体として得た。

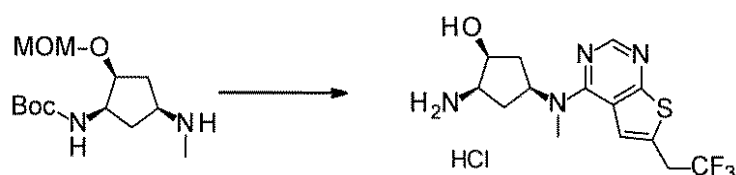
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.46 (9H, s), 1.75 - 1.90 (2H, m), 2.24 - 2.42 (2H, m), 3.30 (3H, s), 3.42 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.93 - 4.03 (1H, m), 4.07 - 4.14 (1H, m), 4.70 (1H, d, J = 6.7 Hz), 4.76 (1H, d, J = 6.7 Hz), 5.11 - 5.19 (1H, m), 5.37 - 5.50 (1H, m), 7.33 (1H, s), 8.42 (1H, s).

【1076】

工程 2 (1S, 2R, 4S) - 2 - アミノ - 4 - {メチル 1 [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンタン - 1 - オール

【1077】

【化 268】



10

20

【1078】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 11 と同様な方法で標題化合物を得た。これをそのまま次反応に用いた。

【1079】

参考例 C - 32

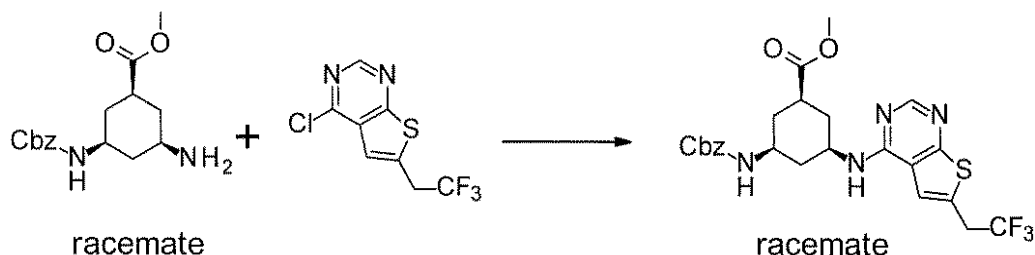
(1R, 3S, 5R) - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン (ラセミ体)

【1080】

工程 1 メチル (1S, 3S, 5R) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ} - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロヘキサン - 1 - カルボキシレート (ラセミ体)

【1081】

【化 269】



30

40

【1082】

参考例 A - 9 の工程 4 で得られた化合物と文献 (cancer cell 2015、27、589 - 602.) 記載の方法で製造したクロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジンを用いて、参考例 C - 2 の工程 1 と同様な方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.12 - 1.47 (3H, m), 2.31 - 2.53 (3H, m), 2.60 - 2.72 (1H, m), 3.53 - 3.87 (6H, m), 4

50

. 3 1 - 4 . 4 4 (1 H , m) , 4 . 7 3 - 4 . 8 3 (1 H , m) , 5 . 0 0 - 5 . 2 0 (3 H , m) , 7 . 0 3 (1 H , s) , 7 . 2 9 - 7 . 4 0 (5 H , m) , 8 . 4 7 (1 H , s) .

MS (m / z) : 5 2 3 (M + H) ⁺ .

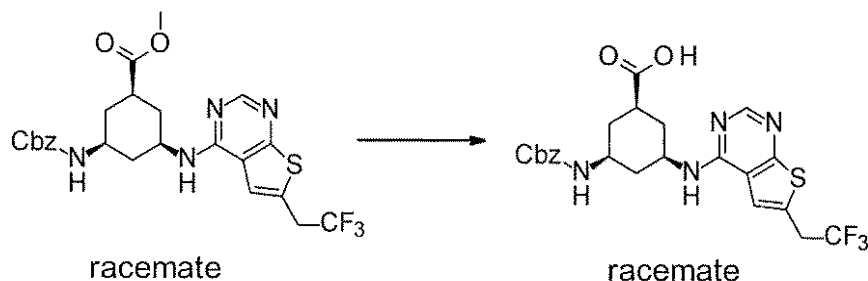
【 1 0 8 3 】

工程 2 (1 S , 3 S , 5 R) - 3 - { [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボン酸 (ラセミ体)

【 1 0 8 4 】

【 化 2 7 0 】

10



【 1 0 8 5 】

20

上記工程 1 で得られた化合物 (1 . 0 0 g) 、 T H F (1 5 . 0 m L) 、 水酸化リチウム一水和物 (2 1 0 m g) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、0 で 2 規定塩酸 (2 . 0 0 m L) を加えて酸性 (p H 3 - 4) にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0 . 9 4 9 g) を固体として得た。

¹ H - N M R (D M S O - D ₆) : 1 . 1 5 - 1 . 4 1 (3 H , m) , 1 . 9 6 - 2 . 1 7 (3 H , m) , 2 . 3 8 - 2 . 5 2 (1 H , m) , 3 . 4 3 - 3 . 5 9 (1 H , m) , 4 . 0 1 - 4 . 1 3 (2 H , m) , 4 . 1 4 - 4 . 2 7 (1 H , m) , 5 . 0 1 (2 H , s) , 7 . 2 7 - 7 . 4 4 (6 H , m) , 7 . 6 4 (1 H , s) , 7 . 8 6 - 7 . 9 2 (1 H , m) , 8 . 3 4 (1 H , s) .

30

MS (m / z) : 5 0 9 (M + H) ⁺ .

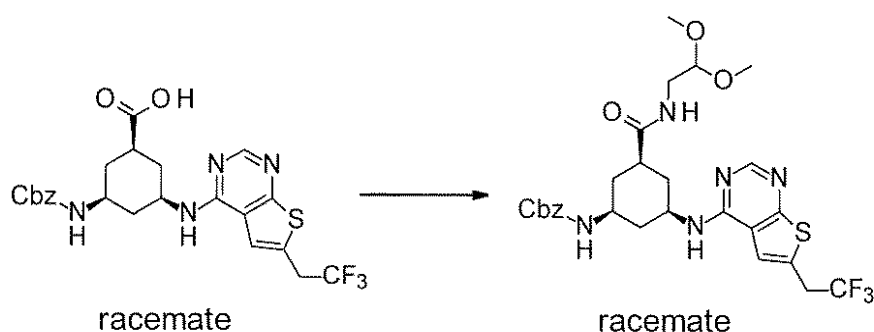
【 1 0 8 6 】

工程 3 ベンジル [(1 S , 3 S , 5 R) - 3 - [(2 , 2 - ジメトキシエチル) カルバモイル] - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] カルバメート (ラセミ体)

【 1 0 8 7 】

【 化 2 7 1 】

40



【 1 0 8 8 】

上記工程 2 で得られた化合物 (0 . 4 5 5 g) の D M F (4 . 5 0 m L) 溶液に、0 で

50

COMU (CAS: 1075198-30-9) (0.471 g)、DIPEA (0.234 mL)、アミノアセトアルデヒド ジメチルアセタール (CAS: 22483-09-6) (0.118 mL) を順次加えた後、室温で16時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル/ジエチルエーテルの混合溶媒で抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール) に付し、標題化合物 (0.491 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.21 - 1.37 (1H, m), 1.45 - 1.64 (2H, m), 2.13 - 2.29 (2H, m), 2.38 - 2.50 (2H, m), 3.33 - 3.43 (8H, m), 3.56 - 3.68 (2H, m), 3.70 - 3.83 (1H, m), 4.31 - 4.47 (2H, m), 4.94 - 5.10 (3H, m), 5.43 - 5.60 (1H, m), 5.77 - 5.87 (1H, m), 7.10 (1H, br s), 7.28 - 7.38 (5H, m), 8.46 (1H, s).

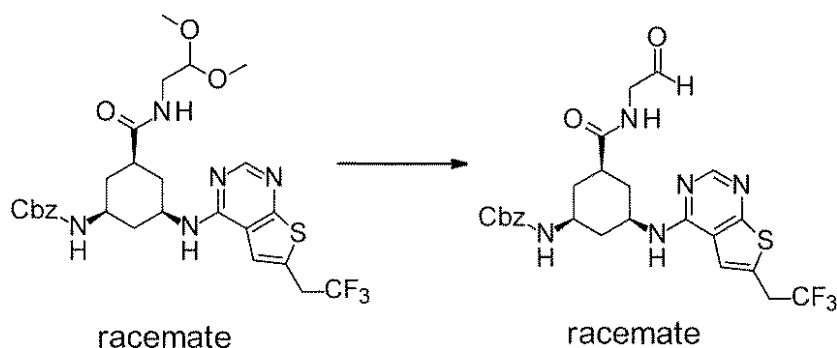
MS (m/z): 596 (M+H)⁺.

【1089】

工程4 ベンジル [(1S, 3S, 5R) - 3 - [(2-オキシエチル)カルバモイル] - 5 - {[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

【1090】

【化272】



【1091】

上記工程3で得られた化合物 (0.491 g) のジクロロメタン (80.0 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (24.0 mL) を加えて同温で16時間攪拌した。さらに加熱還流しながら2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、乾燥し、標題化合物を固体として得た。これをそのまま、次の工程に用いた。

MS (m/z): 550 (M+H)⁺.

【1092】

工程5 ベンジル [(1S, 3S, 5R) - 3 - (1,3-オキサゾール-2-イル) - 5 - ([6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]カルバメート (ラセミ体)

【1093】

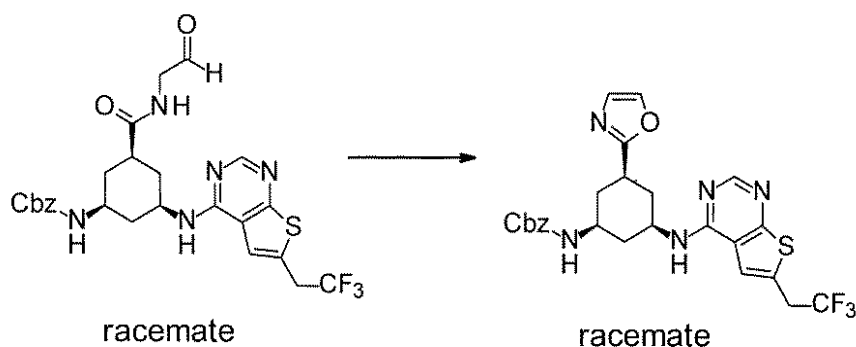
10

20

30

40

【化273】



10

【1094】

上記工程4で得られた化合物(0.382g)のジクロロメタン(7.00mL)溶液に、室温でトリフェニルホスフィン(0.273g)、ヘキサクロロエタン(CAS:67-72-1)(0.247g)、TEA(0.193mL)を加え、3日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)に付し、目的物を含む混合物を油状物として得た。本化合物はこれ以上の精製を行うことなく次の工程に用いた。

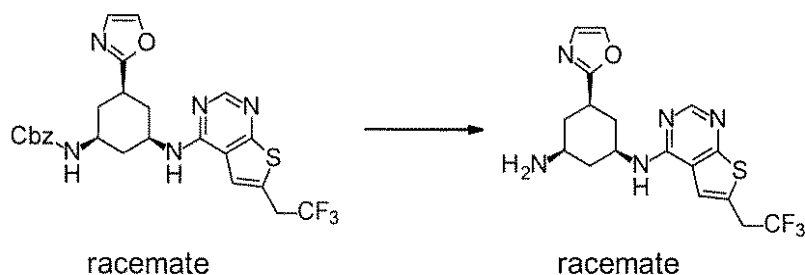
【1095】

工程6 (1R, 3S, 5R) - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イル]シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン(ラセミ体)

20

【1096】

【化274】



30

【1097】

上記工程5で得られた化合物のアセトニトリル(15.0mL)溶液に、0 でヨードトリメチルシラン(0.239mL)を加え、室温で2時間攪拌した。ヨードトリメチルシラン(0.239mL)を追加し、0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチルから酢酸エチル/メタノール)に付し、標題化合物(0.0472g)を油状物として得た。

40

¹H-NMR(CDCl₃) : 1.13 - 1.72 (5H, m), 2.29 - 2.44 (2H, m), 2.54 - 2.63 (1H, m), 3.05 - 3.18 (2H, m), 3.57 - 3.70 (2H, m), 4.37 - 4.50 (1H, m), 5.11 - 5.25 (1H, m), 6.97 - 7.07 (2H, m), 7.57 (1H, s), 8.48 (1H, s).

MS(m/z) : 398 (M+H)⁺.

【1098】

参考例C-33

tert-ブチル [(1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - {メチル[6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ[2, 3 - d]ピリミジン - 4 - イ

50

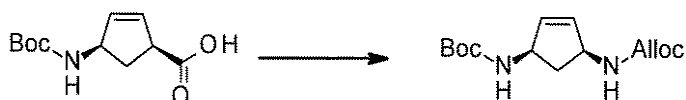
ル]アミノ}シクロペンチル]カルバメート(異性体A)
 tert-ブチル [(1R, 2S, 3R, 4S)-2, 3-ジヒドロキシ-4-{メチル
 [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル
]アミノ}シクロペンチル]カルバメート(異性体B)

【1099】

工程1 tert-ブチル プロパ-2-エン-1-イル (1R, 3S)-シクロペン
 タ-4-エン-1, 3-ジイルビスカルバメート

【1100】

【化275】



10

【1101】

文献(Eur. J. Org. Chem. 2013、17、3477-3493)記載の方法により合成した(1S, 4R)-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シ
 クロペンタ-2-エン-1-カルボン酸(1.00g)を用い、参考例A-6の工程4と
 同様な方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.45-1.46(1H, m), 2.81-2.90(1H, m), 4.60-4.91(5H, m), 5.21-5.23(1H, m), 5.30-5.32(1H, m), 5.79-5.96(3H, m).

20

MS(m/z): 183(M+H-Boc)⁺.

【1102】

工程2 tert-ブチル [(1R, 4S)-4-アミノシクロペンタ-2-エン-1
 -イル]カルバメート

【1103】

【化276】



30

【1104】

上記工程2で得られた化合物(2.87g)、ジクロロメタン(15mL)、ピロリジン
 (0.366mL)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(41m
 g)の混合物を室温にて1時間攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
 グラフィー(酢酸エチル/メタノール)で精製し、標題化合物(1.35g、少量の立体
 異性体を含む。)を油状物として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.11-1.18(1H, m), 1.45(9H, s), 2.76-2.83(1H, m), 3.85-3.88(1H, m), 4.61-4.67(2H, m), 5.77-5.85(2H, m).

40

MS(m/z): 199(M+H)⁺.

【1105】

工程3 tert-ブチル {(1R, 4S)-4-[(2-ニトロベンゼン-1-スル
 ホニル)アミノ]シクロペンタ-2-エン-1-イル}カルバメート

【1106】

【化277】



50

【1107】

上記工程2で得られた化合物を用い、参考例A-1の工程12と同様の方法で、標題化合物（少量の立体異性体を含む。）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.40 (10H, m), 2.63 - 2.67 (1H, m), 4.46 - 4.49 (2H, m), 4.71 - 4.75 (1H, m), 5.76 - 5.83 (3H, m), 7.73 - 7.78 (2H, m), 7.85 - 7.89 (1H, m), 8.17 - 8.18 (1H, m).

【1108】

工程4 tert-ブチル {(1R, 4S)-4-[メチル(2-ニトロベンゼン-1-スルホニル)アミノ]シクロペンタ-2-エン-1-イル}カルバメート

10

【1109】

【化278】



【1110】

上記工程3で得られた化合物を用い、参考例A-1の工程13と同様の方法で、標題化合物（少量の立体異性体を含む。）を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.37 - 1.41 (10H, m), 2.71 - 2.74 (4H, m), 4.58 - 4.60 (2H, m), 4.97 - 4.99 (1H, m), 5.69 - 5.70 (1H, m), 5.89 - 5.90 (1H, m), 7.63 - 7.65 (1H, m), 7.67 - 7.74 (2H, m), 8.02 - 8.07 (1H, m).
MS (m/z) : 298 (M+H)⁺.

20

【1111】

工程5 tert-ブチル [(1R, 4S)-4-(メチルアミノ)シクロペンタ-2-エン-1-イル]カルバメート

【1112】

【化279】



30

【1113】

上記工程4で得られた化合物(887mg)、4-tert-ブチルベンゼンチオール(0.751mL)、炭酸カリウム(1.23g)、DMF(11.2mL)の混合物を40にて2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製し、標題化合物(498mg、少量の立体異性体を含む。)を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.23 - 1.31 (1H, m), 1.45 (9H, s), 2.41 - 2.44 (3H, m), 2.66 - 2.74 (1H, m), 3.61 - 3.64 (1H, m), 4.64 - 4.75 (2H, m), 5.82 - 5.92 (2H, m).

MS (m/z) : 213 (M+H)⁺.

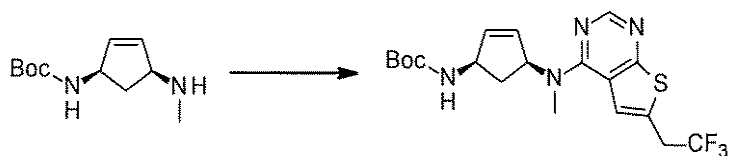
【1114】

工程6 tert-ブチル [(1R, 4S)-4-{メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタ-2-エン-1-イル]カルバメート

【1115】

50

【化 2 8 0】



【 1 1 1 6】

上記工程 5 で得られた化合物 (622 mg)、2 - プロパノール (23.4 mL) の混合物に DIPEA (0.816 mL) を加えて 90 で一晩攪拌した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、固体 (800 mg) を得た。このうち化合物 (750 mg) をキラルカラム (DAICEL、CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、n - ヘキサン / 2 - プロパノール) で精製し、標題化合物 (541 mg) を固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.45 - 1.48 (10H, m), 2.96 - 2.99 (1H, m), 3.19 (3H, s), 3.64 (2H, q, J = 10.0 Hz), 4.70 - 4.72 (2H, m), 5.85 - 5.86 (1H, m), 5.93 - 5.98 (2H, m), 7.36 (1H, s), 8.44 (1H, s).

MS (m/z) : 429 (M + H)⁺.

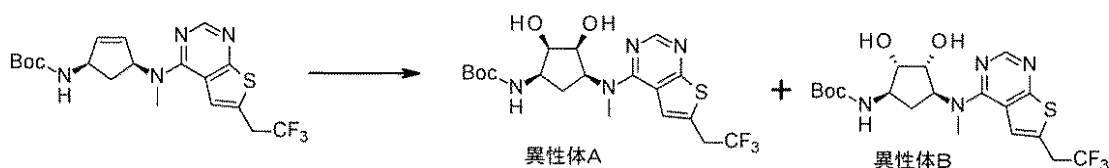
【 1 1 1 7】

工程 7 tert - ブチル [(1R, 2R, 3S, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] カルバメート (異性体 A)

tert - ブチル [(1R, 2S, 3R, 4S) - 2, 3 - ジヒドロキシ - 4 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ} シクロペンチル] カルバメート (異性体 B)

【 1 1 1 8】

【化 2 8 1】



【 1 1 1 9】

上記工程 6 で得られた化合物 (172 mg)、四酸化オスミウム (4% 水溶液) (0.051 mL)、4 - メチルモルホリン N - オキシド (70.5 mg)、アセトン (3.6 mL)、水 (0.40 mL) の混合物を室温にて 4 時間攪拌した。4 - メチルモルホリン N - オキシド (70.5 mg)、四酸化オスミウム (4% 水溶液) (0.13 mL) を反応液に加え、さらに 3 時間攪拌した。反応液にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、先に溶出する成分として標題化合物 (異性体 A) (44.9 mg) を固体として得た。後から溶出する成分として、標題化合物 (異性体 B) を固体 (56.4 mg) として得た。

異性体 A (先に溶出する成分)

¹H - NMR (CD₃OD) : 1.46 (9H, s), 2.16 - 2.18 (2H, m), 3.47 (3H, s), 3.86 - 3.89 (3H, m), 4.04 - 4.05 (1H, m), 4.36 - 4.38 (1H, m), 5.23 - 5.27 (1H, m), 7.65 (1H, s), 8.30 (1H, s).

MS (m/z) : 463 (M+H)⁺.

異性体 B (後から溶出する成分)

¹H-NMR (CD₃OD) : 1.46 (9H, s), 1.60 - 1.67 (1H, m), 2.42 (1H, dt, J = 15.5, 6.7 Hz), 3.33 (3H, s), 3.80 (1H, td, J = 7.7, 3.7 Hz), 3.85 - 3.93 (3H, m), 4.30 (1H, dd, J = 8.6, 5.5 Hz), 5.04 (1H, q, J = 9.6 Hz), 7.67 (1H, s), 8.32 (1H, s).

MS (m/z) : 463 (M+H)⁺.

【1120】

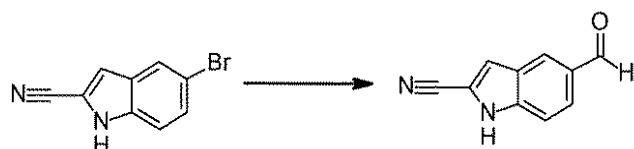
参考例 D - 1

10

5 - ホルミル - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1121】

【化282】



【1122】

20

反応容器に水素化ナトリウム (純度 55%、628 mg) を取り、窒素置換した後、容器を氷冷しつつ、THF (30 mL) を加えた。ここに、文献 (WO2014/164749) 記載の方法に従い合成した 5 - プロモ - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル (1.59 g) の THF 溶液 (42 mL) を滴下し、その後、室温で 15 分攪拌した。反応液を -78 に冷却し、tert - ブチルリチウム (1.65 mol/L、n - ペンタン溶液、10.9 mL) を 20 分かけて滴下し、同温度で 45 分攪拌した。DMF (2.8 mL) を 5 分かけて滴下し、-78 のまま 45 分攪拌した。ここに、酢酸 (4.1 mL) を滴下し、室温へ昇温した。反応液に酢酸エチル、0.5 規定塩酸水溶液を加えた。不溶物をろ過で除き、ろ液を分液した。水層から酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した。標記化合物 (946 mg) を固体として得た。

30

¹H-NMR (DMSO - D₆) : 7.61 - 7.65 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.35 (1H, s), 10.02 (1H, s), 12.90 (1H, s).

【1123】

参考例 D - 2

5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - { [1 - (トリフェニルメチル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル

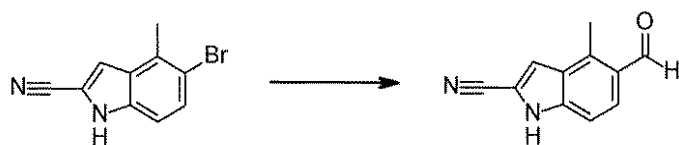
【1124】

40

工程 1 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1125】

【化283】



【1126】

50

文献 (cancer cell 2015、27、589 - 602) 記載の方法に従い合成した 5 - プロモ - 4 - メチル - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル (1 . 22 g) を用いて、参考例 D - 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3CN) : 2 . 85 (3 H , s) , 7 . 42 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 7 . 50 (1 H , s) , 7 . 81 (1 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz}) , 10 . 37 (1 H , s) .

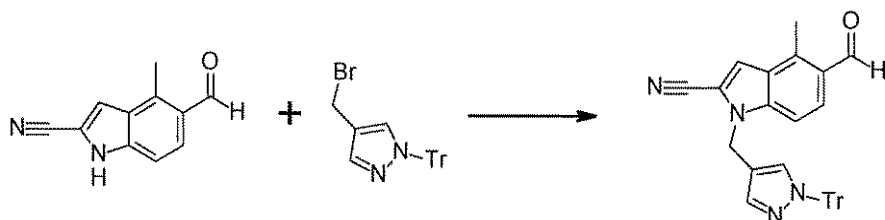
【 1127 】

工程 2 5 - ホルミル - 4 - メチル - 1 - { [1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

【 1128 】

10

【 化 284 】



【 1129 】

20

アルゴン雰囲気下、0 にて上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 250 g)、炭酸セシウム (0 . 619 g)、DMF (50 mL) の混合物に、文献 (J . Med . Chem . 2016、59 (3)、892 - 913) 記載の方法で合成した 4 - (プロモメチル) - 1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール (0 . 821 g)、DMF (90 mL) の混合物を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル / ジエチルエーテルにて抽出した。有機層の固体をろ取することで、標題化合物 (0 . 369 g) を固体として得た。ろ液を濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、ろ取することで標題化合物 (0 . 193 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2 . 88 (3 H , s) , 5 . 32 (2 H , s) , 7 . 07 - 7 . 09 (6 H , m) , 7 . 26 - 7 . 31 (10 H , m) , 7 . 37 (1 H , s) , 7 . 44 (1 H , s) , 7 . 52 (1 H , s) , 7 . 88 (1 H , d , J = 9 . 1 \text{ Hz}) , 10 . 42 (1 H , s) .

30

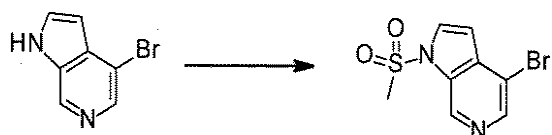
【 1130 】

参考例 D - 3

4 - プロモ - 1 - (メタンシルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン

【 1131 】

【 化 285 】



40

【 1132 】

4 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - c] ピリジン (CAS : 69872 - 17 - 9) (401 mg)、DIPEA (1 . 05 mL)、ジクロロメタン (15 mL) の混合液に、氷冷下、メタンシルホニル クロリド (0 . 281 mL) を滴下した。室温で 10 分攪拌後、氷冷下で反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (394 mg) を固体として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.24 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 7.66 (1H, d, $J = 3.7$ Hz), 8.59 (1H, s), 9.17 (1H, s).

MS (m/z) : 275, 277 ($M+H$)⁺.

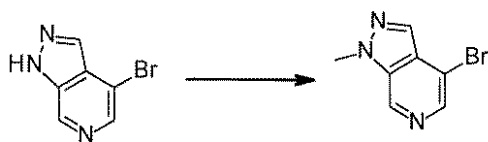
【1133】

参考例 D - 4

4 - ブロモ - 1 - メチル - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

【1134】

【化286】



10

【1135】

4 - ブロモ - 1H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン (CAS : 1032943 - 43 - 3) (262 mg)、炭酸セシウム (863 mg)、DMF (6.5 mL) の混合液に、氷冷下、ヨウ化メチル (CAS : 74 - 88 - 4) (0.107 mL) を滴下した。室温で20時間攪拌後、氷冷下で反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム / メタノール) に付し、標題化合物 (160 mg) を油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.21 (3H, s), 8.06 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.89 (1H, s).

MS (m/z) : 212, 214 ($M+H$)⁺.

【1136】

参考例 D - 5

4 - ブロモ - 1 - (メタンシルホニル) - 1H - インダゾール

【1137】

【化287】



30

【1138】

水素化ナトリウム (CAS : 7646 - 69 - 7) (純度55%、734 mg)、DMF (100 mL) の懸濁液に、氷冷下、4 - ブロモインダゾール (3.00 g) を少量ずつ加え、室温で15分攪拌後、メタンシルホニル クロリド (2.27 g) を氷冷下で滴下した。室温で3時間攪拌したあと、反応液に氷冷下、1規定塩酸を加えて弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (2.93 g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.30 (3H, s), 7.43 (1H, dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.04 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 8.32 (1H, s).

MS (m/z) : 275, 277 ($M+H$)⁺.

【1139】

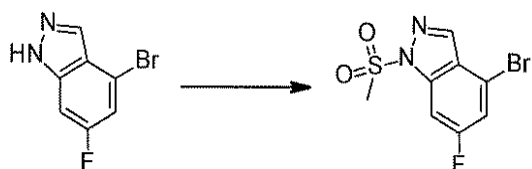
参考例 D - 6

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 - (メタンシルホニル) - 1H - インダゾール

50

【 1 1 4 0 】

【 化 2 8 8 】



【 1 1 4 1 】

4 - ブロモ - 6 - フルオロ - 1 H - インダゾール (C A S : 8 8 5 5 2 0 - 3 5 - 4) を
用いて、参考例 D - 5 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 3 2 (3 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , d d , J = 8 . 6 , 1 . 8 \text{ Hz}) , 7 . 7 6 (1 H , d d , J = 8 . 3 , 1 . 8 \text{ Hz}) , 8 . 2 7 (1 H , d , J = 1 . 2 \text{ Hz}) .

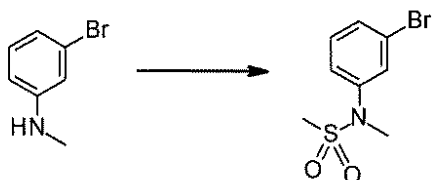
【 1 1 4 2 】

参考例 D - 7

N - (3 - ブロモフェニル) - N - メチルメタンスルホンアミド

【 1 1 4 3 】

【 化 2 8 9 】



20

【 1 1 4 4 】

3 - ブロモ - N - メチル - アニリンを用いて、参考例 D - 3 と同様の方法で、標題化合物
を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 2 . 9 8 (3 H , s) , 3 . 2 4 (3 H , s) , 7 . 3 3 - 7 . 4 6 (2 H , m) , 7 . 4 9 - 7 . 5 4 (1 H , m) , 7 . 6 1 - 7 . 6 5 (1 H , m) .

MS (m/z) : 2 6 4 、 2 6 6 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

30

【 1 1 4 5 】

参考例 D - 8

1 - ブロモ - 2 , 4 - ジフルオロ - 3 - メトキシベンゼン

【 1 1 4 6 】

【 化 2 9 0 】



40

【 1 1 4 7 】

3 - ブロモ - 2 , 6 - ジフルオロ - フェノールを用いて、参考例 D - 4 と同様の方法で、
標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4 . 0 1 (3 H , s) , 6 . 8 2 - 6 . 8 5 (1 H , m) , 7 . 1 9 - 7 . 2 0 (1 H , m) .

【 1 1 4 8 】

参考例 D - 9

50

(5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - イル)メタノール

【1149】

【化291】



【1150】

氷冷下、5 - ブロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボアルデヒド (1.22 g)、水素化ホウ素ナトリウム (0.214 g)、エタノール (20.0 mL) の混合物を1時間攪拌した。1規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (0.819 g) を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.87 (3H, s), 3.94 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.69 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 1.5 Hz).

【1151】

参考例 D - 10

20

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - N - メチルピリジン - 2 - アミン

【1152】

【化292】



【1153】

5 - ブロモ - 3 - メトキシ - ピリジン - 2 - アミン (1.00 g)、THF (25.0 mL) の混合物に、0 で水素化ナトリウム (純度55%、0.431 g) を加え、10分間攪拌後、ヨウ化メチル (0.370 mL) を加えて、同温で1時間攪拌した。反応液に氷を加えた後、反応混合物をジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (0.960 g) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 2.96 - 3.01 (3H, m), 3.82 (3H, s), 4.85 - 4.98 (1H, m), 6.89 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 1.8 Hz).

MS (m/z) : 217, 219 (M + H)⁺.

40

【1154】

参考例 D - 11

4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル]ベンズアルデヒド

工程1 5 - ブロモ - 3 - メトキシ - N, N - ジメチルピリジン - 2 - アミン

【1155】

【化293】



【1156】

5 - プロモ - 3 - メトキシピリジン - 2 - アミン (3 . 0 0 g)、THF (7 5 m L) の混合物に、氷冷下、水素化ナトリウム (純度 5 5 %、2 . 5 8 g) を加え、1 0 分後、ヨウ化メチル (2 . 7 7 m L) を加え、同温度で 1 時間攪拌し、その後室温で 1 6 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (3 . 4 1 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2 . 9 7 (6 \text{H}, \text{s}) , 3 . 8 3 (3 \text{H}, \text{s}) , 7 . 0 7 (1 \text{H}, \text{s}) , 7 . 8 6 (1 \text{H}, \text{s}) .

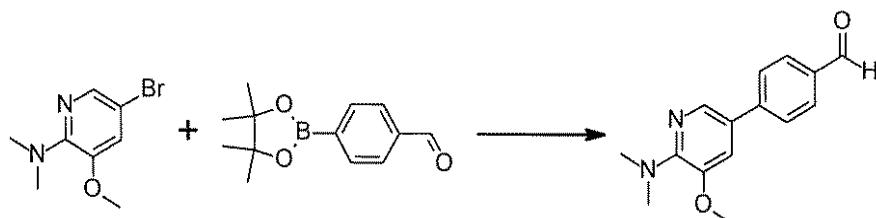
MS (m/z) : 2 3 1 , 2 3 3 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【1157】

工程 2 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] ベンズアルデヒド

【1158】

【化294】



【1159】

5 - プロモ - 3 - メトキシ - N , N - ジメチルピリジン - 2 - アミン (3 . 4 1 g)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (3 . 4 9 g)、テラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 7 1 g)、炭酸ナトリウム (6 . 2 6 g)、水 (6 2 m L)、1 , 4 - ジオキサン (1 8 4 m L) の混合物を窒素雰囲気下、1 0 0 で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製した。得られた残渣を n - ヘキサン / 酢酸エチルで懸濁後、固体をろ取することで標題化合物 (2 . 3 7 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3 . 0 8 (6 \text{H}, \text{s}) , 3 . 9 4 (3 \text{H}, \text{s}) , 7 . 2 3 (1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 1 . 8 \text{Hz}) , 7 . 7 1 (2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 6 \text{Hz}) , 7 . 9 4 (2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 6 \text{Hz}) , 8 . 1 6 (1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 1 . 8 \text{Hz}) , 1 0 . 0 4 (1 \text{H}, \text{s}) .

MS (m/z) : 2 5 7 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

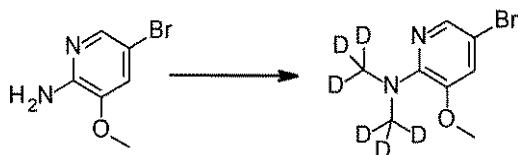
【1160】

参考例 D - 1 2

5 - プロモ - 3 - メトキシ - N , N - ビス [($^2\text{H}_3$) メチル] ピリジン - 2 - アミン

【1161】

【化 2 9 5】



【1162】

参考例 D - 1 1 の工程 1 と同様な方法で、ヨードメタンの代わりにヨウ化メチル - D 3 (CAS : 8 6 5 - 5 0 - 9) を用いて反応を行うことで、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3 . 8 4 (3 H , s) , 7 . 0 8 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 8 7 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

MS (m / z) : 2 3 7 , 2 3 9 (M + H) ⁺ .

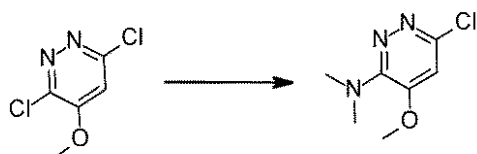
【1163】

参考例 D - 1 3

6 - クロロ - 4 - メトキシ - N , N - ジメチルピリダジン - 3 - アミン

【1164】

【化 2 9 6】



【1165】

文献 (J . O r g . C h e m . 2 0 1 4 、 7 9 、 1 0 3 1 1 - 1 0 3 2 2) 記載の方法で合成した 3 , 6 - ジクロロ - 4 - メトキシピリダジン (CAS : 7 0 9 5 2 - 6 2 - 4) (0 . 5 0 6 g) 、 T H F (2 . 1 m L) 、 ジメチルアミン (CAS : 1 2 4 - 4 0 - 3) (濃度 2 . 0 m o l / L 、 T H F 溶液、 2 . 1 m L) の混合物を室温で 2 1 時間攪拌した。次いで、ジメチルアミン (CAS : 1 2 4 - 4 0 - 3) (濃度 2 . 0 m o l / L 、 T H F 溶液、 6 . 4 m L) を追加して、室温で 2 1 時間攪拌した。さらに、ジメチルアミン (CAS : 1 2 4 - 4 0 - 3) (濃度 2 . 0 m o l / L 、 T H F 溶液、 8 . 4 m L) を追加して、室温で 2 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (0 . 1 1 0 g) を固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 3 . 0 8 (6 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 6 . 6 5 (1 H , s) .

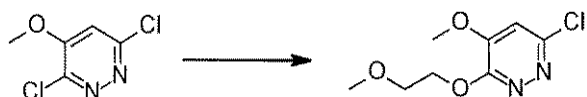
【1166】

参考例 D - 1 4

6 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) ピリダジン

【1167】

【化 2 9 7】



【1168】

水素化ナトリウム (純度 5 5 % 、 2 0 3 m g) 、 トルエン (4 0 m L) の懸濁液に、氷冷下、2 - メトキシエタノール (0 . 3 3 0 m L) を少量ずつ加え、室温で 1 5 分攪拌後、3 , 6 - ジクロロ - 4 - メトキシ - ピリダジン (7 5 0 m g) を氷冷下で少量ずつ加えた

。室温で4時間攪拌したあと、反応液に氷冷下、1規定塩酸を加えて弱酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル）に付し、標題化合物（295 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.44 (3H, s), 3.82 (2H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.68 (2H, t, $J = 4.9\text{ Hz}$), 6.76 (1H, s).

MS (m/z) : 219 ($M+H$)⁺.

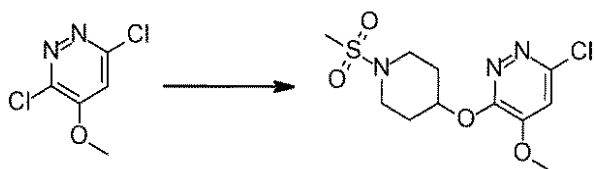
【1169】

参考例 D - 15

6-クロロ-3-{[1-(メタンスルホニル)ピペリジン-4-イル]オキシ}-4-メトキシピリダジン

【1170】

【化298】



10

20

【1171】

水素化ナトリウム（純度55%、156 mg）のトルエン（10 mL）溶液に氷冷下1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-オール（561 mg）を加え、15分攪拌した。3,6-ジクロロ-4-メトキシ-ピリダジン（400 mg）を同温に加え、80 で2.5時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標題化合物（288 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.01 - 2.04 (2H, m), 2.18 - 2.22 (2H, m), 2.83 (3H, s), 3.18 - 3.24 (2H, m), 3.54 - 3.58 (2H, m), 3.94 (3H, s), 5.43 - 5.47 (1H, m), 6.78 (1H, s).

MS (m/z) : 322, 324 ($M+H$)⁺.

【1172】

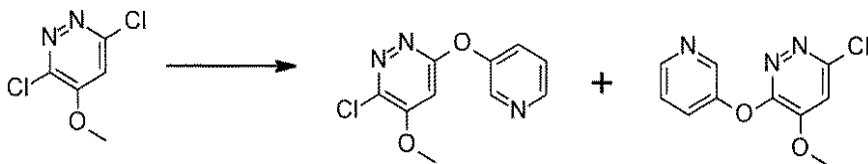
参考例 D - 16

4-{5-メトキシ-6-[(ピリジン-3-イル)オキシ]ピリダジン-3-イル}ベンズアルデヒド

工程1 6-クロロ-4-メトキシ-3-[(ピリジン-3-イル)オキシ]ピリダジン、3-クロロ-4-メトキシ-6-[(ピリジン-3-イル)オキシ]ピリダジン

【1173】

【化299】



30

40

【1174】

3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン（300 mg）、3-ヒドロキシピリジン（159 mg）、DMF（11.2 mL）、炭酸カリウム（463 mg）の混合物を120にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無

50

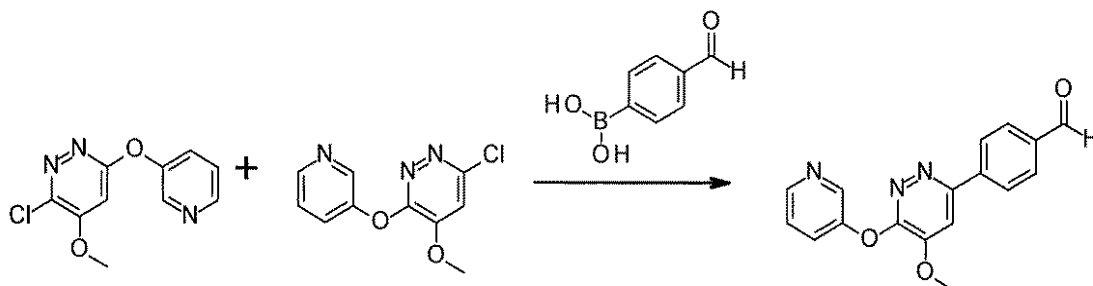
水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン/酢酸エチル）にて精製し、標記異性体 2 種類の混合物（88.6 mg）を固体として得た。これをそのまま次の反応に用いた。

【1175】

工程 2 4 - { 5 - メトキシ - 6 - [(ピリジン - 3 - イル) オキシ] ピリダジン - 3 - イル } ベンズアルデヒド

【1176】

【化300】



10

【1177】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 D - 11 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。

20

MS (*m/z*) : 308 (*M* + *H*)⁺.

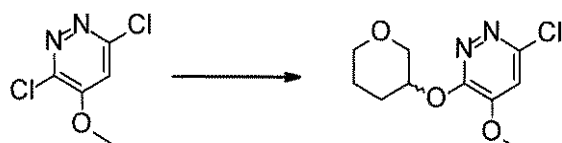
【1178】

参考例 D - 17

6 - クロロ - 4 - メトキシ - 3 - [(オキサソ - 3 - イル) オキシ] ピリダジン (ラセミ体)

【1179】

【化301】



racemate

30

【1180】

参考例 D - 15 と同様な方法で、1 - (メチルスルホニル)ピペリジン - 4 - オールの代わりに 3 - ヒドロキシテトラヒドロピランを用いて反応を行うことで、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.90 - 1.98 (3H, m), 2.13 - 2.17 (1H, m), 3.62 - 3.90 (4H, m), 3.92 (3H, s), 5.31 - 5.36 (1H, m), 6.76 (1H, s).

40

MS (*m/z*) : 245, 247 (*M* + *H*)⁺.

【1181】

参考例 D - 18

3 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - クロロ - 4 - メトキシピリダジン

【1182】

【化302】



【1183】

3,6-ジクロロ-4-メトキシ-ピリダジン(4.00g)、アゼチジン(4.98g)、THF(40mL)、DIPEA(2.43mL)の混合物を0℃で1時間、次いで室温で16時間攪拌した。反応液に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し標題化合物(0.498g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.38 (2H, quint., $J = 7.4\text{ Hz}$), 3.83 (3H, s), 4.24 (4H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.53 (1H, s).

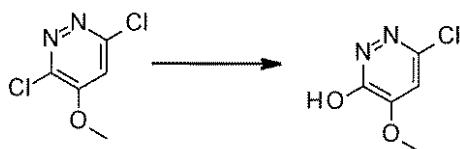
【1184】

参考例D-19

6-クロロ-4-メトキシピリダジン-3-オール

【1185】

【化303】



【1186】

3,6-ジクロロ-4-メトキシピリダジン(2.00g)、酢酸(40mL)の混合物を、110℃で3.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をジクロロメタンに懸濁させ、不溶物をろ去した。ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)に付し、標題化合物(0.572g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3.85 (3H, s), 6.91 (1H, s), 13.04 (1H, br s).

MS (m/z): 161, 163 ($M+H$)⁺.

【1187】

参考例D-20

6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-オール

【1188】

【化304】



【1189】

3,6-ジクロロ-5-メトキシ-ピリダジン(2.00g)および酢酸カリウム(1.21g)の混合物に酢酸(29mL)/水(5.8mL)を加えて、マイクロウェーブ反応装置で、140℃にて1時間加熱攪拌した。反応終了後、反応液に水を加えて、不溶固

体をろ取することで標題化合物 (739 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 3.87 (3H, s), 6.38 (1H, s), 12.83 (1H, s).

MS (m/z) : 161, 163 (M + H)⁺.

【 1190 】

参考例 D - 21

6 - クロロ - 3 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシピリダジン

【 1191 】

【 化 305 】



10

【 1192 】

参考例 D - 19 で得られた化合物 (0.570 g)、50%水酸化カリウム水溶液 (3.5 mL)、水 (3.5 mL)、アセトニトリル (7.0 mL) の混合物に、0 にてジフルオロメチル トリフルオロメタンスルホネート (CAS : 1885 - 46 - 7) (1.35 mL) を加え、室温で4時間攪拌した。0 にてジフルオロメチル トリフルオロメタンスルホネート (1.35 mL) を加え、室温で1時間、60 で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (0.130 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 3.99 (3H, s), 6.94 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 71.7 Hz).

MS (m/z) : 211, 213 (M + H)⁺.

【 1193 】

参考例 D - 22

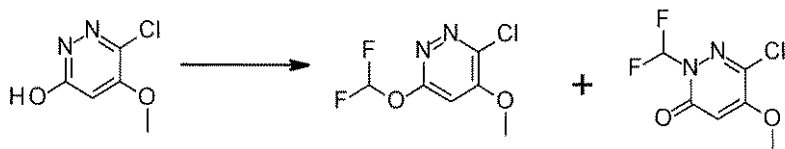
3 - クロロ - 6 - (ジフルオロメトキシ) - 4 - メトキシピリダジン (異性体 A)

30

6 - クロロ - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - メトキシピリダジン - 3 (2H) - オン (異性体 B)

【 1194 】

【 化 306 】



40

【 1195 】

参考例 D - 20 で得られた化合物 (200 mg)、アセトニトリル (2.5 mL) の混合物に50%水酸化カリウム水溶液 (1.25 mL)、水 (1.25 mL) を加えた。ジフルオロメチル トリフルオロメタンスルホネート (0.475 mL) を氷冷下加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、先に溶出する成分として標題化合物 (異性体 A、139 mg)、後に溶出する成分として標題化合物 (異性体 B、46.5 mg) をそれぞれ固体として得た。

異性体 A $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4.01 (3H, s), 6.52 (1H, s)

50

), 7.62 (1H, t, J = 71.8 Hz).

MS (m/z): 211, 213 (M+H)⁺.

異性体 B ¹H-NMR (CDCl₃) : 3.94 (3H, s), 6.12 (1H, s), 7.59 (1H, t, J = 58.3 Hz).

MS (m/z): 211, 213 (M+H)⁺.

上記、異性体 A および異性体 B の構造式は推定構造であり、異性体 A の構造式および異性体 B の構造式は入れ替わり得る。その後の工程 (参考例 D - 59 および参考例 D - 60 ならびに実施例 110 および実施例 111) においても同様である。

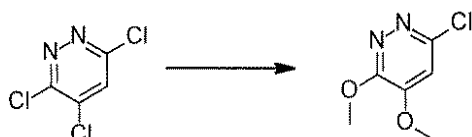
【1196】

参考例 D - 23

6-クロロ-3,4-ジメトキシピリダジン

【1197】

【化307】



【1198】

3,4,6-トリクロロピリダジン (CAS: 6082-66-2) (2.57 g) をメタノール (50 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (CAS: 124-41-4) (1.56 g) を加えて、0 で 10 分間、室温に昇温後 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、酢酸エチル、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて分液操作を行った。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/酢酸エチル) に付し、得られた固体を n-ヘキサン/酢酸エチルに懸濁させた。不溶物を濾取、乾燥して、標題化合物 (1.10 g) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 3.95 (3H, s), 4.16 (3H, s), 6.77 (1H, s).

MS: m/z 175, 177 (M+H)⁺.

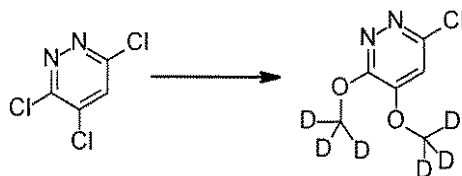
【1199】

参考例 D - 24

6-クロロ-3,4-ビス[(²H₃)メチルオキシ]ピリダジン

【1200】

【化308】



【1201】

参考例 D - 23 と同様な方法で、メタノールの代わりにメタノール-D₃ を用いて反応を行うことで、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 6.77 (1H, s).

MS (m/z): 181, 183 (M+H)⁺.

【1202】

参考例 D - 25

5-(4-ホルミルフェニル)-3-メトキシピリジン-2-カルボニトリル

【1203】

10

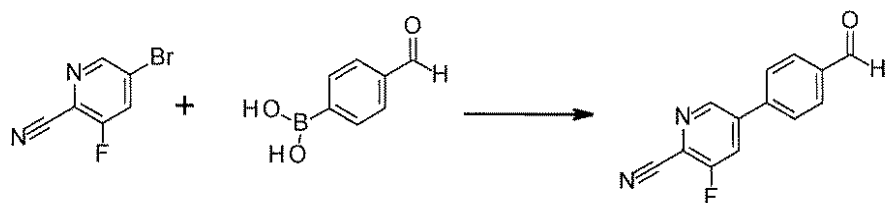
20

30

40

50

工程 1 3 - フルオロ - 5 - (4 - ホルミルフェニル) ピリジン - 2 - カルボニトリル
 【 1 2 0 4 】
 【 化 3 0 9 】



10

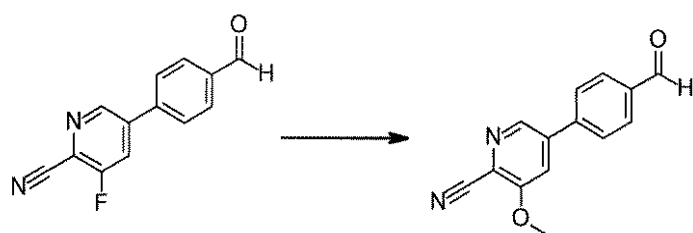
5 - ブロモ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (C A S : 8 8 6 3 7 3 - 2 8 - 0) (2 . 0 0 g)、(4 - ホルミルフェニル) ボロン酸 (1 . 4 9 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1 . 1 5 g)、炭酸ナトリウム (3 . 1 6 g)、水 (8 . 0 m L)、1 , 4 - ジオキサン (2 4 m L) の混合物を 1 0 0 で 4 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付した。濃縮して得られた固体を n - ヘキサンでスラリー洗浄することで標題化合物 (1 . 2 8 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 7 . 7 9 (2 \text{H} , \text{d} , J = 8 . 6 \text{Hz}) , 7 . 8 3 (1 \text{H} , \text{dd} , J = 9 . 2 , 1 . 8 \text{Hz}) , 8 . 0 7 (2 \text{H} , \text{d} , J = 8 . 6 \text{Hz}) , 8 . 8 2 - 8 . 8 3 (1 \text{H} , \text{m}) , 1 0 . 1 2 (1 \text{H} , \text{s}) .

20

【 1 2 0 5 】

工程 2 5 - (4 - ホルミルフェニル) - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル
 【 1 2 0 6 】
 【 化 3 1 0 】



30

【 1 2 0 7 】

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 2 5 0 g)、炭酸カリウム (0 . 4 5 8 g)、メタノール (1 0 . 0 m L) の混合物を 7 0 で 1 0 分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル) に付し標題化合物 (0 . 1 6 3 g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4 . 0 7 (3 \text{H} , \text{s}) , 7 . 5 1 (1 \text{H} , \text{d} , J = 1 . 8 \text{Hz}) , 7 . 7 8 (2 \text{H} , \text{d} , J = 8 . 6 \text{Hz}) , 8 . 0 5 (2 \text{H} , \text{d} , J = 8 . 6 \text{Hz}) , 8 . 5 5 (1 \text{H} , \text{d} , J = 1 . 8 \text{Hz}) , 1 0 . 1 1 (1 \text{H} , \text{s}) .

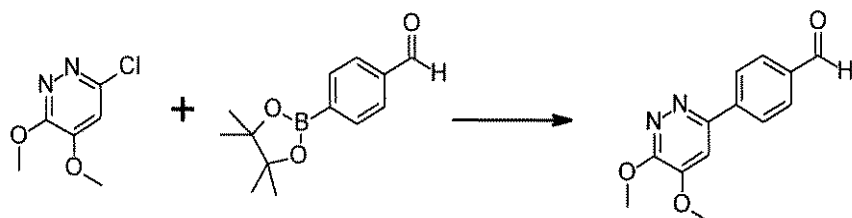
【 1 2 0 8 】

参考例 D - 2 6

4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) ベンズアルデヒド

【 1 2 0 9 】

【化 3 1 1】



【 1 2 1 0】

10

参考例 D - 2 3 で得られた化合物 (1 . 1 0 g)、4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンズアルデヒド (C A S : 1 2 8 3 7 6 - 6 4 - 7) (2 . 1 7 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (C A S : 1 4 2 2 1 - 0 1 - 3) (0 . 7 2 0 g)、炭酸ナトリウム (1 . 7 0 g)、1 , 2 - ジメトキシエタン (3 0 m L)、水 (1 0 m L) の混合物を、1 0 0 で 5 時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル、次いで、酢酸エチル / メタノール) に付し、得られた固体を n - ヘキサン / 酢酸エチルに懸濁させた。生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (1 . 2 1 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 4 . 0 5 (3 H , s) , 4 . 2 6 (3 H , s) , 7 . 2 0 (1 H , s) , 7 . 9 9 - 8 . 0 4 (2 H , m) , 8 . 1 5 - 8 . 2 0 (2 H , m) , 1 0 . 1 0 (1 H , s) .

【 1 2 1 1】

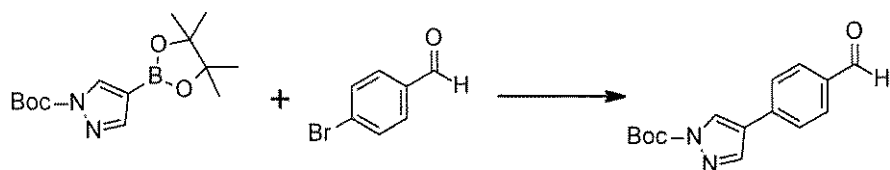
参考例 D - 2 7

t e r t - プチル 4 - (4 - ホルミルフェニル) - 1 H - ピラゾール - 1 - カルボキシレート

【 1 2 1 2】

【化 3 1 2】

30



【 1 2 1 3】

1 - B o c - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラゾール (1 . 4 3 g)、4 - プロモベンズアルデヒド (1 5 0 m g)、炭酸セシウム (3 . 1 7 g)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロリド ジクロロメタン付加物 (3 9 7 m g)、1 , 4 - ジオキサン (2 5 . 6 m L)、水 (2 . 5 6 m L) の混合物を 7 0 にて 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (8 4 2 m g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 6 9 (9 H , s) , 7 . 7 0 (2 H , d , J = 5 . 5 H z) , 7 . 9 2 (2 H , d , J = 5 . 5 H z) , 8 . 0 7 (1 H , s) , 8 . 4 3 (1 H , s) , 1 0 . 0 2 (1 H , s) .

MS (m/z) : 1 7 3 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

【 1 2 1 4】

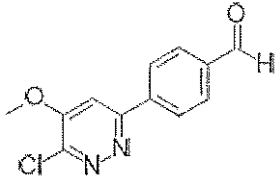
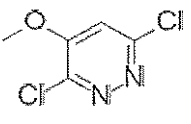
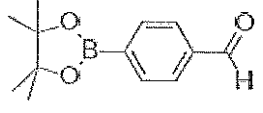
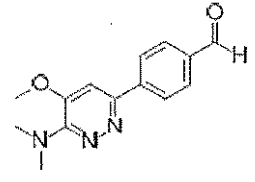
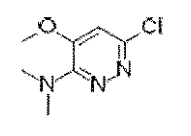
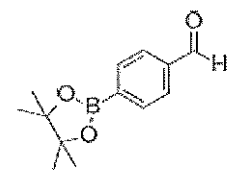
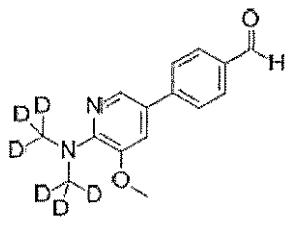
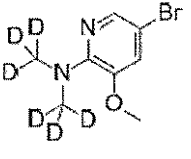
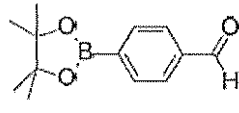
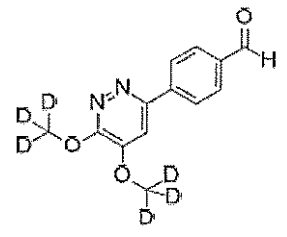
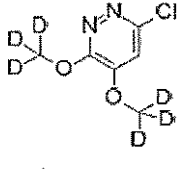
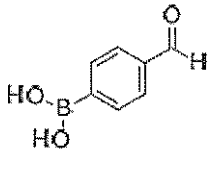
以下の表 1 - 1 から表 1 - 1 2 に記載の各生成物は、参考例 D - 2 6 または D - 2 7 と同

50

様の方法で、表中に記載する原料 1 および原料 2 から製造した。

【 1 2 1 5 】

【 表 1 - 1 】

参考例 番号	生成物	原料 1	原料 2
D-28		 CAS:70952-62-4	 CAS:128376-64-7
	4-(6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.11 (3H, s), 7.29 (1H, s), 8.01-8.07 (2H, m), 8.17-8.24 (2H, m), 10.12 (1H, s). MS (m/z): 249, 251 (M+H) ⁺ .		
D-29		 参考例D-13	 CAS:128376-64-7
	4-[6-(ジメチルアミノ)-5-メトキシピリダジン-3-イル]ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.20 (6H, s), 4.01 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.08 (1H, s). MS (m/z): 258 (M+H) ⁺ .		
D-30		 参考例D-12	 CAS:128376-64-7
	4-(6-(ビス[(² H ₃)メチル]アミノ)-5-メトキシピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.93 (3H, s), 7.23 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.04 (1H, s). MS (m/z): 263 (M+H) ⁺ .		
D-31		 参考例D-24	 CAS:87199-17-5
	4-(5,6-ビス[(² H ₃)メチルオキシ]ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.20 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.10 (1H, s). MS (m/z): 251 (M+H) ⁺ .		

10

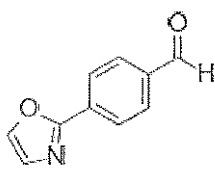
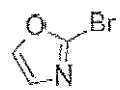
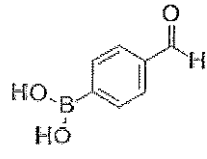
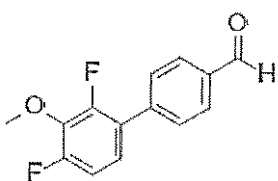
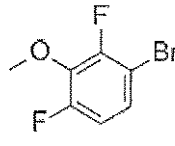
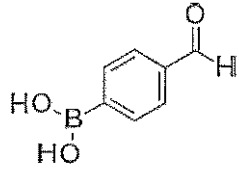
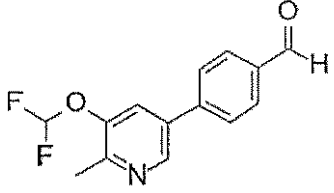
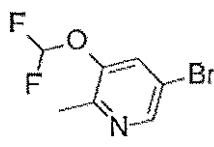
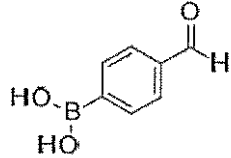
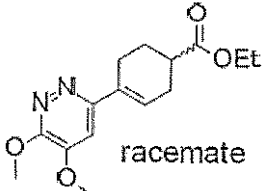
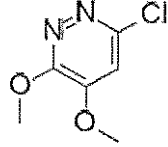
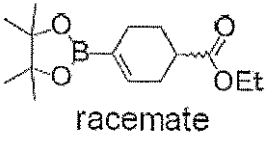
20

30

40

【 1 2 1 6 】

【表 1 - 2】

D-32		 CAS:125533-82-6	 CAS:87199-17-5
<p>4-(1,3-オキサゾール-2-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 7.50 (1H, s), 8.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, s), 10.08 (1H, s). MS (m/z): 174 (M+H)⁺.</p>			
D-33		 CAS:221221-00-7	 CAS:87199-17-5
<p>2',4'-ジフルオロ-3'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.05 (3H, s), 6.98-7.03 (1H, m), 7.09-7.11 (1H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.96-7.97 (2H, m), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 249 (M+H)⁺.</p>			
D-34		 CAS:1211536-99-0	 CAS:87199-17-5
<p>4-[5-(ジフルオロメチル)-6-メチルピリジン-3-イル]ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.60 (3H, s), 6.63 (1H, t, J = 72.6 Hz), 7.67 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.64 (1H, s), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 264 (M+H)⁺.</p>			
D-35	 racemate	 参考例D-23	 racemate CAS:1049004-32-1
<p>エチル 4-(5,6-ジメチルピリジン-3-イル)シクロヘキサ-3-エン-1-カルボキシレート (ラセミ体) ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.79-1.90 (1H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 6.90 (1H, s), 2.51-2.56 (2H, m), 2.58-2.69 (2H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.16-4.22 (5H, m), 6.43-6.47 (1H, m). MS (m/z): 293 (M+H)⁺.</p>			

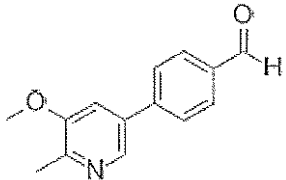
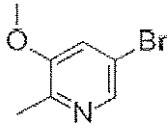
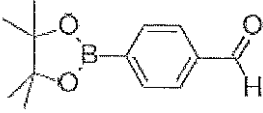
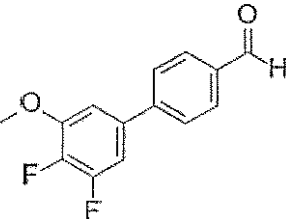
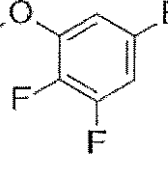
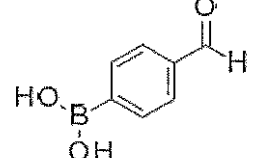
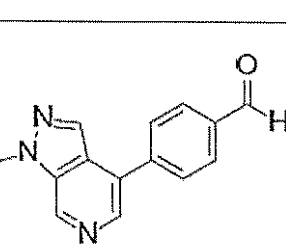
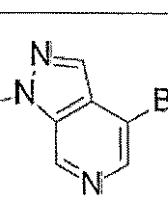
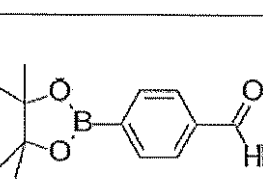
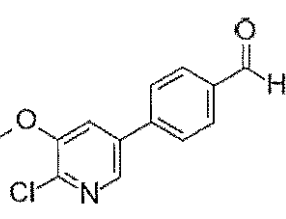
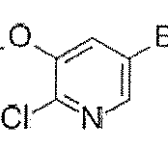
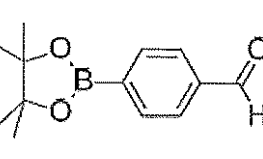
10

20

30

40

【表 1 - 3】

D-36		 CAS:1150617-80-3	 CAS:128376-64-7
<p>4-(5-メトキシ-6-メチルピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.53 (3H, s), 3.93 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.96-8.01 (2H, m), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.08 (1H, s).</p>			
D-37		 CAS:261762-35-0	 CAS:87199-17-5
<p>3',4'-ジフルオロ-5'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.99 (3H, s), 6.97-7.07 (2H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 249 (M+H)⁺.</p>			
D-38		 参考例D-4	 CAS:128376-64-7
<p>4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.27 (3H, s), 7.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.19 (1H, s), 8.48 (1H, s), 9.02 (1H, s), 10.13 (1H, s). MS (m/z): 238 (M+H)⁺.</p>			
D-39		 CAS:286947-03-3	 CAS:128376-64-7
<p>4-(6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 4.02 (3H, s), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s). MS (m/z): 248, 250 (M+H)⁺.</p>			

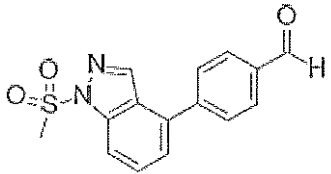
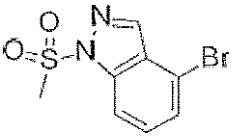
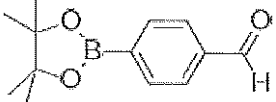
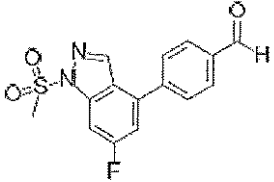
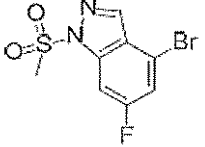
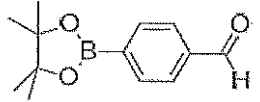
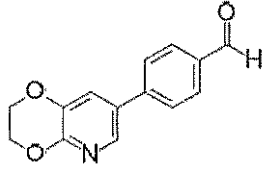
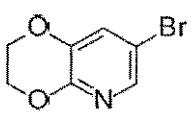
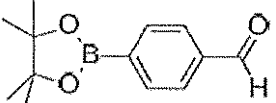
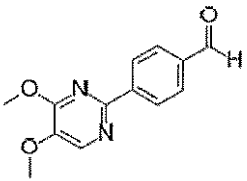
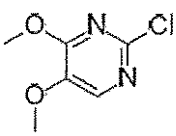
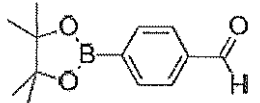
10

20

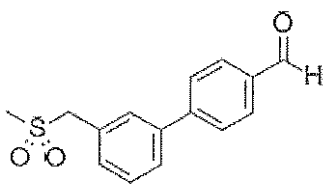
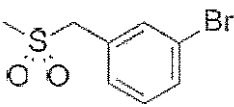
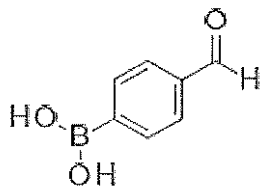
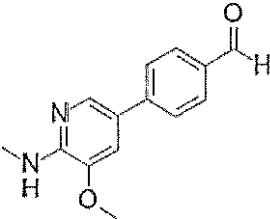
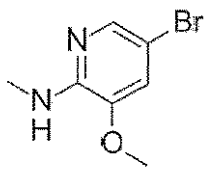
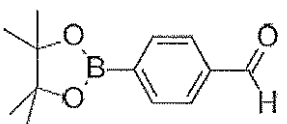
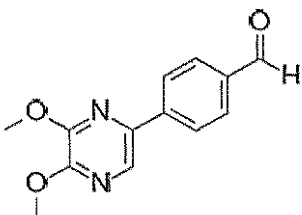
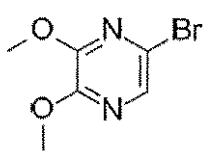
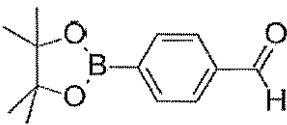
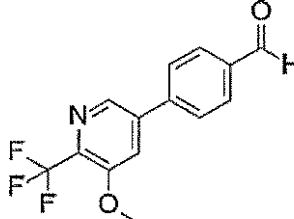
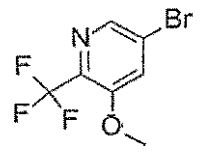
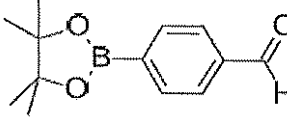
30

40

【表 1 - 4】

D-40		 参考例D-5	 CAS:128376-64-7	4-〔1-(メタンシルホニル)-1H-インダゾール-4-イル〕ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.32 (3H, s), 7.49 (1H, d, J = 6.7 Hz), 7.68 (1H, dd, J = 8.0, 6.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.39 (1H, s), 10.13 (1H, s). MS (m/z): 301 (M+H) ⁺ .	10
D-41		 参考例D-6	 CAS:128376-64-7	4-〔6-フルオロ-1-(メタンシルホニル)-1H-インダゾール-4-イル〕ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.34 (3H, s), 7.26 (1H, dd, J = 9.2, 1.8 Hz), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.13 (1H, s). MS (m/z): 319 (M+H) ⁺ .	20
D-42		 CAS:95897-49-7	 CAS:128376-64-7	4-〔(2,3-ジヒドロ[1,4]ジオキシノ[2,3-b]ピリジン-7-イル)ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.30-4.33 (2H, m), 4.46-4.48 (2H, m), 7.74 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.04 (1H, s). MS (m/z): 242 (M+H) ⁺ .	30
D-43		 CAS:1333240-17-7	 CAS:128376-64-7	4-〔(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.00 (3H, s), 4.19 (3H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (1H, s), 8.53 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.09 (1H, s). MS (m/z): 245 (M+H) ⁺ .	40

【表 1 - 5】

D-44		 CAS:158435-84-8	 CAS:87199-17-5
<p>3'-[(メタンスルホニル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.81 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.44-7.55 (2H, m), 7.66-7.68 (2H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 275 (M+H)⁺.</p>			
D-45		 参考例D-10	 CAS:128376-64-7
<p>4- [5-メトキシ-6-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル] ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.09 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.93 (3H, s), 5.12 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.66-7.71 (2H, m), 7.90-7.94 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.02 (1H, s). MS (m/z): 243 (M+H)⁺.</p>			
D-46		 CAS:89466-19-3	 CAS:128376-64-7
<p>4- (5, 6-ジメトキシピリジン-2-イル) ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.10 (3H, s), 4.15 (3H, s), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.20 (1H, s), 10.06 (1H, s). MS (m/z): 245 (M+H)⁺.</p>			
D-47		 CAS:944805-61-2	 CAS:128376-64-7
<p>4- [5-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル] ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.11 (3H, s), 7.67-7.76 (2H, m), 7.96-8.04 (2H, m), 8.08-8.14 (1H, m), 8.55-8.63 (1H, m), 10.08 (1H, s). MS (m/z): 282 (M+H)⁺.</p>			

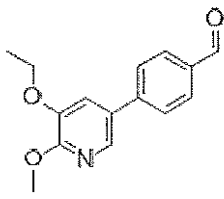
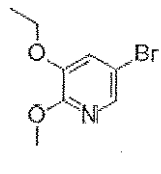
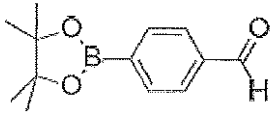
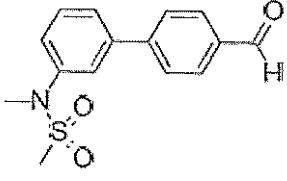
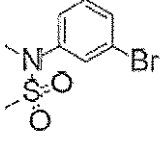
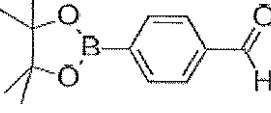
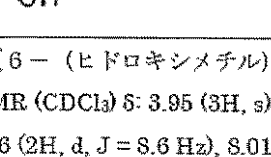
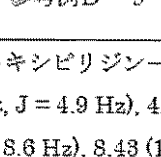
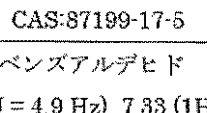
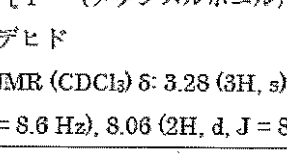
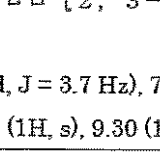
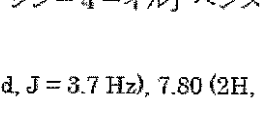
10

20

30

40

【表 1 - 6】

D-48		 CAS:909854-18-8	 CAS:128376-64-7
<p>4- (5-エトキシ-6-メチルピリジン-3-イル) ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.53 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.08 (3H, s), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.68-7.72 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.06 (1H, s). MS (m/z): 258 (M+H)⁺.</p>			
D-49		 参考例D-7	 CAS:128376-64-7
<p>N- (4'-ホルミル [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) -N-メチルメタンスルホンアミド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.90 (3H, s), 3.40 (3H, s), 7.40-7.44 (1H, m), 7.49-7.54 (1H, m), 7.56-7.59 (1H, m), 7.66-7.68 (1H, m), 7.73-7.77 (2H, m), 7.95-7.99 (2H, m), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 290 (M+H)⁺.</p>			
D-50		 参考例D-9	 CAS:87199-17-5
<p>4- [6- (ヒドロキシメチル) -5-メチルピリジン-3-イル] ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 4.18 (1H, t, J = 4.9 Hz), 4.81 (2H, d, J = 4.9 Hz), 7.33 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.43 (1H, s), 10.09 (1H, s). 13H</p>			
D-51		 参考例D-3	 CAS:128376-64-7
<p>4- [1- (メタンスルホニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.28 (3H, s), 6.90 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.70 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.61 (1H, s), 9.30 (1H, s), 10.12 (1H, s).</p>			

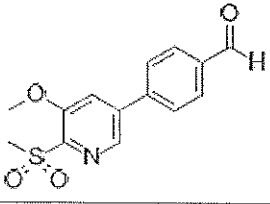
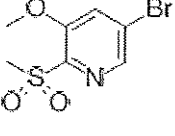
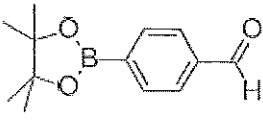
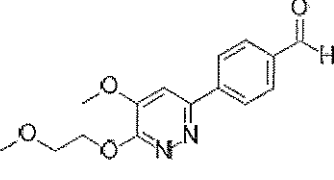
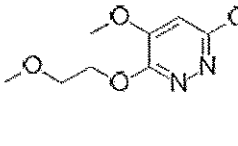
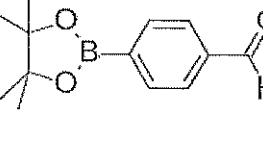
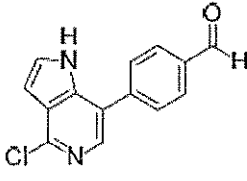
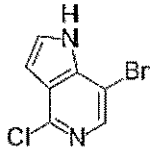
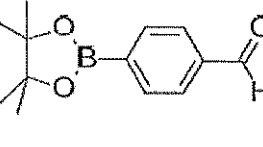
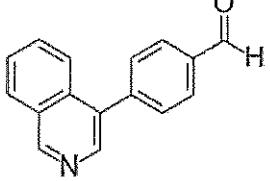
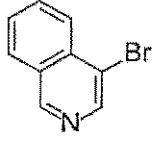
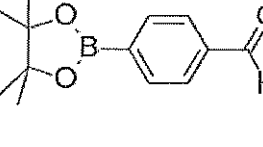
10

20

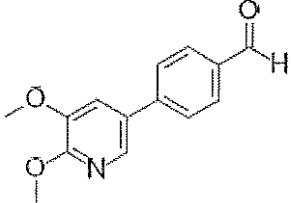
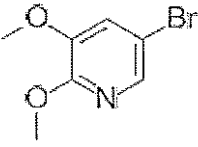
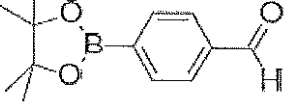
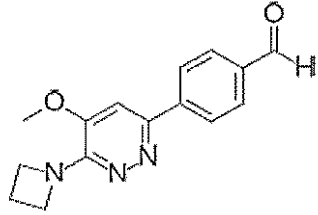
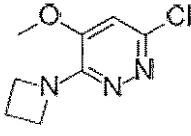
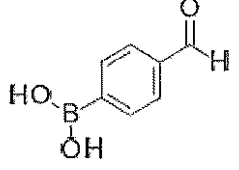
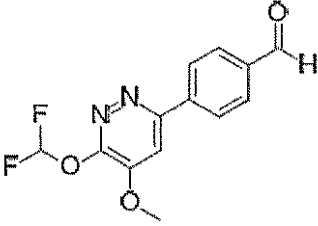
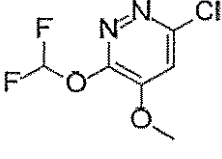
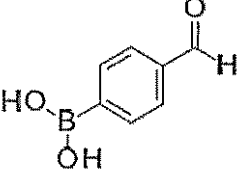
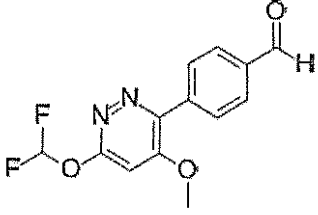
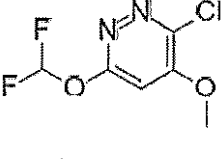
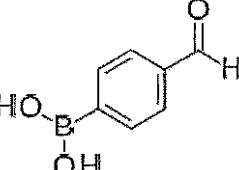
30

40

【表 1 - 7】

D-52		 CAS:1446002-37-4	 CAS:128376-64-7	4- [6- (メタンズルホニル) -5-メトキシピリジン-3-イル] ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 3.35 (3H, s), 4.10 (3H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.13 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.65 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.11 (1H, s). MS (m/z): 292 (M+H) ⁺ .	10
D-53		 参考例D-14	 CAS:128376-64-7	4- [5-メトキシ-6- (2-メトキシエトキシ) ピリダジン-3-イル] ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.47 (3H, s), 3.88 (2H, dd, J = 5.2, 4.0 Hz), 4.03 (3H, s), 4.78-4.81 (2H, m), 7.19 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.10 (1H, s). MS (m/z): 289 (M+H) ⁺ .	20
D-54		 CAS:1000342-04-0	 CAS:128376-64-7	4- (4-クロロ-1H-ピロロ [3, 2-c] ピリジン-7-イル) ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 6.69 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 3.1, 2.5 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, s), 10.13 (1H, s), 12.08 (1H, br s). MS (m/z): 257 (M+H) ⁺ .	30
D-55		 CAS:1532-97-4	 CAS:128376-64-7	4- (イソキノリン-4-イル) ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 7.65-7.75 (4H, m), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.51 (1H, s), 9.31 (1H, s), 10.14 (1H, s). MS (m/z): 234 (M+H) ⁺ .	40

【表 1 - 8】

D-56		 CAS:52605-98-8	 CAS:128376-64-7
<p>4-〔5,6-ジメトキシピリジン-3-イル〕ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.02 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.06 (1H, s). MS (m/z): 244 (M+H)⁺.</p>			
D-57		 参考例D-18	 CAS:87199-17-5
<p>4-〔6-(アゼチジン-1-イル)-5-メトキシピリダジン-3-イル〕ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.43 (2H, quint, J = 7.4 Hz), 3.93 (3H, s), 4.35 (4H, t, J = 7.4 Hz), 6.98 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (2H, d, J = 8.6 Hz), 10.07 (1H, s).</p>			
D-58		 参考例D-21	 CAS:87199-17-5
<p>4-〔6-(ジフルオロメトキシ)-5-メトキシピリダジン-3-イル〕ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.09 (3H, s), 7.33 (1H, s), 7.73 (1H, t, J = 71.7 Hz), 8.04 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.17 (2H, d, J = 7.9 Hz), 10.12 (1H, s). MS (m/z): 281 (M+H)⁺.</p>			
D-59		 参考例D-22 異性体A	 CAS:87199-17-5
<p>4-〔6-(ジフルオロメトキシ)-4-メトキシピリダジン-3-イル〕ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.00 (3H, s), 6.65 (1H, s), 7.75 (1H, t, J = 72.0 Hz), 7.98-8.01 (2H, m), 8.05-8.08 (2H, m), 10.10 (1H, s). MS (m/z): 281 (M+H)⁺.</p>			

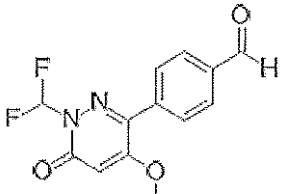
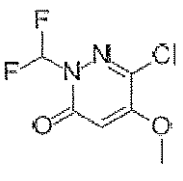
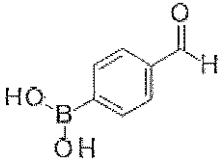
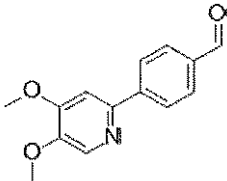
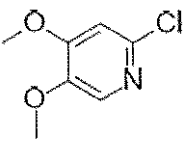
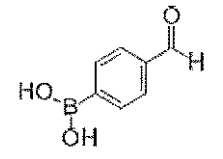
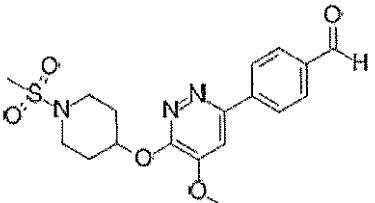
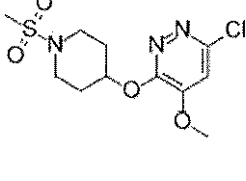
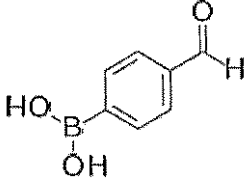
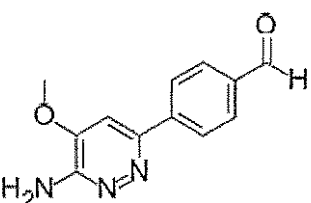
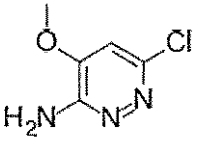
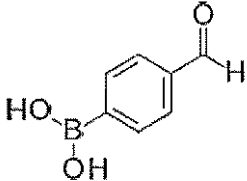
10

20

30

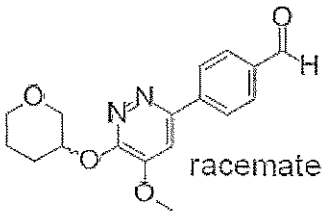
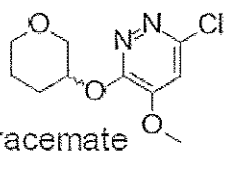
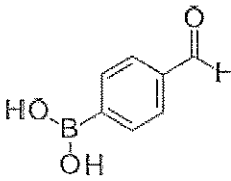
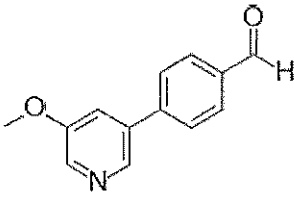
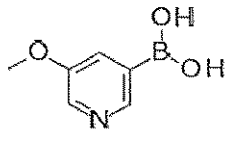
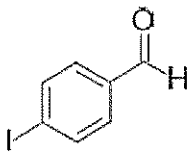
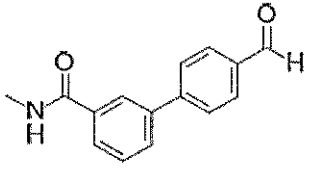
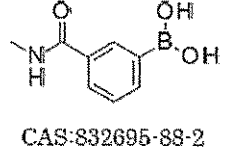
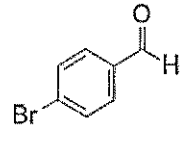
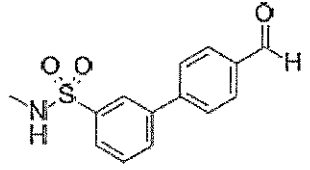
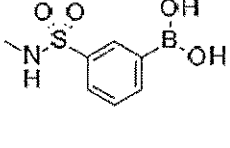
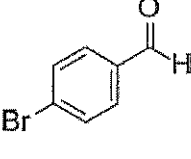
40

【表 1 - 9】

D-60		 参考例D-22 (異性体B)	 CAS:87199-17-5	10
4- [1- (ジフルオロメチル) -4-メトキシ-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イル] ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 3.93 (3H, s), 6.23 (1H, s), 7.74 (1H, t, J = 58.9 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.2 Hz), 10.09 (1H, s). MS (m/z): 281 (M+H) ⁺ .				
D-61		 CAS:1227502-46-6	 CAS:87199-17-5	20
4- (4, 5-ジメトキシピリジン-2-イル) ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (CDCl ₃) δ: 4.02 (3H, s), 4.03 (3H, s), 7.30 (1H, s), 7.97 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.10 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.26 (1H, s), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 244 (M+H) ⁺ .				
D-62		 参考例D-15	 CAS:87199-17-5	30
4- (6- [(1- (メタンシルボニル) ピペリジン-4-イル) オキシ]-5-メトキシピリダジン-3-イル) ベンズアルデヒド MS (m/z): 392 (M+H) ⁺ .				
D-63		 CAS:808770-39-0	 CAS:87199-17-5	40
4- (6-アミノ-5-メトキシピリダジン-3-イル) ベンズアルデヒド ¹ H-NMR (DMSO-d ₆) δ: 3.99 (3H, s), 6.49 (2H, br s), 7.49 (1H, s), 8.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.06 (1H, s).				

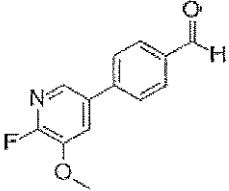
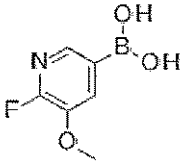
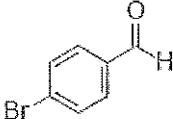
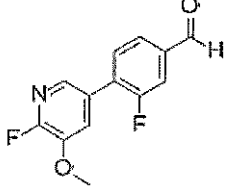
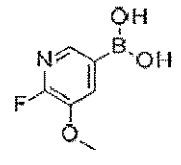
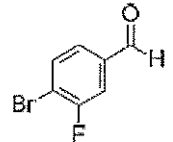
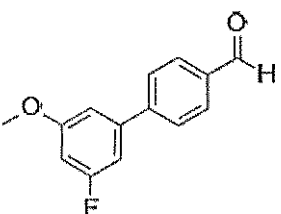
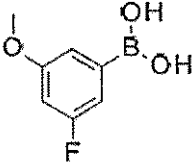
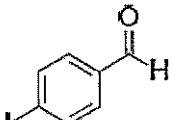
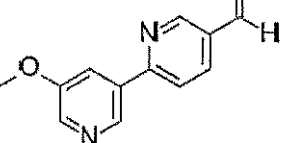
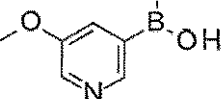
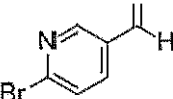
【 1 2 2 4 】

【表 1 - 10】

D-64	 <p>racemate</p>	 <p>racemate 参考例D-17</p>	 <p>CAS:87199-17-5</p>	10
<p>4-((5-メトキシ-6-[(オキサソ-3-イル)オキシ]ピリダジン-3-イル)ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.70-1.72 (1H, m), 1.97-2.00 (2H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 3.71-3.73 (2H, m), 3.84-3.87 (1H, m), 4.02-4.03 (4H, m), 5.47-5.48 (1H, m), 7.19 (1H, s), 8.01 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 10.10 (1H, s). MS (m/z): 315 (M+H)⁺.</p>				
D-65		 <p>CAS:850991-69-4</p>	 <p>CAS:15164-44-0</p>	20
<p>4-(5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.95 (3H, s), 7.40-7.42 (1H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.98-8.02 (2H, m), 8.37 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.50 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.09 (1H, s).</p>				
D-66		 <p>CAS:832695-88-2</p>	 <p>CAS:1122-91-4</p>	30
<p>4'-ホルミル-N-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 3.06 (3H, s), 6.24 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.76-7.78 (4H, m), 7.97-7.98 (2H, m), 8.07-8.07 (1H, m), 10.07 (1H, s). MS (m/z): 240 (M+H)⁺.</p>				
D-67		 <p>CAS:871329-75-8</p>	 <p>CAS:1122-91-4</p>	40
<p>4'-ホルミル-N-メチル[1,1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.73 (3H, d, J = 5.5 Hz), 4.49-4.50 (1H, m), 7.65-7.67 (1H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85-7.87 (1H, m), 7.91-7.93 (1H, m), 8.00 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.14-8.14 (1H, m), 10.09 (1H, s). MS (m/z): 276 (M+H)⁺.</p>				

【 1 2 2 5 】

【表 1 - 1 1】

D-68		 CAS:1451392-07-6	 CAS:1122-91-4
<p>4-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 4.00 (3H, s), 7.44-7.51 (1H, m), 7.69-7.75 (2H, m), 7.95-8.03 (3H, m), 10.09 (1H, s). MS (m/z): 232 (M+H)⁺.</p>			
D-69		 CAS:1451392-07-6	 CAS:133059-43-5
<p>3-フルオロ-4-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)ベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.98 (3H, s), 7.49-7.53 (1H, m), 7.61-7.66 (1H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.78-7.80 (1H, m), 7.93-7.95 (1H, m), 10.05 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p>			
D-70		 CAS:609807-25-2	 CAS:15164-44-0
<p>3-(4-フルオロ-5-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.87 (3H, s), 6.68 (1H, dt, J = 10.3, 2.1 Hz), 6.92-6.95 (2H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.96 (2H, d, J = 8.5 Hz), 10.07 (1H, s).</p>			
D-71		 CAS:850991-69-4	 CAS:149806-06-4
<p>5-メトキシ[2,3'-ビピリジン]-5-カルボアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.99 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 8.43 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.85 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.16 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.17 (1H, s). MS (m/z): 215 (M+H)⁺.</p>			

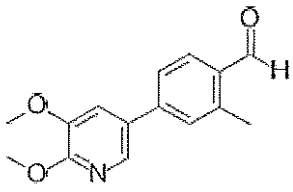
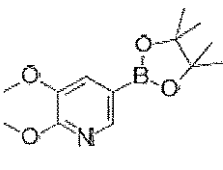
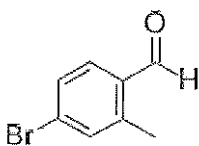
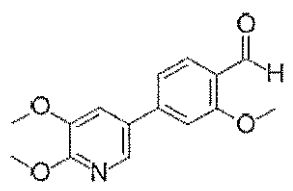
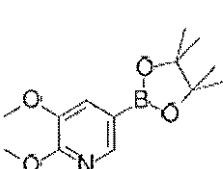
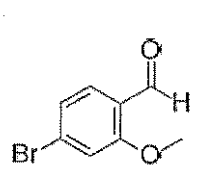
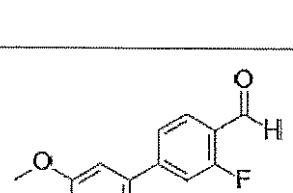
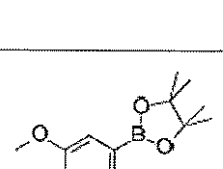
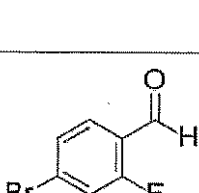
10

20

30

40

【表 1 - 1 2】

D-72		 CAS:1083168-92-6	 CAS:24078-12-4
<p>4 - (5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 2.75 (3H, s), 3.97 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.27 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.43 (1H, s), 7.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.01 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.30 (1H, s). MS (m/z): 258 (M+H)⁺.</p>			
D-73		 CAS:1083168-92-6	 CAS:43192-33-2
<p>4 - (5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.08 (3H, s), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.19 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.48 (1H, s). MS (m/z): 274 (M+H)⁺.</p>			
D-74		 CAS:1083168-92-6	 CAS:57848-46-1
<p>4 - (5 , 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロベンズアルデヒド ¹H-NMR (CDCl₃) δ: 3.97 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.7 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, t, J = 7.7 Hz), 8.01 (1H, d, J = 1.2 Hz), 10.39 (1H, s). MS (m/z): 262 (M+H)⁺.</p>			

10

20

30

【 1 2 2 7 】

参考例 D - 7 5

4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ベンズアルデヒド

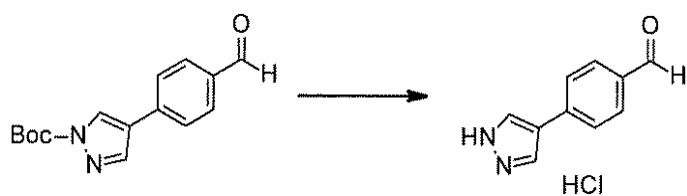
40

【 1 2 2 8 】

工程 1 4 - (1 H - ピラゾール - 4 - イル) ベンズアルデヒド 塩酸塩

【 1 2 2 9 】

【 化 3 1 3 】



50

参考例 D - 27 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 11 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 7.86 - 7.90 (4H, m), 8.29 (2H, s), 9.96 (1H, s), 11.97 (2H, s).

MS (m/z) : 173 (M+H) $^+$.

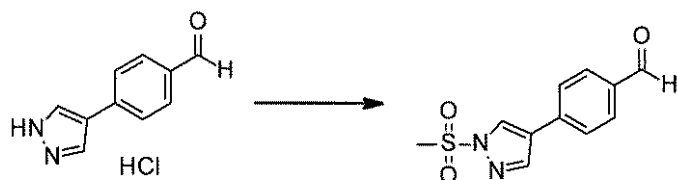
【1230】

工程 2 4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル] ベンズアルデヒド

【1231】

【化314】

10



【1232】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 D - 3 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 3.42 (3H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, s), 10.03 (1H, s).

20

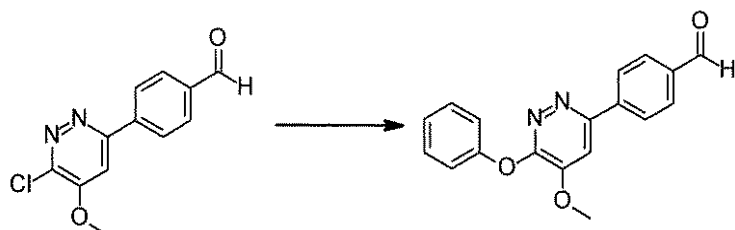
【1233】

参考例 D - 76

4 - (5 - メトキシ - 6 - フェノキシピリダジン - 3 - イル) ベンズアルデヒド

【1234】

【化315】



30

【1235】

参考例 D - 28 で得られた化合物とフェノールを用いて、参考例 D - 16 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 4.12 (3H, s), 7.27 - 7.28 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.41 - 7.44 (2H, m), 8.00 - 8.01 (2H, m), 8.04 - 8.05 (1H, m), 8.18 - 8.20 (2H, m), 10.09 (1H, s).

40

MS (m/z) : 307 (M+H) $^+$.

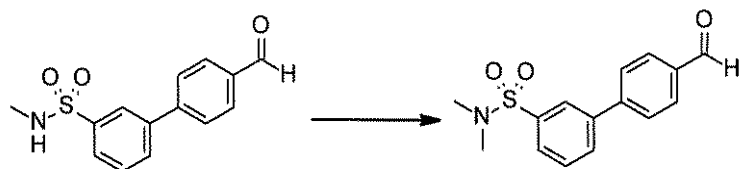
【1236】

参考例 D - 77

4' - ホルミル - N, N - ジメチル [1, 1' - ビフェニル] - 3 - スルホンアミド

【1237】

【化 3 1 6】



【 1 2 3 8】

参考例 D - 6 7 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 1 3 と同様な方法で、標
題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.77 (6H, s), 7.71 - 7.84 (5H, m), 8.00 - 8.03 (3H, m), 10.09 (1H, s).

MS (m/z): 290 ($M+H$)⁺.

【 1 2 3 9】

参考例 D - 7 8

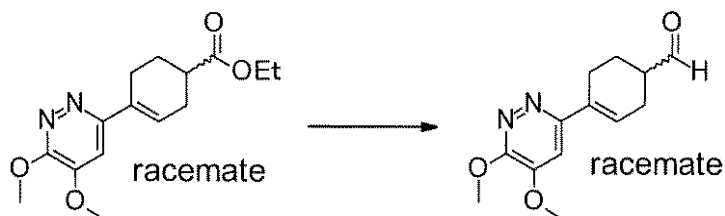
4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボアルデヒド
(cis - trans 混合物)

【 1 2 4 0】

工程 1 4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) シクロヘキサ - 3 - エン - 1
- カルボアルデヒド (ラセミ体)

【 1 2 4 1】

【化 3 1 7】



【 1 2 4 2】

参考例 D - 3 5 で得られた化合物 (0.400 g) をジクロロメタン (11 mL) に溶解
し - 7 8 で水素化ジイソブチルアルミニウム (1.22 mol/L、ジクロロメタン溶
液、2.24 mL) を滴下した。反応液を同温で 2 時間攪拌した。反応液にメタノール (0.400 mL) を加えたのち、酒石酸カリウムナトリウム飽和水溶液を加え室温まで昇
温した。酢酸エチルで抽出したのち、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧
下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精
製し、標題化合物 (0.178 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.79 - 1.89 (1H, m), 2.19 - 2.27 (1H, m), 2.43 - 2.77 (4H, m), 2.81 - 2.90 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.18 (3H, s), 6.44 - 6.49 (1H, m), 6.90 (1H, s), 9.78 (1H, s).

MS (m/z): 249 ($M+H$)⁺.

【 1 2 4 3】

工程 2 4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) シクロヘキサン - 1 - カルボ
アルデヒド (cis - trans 混合物)

【 1 2 4 4】

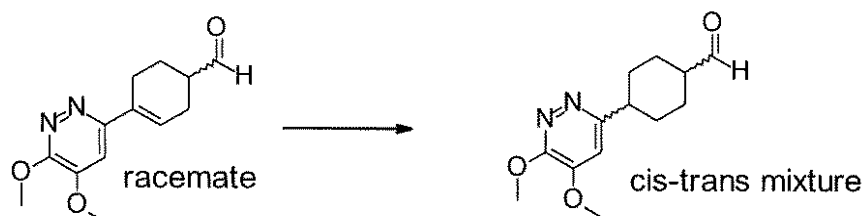
10

20

30

40

【化 3 1 8】



【 1 2 4 5】

10

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 1 7 5 g) を酢酸エチル (7 m L) に溶解し 1 0 % パラジウム炭素 w e t (0 . 3 0 0 g) を加え、水素雰囲気下、室温で 5 時間攪拌した。反応液をろ過したのち、ろ液を減圧下濃縮し標題化合物 (0 . 1 7 9 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 9 - 2 . 9 4 (1 0 \text{H} , \text{m}) , 3 . 9 1 - 3 . 9 4 (3 \text{H} , \text{m}) , 4 . 1 4 - 4 . 1 6 (3 \text{H} , \text{m}) , 6 . 5 4 - 6 . 6 0 (1 \text{H} , \text{m}) , 9 . 6 9 - 9 . 7 8 (1 \text{H} , \text{m}) .

【 1 2 4 6】

参考例 D - 7 9

N - [6 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - メトキシピリダジン - 3 - イル] - N - メチルプロパ - 2 - エンアミド

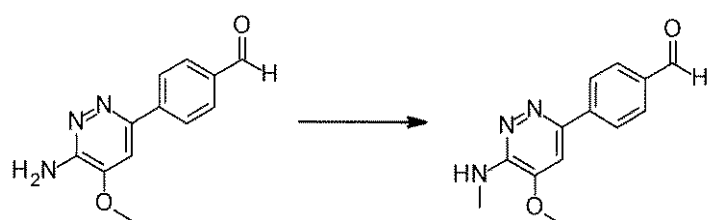
20

【 1 2 4 7】

工程 1 4 - [5 - メトキシ - 6 - (メチルアミノ) ピリダジン - 3 - イル] ベンズアルデヒド

【 1 2 4 8】

【化 3 1 9】



30

【 1 2 4 9】

参考例 D - 6 3 で得られた化合物 (1 0 0 m g) 、ヨウ化メチル (0 . 0 3 2 m L) 、炭酸カリウム (1 2 1 m g) 、DMF (2 . 2 m L) の混合物を 7 0 にて 1 . 5 時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体をろ取することで、標題化合物 (6 2 . 3 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 3 . 7 3 (3 \text{H} , \text{s}) , 4 . 0 0 (3 \text{H} , \text{s}) , 7 . 0 3 (1 \text{H} , \text{s}) , 7 . 9 9 (2 \text{H} , \text{d} , \text{J} = 8 . 3 \text{Hz}) , 8 . 1 3 (2 \text{H} , \text{d} , \text{J} = 8 . 3 \text{Hz}) , 1 0 . 0 5 (1 \text{H} , \text{s}) .

40

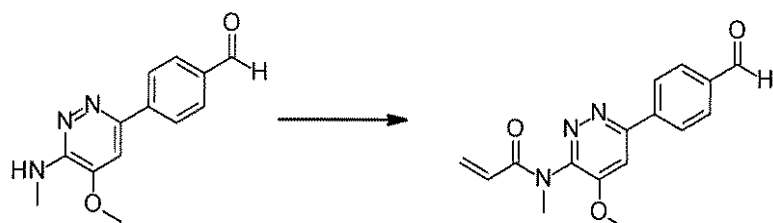
MS (m/z) : 2 4 4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 1 2 5 0】

工程 2 N - [6 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - メトキシピリダジン - 3 - イル] - N - メチルプロパ - 2 - エンアミド

【 1 2 5 1】

【化 3 2 0】



【 1 2 5 2】

10

上記工程 1 で得られた化合物 (6 2 . 3 m g)、D I P E A (0 . 1 3 4 m L)、ジクロロメタン (2 . 5 6 m L) の混合物に氷冷下アクリロイルクロリド (0 . 0 2 2 8 m L) を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) にて精製し、標題化合物 (4 3 . 4 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D_6) : 3 . 8 6 (3 H , s) , 3 . 9 4 (3 H , s) , 5 . 6 3 (1 H , d d , J = 1 0 . 0 , 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 0 0 (1 H , d d , J = 1 7 . 3 , 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 2 6 (1 H , d d , J = 1 7 . 3 , 1 0 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 4 6 (1 H , s) , 8 . 0 4 (2 H , d , J = 8 . 2 \text{ Hz }) , 8 . 2 2 (2 H , d , J = 8 . 2

20

Hz) , 1 0 . 0 9 (1 H , s) .

M S (m / z) : 2 9 8 (M + H) $^+$.

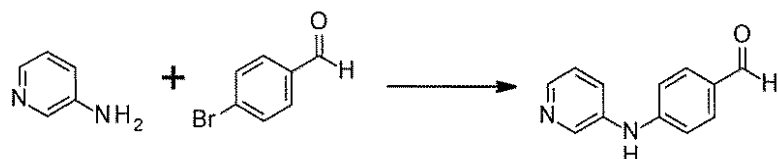
【 1 2 5 3】

参考例 D - 8 0

4 - [(ピリジン - 3 - イル) アミノ] ベンズアルデヒド

【 1 2 5 4】

【化 3 2 1】



30

【 1 2 5 5】

4 - ブロモベンズアルデヒド (1 5 0 m g)、ピリジン - 3 - アミン (9 1 . 6 m g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (3 7 . 1 m g)、4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (5 1 . 6 m g)、炭酸セシウム (3 7 0 m g)、1 , 4 - ジオキサン (1 . 6 2 m L) の混合物を窒素雰囲気下、1 0 0 にて一晩攪拌した。反応液を冷却した後、セライトろ過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) にて精製し、標題化合物 (1 4 6 m g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D_6) : 7 . 1 5 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) , 7 . 3 6 - 7 . 3 8 (1 H , m) , 7 . 6 5 - 7 . 6 7 (1 H , m) , 7 . 7 7 (2 H , d , J = 8 . 6 \text{ Hz }) , 8 . 2 2 - 8 . 2 5 (1 H , m) , 8 . 4 7 - 8 . 4 8 (1 H , m) , 9 . 1 3 (1 H , s) , 9 . 7 5 (1 H , s) .

M S (m / z) : 1 9 9 (M + H) $^+$.

【 1 2 5 6】

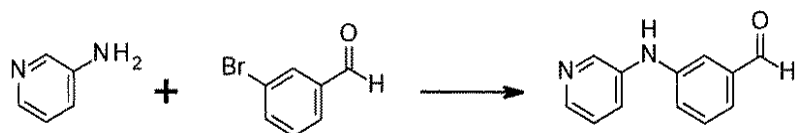
参考例 D - 8 1

3 - [(ピリジン - 3 - イル) アミノ] ベンズアルデヒド

【 1 2 5 7】

50

【化322】



【1258】

4 - プロモベンズアルデヒドの代わりに 3 - プロモベンズアルデヒドを用いて、参考例 D - 80 と同様の方法を実施することにより、標題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 6.04 (1H, s), 7.22 - 7.33 (2H, m), 7.44 - 7.48 (3H, m), 7.55 - 7.56 (1H, m), 8.25 (1H, dd, J = 4.6, 1.5 Hz), 8.44 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.96 (1H, s).

MS (m/z) : 199 (M + H)⁺.

【1259】

参考例 D - 82

4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) ベンズアルデヒド

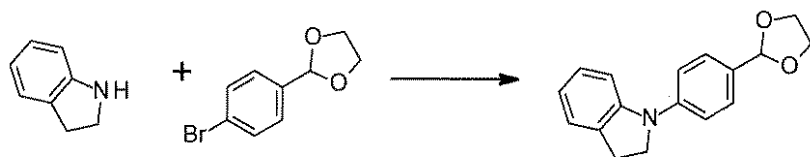
【1260】

工程 1 1 - [4 - (1, 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール

20

【1261】

【化323】



【1262】

30

インドリン (0.280 mL)、2 - (4 - プロモフェニル) - 1, 3 - ジオキソラン (CAS : 10602 - 01 - 4) (1.15 g) TEA (1.15 mL)、(±) - 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (54.9 mg)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (69.2 mg)、炭酸セシウム (2.46 g)、トルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、110 で 5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (342 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.13 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.02 - 4.06 (2H, m), 4.14 - 4.18 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.76 (1H, td, J = 7.4, 1.2 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.14 - 7.18 (2H, m), 7.22 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.6 Hz).

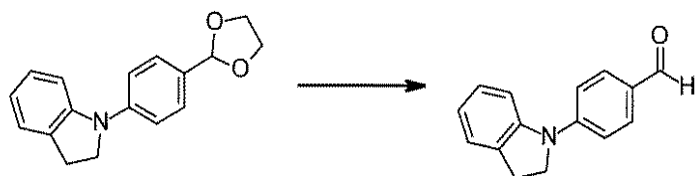
40

【1263】

工程 2 4 - (2, 3 - ジヒドロ - 1H - インドール - 1 - イル) ベンズアルデヒド

【1264】

【化 3 2 4】



【 1 2 6 5】

上記工程 1 で得られた化合物 (155 mg) の THF (2.3 mL) 溶液に、室温で 1 規定塩酸 (2.32 mL) を加えて同温度で 16 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン/酢酸エチル) に付し、標題化合物 (115 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 3.19 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.06 (2H, t, J = 8.3 Hz), 6.89 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.16 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.24 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84 (2H, d, J = 9.2 Hz), 9.84 (1H, s).

MS (m/z) : 224 (M + H)⁺.

【 1 2 6 6】

参考例 D - 83

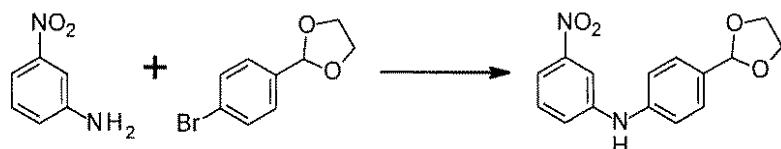
N - [3 - (4 - ホルミルアニリノ) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド

【 1 2 6 7】

工程 1 N - [4 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] - 3 - ニトロアニリン

【 1 2 6 8】

【化 3 2 5】



【 1 2 6 9】

3 - ニトロアニリン (CAS : 99 - 09 - 2) (4.13 g)、2 - (4 - プロモフェニル) - 1 , 3 - ジオキソラン (5.71 g)、ナトリウム tert - ブトキシド (CAS : 865 - 48 - 5) (4.31 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1.14 g)、トリ - tert - ブチルホスフィン (10% n - ヘキサン溶液) (CAS : 13716 - 12 - 6) (7.42 mL)、トルエン (50 mL) の混合物を室温で 1 時間、80 で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、水を加え、セライトろ過した。ろ液を分液し、水層から酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製した。溶媒を減圧下に留去し、残渣に n - ヘキサン / ジエチルエーテル = 1 / 1 の混合溶媒を加え、固体をろ取し、標題化合物 (4.08 g) を固体として得た。

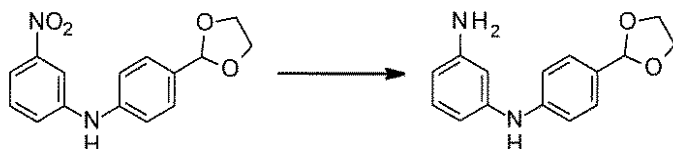
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 4.03 - 4.10 (2H, m), 4.11 - 4.18 (2H, m), 5.78 (1H, s), 6.02 (1H, br s), 7.12 - 7.15 (2H, m), 7.30 (1H, dd, J = 7.9, 2.4 Hz), 7.38 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.44 - 7.48 (2H, m), 7.70 - 7.73 (1H, m), 7.87 (1H, t, J = 2.4 Hz).

【 1 2 7 0 】

工程 2 N¹ - [4 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) フェニル] ベンゼン - 1 , 3 - ジアミン

【 1 2 7 1 】

【 化 3 2 6 】



10

【 1 2 7 2 】

上記工程 1 で得られた化合物 (1 . 5 0 g) 、 1 0 % パラジウム炭素 w e t (0 . 3 0 0 g) にエタノール (2 0 m L) を加え、水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌した。パラジウムをろ去し、ろ液を減圧下に濃縮し、標題化合物 (1 . 2 9 g) を固体として得た。これ以上の精製は行わず、次の反応に用いた。

¹H - NMR (C D C l ₃) : 3 . 6 2 (2 H , b r s) , 3 . 9 9 - 4 . 0 7 (2 H , m) , 4 . 1 0 - 4 . 1 9 (2 H , m) , 5 . 6 9 (1 H , b r s) , 5 . 7 4 (1 H , s) , 6 . 2 9 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 1 . 8 H z) , 6 . 4 4 (1 H , t , J = 1 . 8 H z) , 6 . 4 7 (1 H , d d , J = 7 . 9 , 1 . 8 H z) , 7 . 0 3 - 7 . 0 7 (3 H , m) , 7 . 3 4 - 7 . 3 8 (2 H , m) .

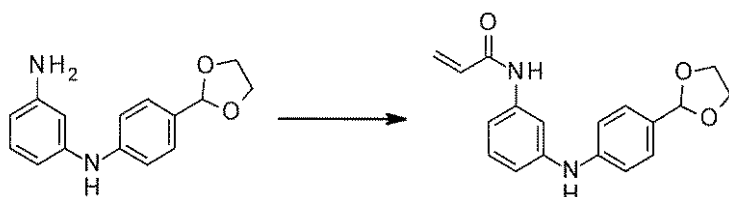
20

【 1 2 7 3 】

工程 3 N - { 3 - [4 - (1 , 3 - ジオキソラン - 2 - イル) アニリノ] フェニル } プロパ - 2 - エンアミド

【 1 2 7 4 】

【 化 3 2 7 】



30

【 1 2 7 5 】

上記工程 2 で得られた化合物 (5 9 0 m g) をジクロロメタン (1 5 m L) に溶かし、D I P E A (1 . 2 m L) 、アクリロイルクロリド (C A S : 8 1 4 - 6 8 - 6) (0 . 2 0 5 m L) を加え、室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタン、水を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (7 0 9 m g) を固体として得た。

40

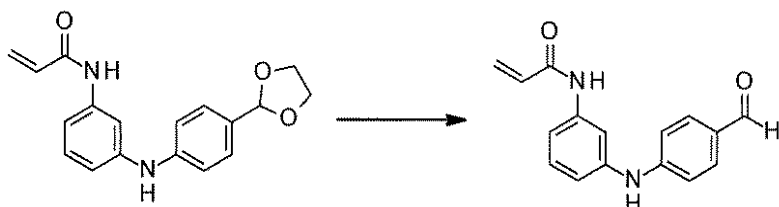
¹H - NMR (C D C l ₃) : 3 . 9 9 - 4 . 0 8 (2 H , m) , 4 . 1 0 - 4 . 1 9 (2 H , m) , 5 . 7 3 - 5 . 7 7 (2 H , m) , 5 . 8 3 (1 H , b r s) , 6 . 2 2 (1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 1 0 . 3 H z) , 6 . 4 2 (1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 1 . 2 H z) , 6 . 8 4 (1 H , d d , J = 8 . 5 , 1 . 8 H z) , 7 . 0 4 - 7 . 0 9 (3 H , m) , 7 . 2 0 (1 H , t , J = 8 . 5 H z) , 7 . 3 5 - 7 . 4 2 (4 H , m) .

【 1 2 7 6 】

工程 4 N - [3 - (4 - ホルミルアニリノ) フェニル] プロパ - 2 - エンアミド

【 1 2 7 7 】

【化328】



【1278】

10

上記工程3で得られた化合物を用いて、参考例D-82の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 5.77 (1H, dd, $J = 10.3, 1.5$ Hz), 6.26 (1H, dd, $J = 17.0, 1.5$ Hz), 6.44 (1H, dd, $J = 17.0, 10.3$ Hz), 6.91 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.24 - 7.31 (2H, m), 7.72 - 7.76 (3H, m), 9.05 (1H, s), 9.73 (1H, s), 10.17 (1H, s).

【1279】

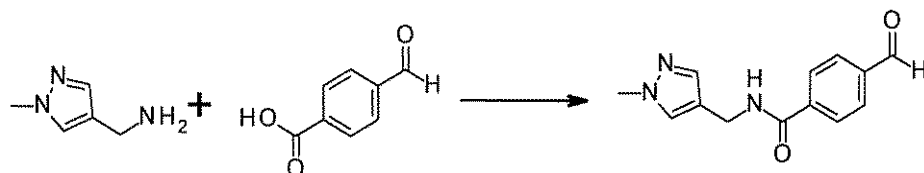
参考例D-84

4-ホルミル-N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]ベンズアミド

20

【1280】

【化329】



【1281】

30

4-ホルミル安息香酸 (CAS: 619-66-9) (150 mg)、(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミン (122 mg)、HOBT (162 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩 (WSCD) (230 mg)、DMF (8.0 mL)の混合物を室温で15時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し、標題化合物(200 mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 3.83 (3H, s), 4.48 (2H, d, $J = 6.1$ Hz), 6.12 (1H, br s), 7.38 - 7.47 (2H, m), 7.69 - 7.82 (1H, m), 7.88 - 7.93 (3H, m), 10.03 (1H, s).

40

MS (m/z) : 244 (M+H) $^+$.

【1282】

参考例D-85

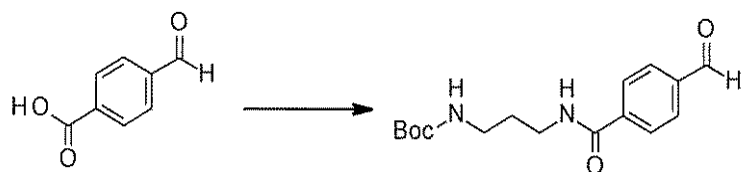
N-{3-[(エテンスルホニル)アミノ]プロピル}-4-ホルミルベンズアミド

【1283】

工程1 tert-ブチル [3-(4-ホルミルベンズアミド)プロピル]カルバメート

【1284】

【化 3 3 0】



(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタンアミンの代わりに、tert-ブチル N-(3-アミノプロピル)カルバメート(CAS:75178-96-0)を用いて、参考例 D-84 と同様な反応を行うことで、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (9H, s), 1.71 - 1.77 (2H, m), 3.25 - 3.29 (2H, m), 3.51 - 3.55 (2H, m), 5.01 (1H, br s), 7.75 (1H, br s), 7.96 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.04 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 10.09 (1H, s).

MS (m/z): 207 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

【1285】

工程 2 N-{3-[(エテンシルホニル)アミノ]プロピル}-4-ホルミルベンズアミド

【1286】

【化 3 3 1】



【1287】

上記工程 1 で得られた化合物 (449 mg) をジクロロメタン (3 mL) に溶かし、塩化水素 (4 mol/L、1,4-ジオキサン溶液、3 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌し、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジクロロメタン (11 mL), DIPEA (1.92 mL)、2-クロロエタンスルホニルクロリド (CAS:1622-32-8) (0.174 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、標題化合物 (110 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.85 (2H, quint, $J = 6.1\text{ Hz}$), 3.12 (2H, q, $J = 6.1\text{ Hz}$), 3.62 (2H, q, $J = 6.1\text{ Hz}$), 5.57 (1H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 5.94 (1H, d, $J = 9.7\text{ Hz}$), 6.22 (1H, d, $J = 17.0\text{ Hz}$), 6.55 (1H, dd, $J = 17.0, 9.7\text{ Hz}$), 7.16 (1H, t, $J = 6.1\text{ Hz}$), 7.91 - 7.96 (4H, m), 10.06 (1H, s).

MS (m/z): 297 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【1288】

参考例 D-86

4-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ベンズアルデヒド

【1289】

工程 1 メチル 4-[(2-オキソピロリジン-1-イル)メチル]ベンゾエート

【1290】

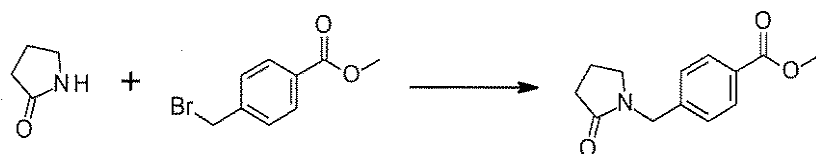
10

20

30

40

【化332】



【1291】

水素化ナトリウム（純度55%、238mg）、DMF（15mL）の懸濁液に、氷冷下、2-ピロリジノン（CAS：616-45-5）（557mg）を加え、30分後、メチル4-（プロモメチル）ベンゾエート（CAS：2417-72-3）（1.00g）のDMF（15mL）溶液を同温度で滴下した。室温で16時間攪拌したあと、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン/酢酸エチル）に付し、標題化合物（576mg）を固体として得た。

10

¹H-NMR（CDCl₃）：1.99-2.06（2H, m）, 2.47（2H, t, J = 7.9 Hz）, 3.27（2H, t, J = 7.3 Hz）, 3.92（3H, s）, 4.51（2H, s）, 7.31（2H, d, J = 8.5 Hz）, 8.01（2H, d, J = 8.5 Hz）。

MS（m/z）：234（M+H）⁺。

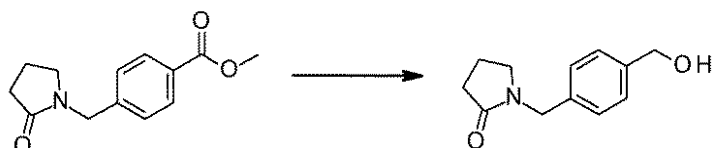
20

【1292】

工程2-1-〔4-（ヒドロキシメチル）フェニル〕メチルピロリジン-2-オン

【1293】

【化333】



30

【1294】

上記工程1で得られた化合物（576mg）のTHF（20mL）溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム（CAS：16949-15-8）（108mg）を少量ずつ加えたのちメタノール（0.2mL）を同温度で加えた。室温で18時間攪拌後、50℃で4時間攪拌した。氷冷下、再度反応液に水素化ホウ素リチウム（108mg）を少量ずつ加え、60℃で9時間攪拌した。氷冷下、反応液に1規定塩酸を少量ずつ加えて弱酸性としたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム/メタノール）に付し、標題化合物（338mg）を固体として得た。

40

¹H-NMR（CDCl₃）：1.95-2.03（2H, m）, 2.44（2H, t, J = 7.9 Hz）, 3.25（2H, t, J = 7.3 Hz）, 4.44（2H, s）, 4.69（2H, s）, 7.23（2H, d, J = 7.9 Hz）, 7.34（2H, d, J = 7.9 Hz）。

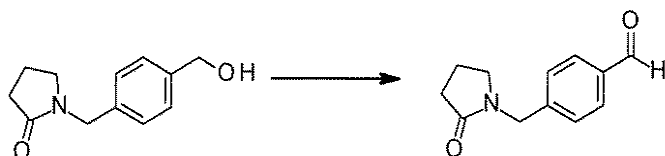
MS（m/z）：206（M+H）⁺。

【1295】

工程3-4-〔（2-オキソピロリジン-1-イル）メチル〕ベンズアルデヒド

【1296】

【化334】



【1297】

上記工程2で得られた化合物(336mg)のジクロロメタン(15mL)溶液に、氷冷下、Desse-Martin ペルヨージナン(CAS:87413-09-0)(764mg)を加えた。室温で1.5時間攪拌後、反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し、標題化合物(343mg)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 2.01 - 2.08 (2H, m), 2.48 (2H, t, $J = 8.6\text{ Hz}$), 3.30 (2H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 4.54 (2H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.86 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 10.01 (1H, s).

MS (m/z): 204 ($M+H$)⁺.

【1298】

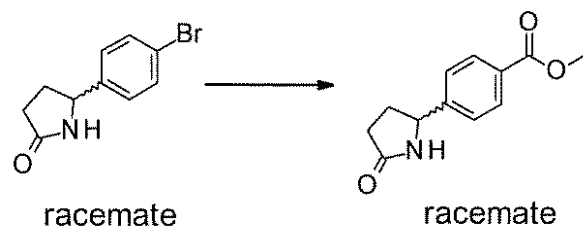
参考例D-87

4-(5-オキソピロリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(ラセミ体)

工程1 メチル 4-(5-オキソピロリジン-2-イル)ベンゾエート(ラセミ体)

【1299】

【化335】



【1300】

5-(4-ブromoフェニル)ピロリジン-2-オン(CAS:207989-90-0)(1.00g)、TEA(1.15mL)、メタノール(15mL)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物(170mg)、DMF(30mL)の混合物を一酸化炭素雰囲気下、90で2時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)に付し、標題化合物(342mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.91 - 2.02 (1H, m), 2.41 - 2.50 (2H, m), 2.56 - 2.67 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.82 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 5.96 - 6.18 (1H, m), 7.38 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.05 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$).

MS (m/z): 220 ($M+H$)⁺.

【1301】

工程2 5-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]ピロリジン-2-オン(ラセミ体)

【1302】

10

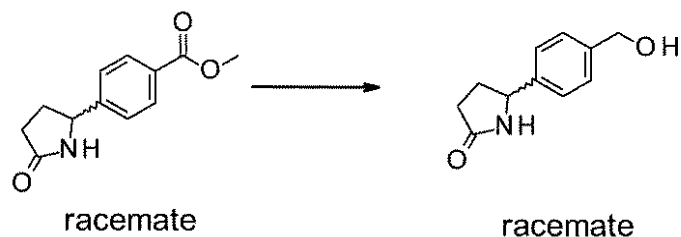
20

30

40

50

【化336】



【1303】

10

上記工程1で得られた化合物を用い、参考例D-86の工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.67 - 1.77 (1H, m), 2.22 (2H, t, $J = 8.0\text{ Hz}$), 2.39 - 2.47 (1H, m), 4.47 (2H, d, $J = 5.5\text{ Hz}$), 4.64 (1H, t, $J = 7.1\text{ Hz}$), 5.15 (1H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.29 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.07 (1H, br s).

MS (m/z) : 192 (M+H) $^+$.

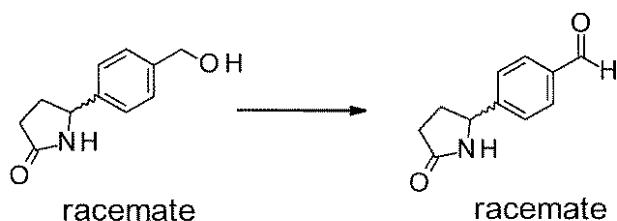
【1304】

工程3 4-(5-オキソピロリジン-2-イル)ベンズアルデヒド(ラセミ体)

20

【1305】

【化337】



【1306】

30

上記工程2で得られた化合物(110mg)をクロロホルム(5mL)に溶かし、二酸化マンガン(498mg)を加え、室温で1.5時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて、不溶物をろ去し、分液した。水層から酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせて、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール)で精製し、標題化合物(56mg)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.93 - 2.03 (1H, m), 2.44 - 2.52 (2H, m), 2.60 - 2.71 (1H, m), 4.85 (1H, t, $J = 7.4\text{ Hz}$), 6.04 (1H, br s), 7.48 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.91 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 10.02 (1H, s).

40

MS (m/z) : 190 (M+H) $^+$.

【1307】

参考例D-88

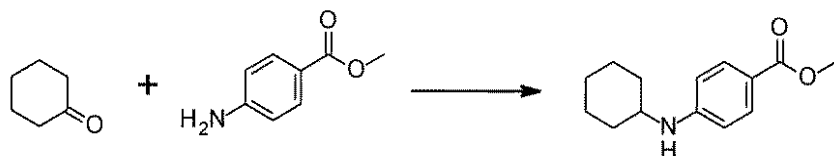
4-(シクロヘキシルアミノ)ベンズアルデヒド

【1308】

工程1 メチル 4-(シクロヘキシルアミノ)ベンゾエート

【1309】

【化 3 3 8】



メチル 4 - アミノベンゾエート (CAS : 619 - 45 - 4) (1.13 g)、硫酸マグネシウム (1.81 g)、シクロヘキサノン (3.01 g)、酢酸 (7.58 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (14.3 g)、メタノール (30 mL)、ジクロロメタン (10 mL) の混合物を、室温で 36 時間、60 で 9 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (1.16 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.12 - 1.28 (3H, m), 1.32 - 1.44 (2H, m), 1.61 - 1.70 (1H, m), 1.77 (2H, dt, J = 13.5, 3.7 Hz), 2.05 (2H, dd, J = 12.9, 3.1 Hz), 3.31 (1H, br s), 3.84 (3H, s), 4.03 (1H, br s), 6.50 - 6.54 (2H, m), 7.81 - 7.85 (2H, m).

MS (m/z) : 234 (M + H)⁺.

【1310】

工程 2 [4 - (シクロヘキシルアミノ)フェニル]メタノール

【1311】

【化 3 3 9】



【1312】

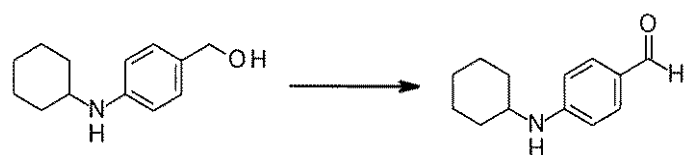
上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 D - 86 の工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

【1313】

工程 3 4 - (シクロヘキシルアミノ)ベンズアルデヒド

【1314】

【化 3 4 0】



【1315】

上記工程 2 で得られた化合物を用いて、参考例 D - 87 の工程 3 と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.15 - 1.29 (3H, m), 1.34 - 1.45 (2H, m), 1.68 (1H, dt, J = 12.9, 3.7 Hz), 1.79 (2H, dt, J = 13.5, 3.7 Hz), 2.03 - 2.10 (2H, m), 3.32 - 3.

4.1 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.58 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.70 (1H, s).

MS (m/z): 204 (M + H)⁺.

【1316】

参考例 D - 89

tert - ブチル ベンジル (4 - ホルミルフェニル) カルバメート

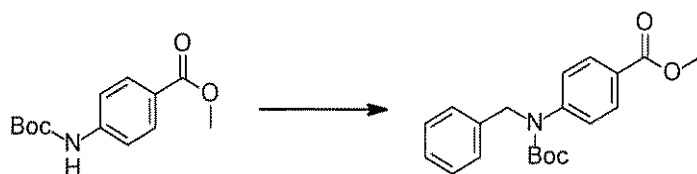
【1317】

工程 1 メチル 4 - [ベンジル (tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ベンゾエート

【1318】

【化341】

10



【1319】

水素化ナトリウム (純度 55%、131 mg)、THF (10 mL) の懸濁液に、氷冷下、文献 (J. Med. Chem. 2016. 59 (18)、8233 - 8262) 記載の方法に準じて合成した メチル 4 - [(tert - ブトキシカルボニル) アミノ] ベンゾエート (503 mg) の THF (5 mL) 溶液を加え、室温で 30 分攪拌後、ベンジルプロミド (CAS: 100 - 39 - 0) (0.310 mL) を氷冷下で滴下した。室温で 15 時間攪拌したあと、反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) に付し、標題化合物 (408 mg) を固体として得た。

20

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.42 (9H, s), 3.89 (3H, s), 4.88 (2H, s), 7.19 - 7.32 (7H, m), 7.94 (2H, d, J = 8.6 Hz).

30

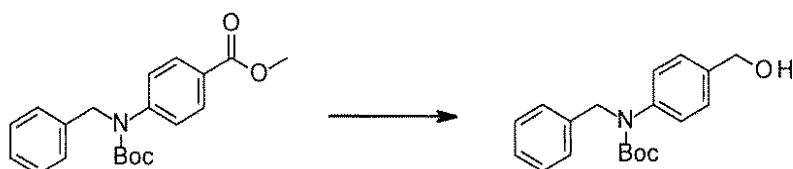
MS (m/z): 242 (M - Boc + H)⁺.

【1320】

工程 2 tert - ブチル ベンジル [4 - (ヒドロキシメチル) フェニル] カルバメート

【1321】

【化342】



40

【1322】

上記工程 1 で得られた化合物 (405 mg) の THF (10 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ホウ素リチウム (CAS: 16949 - 15 - 8) (78.9 mg) を少量ずつ加えた。室温で 1 時間攪拌後、50 で 4 時間攪拌した。氷冷下、反応液に 1 規定塩酸を少量ずつ加えて弱酸性としたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、標題化合物の粗生成物 (369 mg) を油状物として得た。

MS (m/z): 258 (M + H - tBu)⁺.

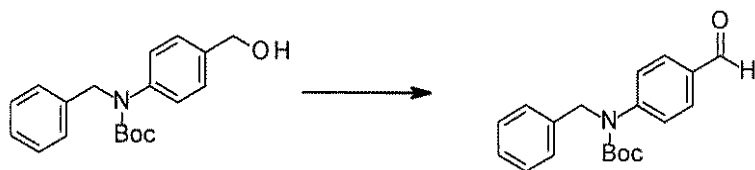
【1323】

50

工程 3 tert - ブチル ベンジル (4 - ホルミルフェニル) カルバメート

【 1 3 2 4 】

【 化 3 4 3 】



【 1 3 2 5 】

上記工程 2 で得られた化合物を用い、参考例 D - 8 7 の工程 3 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.43 (9 H , s) , 4.92 (2 H , s) , 7.22 (2 H , d , $J = 6.7 \text{ Hz}$) , 7.27 - 7.35 (3 H , m) , 7.39 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 7.79 (2 H , d , $J = 8.6 \text{ Hz}$) , 9.93 (1 H , s)

MS (m/z) : 212 ($\text{M} - \text{Boc} + \text{H}$) $^+$.

【 1 3 2 6 】

参考例 D - 9 0

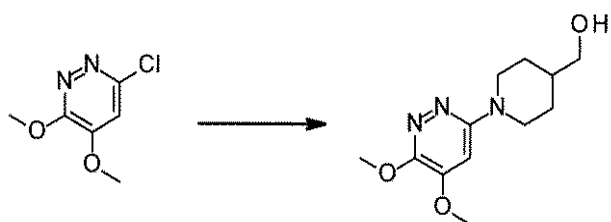
1 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボアルデヒド

【 1 3 2 7 】

工程 1 [1 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - イル] メタノール

【 1 3 2 8 】

【 化 3 4 4 】



【 1 3 2 9 】

6 - クロロ - 3 , 4 - ジメトキシピリダジン (3 6 4 m g) 、 4 - ピペリジンメタノール (CAS : 5 8 6 - 9 5 - 8 、 2 0 0 m g) 、 (+ / -) - 2 , 2 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1 ' - ビナフチル (2 1 6 m g) 、 ナトリウム tert - ブトキシド (2 0 0 m g) 、 トルエン (4 m L) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (1 5 9 m g) の混合物を窒素雰囲気下、100 にて4時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) にて精製し、標題化合物 (2 0 8 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.35 - 1.38 (2 H , m) , 1.75 - 1.78 (1 H , m) , 1.83 - 1.86 (2 H , m) , 2.89 - 2.93 (2 H , m) , 3.54 - 3.55 (2 H , m) , 3.90 (3 H , s) , 4.08 (3 H , s) , 4.18 - 4.19 (1 H , m) , 4.20 - 4.23 (1 H , m) , 5.30 (1 H , s) , 6.35 (1 H , s) .

MS (m/z) : 254 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 1 3 3 0 】

工程 2 1 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) ピペリジン - 4 - カルボアル

10

20

30

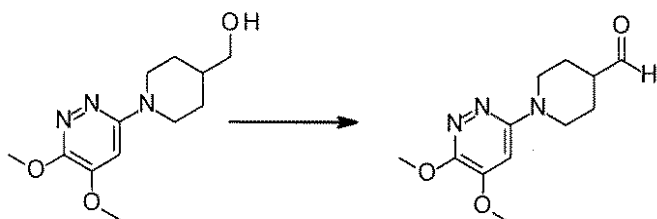
40

50

デヒド

【 1 3 3 1 】

【 化 3 4 5 】



10

【 1 3 3 2 】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 D - 8 6 の工程 3 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.70 - 1.79 (2 H , m) , 2.02 - 2.04 (2 H , m) , 2.50 - 2.53 (1 H , m) , 3.08 - 3.15 (2 H , m) , 3.90 (3 H , s) , 4.06 - 4.07 (5 H , m) , 6.35 (1 H , s) , 9.70 (1 H , s) .

MS (m/z) : 252 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ .

【 1 3 3 3 】

20

参考例 D - 9 1

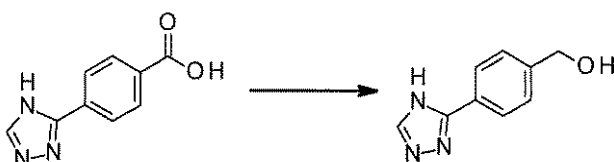
4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド

【 1 3 3 4 】

工程 1 [4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) フェニル] メタノール

【 1 3 3 5 】

【 化 3 4 6 】



30

4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) 安息香酸 (CAS : 876715 - 40 - 1) を用いて、参考例 D - 8 6 の工程 2 と同様な方法で、標題化合物を得た。得られた化合物は精製せず、そのまま次の反応に使用した。

MS (m/z) : 176 ($\text{M} + \text{H}$)⁺ .

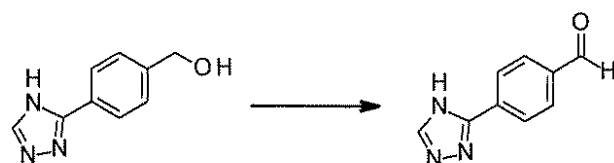
【 1 3 3 6 】

工程 2 4 - (1 H - 1 , 2 , 4 - トリアゾール - 5 - イル) ベンズアルデヒド

【 1 3 3 7 】

【 化 3 4 7 】

40



【 1 3 3 8 】

上記工程 1 で得られた化合物 (155 mg)、クロロクロム酸ピリジニウム (381 mg)、 DMSO (3 mL)、ジクロロメタン (8 mL) の混合物を室温で一晩攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、

50

無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、標題化合物（118 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 8.03 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.25 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.71 (1H, br s), 10.06 (1H, s), 14.37 (1H, br s).

MS (m/z): 174 ($M+H$)⁺.

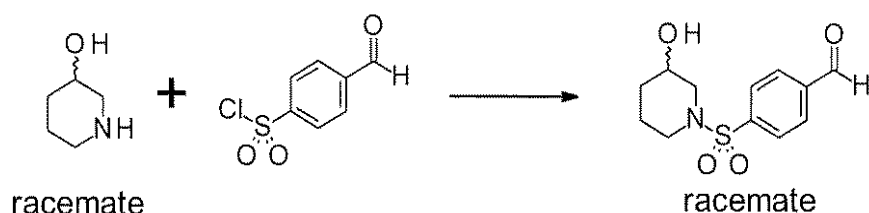
【1339】

参考例 D - 92

4 - (3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - スルホニル) ベンズアルデヒド (ラセミ体)

【1340】

【化348】



【1341】

3 - ヒドロキシピペリジン (51.4 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液に 4 - ホルミルベンゼン - 1 - スルホニルクロリド (80 mg) のジクロロメタン (1 mL) 溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (102 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.40 - 1.44 (1H, m), 1.63 - 1.67 (1H, m), 1.76 - 1.95 (3H, m), 2.73 - 2.87 (2H, m), 3.18 - 3.23 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.87 - 3.89 (1H, m), 7.94 (2H, m), 8.05 - 8.07 (2H, m), 10.12 (1H, s)

MS (m/z): 270 ($M+H$)⁺.

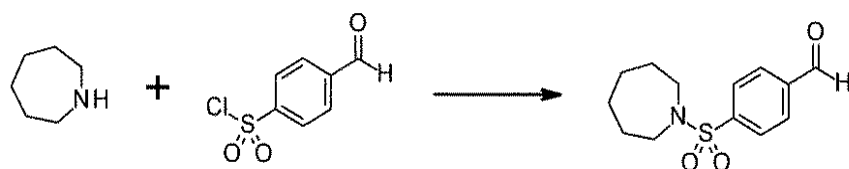
【1342】

参考例 D - 93

4 - (アゼパン - 1 - スルホニル) ベンズアルデヒド

【1343】

【化349】



【1344】

3 - ヒドロキシピペリジンの代わりにアゼパンを用いて参考例 D - 92 と同様な方法を行うことで、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.58 - 1.61 (4H, m), 1.72 - 1.75 (4H, m), 3.30 - 3.31 (4H, m), 7.96 - 8.02 (4H, m), 10.10 (1H, s).

MS (m/z): 268 ($M+H$)⁺.

10

20

30

40

50

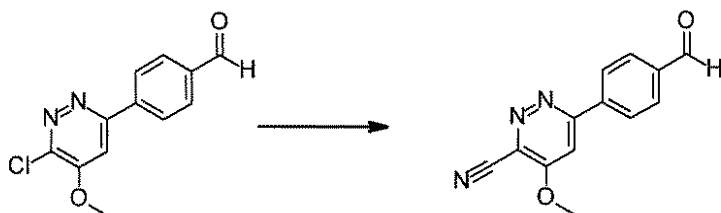
【 1 3 4 5 】

参考例 D - 9 4

6 - (4 - ホルミルフェニル) - 4 - メトキシピリダジン - 3 - カルボニトリル

【 1 3 4 6 】

【 化 3 5 0 】



10

【 1 3 4 7 】

参考例 D - 2 8 で得られた化合物 (0 . 2 0 0 g)、シアン化亜鉛 (0 . 0 9 6 5 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0 . 0 9 3 0 g)、N, N - ジメチルアセトアミド (3 . 0 0 m L) の混合物を窒素雰囲気下、100 で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル) に付した。減圧濃縮して得られた固体をジクロロメタンでスラリー洗浄、乾燥することで標題化合物 (0 . 0 8 2 6 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 4 . 2 0 (3 H , s) , 8 . 1 4 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 2 1 (1 H , s) , 8 . 5 1 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 1 0 . 1 5 (1 H , s) .

MS (m / z) : 2 4 0 (M + H) $^+$.

【 1 3 4 8 】

参考例 D - 9 5

{ 4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } メタノール

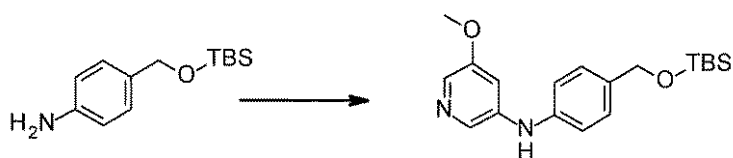
【 1 3 4 9 】

工程 1 N - [4 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) フェニル] - 5 - メトキシピリジン - 3 - アミン

30

【 1 3 5 0 】

【 化 3 5 1 】



40

【 1 3 5 1 】

文献 (Tetrahedron 2015、71 (49)、9240 - 9244) 記載の方法に従って製造した 4 - ({ [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } メチル) アニン (0 . 4 0 4 g)、3 - プロモ - 5 - メトキシピリジン (CAS : 50720 - 12 - 2) (0 . 3 2 0 g)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 1 5 6 g)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (CAS : 161265 - 03 - 8) (0 . 1 9 7 g)、炭酸セシウム (1 . 6 7 g) に 1, 4 - ジオキサン (2 . 4 3 m L) を加え、窒素雰囲気下 70 で 2 時間攪拌した。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マトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル) で精製することで、標題化合物 (0 . 2 5 2 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 0 . 1 1 (6 H , s) , 0 . 9 4 (9 H , s) , 3 . 8

50

1 (3 H, s), 4.70 (2 H, s), 5.91 (1 H, br s), 6.92 (1 H, t, J = 2.4 Hz), 7.08 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.97 (1 H, d, J = 2.4 Hz).

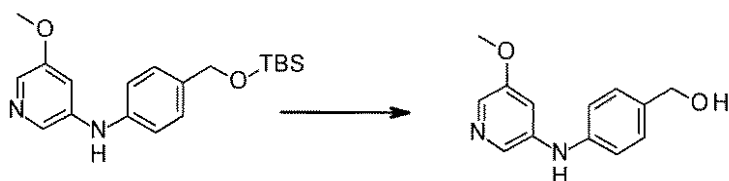
MS (m/z): 345 (M + H)⁺.

【1352】

工程2 {4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル} メタノール

【1353】

【化352】



10

【1354】

上記工程1で得られた化合物(0.252 g)のTHF(7.31 mL)溶液に、1規定テトラブチルアンモニウムフルオリドTHF溶液(1.46 mL)を加え、室温にて終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に食塩水を加え、ジクロロメタンで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.117 g)を固体として得た。

20

¹H-NMR(CD₃OD) : 3.80 (3 H, s), 4.54 (2 H, s), 7.03 (1 H, t, J = 2.4 Hz), 7.12 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2 H, d, J = 8.5 Hz), 7.66 (1 H, d, J = 2.4 Hz), 7.86 (1 H, br s).

MS (m/z): 231 (M + H)⁺.

【1355】

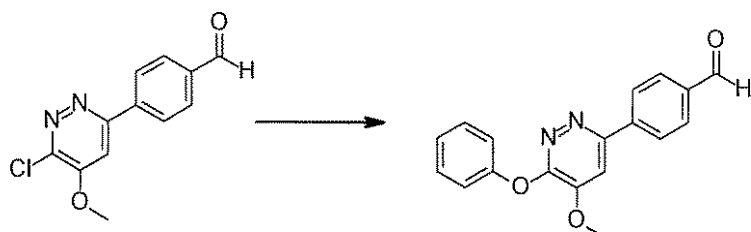
参考例D-96

4 - (5 - メトキシ - 6 - フェノキシピリダジン - 3 - イル) ベンズアルデヒド

30

【1356】

【化353】



40

【1357】

参考例D-28で得られた化合物(100 mg)、フェノール(37.8 mg)、DMF(2.68 mL)、炭酸カリウム(111 mg)の混合物を100にて15時間撹拌した。反応液を室温に戻した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、標題化合物(63.9 mg)を固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃) : 4.12 (3 H, s), 7.27 - 7.28 (2 H, m), 7.33 (1 H, s), 7.41 - 7.44 (2 H, m), 8.00 - 8.01 (2 H, m), 8.04 - 8.05 (1 H, m), 8.18 - 8.20 (2 H, m), 10.

50

09 (1H, s).

MS (m/z): 307 (M+H)⁺.

【1358】

参考例 E - 1

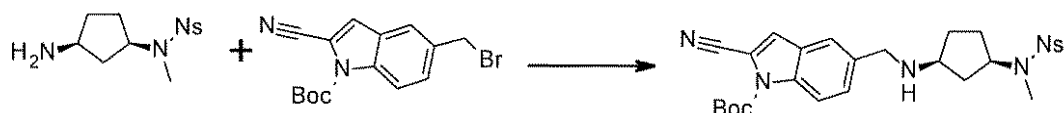
5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - (メチルアミノ) シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1359】

工程1 tert - ブチル 2 - シアノ - 5 - [({ (1 S , 3 R) - 3 - [メチル (2 - ニトロベンゼン - 1 - スルホニル) アミノ] シクロペンチル } アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 1 - カルボキシレート

【1360】

【化354】



【1361】

参考例 A - 3 の工程 4 で得られた化合物 (1 . 1 1 g) 、 文献 (cancer cell 2015、27、589 - 602) 記載の方法で製造した tert - ブチル 5 - (ブロモメチル) - 2 - シアノ - インドール - 1 - カルボキシレート (1 . 2 4 g) 、 炭酸カリウム (1 . 0 2 g) に DMF (1 2 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌し、一晩放置した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル、ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標題化合物 (9 1 6 mg) を固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1 . 3 7 - 1 . 6 0 (3 H , m) , 1 . 7 0 - 1 . 8 8 (2 H , m) , 1 . 7 3 (9 H , s) , 2 . 0 4 - 2 . 1 2 (1 H , m) , 2 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 0 8 - 3 . 1 4 (1 H , m) , 3 . 8 2 (2 H , s) , 4 . 3 0 - 4 . 3 9 (1 H , m) , 7 . 3 0 (1 H , s) , 7 . 4 4 (1 H , d , J = 9 . 1 Hz) , 7 . 5 5 (1 H , s) , 7 . 5 9 - 7 . 6 3 (1 H , m) , 7 . 6 6 - 7 . 7 3 (2 H , m) , 7 . 9 8 - 8 . 0 2 (1 H , m) , 8 . 1 5 (1 H , d , J = 9 . 1 Hz) .

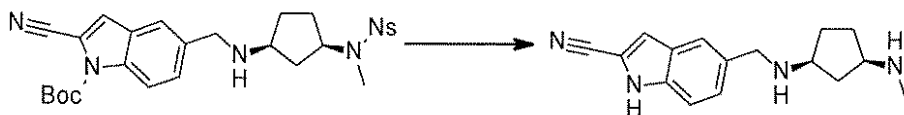
MS (m/z): 554 (M+H)⁺.

【1362】

工程2 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - (メチルアミノ) シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1363】

【化355】



【1364】

上記工程 1 で得られた化合物 (9 1 6 mg) を THF (1 0 mL) 、メタノール (1 0 mL) の混合溶媒に溶かし、4 - イソプロピルベンゼンチオール (0 . 5 0 4 mL) 、炭酸セシウム (1 . 0 8 g) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、一晩静置した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、水層から酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n - ヘキサン / 酢酸エチル、次いでジクロロメタン / メタノール) を用いて精製し、標題化合物 (0 . 2 8 1 g) を得た。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.38 - 1.44 (1H, m), 1.59 - 1.71 (2H, m), 1.86 - 1.93 (2H, m), 2.15 - 2.22 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.07 - 3.14 (1H, m), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.78 - 3.86 (2H, m), 7.05 (1H, s), 7.17 (2H, s), 7.51 (1H, s).

【1365】

参考例 E - 2

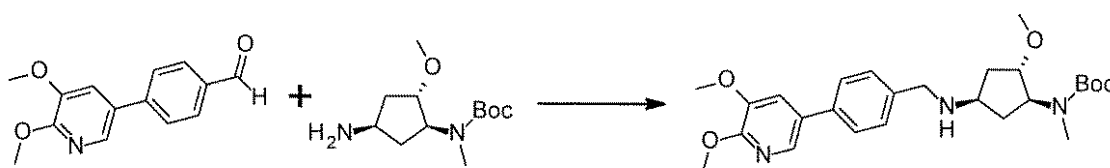
(1R, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - メチルシクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1366】

工程1 tert - ブチル [(1S, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - メトキシシクロペンチル] メチルカルバメート

【1367】

【化356】



【1368】

参考例 A - 17 の工程 3 で得られた化合物 (0.460 g)、参考例 D - 56 で得られた化合物 (0.525 g) のジクロロメタン (16 mL) 懸濁液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.35 g)、酢酸 (0.320 mL) の順に加えて、室温にて 17 時間攪拌した。反応混合物に水 (25 mL) を加えて、ジクロロメタン / メタノール (9 / 1) の混合溶媒で 2 回抽出 (80 mL、50 mL) し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ジクロロメタン / メタノール) にて精製し、標題化合物 (0.733 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.47 (9H, s), 1.53 - 1.65 (1H, m), 1.83 - 1.99 (2H, m), 2.17 - 2.27 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.25 - 3.36 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.85 (2H, s), 3.87 - 3.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.20 - 4.29 (1H, m), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.38 - 7.43 (2H, m), 7.48 - 7.53 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 1.8 Hz).

MS (m/z) : 472 (M + H)⁺.

【1369】

工程2 (1R, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - メチルシクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1370】

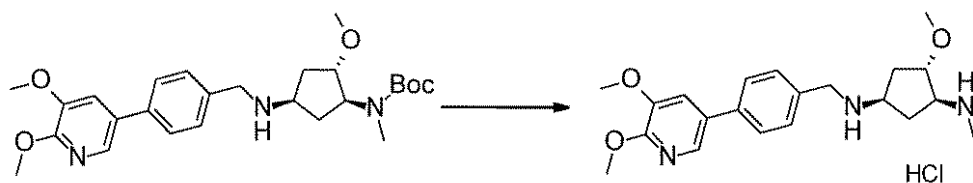
10

20

30

40

【化357】



【1371】

上記工程1で得られた化合物を用いて、参考例A-1の工程11と同様な方法で、標題化合物を得た。

MS (m/z) : 372 (M+H)⁺.

【1372】

参考例E-3

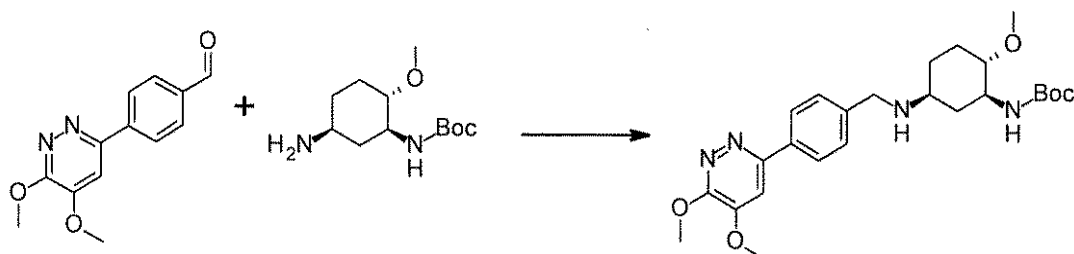
(1S, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン

【1373】

工程1 tert - ブチル [(1S, 2S, 5S) - 5 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - メトキシシクロヘキシル] カルバメート

【1374】

【化358】



【1375】

参考例A-10の工程6で得られた化合物(0.143g)、参考例D-26で得られた化合物(0.175g)、クロロホルム(15mL)の混合物に、室温でオルトチタン酸テトライソプロピル(0.520mL)を加えて1.5時間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.692g)を加えて16時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.00mL)およびロッシェル塩水溶液(5.00mL)を加えて、2時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をアミノシリカゲルカラムをチャージカラムとしたシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/メタノール)に付し、標題化合物(0.179g)を固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.22 - 1.66 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.92 - 2.24 (3H, m), 2.81 - 2.90 (1H, m), 3.13 - 3.22 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.62 - 3.70 (1H, m), 3.75 - 3.80 (1H, m), 3.88 - 3.94 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.23 (3H, s), 5.96 - 6.22 (1H, m), 7.13 (1H, s), 7.43 - 7.48 (2H, m), 7.92 - 7.97 (2H, m).

MS (m/z) : 473 (M+H)⁺.

【1376】

工程2 (1S, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシシクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン

10

20

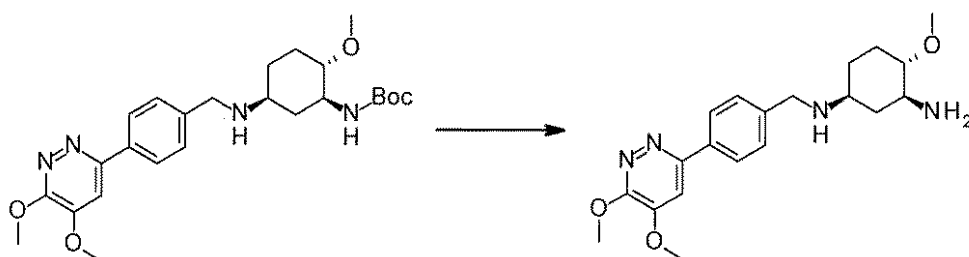
30

40

50

【 1 3 7 7 】

【 化 3 5 9 】



10

【 1 3 7 8 】

上記工程 1 を用いて、A - 3 の工程 4 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.02 - 1.70 (6 H, m), 1.98 - 2.06 (1 H, m), 2.10 - 2.19 (2 H, m), 2.58 - 2.70 (2 H, m), 2.75 - 2.85 (1 H, m), 3.40 (3 H, s), 3.88 (2 H, s), 4.02 (3 H, s), 4.23 (3 H, s), 7.13 (1 H, s), 7.41 - 7.47 (2 H, m), 7.92 - 7.98 (2 H, m).

MS (m/z) : 373 (M + H)⁺.

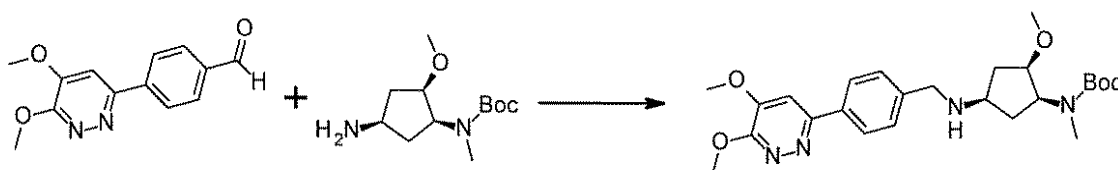
【 1 3 7 9 】

参考例 E - 4

tert - ブチル [(1S, 2R, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - メトキシシクロペンチル] メチルカルバメート

【 1 3 8 0 】

【 化 3 6 0 】



30

【 1 3 8 1 】

参考例 A - 16 の工程 8 で得られた化合物と参考例 D - 26 で得られた化合物を用い、参考例 E - 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.47 (9 H, s), 1.58 - 1.62 (1 H, m), 1.79 - 1.88 (1 H, m), 2.08 - 2.18 (2 H, m), 2.93 (3 H, s), 3.10 - 3.17 (1 H, m), 3.28 (3 H, s), 3.73 - 3.79 (1 H, m), 3.82 - 3.90 (2 H, m), 4.01 - 4.02 (1 H, m), 4.02 (3 H, s), 4.23 (3 H, s), 7.13 (1 H, s), 7.46 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (2 H, d, J = 8.0 Hz).

40

【 1 3 8 2 】

実施例 1

5 - ({ [(1 R, 3 R) - 3 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

【 1 3 8 3 】

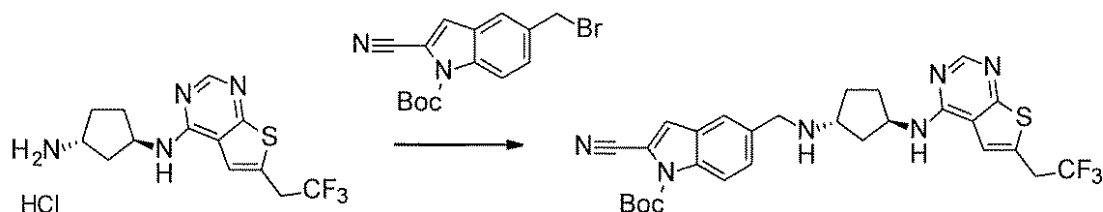
工程 1 tert - ブチル 2 - シアノ - 5 - ({ [(1 R, 3 R) - 3 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ }

50

シクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-1-カルボキシレート

【1384】

【化361】



10

【1385】

参考例 C-3 の工程 2 で得られた化合物 (160 mg)、文献 (cancer cell 2015、27、589-602.) 記載の方法で製造した tert-ブチル 5-(プロモメチル)-2-シアノ-インドール-1-カルボキシレート (117 mg) を DMF (2 mL) に溶かし、炭酸カリウム (121 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和食塩水を加えて分液し、有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (133 mg) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.52 - 1.66 (2 H, m), 1.71 (9 H, s), 1.88 - 1.95 (1 H, m), 2.11 - 2.18 (2 H, m), 2.34 - 2.43 (1 H, m), 3.38 - 3.45 (1 H, m), 3.62 (2 H, q, J = 10.3 Hz), 3.91 (2 H, s), 4.70 - 4.78 (1 H, m), 5.39 (1 H, d, J = 6.7 Hz), 7.11 (1 H, s), 7.28 (1 H, s), 7.50 (1 H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.62 (1 H, s), 8.17 (1 H, d, J = 8.8 Hz), 8.45 (1 H, s).

MS (m/z) : 571 (M+H)⁺.

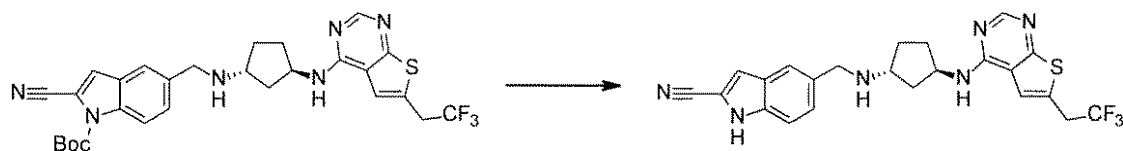
【1386】

工程 2 5-({[(1R, 3R)-3-{ [6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ [2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ}メチル)-1H-インドール-2-カルボニトリル

30

【1387】

【化362】



40

【1388】

上記工程 1 で得られた化合物 (133 mg) をアセトニトリル (5 mL) に溶かし、塩化スズ (IV) (約 1.0 mol/L、ジクロロメタン溶液) (2.3 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、不溶物をセライトでろ去し、ろ液を分液した。水層から酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) で精製し、標題化合物 (76 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD₃OD) : 1.53 - 1.62 (1 H, m), 1.63 - 1.73 (1 H, m), 1.97 - 2.09 (2 H, m), 2.16 - 2.23 (1 H, m), 2

50

. 25 - 2.33 (1H, m), 3.39 - 3.46 (1H, m), 3.83 (2H, q, J = 10.7 Hz), 3.91 (2H, s), 4.68 - 4.75 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz), 7.43 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.50 (1H, s), 7.64 (1H, s), 8.31 (1H, s).

MS (m/z): 471 (M+H)⁺.

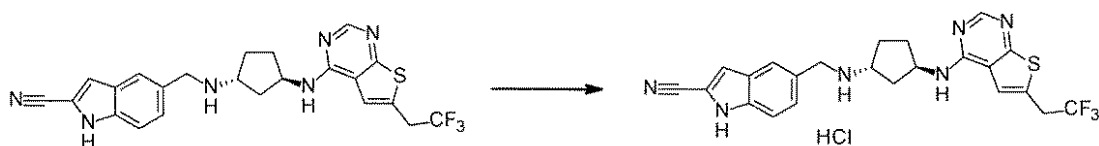
【1389】

工程3 5 - ({ [(1 R , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

10

【1390】

【化363】



【1391】

上記工程2で得られた化合物 (76 mg) をエタノール (3 mL) に溶かし、1規定塩酸 (0.178 mL) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取り、標題化合物 (62 mg) を固体として得た。

20

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.65 - 1.74 (1H, m), 1.77 - 1.87 (1H, m), 2.06 - 2.13 (1H, m), 2.17 - 2.30 (3H, m), 3.67 - 3.74 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.23 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.69 - 4.77 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.55 (2H, s), 7.74 (1H, s), 7.89 (1H, s), 8.37 (1H, br s), 8.45 (1H, s), 9.27 (2H, br s), 12.62 (1H, s).

MS (m/z): 471 (M+H)⁺.

30

【1392】

実施例2

4 - メチル - 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 - [(1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

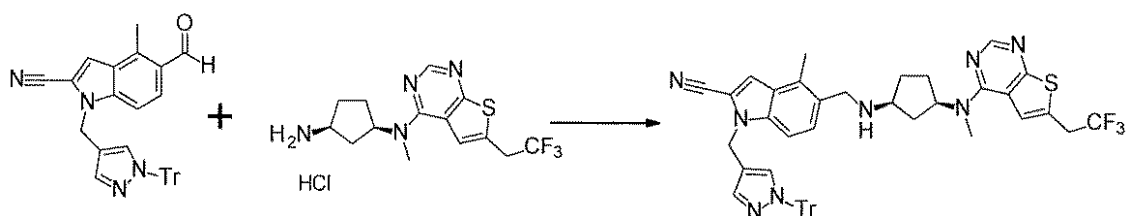
【1393】

工程1 4 - メチル - 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 - { [1 - (トリフェニルメチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチル } - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

40

【1394】

【化364】



50

【1395】

アルゴン雰囲気下、参考例 D - 2 の工程 2 で得られた化合物 (0.362 g)、参考例 C - 4 の工程 2 で得られた化合物 (0.320 g)、DIPEA (0.373 mL)、酢酸 (0.245 mL)、ジクロロメタン (15 mL) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.468 g) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジクロロメタンにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール、n - ヘキサン/酢酸エチル) に付し、標題化合物 (0.238 g) を油状物として得た。

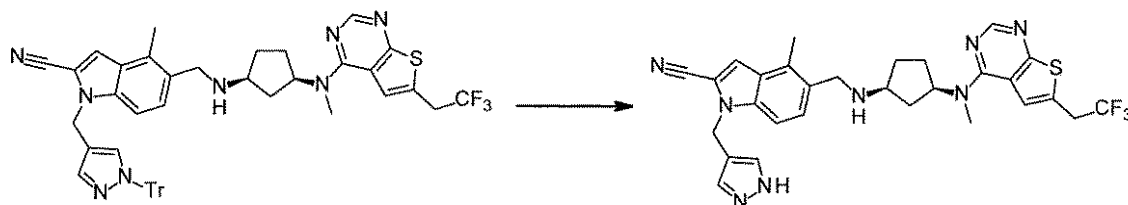
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.52 - 1.56 (3H, m), 1.89 - 1.94 (3H, m), 2.29 - 2.36 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.24 - 3.28 (4H, m), 3.62 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.87 (2H, s), 5.28 (2H, s), 5.37 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.09 - 7.12 (6H, m), 7.19 (2H, t, J = 3.9 Hz), 7.28 - 7.32 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.50 (1H, s), 8.42 (1H, s).

【1396】

工程 2 4 - メチル - 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 - [(1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1397】

【化365】



【1398】

アルゴン雰囲気下、上記工程 1 で得られた化合物 (0.228 g)、塩化水素 (4 mol / L、1, 4 - ジオキサン溶液、0.75 mL)、メタノール (2.5 mL)、ジクロロメタン (15 mL) の混合物を、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール) に付し、標題化合物 (0.139 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.56 - 1.69 (3H, m), 1.94 - 1.96 (3H, m), 2.28 - 2.35 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.21 - 3.30 (4H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.87 (2H, s), 5.36 - 5.38 (3H, m), 7.22 (1H, s), 7.25 - 7.28 (1H, m), 7.35 - 7.37 (2H, m), 7.56 (2H, s), 8.42 (1H, s).

MS (m/z) : 579 (M + H)⁺.

【1399】

工程 3 4 - メチル - 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 - [(1 H - ピラゾール - 4 - イル) メチル] - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

【1400】

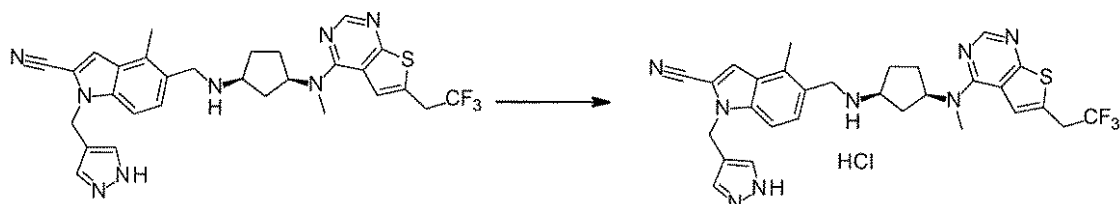
10

20

30

40

【化366】



【1401】

上記工程2で得られた化合物(0.129g)、1規定塩酸(0.210mL)、エタノール(4.0mL)の混合物を、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、残渣をジエチルエーテルに懸濁させ、ろ取することで標題化合物(0.133g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.90 - 1.98 (3H, m), 2.13 - 2.15 (1H, m), 2.35 - 2.41 (1H, m), 2.50 - 2.51 (1H, m), 2.59 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.73 - 3.75 (1H, m), 4.09 (2H, q, $J = 11.3\text{ Hz}$), 4.26 (2H, s), 5.28 - 5.31 (1H, m), 5.44 (2H, s), 7.55 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.74 - 7.76 (2H, m), 8.38 (1H, s), 8.96 (1H, br s), 9.07 (1H, br s).

MS (m/z) : 579 (M+H) $^+$.

【1402】

実施例3

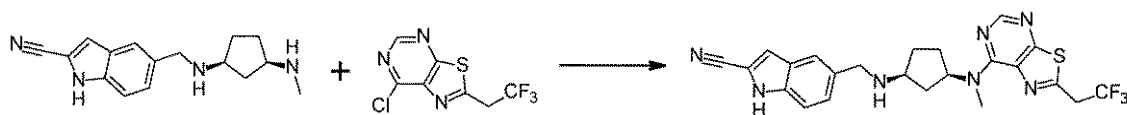
5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

【1403】

工程1 5 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) [1 , 3] チアゾロ [5 , 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1 H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1404】

【化367】



【1405】

アルゴン雰囲気下、参考例E-1の工程2で得られた化合物(0.0790g)、文献(WO2016/195776)記載の方法で製造した7-クロロ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-[1,3]チアゾロ[5,4-d]ピリミジン(75.0mg)、炭酸カリウム(0.0610g)、DMF(2mL)の混合物を、室温で1時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチル/ジエチルエーテルにて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をジオール修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ジクロロメタン/メタノール)に付し、標題化合物(0.0184g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl $_3$) : 1.53 - 1.71 (3H, m), 1.90 - 2.04 (3H, m), 2.27 - 2.33 (1H, m), 3.27 (1H, t, $J = 6.7\text{ Hz}$), 3.42 (3H, s), 3.78 - 3.95 (4H, m), 5.88 (1H, br s), 7.17 (1H, s), 7.39 (2H, s), 7.63 (1H, s), 8.41

(1H, s), 8.59 (1H, br s).

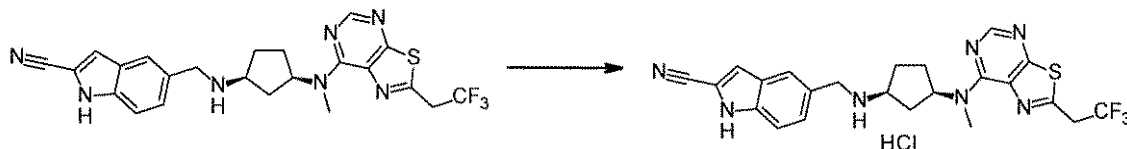
MS (m/z): 486 (M+H)⁺.

【1406】

工程2 5 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [2 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) [1, 3] チアゾロ [5, 4 - d] ピリミジン - 7 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

【1407】

【化368】



10

【1408】

上記工程1で得られた化合物を用いて、実施例2の工程3と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.01 - 1.35 (2H, m), 1.81 - 2.23 (4H, m), 3.25 - 3.78 (4H, m), 4.19 - 4.52 (4H, m), 5.61 - 5.89 (1H, m), 7.44 - 7.67 (3H, m), 7.85 - 7.92 (1H, m), 8.41 - 8.48 (1H, m), 9.14 (1H, br s), 9.23 (1H, br s), 12.59 (1H, s).

20

MS (m/z): 486 (M+H)⁺.

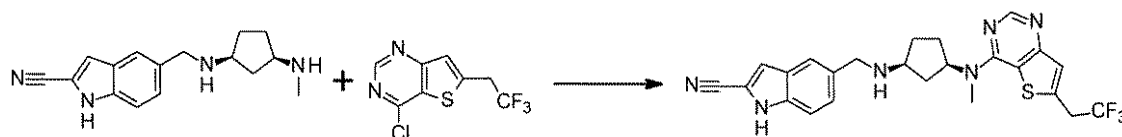
【1409】

実施例4

5 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - 1H - インドール - 2 - カルボニトリル

【1410】

【化369】



30

【1411】

参考例E - 1の工程2で得られた化合物 (83 mg)、参考例B - 6の工程4で得られた化合物 (78 mg) を2 - プロパノール (5 mL) に溶かし、DIPEA (0.108 mL) を加え、70 で5時間攪拌し、室温で一晩放置した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジオールシリカゲル、ジクロロメタン/メタノール) に付し、さらに、Chiral Flash (登録商標、株式会社ダイセル) IA (n - ヘキサン / IPA) で精製することで標題化合物を得た。

40

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.55 - 1.72 (2H, m), 1.90 - 2.02 (3H, m), 2.25 - 2.33 (1H, m), 3.26 - 3.33 (1H, m), 3.36 (3H, s), 3.68 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.90 (2H, s), 5.27 - 5.35 (1H, m), 7.15 (1H, s), 7.32 - 7.37 (3H, m), 7.61 (1H, s), 8.52 (1H, s), 10.19 (1H, br s).

MS (m/z): 485 (M+H)⁺.

50

【1412】

実施例5

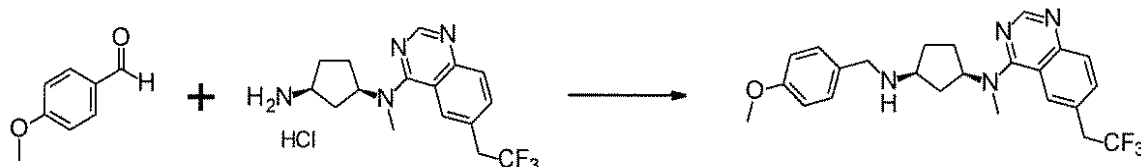
4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェノール 塩酸塩

【1413】

工程1 (1 R , 3 S) - N³ - [(4 - メトキシフェニル) メチル] - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン

【1414】

【化370】



10

【1415】

参考例C-6の工程2で得られた化合物と、4-アニスアルデヒド(CAS:1122-91-4)を用いて、実施例2の工程1と同様な方法で、標題化合物を得た(不純物含む、純度約80%)。

20

¹H-NMR(CDCl₃): 1.61-1.70(2H, m), 1.88-1.98(1H, m), 1.99-2.08(2H, m), 2.30-2.39(1H, m), 3.16-3.25(1H, m), 3.27(3H, s), 3.51(2H, q, J=10.5 Hz), 3.73(2H, s), 3.81(3H, s), 4.84-4.94(1H, m), 6.88(2H, d, J=8.5 Hz), 7.25(2H, d, J=8.5 Hz), 7.61(1H, dd, J=8.5, 1.2 Hz), 7.84(1H, d, J=8.5 Hz), 7.89(1H, s), 8.64(1H, s).

MS(m/z): 445(M+H)⁺.

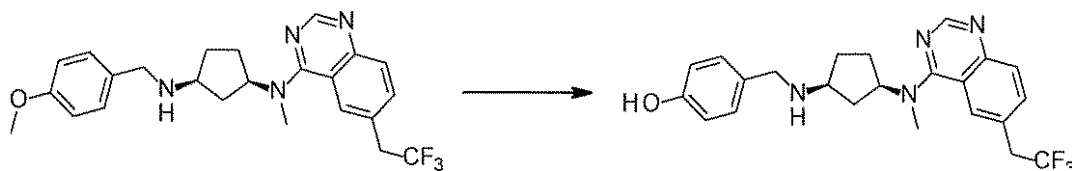
【1416】

工程2 4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェノール

30

【1417】

【化371】



40

【1418】

上記工程1で得られた化合物(0.0920g、不純物含む、純度約80%)をジクロロメタン(4.2mL)に溶解し、三臭化ホウ素(CAS:10294-33-4)(1規定ジクロロメタン溶液、2.6mL)を加えて、室温で50分間攪拌した。反応液を0に冷却後、飽和重曹水をゆっくり加えた。反応混合物を0で5分間激しく攪拌後、ジクロロメタン/メタノール(9/1)で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)にて精製し、標題化合物(0.0653g)を固体として得た。

¹H-NMR(CDCl₃): 1.93-2.29(5H, m), 2.40-2.51(1H, m), 3.34(3H, s), 3.38-3.46(1H, m), 3.51(2

50

H, q, J = 10.5 Hz), 3.81 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.87 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.69 - 4.81 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.89 (1H, s), 8.28 (1H, br s).

MS (m/z): 431 (M+H)⁺.

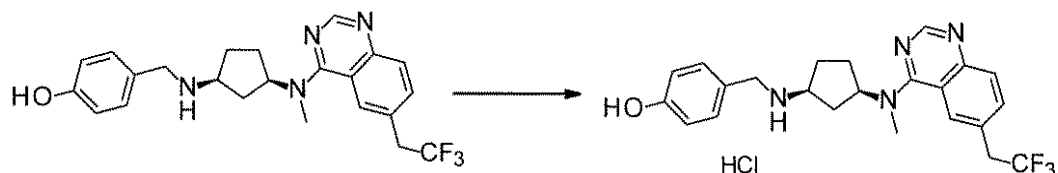
【1419】

工程3 4 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) キナゾリン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェノール塩酸塩

10

【1420】

【化372】



【1421】

上記工程2で得られた化合物を用いて、実施例2の工程3と同様な方法で標題化合物を得た。

20

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.96 - 2.25 (5H, m), 2.42 - 2.51 (1H, m), 3.51 - 3.62 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.90 - 4.09 (4H, m), 5.21 - 5.42 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.39 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.32 (1H, br s), 8.84 (1H, s), 9.34 - 9.46 (1H, m), 9.57 - 9.70 (1H, m), 9.74 (1H, br s).

MS (m/z): 431 (M+H)⁺.

【1422】

30

実施例6

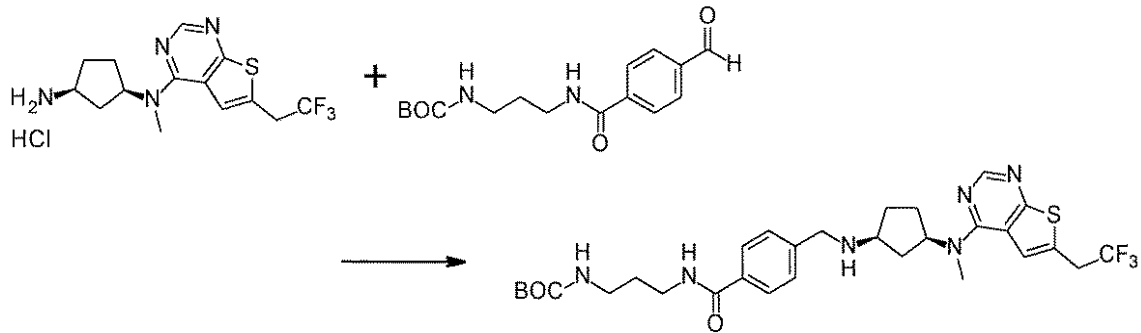
4 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - N - { 3 - [(プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロピル } ベンズアミド 塩酸塩

【1423】

工程1 tert - ブチル { 3 - [4 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) ベンズアミド] プロピル } カルバメート

【1424】

【化 3 7 3】



10

【 1 4 2 5】

参考例 C - 4 の工程 2 で得られた化合物と参考例 D - 8 5 の工程 1 で得られた化合物を用いて、実施例 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.46 (9H, s), 1.50 - 1.73 (5H, m), 1.85 - 1.99 (3H, m), 2.24 - 2.30 (1H, m), 3.20 - 3.28 (3H, m), 3.31 (3H, s), 3.49 - 3.54 (2H, m), 3.63 (2H, q, $J = 10.3\text{ Hz}$), 3.84 (2H, t, $J = 14.0\text{ Hz}$), 4.90 - 4.95 (1H, m), 5.30 - 5.38 (1H, m), 7.28 (1H, br s), 7.34 (1H, s), 7.41 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.83 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s).

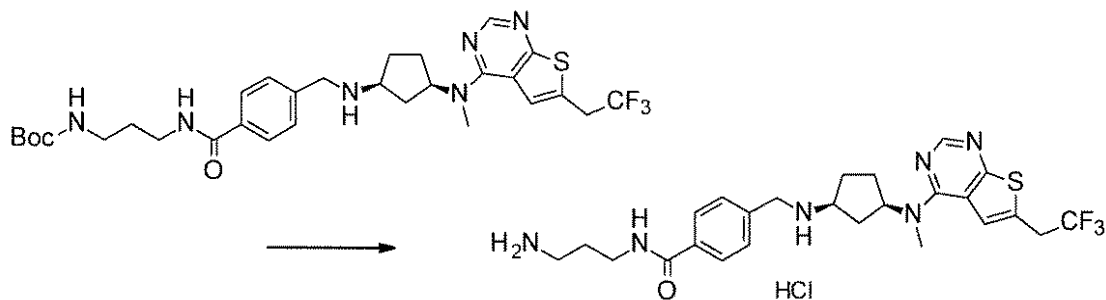
MS (m/z): 621 ($M+H$) $^+$.

【 1 4 2 6】

工程 2 N - (3 - アミノプロピル) - 4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) ベンズアミド 塩酸塩

【 1 4 2 7】

【化 3 7 4】



30

【 1 4 2 8】

上記工程 1 で得られた化合物を用い、参考例 A - 1 の工程 1 1 と同様な方法で、標題化合物 (608 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) : 1.81 - 1.93 (3H, m), 2.04 - 2.23 (4H, m), 2.34 - 2.41 (1H, m), 2.79 - 2.86 (2H, m), 3.32 - 3.38 (2H, m), 3.43 (3H, s), 4.13 - 4.22 (4H, m), 5.28 - 5.37 (1H, m), 7.74 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.89 (1H, s), 7.95 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.11 (3H, br s), 8.65 (1H, s), 8.90 (1H, t, $J = 5.8\text{ Hz}$), 9.89 - 9.98 (1H, m), 10.09 - 10.19 (1H, m).

MS (m/z): 521 ($M+H$) $^+$.

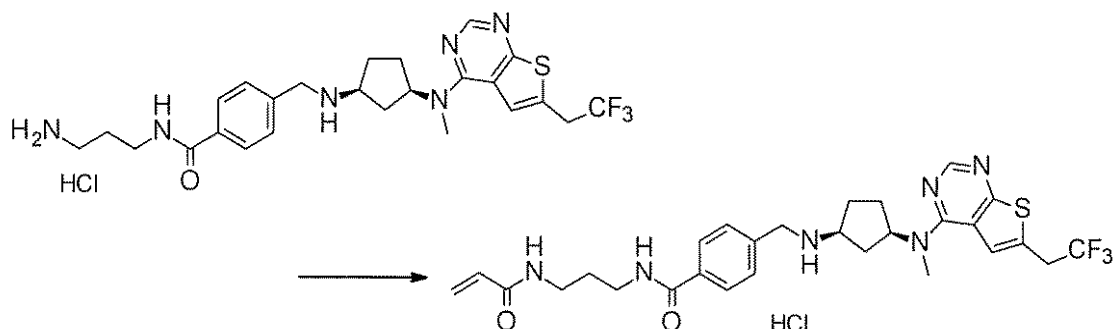
【 1 4 2 9】

50

工程 3 4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) - N - { 3 - [(プロパ - 2 - エノイル) アミノ] プロピル } ベンズアミド 塩酸塩

【 1 4 3 0 】

【 化 3 7 5 】



10

【 1 4 3 1 】

上記工程 2 で得られた化合物 (2 5 0 m g) にジクロロメタン (5 m L) 、 D I P E A (0 . 4 3 5 m L) を加えた。氷冷下、アクリロイルクロリド (0 . 0 2 2 m L) を加え、0 で 1 時間攪拌した。反応液に水、ジクロロメタンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) で精製し、標題化合物のフリー体 3 7 m g を固体として得た。これをエタノール (3 m L) に溶かし、1 規定塩酸 (0 . 0 6 4 m L) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物 (3 9 m g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D_6) : 1 . 6 6 - 1 . 7 3 (2 H , m) , 1 . 8 7 - 2 . 1 0 (5 H , m) , 2 . 3 1 - 2 . 3 8 (1 H , m) , 3 . 1 7 - 3 . 2 2 (2 H , m) , 3 . 2 7 - 3 . 3 1 (5 H , m) , 3 . 5 9 - 3 . 6 5 (1 H , m) , 4 . 0 9 (2 H , q , J = 1 1 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 2 3 (2 H , t , J = 6 . 1 \text{ Hz }) , 5 . 2 3 - 5 . 3 1 (1 H , m) , 5 . 5 8 (1 H , d d , J = 1 0 . 3 , 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 0 7 (1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 2 . 1 \text{ Hz }) , 6 . 2 2 (1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 1 0 . 3 \text{ Hz }) , 7 . 6 6 (2 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz }) , 7 . 7 2 (1 H , s) , 7 . 9 2 (2 H , d , J = 7 . 9 \text{ Hz }) , 8 . 2 0 (1 H , t , J = 5 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 3 8 (1 H , s) , 8 . 5 9 (1 H , t , J = 5 . 8 \text{ Hz }) , 9 . 3 0 - 9 . 3 8 (1 H , m) , 9 . 4 3 - 9 . 5 1 (1 H , m) .

30

M S (m / z) : 5 7 5 (M + H) $^+$.

【 1 4 3 2 】

実施例 7

(1 R , 3 S) - N 3 - { [4 - (ベンジルアミノ) フェニル] メチル } - N 1 - メチル - N 1 - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン 塩酸塩

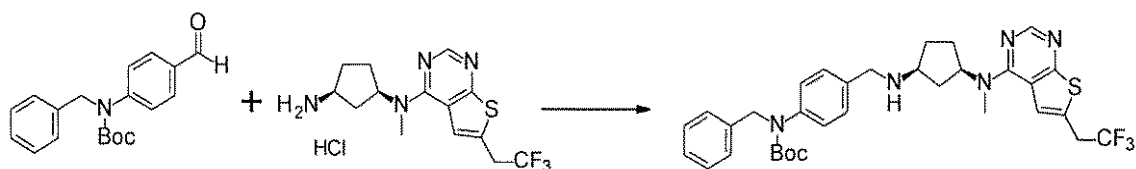
40

【 1 4 3 3 】

工程 1 t e r t - ブチル ベンジル [4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] カルバメート

【 1 4 3 4 】

【化 3 7 6】



【1 4 3 5】

参考例 C - 4 の工程 2 で得られた化合物と参考例 D - 8 9 の工程 3 で得られた化合物を用いて、実施例 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.42 (9H, s), 1.55 - 1.68 (2H, m), 1.85 - 1.96 (3H, m), 2.21 - 2.28 (1H, m), 3.18 - 3.25 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.74 (2H, s), 4.82 (2H, s), 5.28 - 5.35 (1H, m), 7.08 - 7.16 (2H, m), 7.20 - 7.26 (5H, m), 7.27 - 7.35 (3H, m), 8.41 (1H, s).

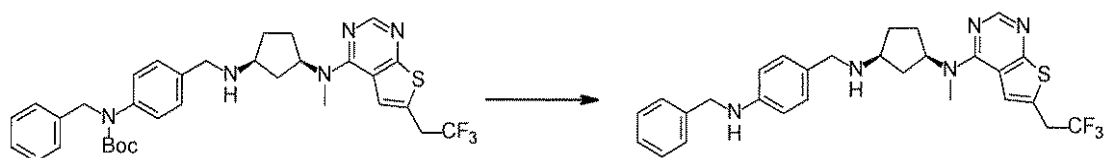
MS (m/z) : 626 (M + H)⁺.

【1 4 3 6】

工程 2 (1R, 3S) - N³ - { [4 - (ベンジルアミノ)フェニル] メチル } - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン

【1 4 3 7】

【化 3 7 7】



【1 4 3 8】

上記工程 1 で得られた化合物 (397 mg) のジクロロメタン (1.5 mL) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (CAS : 76 - 05 - 1) (1.5 mL) を加えた。室温で 15 時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性としたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を逆層高速液体クロマトグラフィー (水 / アセトニトリル / 0.1% ギ酸) に付し、標題化合物 (301 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) : 1.46 - 1.62 (3H, m), 1.85 - 1.98 (3H, m), 2.21 - 2.29 (1H, m), 3.19 - 3.27 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.1 Hz), 3.67 (2H, s), 4.04 (1H, br s), 4.32 (2H, s), 5.27 - 5.36 (1H, m), 6.61 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 - 7.30 (1H, m), 7.32 - 7.39 (5H, m), 8.41 (1H, s).

【1 4 3 9】

工程 3 (1R, 3S) - N³ - { [4 - (ベンジルアミノ)フェニル] メチル } - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1 4 4 0】

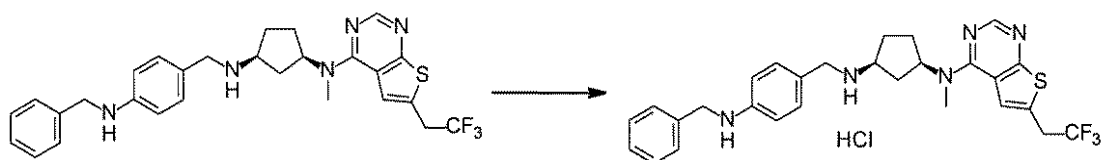
10

20

30

40

【化378】



【1441】

上記工程2で得られた化合物を用いて、実施例2の工程3と同様な方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.81 - 2.10 (5H, m), 2.28 - 2.35 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.55 (1H, br s), 3.94 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J = 11.0\text{ Hz}$), 4.30 (2H, s), 5.19 - 5.28 (1H, m), 6.56 (1H, br s), 6.60 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.17 - 7.24 (3H, m), 7.29 - 7.36 (4H, m), 7.70 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.79 - 9.04 (2H, m).
 MS (m/z) : 526 (M+H) $^+$.

【1442】

実施例8

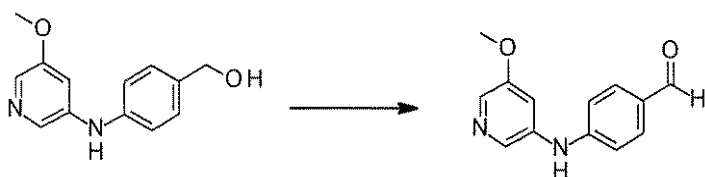
(1R, 3S) - N^3 - ({ 4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } メチル) - N^1 - メチル - N^1 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1443】

工程1 4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] ベンズアルデヒド

【1444】

【化379】



【1445】

参考例D-94の工程2で得られた化合物(0.117g)のTHF(5.07mL)溶液に、二酸化マンガン(0.441g)を加え、室温にて5時間攪拌した後、終夜静置した。二酸化マンガン(0.441g)を追加し、45℃にて2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却した後セライトろ過し、減圧下濃縮した。得られた標題化合物の粗生成物をそのまま次の反応に使用した。

【1446】

工程2 (1R, 3S) - N^3 - ({ 4 - [(5 - メトキシピリジン - 3 - イル) アミノ] フェニル } メチル) - N^1 - メチル - N^1 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1447】

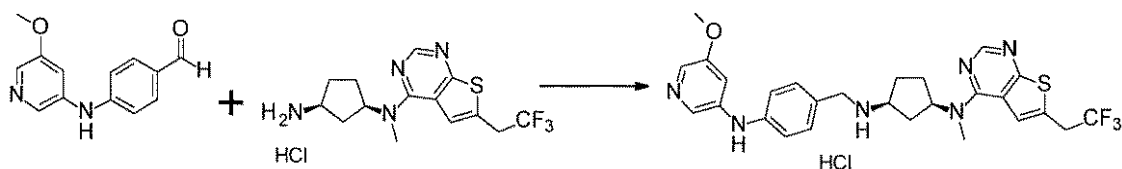
10

20

30

40

【化 3 8 0】



【 1 4 4 8 】

上記工程 1 で得られた化合物と参考例 C - 4 の工程 2 で得られた化合物を用いて、実施例 2 の工程 1 および工程 3 と同様な方法で、標題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.86 - 1.89 (1H, br m), 2.00 - 2.08 (4H, m), 2.33 - 2.38 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 3.91 (3H, s), 4.06 - 4.12 (4H, m), 5.28 (1H, br s), 7.31 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.05 - 8.07 (2H, m), 8.40 (1H, s), 9.37 - 9.52 (3H, br m).
MS (m/z) : 543 (M+H) $^+$.

【 1 4 4 9 】

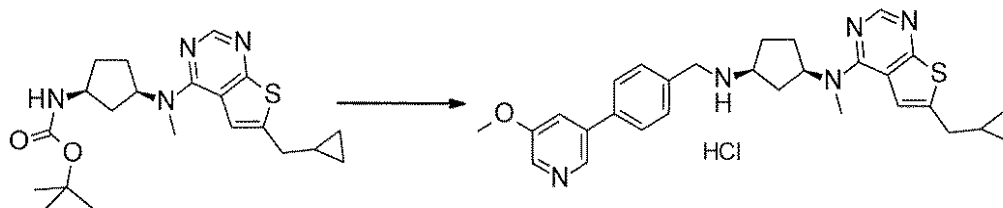
実施例 9

20

(1R, 3S) - N^1 - [6 - (シクロプロピルメチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル] - N^3 - { [4 - (5 - メトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル } - N^1 - メチルシクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【 1 4 5 0 】

【化 3 8 1】



30

【 1 4 5 1 】

参考例 C - 29 で得られた化合物 (205 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶かし、塩化水素 (4 mol/L、1,4-ジオキサン溶液、5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去した。得られた残渣にジクロロメタン (5 mL)、DIPEA (0.266 mL) を加えた。ここに、参考例 D - 65 で得られた化合物 (119 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (324 mg)、酢酸 (0.132 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。ジクロロメタン、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて分液し、水層からジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン/メタノール、次いで酢酸エチル/メタノール) で精製した。標題化合物のフリー体 (40 mg) を得た。これをエタノール (3 mL) に溶かし、1 規定塩酸 (0.240 mL) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加え固体をろ取し、標題化合物 (23 mg) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 0.29 - 0.32 (2H, m), 0.54 - 0.59 (2H, m), 1.02 - 1.09 (1H, m), 1.86 - 1.91 (1H, m), 2.06 - 2.17 (4H, m), 2.34 - 2.41 (1H, m), 2.82 (2H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 3.36 (3H, s), 3.59 - 3.65 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.24 (2H, br s), 5.23 - 5.32 (1H, m),

50

7.51 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.14 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.54 (1H, s), 8.76 (1H, s), 9.74 (1H, br s), 9.94 (1H, br s)

MS (m/z) : 500 (M + H)⁺.

【1452】

実施例 10

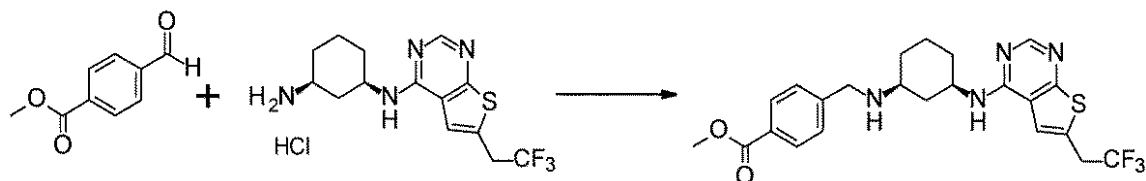
N - (オキセタン - 3 - イル) - 4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンズアミド 塩酸塩

【1453】

工程 1 メチル 4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンゾエート

【1454】

【化382】



【1455】

参考例 C - 2 の工程 2 で得られた化合物と 4 - ホルミル安息香酸メチル (CAS : 1571-08-0) を用い、実施例 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.19 - 1.43 (2H, m), 1.49 - 1.72 (2H, m), 1.79 - 2.00 (3H, m), 2.28 (1H, br s), 2.99 (1H, br s), 3.56 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.88 (3H, s), 3.91 - 4.06 (2H, m), 4.26 (1H, br s), 6.60 - 6.79 (1H, m), 7.06 (1H, br s), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.98 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.42 (1H, s).

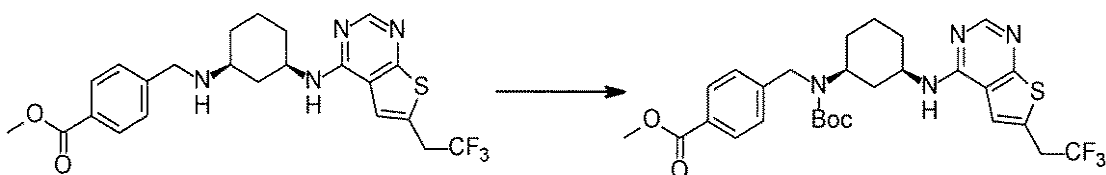
MS (m/z) : 479 (M + H)⁺.

【1456】

工程 2 メチル 4 - ({ (tert - ブトキシカルボニル) [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル)チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] アミノ } メチル) ベンゾエート

【1457】

【化383】



【1458】

上記工程 1 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 16 の工程 7 と同様な方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.02 - 1.12 (1H, m), 1.26 - 1.56 (12H, m), 1.72 - 1.86 (2H, m), 2.11 (1H, d, J = 11.7

10

20

30

40

50

H z) , 2 . 2 2 (1 H , d , J = 1 1 . 0 H z) , 3 . 6 2 (2 H , q , J = 1 0 . 2 H z) , 3 . 9 1 (3 H , s) , 4 . 0 4 - 4 . 1 5 (1 H , m) , 4 . 2 5 (1 H , b r s) , 4 . 4 2 (2 H , b r s) , 4 . 8 8 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 0 0 (1 H , s) , 7 . 3 0 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 9 8 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 4 6 (1 H , s) .

MS (m / z) : 5 7 9 (M + H) ⁺ .

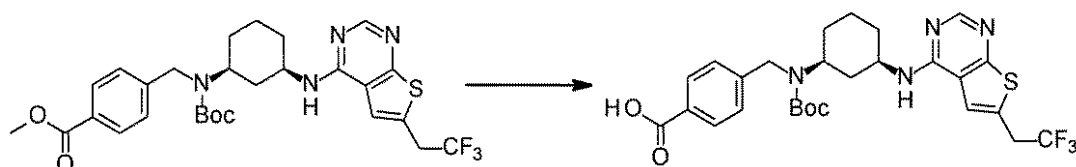
【 1 4 5 9 】

工程 3 4 - ({ (t e r t - ブトキシカルボニル) [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] アミノ } メチル) 安息香酸

10

【 1 4 6 0 】

【 化 3 8 4 】



【 1 4 6 1 】

上記工程 2 で得られた化合物を用いて、参考例 A - 1 の工程 9 と同様な方法で、標題化合物を得た。

20

¹ H - NMR (DMSO - D₆) : 1 . 0 9 - 1 . 3 6 (9 H , m) , 1 . 3 5 - 1 . 5 5 (5 H , m) , 1 . 7 6 (1 H , d , J = 1 1 . 7 H z) , 1 . 8 6 (1 H , d , J = 1 1 . 7 H z) , 1 . 9 6 (1 H , d , J = 1 0 . 0 H z) , 4 . 0 4 (2 H , q , J = 1 1 . 7 H z) , 4 . 0 5 - 4 . 2 2 (2 H , m) , 4 . 4 2 (2 H , b r s) , 7 . 3 4 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 6 1 (1 H , s) , 7 . 8 3 (1 H , d , J = 7 . 4 H z) , 7 . 8 9 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 3 2 (1 H , s) , 1 2 . 8 4 (1 H , s) .

MS (m / z) : 5 6 5 (M + H) ⁺ .

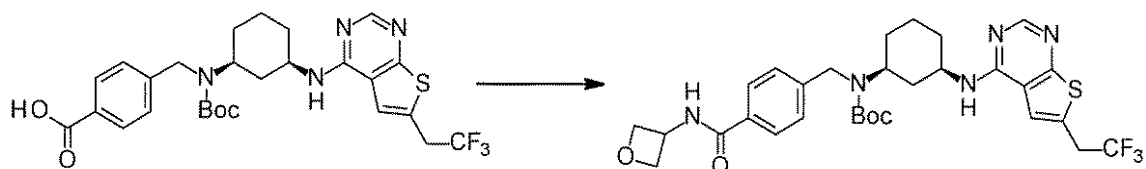
【 1 4 6 2 】

30

工程 4 t e r t - ブチル ({ 4 - [(オキシタン - 3 - イル) カルバモイル] フェニル } メチル) [(1 S , 3 R) - 3 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキシル] カルバメート

【 1 4 6 3 】

【 化 3 8 5 】



40

【 1 4 6 4 】

上記工程 3 で得られた化合物と 3 - オキシタンアミンを用いて、参考例 C - 3 2 の工程 3 と同様な方法で、標題化合物を得た。

¹ H - NMR (CDCl₃) : 1 . 0 2 - 1 . 1 3 (1 H , m) , 1 . 2 4 - 1 . 5 8 (1 3 H , m) , 1 . 7 6 (1 H , d , J = 1 1 . 7 H z) , 1 . 8 4 (1 H , d , J = 9 . 8 H z) , 2 . 1 0 (1 H , d , J = 1 0 . 4 H z) , 2 . 2 0 (1 H , d , J = 1 1 . 0 H z) , 3 . 5 6 - 3 . 6 6 (2 H , m) , 4 . 2 4 (1 H , b r s) , 4 . 4 1 (2 H , b r s) , 4 . 6 0 (2 H , t d , J = 6 . 7 , 2 . 5 H z) , 4 . 9 4 - 5 . 0 1 (1 H , m) , 5 . 0 1 (2 H , t , J = 7 . 1 H z) , 5 . 2 3 (1 H , d t

50

, $J = 6.7, 6.1 \text{ Hz}$), $6.69 (1 \text{ H}, d, J = 6.1 \text{ Hz})$, $7.02 (1 \text{ H}, s)$, $7.30 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $7.72 (2 \text{ H}, br s)$, $8.45 (1 \text{ H}, s)$.

MS (m/z): $620 (M + H)^+$.

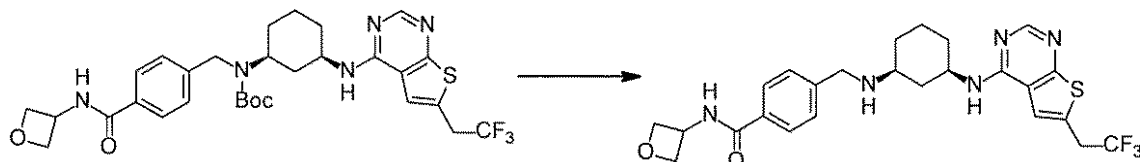
【1465】

工程5 N-(オキセタン-3-イル)-4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]アミノ}メチル)ベンズアミド

【1466】

【化386】

10



【1467】

上記工程4で得られた化合物(47.9 mg)のジクロロメタン(0.4 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸(CAS:76-05-1)(0.2 mL)を加えた。室温で15時間攪拌後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて塩基性としたのち、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を逆層高速液体クロマトグラフィー(水/アセトニトリル/0.1%ギ酸)に付し、標題化合物(34.1 mg)を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR} (\text{CD}_3\text{OD})$: $1.39 - 1.63 (4 \text{ H}, m)$, $2.00 - 2.10 (2 \text{ H}, m)$, $2.22 - 2.28 (1 \text{ H}, m)$, $2.58 - 2.65 (1 \text{ H}, m)$, $3.35 (1 \text{ H}, s)$, $3.67 (1 \text{ H}, br s)$, $3.76 - 3.91 (4 \text{ H}, m)$, $4.25 (1 \text{ H}, br s)$, $4.33 (2 \text{ H}, s)$, $4.48 - 4.61 (2 \text{ H}, m)$, $7.53 (1 \text{ H}, s)$, $7.66 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $8.17 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $8.33 (1 \text{ H}, s)$, $8.48 (2 \text{ H}, br s)$.

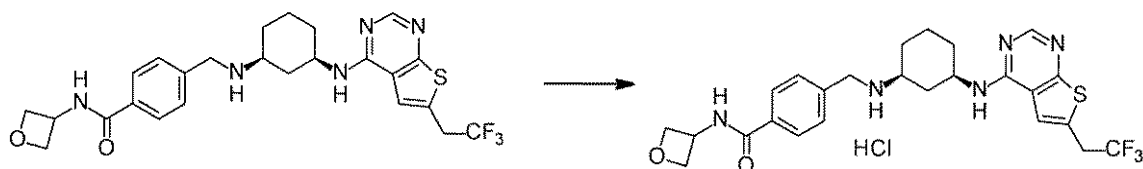
【1468】

30

工程6 N-(オキセタン-3-イル)-4-({[(1S,3R)-3-{[6-(2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロヘキシル]アミノ}メチル)ベンズアミド 塩酸塩

【1469】

【化387】



40

【1470】

上記工程5で得られた化合物を用い、実施例2の工程3と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR} (\text{DMSO}-d_6)$: $1.21 - 1.50 (4 \text{ H}, m)$, $1.79 - 1.93 (2 \text{ H}, m)$, $2.08 (1 \text{ H}, br s)$, $2.32 - 2.39 (1 \text{ H}, m)$, $2.54 (1 \text{ H}, s)$, $2.88 (1 \text{ H}, br s)$, $3.47 - 3.53 (1 \text{ H}, m)$, $3.63 - 3.73 (2 \text{ H}, m)$, $4.03 - 4.16 (4 \text{ H}, m)$, $4.35 - 4.47 (2 \text{ H}, m)$, $7.63 - 7.70 (3 \text{ H}, m)$, $8.00 (1 \text{ H}, br s)$, $8.11 (2 \text{ H}, d, J = 8.0 \text{ Hz})$, $8.18 (1 \text{ H}, s)$, $8.32 (1 \text{ H}, s)$.

50

【1471】

実施例 1 1

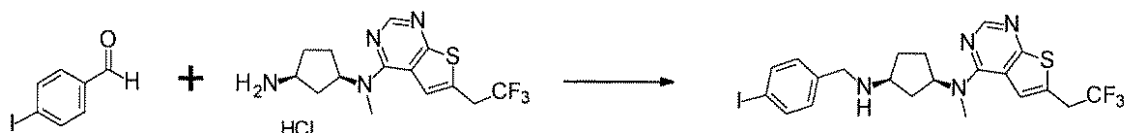
5 - [4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 (1 H) - オン 塩酸塩

【1472】

工程 1 (1 R , 3 S) - N³ - [(4 - ヨードフェニル) メチル] - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1 , 3 - ジアミン

【1473】

【化388】



10

【1474】

参考例 C - 4 の工程 2 で得られた化合物と 4 - ヨードベンズアルデヒド (C A S : 1 5 1 6 4 - 4 4 - 0) を用いて、実施例 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (C D C l₃) : 1 . 5 8 - 1 . 7 3 (2 H , m) , 1 . 8 8 - 1 . 9 7 (3 H , m) , 2 . 2 3 - 2 . 3 0 (1 H , m) , 3 . 2 2 - 3 . 2 8 (1 H , m) , 3 . 3 0 (3 H , s) , 3 . 6 3 (2 H , q , J = 1 0 . 4 H z) , 3 . 7 3 - 3 . 8 0 (2 H , m) , 5 . 0 4 (1 H , b r s) , 5 . 2 7 - 5 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 1 0 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 3 3 (1 H , s) , 7 . 6 6 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 4 0 (1 H , s) .

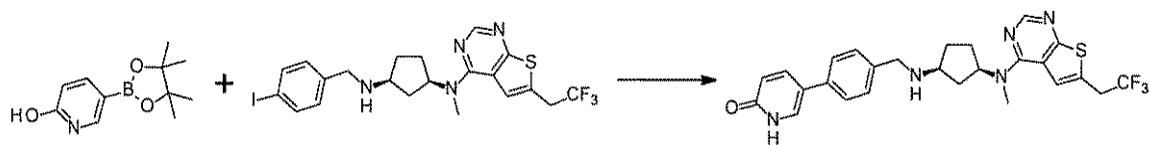
20

【1475】

工程 2 5 - [4 - ({ [(1 S , 3 R) - 3 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 (1 H) - オン

【1476】

【化389】



30

【1477】

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 1 1 0 g) を 1 , 4 - ジオキサン (2 . 0 0 m L) に溶解し、2 - ヒドロキシ - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (C A S : 1 0 5 4 4 8 3 - 7 8 - 1) (0 . 0 6 0 0 g)、[1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロリド ジクロロメタン付加物 (0 . 0 2 9 5 g)、飽和重曹水 (1 . 0 0 m L) を加え、マイクロウェーブ反応装置にて 1 1 0 で 1 0 分間加熱攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加え、ジクロロメタンで 2 回抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をアミノシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / 酢酸エチル / メタノール) で精製することで、標題化合物 (0 . 0 8 2 8 g) を固体として得た。

40

¹H - NMR (C D C l₃) : 1 . 2 2 (1 H , d d , J = 1 3 . 5 , 6 . 7 H z) , 1 . 5 2 - 1 . 5 5 (1 H , b r m) , 1 . 6 5 - 1 . 6 6 (1 H , b r m) , 1 . 9 6 (3 H , d , J = 8 . 6 H z) , 2 . 2 6 - 2 . 3 3 (1 H , m) , 3 . 2 3 - 3 .

50

3.0 (4H, m), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.83 (2H, s), 5.30 - 5.35 (1H, br m), 6.70 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.35 - 7.39 (5H, br m), 7.61 (1H, s), 7.78 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.41 - 8.42 (1H, br m).

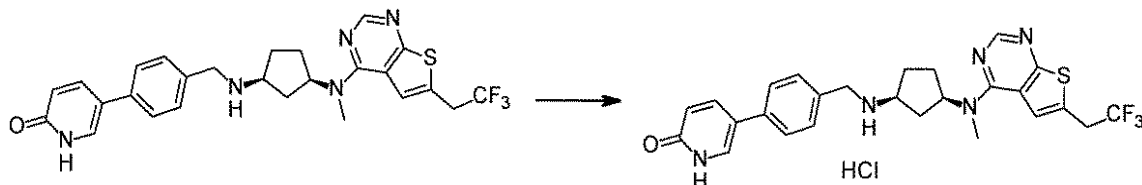
MS (m/z): 514 (M+H)⁺.

【1478】

工程3 5 - [4 - ({ [(1S, 3R) - 3 - {メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] ピリジン - 2 (1H) - オン 塩酸塩

【1479】

【化390】



10

【1480】

上記工程2で得られた化合物 (0.0828 g) をエタノール (3.00 mL) に溶かし、1規定塩酸 (0.161 mL) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物 (0.0505 g) を固体として得た。

20

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.87 - 2.11 (5H, m), 2.33 - 2.39 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.62 (1H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.18 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.27 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.46 (1H, d, J = 9.8 Hz), 7.59 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.66 - 7.68 (2H, m), 7.72 (1H, s), 7.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.89 (1H, dd, J = 9.8, 2.7 Hz), 8.37 (1H, s), 9.22 (1H, br s), 9.33 (1H, br s).

【1481】

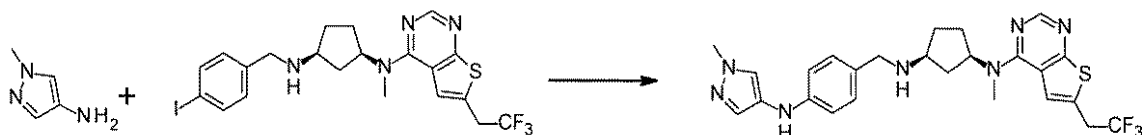
30

実施例12

(1R, 3S) - N¹ - メチル - N³ - ({ 4 - [(1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) アミノ] フェニル } メチル) - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン

【1482】

【化391】



40

【1483】

実施例11の工程1で得られた化合物 (50.0 mg)、1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - アミン (CAS : 69843 - 13 - 6) (16.2 mg)、炭酸セシウム (89.5 mg)、4, 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9, 9 - ジメチルキサンテン (15.9 mg)、酢酸パラジウム (II) (4.8 mg)、1, 4 - ジオキサン (1.0 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、110 で1時間マイクロウェーブ反応装置で、加熱攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣を逆層高速液体クロマトグラフィー (水

50

／アセトニトリル／0.1%ギ酸)に付し、標題化合物(9.86mg)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.92 - 2.13 (4H, m), 2.19 - 2.29 (1H, m), 2.47 - 2.55 (1H, m), 2.65 (1H, s), 3.37 (3H, s), 3.65 - 3.74 (1H, m), 3.87 (3H, s), 3.90 (2H, q, $J = 10.7\text{ Hz}$), 4.11 (2H, s), 5.24 - 5.33 (1H, m), 6.85 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.48 (1H, br s).

MS (m/z): 516 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

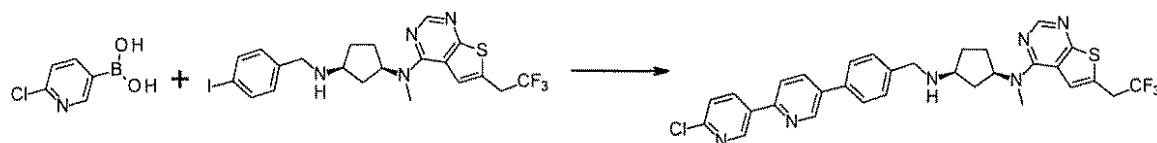
【1484】

実施例13

(1R, 3S)-N³-{[4-(6'-クロロ[2,3'-ピリジン]-5-イル)フェニル]メチル}-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン

【1485】

【化392】



【1486】

実施例11の工程1で得られた化合物(0.269g)をエチレングリコールジメチルエーテル(2.28mL)に溶解し、6-クロロ-3-ピリジニル硼酸(CAS:444120-91-6)(0.143g)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン付加物(0.0320g)、炭酸カリウム(0.189g)、水(0.228mL)を加え、窒素雰囲気下60で4時間撹拌した。反応液に水を加え、ジクロロメタンで2回抽出した。有機層を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(ジクロロメタン/メタノール)で精製することで、標題化合物(0.0101g)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.52 - 1.67 (3H, br m), 1.94 - 1.97 (2H, br m), 2.26 - 2.33 (1H, m), 3.24 - 3.29 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.62 (2H, q, $J = 10.2\text{ Hz}$), 3.85 (2H, s), 5.35 (1H, q, $J = 8.3\text{ Hz}$), 7.34 (1H, s), 7.39 (1H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.44 - 7.48 (3H, m), 7.51 - 7.56 (3H, m), 7.64 - 7.69 (1H, m), 7.83 (1H, dd, $J = 8.5, 2.7\text{ Hz}$), 8.41 (1H, s), 8.60 (1H, s).

MS (m/z): 610 ($\text{M} + \text{H}$)⁺.

【1487】

実施例14

(1R, 3S)-N³-{[4-(フロ[3,2-b]ピリジン-6-イル)フェニル]メチル}-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩

【1488】

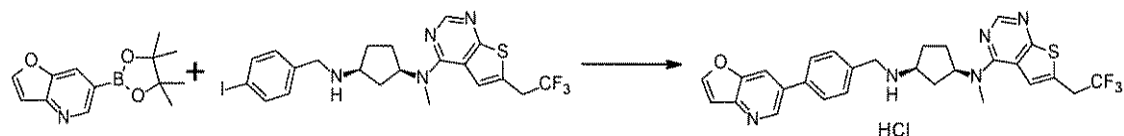
10

20

30

40

【化 3 9 3】



【 1 4 8 9 】

実施例 11 の工程 1 で得られた化合物と 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フロ [3 , 2 - b] ピリジン (C A S : 1 1 8 8 5 3 9 - 3 4 - 5) を用いて、実施例 11 の工程 2、および工程 3 と同様の方法を行うことで、
 10 標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D_6) : 1 . 8 8 - 2 . 1 3 (4 H , m) , 2 . 3 3 - 2 . 4 2 (2 H , m) , 3 . 2 9 (3 H , s) , 3 . 6 5 (1 H , b r s) , 4 . 0 9 (2 H , q , J = 1 1 . 0 H z) , 4 . 2 5 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 5 . 2 4 - 5 . 3 3 (1 H , m) , 7 . 2 1 (1 H , d d , J = 2 . 4 , 1 . 2 H z) , 7 . 7 1 (2 H , d , J = 7 . 9 H z) , 7 . 7 3 (1 H , s) , 7 . 9 3 (2 H , d , J = 7 . 9 H z) , 8 . 3 8 (1 H , s) , 8 . 3 9 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 8 . 4 2 (1 H , d d , J = 1 . 8 , 1 . 2 H z) , 8 . 9 2 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 9 . 2 6 (1 H , b r s) , 9 . 3 8 (1 H , b r s) .

M S (m / z) : 5 3 8 (M + H) $^+$.

【 1 4 9 0 】

実施例 15

(1 R , 3 R , 5 S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (1 5 A)

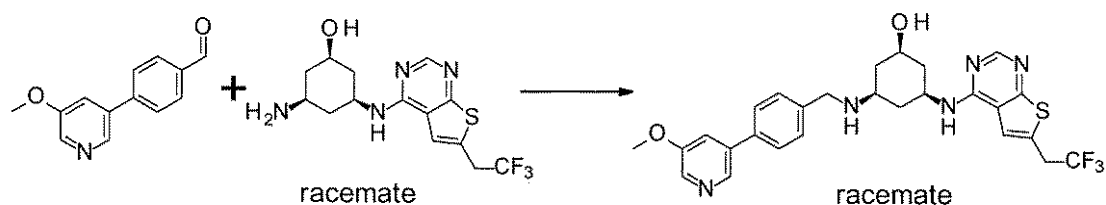
(1 S , 3 S , 5 R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール塩酸塩 (1 5 B)

【 1 4 9 1 】

工程 1 (1 R , 3 R , 5 S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール (ラセミ体)

【 1 4 9 2 】

【化 3 9 4】



【 1 4 9 3 】

参考例 C - 1 8 の工程 2 で得られた化合物と参考例 D - 6 5 で得られた化合物を用いて、
 40 実施例 2 の工程 1 と同様な方法で、標題化合物 (3 9 0 m g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D_6) : 0 . 9 5 - 1 . 1 1 (2 H , m) , 1 . 2 5 - 1 . 2 8 (1 H , m) , 2 . 1 0 - 2 . 1 6 (3 H , m) , 2 . 5 2 - 2 . 5 5 (1 H , m) , 3 . 4 8 - 3 . 5 0 (1 H , m) , 3 . 7 9 (2 H , s) , 3 . 9 1 (3 H , s) , 4 . 0 0 - 4 . 1 0 (3 H , m) , 4 . 7 1 (1 H , d , J = 4 . 9 H z) , 7 . 4 7 (2

10

20

30

40

50

H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 - 7.61 (1H, m), 7.65 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.85 - 7.87 (1H, m), 8.27 - 8.27 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.48 (1H, s).
MS (m/z): 544 (M+H)⁺.

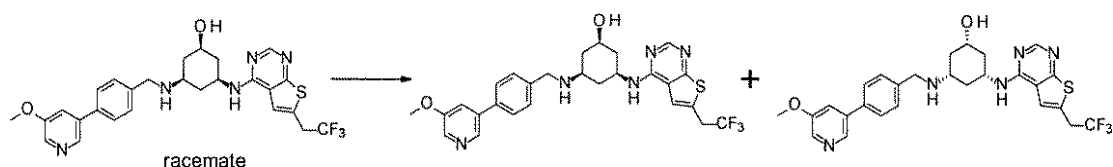
【1494】

工程2 (1R, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール (15 A のフリー体)

(1S, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール (15 B のフリー体)

【1495】

【化395】



10

20

【1496】

上記工程1で得られた化合物 (390 mg) をキラル高速液体クロマトグラフィー (CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、移動相 : n - ヘキサン / 2 - プロパノール) で光学分割し、先に溶出する成分として 15 A のフリー体 (150 mg)、後から溶出する成分として 15 B のフリー体 (185 mg) をそれぞれ固体として得た。

15 A のフリー体 (先に溶出する成分)

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 0.95 - 1.29 (3H, m), 2.04 - 2.19 (4H, m), 2.47 - 2.57 (1H, m), 3.47 - 3.51 (1H, m), 3.78 - 3.79 (2H, m), 3.91 (3H, s), 3.99 - 4.10 (3H, m), 4.71 - 4.73 (1H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.61 - 7.61 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.27 - 8.28 (1H, m), 8.31 (1H, s), 8.48 (1H, s).

30

MS (m/z) : 544 (M+H)⁺.

15 B のフリー体 (後から溶出する成分)

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.05 - 1.25 (3H, m), 2.12 - 2.19 (4H, m), 2.54 - 2.57 (1H, m), 3.51 - 3.54 (1H, m), 3.80 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.03 - 4.14 (3H, m), 4.76 - 4.78 (1H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 - 7.62 (1H, m), 7.69 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.91 (1H, d, J = 7.4 Hz), 8.29 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.49 (1H, s).

40

分離条件 (分析) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、サイズ 0.46 cm × 15 cm、流速 1.0 mL / min、移動相 : n - ヘキサン / 2 - プロパノール = 20 / 80 ~ 0 / 100、温度 26

15 A のフリー体 保持時間 3.0 分、15 B のフリー体 保持時間 3.6 分

分離条件 (分取) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、サイズ 2.5 cm × 25 cm、流速 20 mL / min、移動相 n - ヘキサン / 2 - プロパノール = 50 / 50、温度 40

15 A のフリー体 保持時間 5.7 分、15 B のフリー体 保持時間 7.2 分

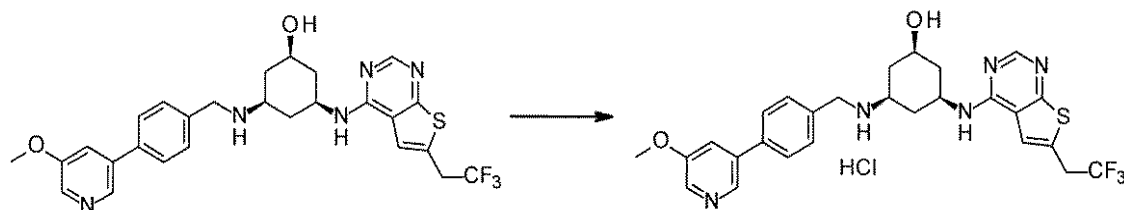
50

【1497】

工程3 (1R, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール 塩酸塩 (15A)

【1498】

【化396】



10

【1499】

上記工程2で得られた15Aのフリー体(低極性異性体、149mg)、塩酸(1mol/L、エタノール溶液、0.274mL)、エタノール(2mL)の混合物を攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にエタノール/ジエチルエーテル溶液を加え、生じた固体をろ取することで標題化合物(142mg)を固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 1.29 - 1.49(3H, m), 2.10 - 2.13(1H, m), 2.34 - 2.41(2H, m), 3.24 - 3.31(1H, m), 3.58 - 3.61(2H, m), 3.91(3H, s), 4.05 - 4.08(2H, m), 4.19 - 4.24(3H, m), 7.66 - 7.69(4H, m), 7.84 - 7.86(2H, m), 8.06 - 8.08(1H, m), 8.33 - 8.34(2H, m), 8.54(1H, s), 9.18 - 9.21(2H, m).

MS(m/z) : 544(M+H)⁺.

20

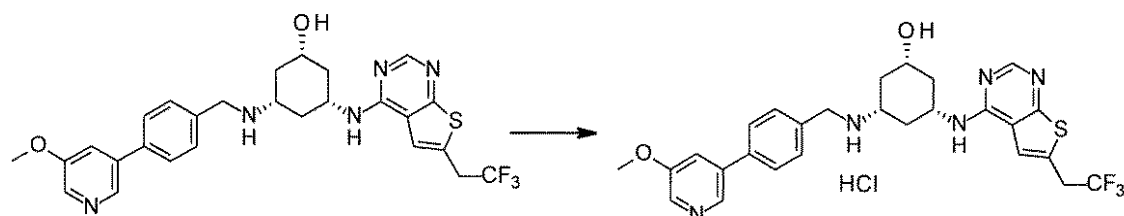
【1500】

工程4 (1S, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール 塩酸塩 (15B)

30

【1501】

【化397】



40

【1502】

上記工程9で得られた15Bのフリー体(125mg)、塩酸(1mol/L、エタノール溶液、0.23mL)、エタノール(2mL)の混合物を攪拌した後、減圧濃縮した。残渣にエタノール/ジエチルエーテル溶液を加え、生じた固体をろ取することで標題化合物(116mg)を固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 1.40 - 1.52(3H, m), 2.11 - 2.13(1H, m), 2.45 - 2.48(2H, m), 3.28 - 3.31(1H, m), 3.60 - 3.64(2H, m), 3.95(3H, s), 4.08 - 4.11(2H, m), 4.25 - 4.27(3H, m), 7.70(1H, s), 7.73(2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80(1H, s), 7.89(2H, d, J = 8.5 Hz),

50

8.17 - 8.19 (1H, m), 8.38 - 8.39 (2H, m), 8.60 (1H, s), 9.37 - 9.40 (2H, m).

MS (m/z): 544 (M+H)⁺.

【1503】

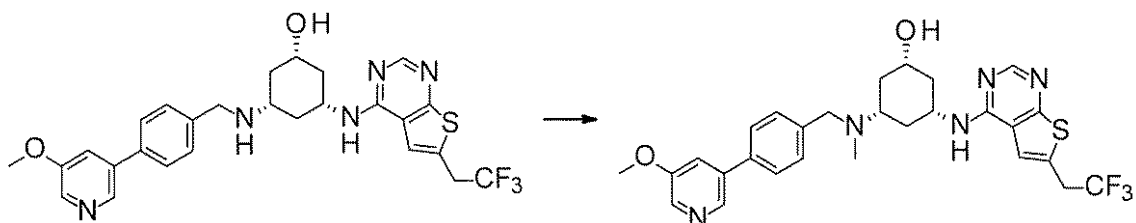
実施例16

(1R, 3S, 5R) - 3 - [{ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } (メチル) アミノ] - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - オール

【1504】

【化398】

10



【1505】

実施例15の工程2で得られた化合物(15Bのフリー体)(0.0353g)、ジクロロメタン(0.649mL)、およびピリジン(0.0157mL)の混合物を氷冷し、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0147mL)を加え、同温度で2時間攪拌した後、室温に徐々に昇温して1時間攪拌した。反応混合物を氷冷してピリジン(0.0261mL)、トリフルオロメタンスルホン酸メチル(0.0294mL)を追加し、同温度で1時間攪拌した後、室温で終夜攪拌した。反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣を分取用TLC(ジクロロメタン/メタノール)およびアミノシリカゲル分取用TLC(ジクロロメタン/酢酸エチル)で精製し、標題化合物(0.0028g)を得た。

20

¹H-NMR(CD₃OD) : 0.88 - 0.91 (2H, m), 1.38 - 1.51 (3H, m), 1.59 (1H, s), 2.23 - 2.32 (3H, m), 2.34 (3H, s), 2.85 (1H, t, J = 11.6 Hz), 3.79 (2H, s), 3.86 (2H, q, J = 10.6 Hz), 3.95 (3H, s), 4.63 (1H, br s), 7.50 (1H, s), 7.52 (2H, d, J = 1.2 Hz), 7.63 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.22 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.39 (1H, s).

30

MS (m/z): 558 (M+H)⁺.

【1506】

実施例17

(1S, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド 塩酸塩 (17A)

40

(1R, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド 塩酸塩 (17B)

【1507】

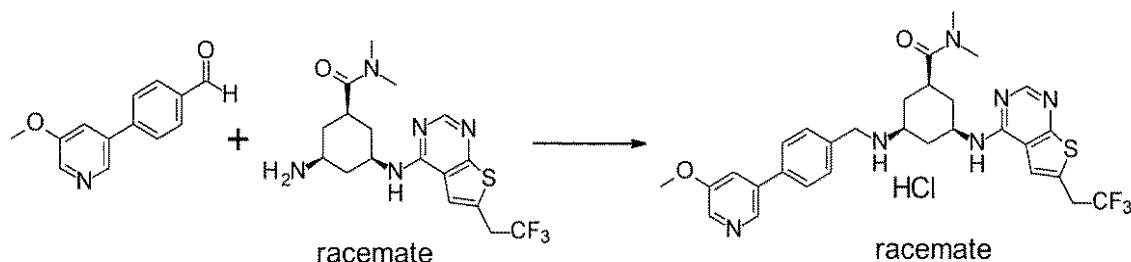
工程1 (1R, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 -

50

カルボキサミド 塩酸塩 (ラセミ体)

【1508】

【化399】



10

【1509】

参考例 C - 17 の工程 2 で得られた化合物 (0.0375 g)、参考例 D - 65 で得られた化合物 (0.0240 g)、クロロホルム (2.0 mL) の混合物に、室温でオルトチタン酸テトライソプロピル (CAS : 546 - 68 - 9) (0.083 mL) を加えた。この反応液を室温で 1 時間半攪拌したのち、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (純度 97%、0.109 g) を加え、室温で 6 時間攪拌し、16 時間静置した。この反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL)、飽和酒石酸ナトリウムカリウム塩水溶液 (10 mL) を加え、ジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をアミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール / 酢酸エチル) にて精製し、油状物 (0.0457 g) を得た。得られた油状物 (0.0457 g)、エタノール (3.0 mL) の混合物に、室温で 1 規定塩化水素エタノール溶液 (0.076 mL) を加えた。この反応液を室温で 2 時間半攪拌したのち、減圧濃縮した。残渣にエタノール (0.05 mL)、ジエチルエーテル (6.0 mL) を加えた懸濁液を濾過し、得られた固体を減圧下、40 °C、2 時間乾燥させて標題化合物 (0.0419 g) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.46 - 1.64 (3H, m), 1.91 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 2.21 (1H, d, $J = 12.2$ Hz), 2.53 - 2.55 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.01 - 3.04 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.09 (2H, q, $J = 11.0$ Hz), 4.26 - 4.28 (2H, m), 4.34 - 4.36 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.69 (1H, dd, $J = 2.4, 1.8$ Hz), 7.72 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.10 (1H, d, $J = 7.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J = 1.8$ Hz), 9.26 (1H, br s), 9.34 (1H, br s).

30

【1510】

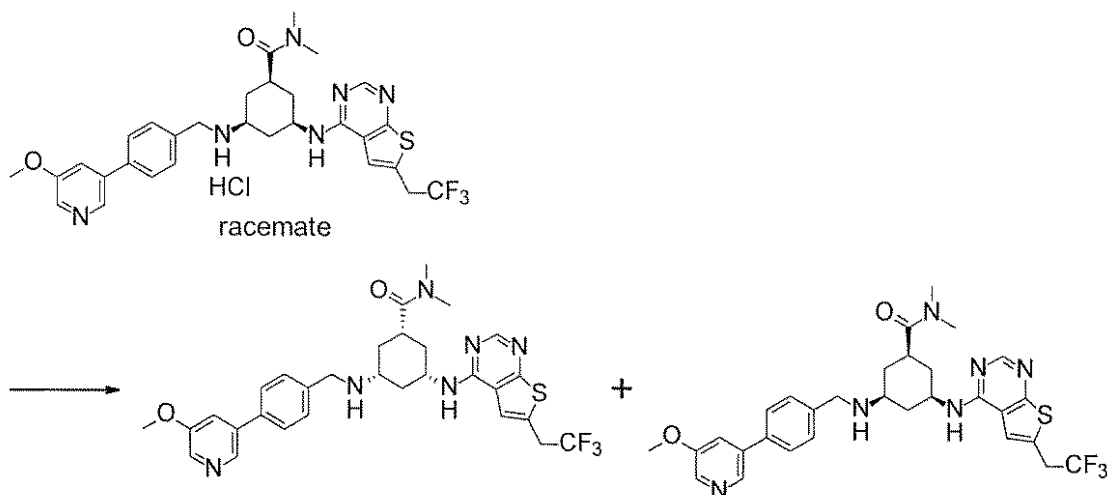
工程 2 (1S, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (17A のフリー体)

40

(1R, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - N, N - ジメチル - 5 - { [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 - カルボキサミド (17B のフリー体)

【1511】

【化 4 0 0】



10

20

30

40

50

【 1 5 1 2】

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 0 3 3 9 g)、ジクロロメタン (5 . 0 m L) の混合物に、室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (5 . 0 m L) を加えた。この混合物を室温で 1 時間激しく攪拌したのち、ジクロロメタン (1 0 m L) で 3 回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をキラル高速液体クロマトグラフィー (C H I R A L P A K (登録商標、株式会社ダイセル) I A、移動相：2 - プロパノール / n - ヘキサン) にて精製し、先に溶出する成分として 1 7 A のフリー体 (0 . 0 1 3 7 g) および、後から溶出する成分として 1 7 B のフリー体 (0 . 0 1 4 5 g) をそれぞれ油状物として得た。

1 7 A のフリー体 (先に溶出する成分)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 1 (1 H , q , $J = 1 1 . 5 \text{ Hz}$) , 1 . 5 1 (1 H , q , $J = 1 2 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 6 5 (1 H , q , $J = 1 2 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 9 2 (1 H , b r s) , 2 . 1 2 - 2 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 1 (1 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 8 9 (2 H , m) , 2 . 9 7 (3 H , s) , 3 . 1 1 (3 H , s) , 3 . 6 1 (2 H , q , $J = 1 0 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 9 1 - 3 . 9 3 (2 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 3 9 - 4 . 4 6 (1 H , m) , 5 . 9 2 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , s) , 7 . 3 5 (1 H , d d , $J = 3 . 0 , 1 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 4 3 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 5 4 (2 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 8 . 3 0 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 4 5 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 4 7 (1 H , s) .

1 7 B のフリー体 (後から溶出する成分)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 3 1 (1 H , q , $J = 1 1 . 5 \text{ Hz}$) , 1 . 5 1 (1 H , q , $J = 1 2 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 6 5 (1 H , q , $J = 1 2 . 1 \text{ Hz}$) , 1 . 9 0 (1 H , b r s) , 2 . 1 2 - 2 . 1 8 (2 H , m) , 2 . 4 8 - 2 . 5 0 (1 H , m) , 2 . 8 4 - 2 . 8 9 (2 H , m) , 2 . 9 8 (3 H , s) , 3 . 1 1 (3 H , s) , 3 . 6 1 (2 H , q , $J = 1 0 . 3 \text{ Hz}$) , 3 . 9 1 - 3 . 9 3 (2 H , m) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 4 . 4 0 - 4 . 4 4 (1 H , m) , 5 . 9 1 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ Hz}$) , 7 . 2 5 (1 H , s) , 7 . 3 6 (1 H , d d , $J = 3 . 0 , 1 . 8 \text{ Hz}$) , 7 . 4 3 (2 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 7 . 5 4 (2 H , d , $J = 7 . 9 \text{ Hz}$) , 8 . 3 0 (1 H , d , $J = 3 . 0 \text{ Hz}$) , 8 . 4 5 (1 H , d , $J = 1 . 8 \text{ Hz}$) , 8 . 4 7 (1 H , s) .

分離条件 (分析) C H I R A L P A K (登録商標、株式会社ダイセル) I A、サイズ 0 . 4 6 c m x 1 5 c m、流速 1 . 0 m L / m i n、移動相 n - ヘキサン / 2 - プロパノール = 5 0 / 5 0 ~ 0 / 1 0 0、温度 4 0

17Aのフリー体 保持時間5.2分、17Bのフリー体 保持時間7.3分
 分離条件(分取) CHIRALPAK(登録商標、株式会社ダイセル) IA、サイズ
 2.0cm×25cm、流速10mL/min、移動相 n-ヘキサン/2-プロパノール
 =25/75、温度20

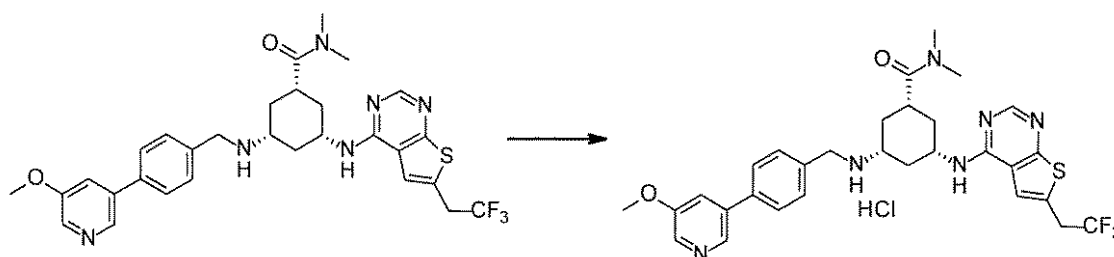
17Aのフリー体 保持時間14.0分、17Bのフリー体 保持時間19.8分

【1513】

工程3 (1S, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フ
 ェニル] メチル } アミノ) - N , N - ジメチル - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオ
 ロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 -
 カルボキサミド 塩酸塩 (17A)

【1514】

【化401】



10

20

【1515】

上記工程2で得られた17Aのフリー体(0.0137g)、エタノール(5.0mL)
 の混合物に、室温で1規定塩化水素エタノール溶液(0.030mL)を加えた。この反
 応液を室温で2時間半攪拌したのち、減圧濃縮した。残渣にエタノール(0.05mL)
 、ジエチルエーテル(6.0mL)を加えた懸濁液を濾過し、得られた固体を減圧下、4
 0 で、2時間乾燥させて標題化合物(0.0120g)を固体として得た。

¹H-NMR(DMSO-D₆) : 1.46 - 1.56(3H, m), 1.91(1H
 , d, J = 13.4 Hz), 2.20(1H, d, J = 13.4 Hz), 2.54(1H
 , s), 2.84(3H, s), 3.01 - 3.03(1H, m), 3.06(3H, s
), 3.93(3H, s), 4.10(2H, q, J = 11.5 Hz), 4.29 - 4.
 31(2H, m), 4.33 - 4.36(1H, m), 7.65(1H, s), 7.69
 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.71 - 7.73(1H, m), 7.88(2H, d
 , J = 7.6 Hz), 8.09(1H, m), 8.35(1H, d, J = 2.4 Hz),
 8.38(1H, s), 8.57(1H, s), 9.09(1H, br s), 9.16
 (1H, br s).

MS(m/z): 599(M+H)⁺.

【1516】

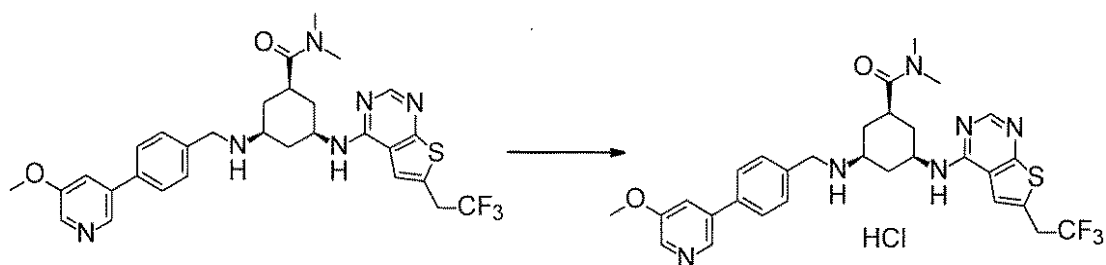
工程4 (1R, 3S, 5R) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フ
 ェニル] メチル } アミノ) - N , N - ジメチル - 5 - { [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオ
 ロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロヘキサン - 1 -
 カルボキサミド 塩酸塩 (17B)

【1517】

30

40

【化402】



10

【1518】

上記工程2で得られた17Bのフリー体(0.0145g)、エタノール(5.0mL)の混合物に、室温で1規定塩化水素エタノール溶液(0.030mL)を加えた。この反応液を室温で2時間半攪拌したのち、減圧濃縮した。残渣にエタノール(0.05mL)、ジエチルエーテル(6.0mL)を加えた懸濁液を濾過し、得られた固体を減圧下、40

で、2時間乾燥させて標題化合物(0.0145g)を固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.52 - 1.61 (3H, m), 1.90 (1H, d, $J = 12.1\text{ Hz}$), 2.21 (1H, d, $J = 12.1\text{ Hz}$), 2.53 - 2.54 (1H, m), 2.84 (3H, s), 2.99 - 3.02 (1H, m), 3.06 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.10 (2H, q, $J = 10.9\text{ Hz}$), 4.27 - 4.29 (2H, m), 4.35 - 4.36 (1H, m), 7.66 - 7.68 (1H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 7.82 (1H, s), 7.90 (2H, d, $J = 8.2\text{ Hz}$), 8.20 (1H, s), 8.38 - 8.39 (2H, m), 8.61 (1H, s), 9.33 (1H, br s), 9.41 (1H, br s)

MS (m/z) : 599 (M+H) $^+$.

【1519】

実施例18

(1R, 3S, 5R) - 5 - メトキシ - N^1 - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - N^3 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

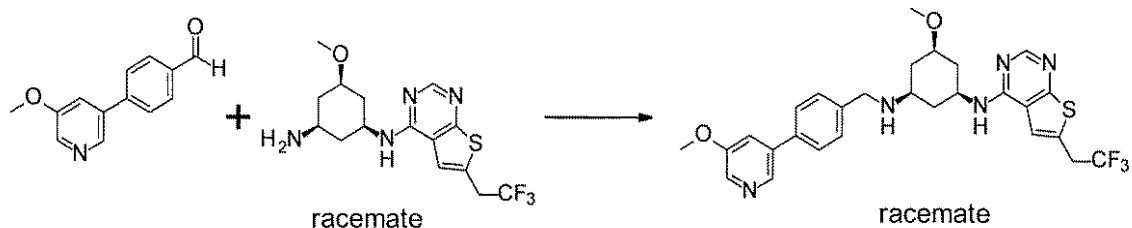
(1S, 3R, 5S) - 5 - メトキシ - N^1 - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - N^3 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1520】

工程1 (1R, 3S, 5R) - 5 - メトキシ - N^1 - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - N^3 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン (ラセミ体)

【1521】

【化403】



【1522】

50

参考例 C - 18 の工程 2 で得られた化合物と参考例 D - 65 で得られた化合物を用い、参考例 E - 3 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.25 - 1.39 (3H, m), 2.34 - 2.44 (3H, m), 2.83 - 2.88 (1H, m), 3.35 (3H, s), 3.39 - 3.44 (1H, m), 3.56 - 3.64 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.92 (3H, s), 4.36 (1H, d, $J = 7.3\text{ Hz}$), 5.64 (1H, br s), 7.03 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.42 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 7.55 (2H, d, $J = 7.9\text{ Hz}$), 8.30 (1H, t, $J = 2.7\text{ Hz}$), 8.45 (1H, t, $J = 2.1\text{ Hz}$), 8.47 (1H, s).

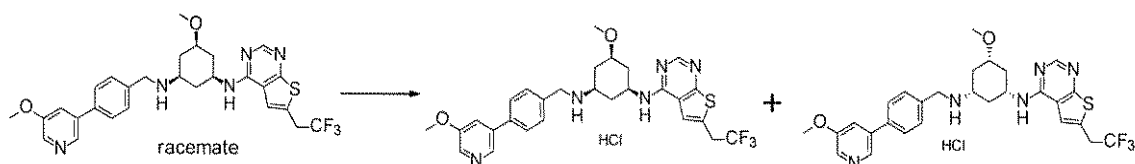
MS (m/z): 558 ($M+H$)⁺.

【1523】

工程 2 (1R, 3S, 5R) - 5 - メトキシ - N^1 - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - N^3 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩 (1S, 3R, 5S) - 5 - メトキシ - N^1 - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - N^3 - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1524】

【化404】



【1525】

上記工程 1 で得られた化合物 (0.24 g) をキラル高速液体クロマトグラフィー (CHRALPAK (登録商標、ダイセル株式会社) IA、移動相: n -ヘキサン / 2-プロパノール / 酢酸エチル / ジエチルアミン) を用いて光学分割を行い、先に溶出する成分として 18A のフリー体 (69 mg)、後に溶出する成分として 18B のフリー体 (51 mg) を得た。

18A のフリー体 (0.069 g) をメタノール (3.00 mL) に溶解し、1 規定塩酸 (0.124 mL) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物のうち一方の化合物 (18A) (0.069 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.37 - 1.59 (3H, m), 2.48 - 2.54 (1H, m), 2.64 - 2.70 (2H, m), 3.40 - 3.53 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.87 (2H, q, $J = 10.5\text{ Hz}$), 3.98 (3H, s), 4.31 - 4.41 (3H, m), 7.54 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.73 - 7.75 (1H, m), 7.82 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J = 2.0\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 8.46 (1H, br s).

MS (m/z): 558 ($M+H$)⁺.

18B のフリー体 (0.051 g) をメタノール (3.00 mL) に溶解し、1 規定塩酸 (0.092 mL) を加え、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加えて固体をろ取し、標題化合物のうち他方の化合物 (18B) (0.054 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1.34 - 1.53 (3H, m), 2.48 - 2.53 (1H, m), 2.64 - 2.70 (2H, m), 3.41 - 3.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.88 (2H, q, $J = 10.5\text{ Hz}$), 3.97 (3H, s)

10

20

30

40

50

, 4.32 - 4.39 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.73 (1H, br s), 7.83 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.30 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, s), 8.45 (1H, br s).

MS (m/z): 558 (M+H)⁺.

分離条件(分析) CHRALPAK (登録商標、ダイセル株式会社) IA、サイズ0.46 cm × 25 cm、流速1.0 mL/min、移動相 n-ヘキサン/2-プロパノール/酢酸エチル/ジエチルアミン = 50/30/20/0.1、温度40

18Aのフリー体 保持時間7.2分、18Bのフリー体 保持時間9.8分

分離条件(分取) CHRALPAK (登録商標、ダイセル株式会社) IA、サイズ2.0 cm × 25 cm、流速5.7 mL/min、移動相 n-ヘキサン/2-プロパノール/酢酸エチル/ジエチルアミン = 50/30/20/0.1、温度40

18Aのフリー体 保持時間2.1分、18Bのフリー体 保持時間2.7分

【1526】

実施例19

(1S, 3R, 5R) - N¹ - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

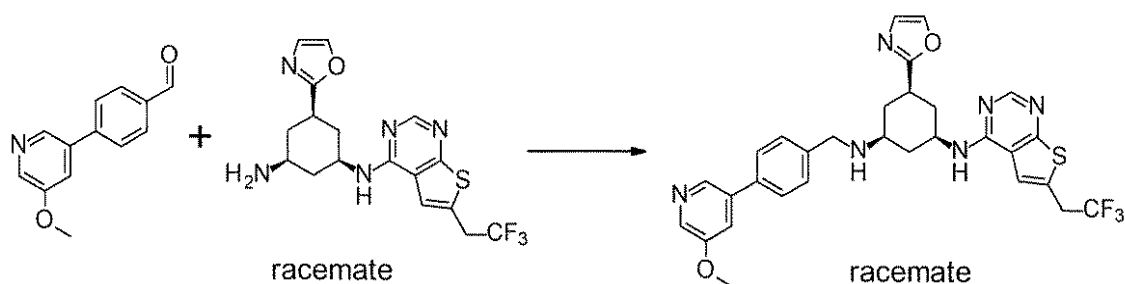
(1R, 3S, 5S) - N¹ - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1527】

工程1 (1S, 3R, 5R) - N¹ - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン (ラセミ体)

【1528】

【化405】



【1529】

参考例C-32の工程6で得られた化合物と参考例D-65で得られた化合物を用い、参考例E-3の工程1と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) : 1.12 - 1.75 (4H, m), 2.42 - 2.63 (3H, m), 2.89 - 3.02 (1H, m), 3.05 - 3.19 (1H, m), 3.55 - 3.67 (2H, m), 3.88 - 3.98 (5H, m), 4.42 - 4.49 (1H, m), 5.35 (1H, s), 6.96 - 7.00 (1H, m), 7.02 (1H, s), 7.35 - 7.38 (1H, m), 7.41 - 7.46 (2H, m), 7.52 - 7.58 (3H, m), 8.29 - 8.31 (1H, m), 8.45 - 8.47 (1H, m), 8.48 (1H, s).

10

20

30

40

50

MS (m/z) : 595 (M+H)⁺.

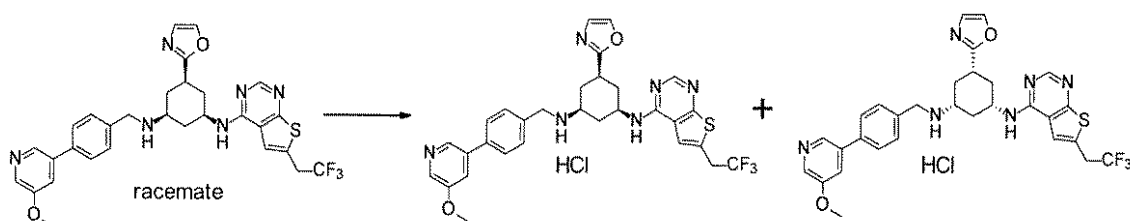
【1530】

工程2 (1S, 3R, 5R) - N¹ - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

(1R, 3S, 5S) - N¹ - { [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 5 - (1, 3 - オキサゾール - 2 - イル) - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1531】

【化406】



10

20

【1532】

上記工程1で得られた化合物 (68 mg) をキラル高速液体クロマトグラフィー (CHIRALPAK (登録商標、ダイセル株式会社) IA、移動相: n - ヘキサン / 2 - プロパノール) を用いて光学分割を行い、先に溶出する成分として19Aのフリー体 (22 mg)、後に溶出する成分として19Bのフリー体 (23 mg) を得た。

19Aのフリー体 (22 mg) のエタノール (0.500 mL) 溶液に、室温で2規定塩酸 (0.0185 mL) を加え、混合物を減圧下濃縮した。エタノール (1.00 mL) を加えた後、共沸しながら濃縮し、ジエチルエーテルで固体化させて標題化合物のうち一方の化合物 (19A) (23 mg) を固体として得た。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.53 - 1.77 (3H, m), 2.28 - 2.35 (1H, m), 2.57 - 2.63 (2H, m), 3.22 - 3.31 (1H, m), 3.92 - 3.94 (3H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.27 - 4.45 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.65 - 7.76 (4H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.09 (1H, s), 8.14 (1H, br s), 8.33 - 8.37 (1H, m), 8.40 (1H, s), 8.55 - 8.59 (1H, m).

30

MS (m/z) : 595 (M+H)⁺.

19Bのフリー体 (23 mg) のエタノール (0.500 mL) 溶液に、室温で2規定塩酸 (0.0196 mL) を加え、混合物を減圧下濃縮した。エタノール (1.00 mL) を加えた後、共沸しながら濃縮し、ジエチルエーテルで固体化させて標題化合物のうち他方の化合物 (19B) (23 mg) を固体として得た。

40

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.54 - 1.77 (3H, m), 2.29 - 2.36 (1H, m), 2.54 - 2.67 (2H, m), 3.22 - 3.31 (1H, m), 3.93 - 3.93 (3H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.27 - 4.45 (3H, m), 7.18 (1H, s), 7.65 - 7.74 (4H, m), 7.89 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.11 - 8.19 (1H, m), 8.35 (1H, br s), 8.40 (1H, s), 8.54 - 8.58 (1H, m), 9.34 (2H, br s).

MS (m/z) : 595 (M+H)⁺.

分離条件 (分析) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、サイズ

50

0.46 cm × 15 cm、流速 1.0 mL/min、移動相 2-プロパノール 100%、温度 40

19A のフリー体 保持時間 5.4 分、19B のフリー体 保持時間 7.7 分

分離条件 (分取) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IA、サイズ 2 cm × 25 cm、流速 10 mL/min、移動相 n-ヘキサン/2-プロパノール = 20/80、温度 約 20

19A のフリー体 保持時間 19.9 分、19B のフリー体 保持時間 32.9 分

【1533】

実施例 20

(1S, 2R, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1, 2 - ジオール 塩酸塩 (20A)

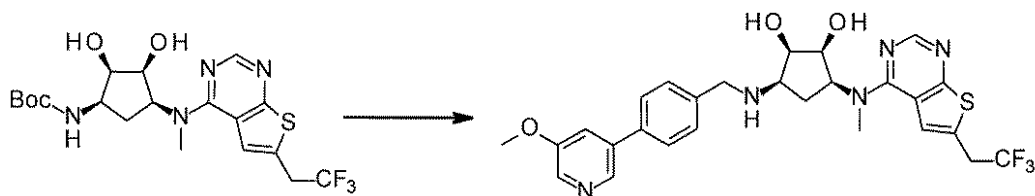
(1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1, 2 - ジオール 塩酸塩 (20B)

【1534】

工程 1 (1S, 2R, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1, 2 - ジオール

【1535】

【化407】



【1536】

参考例 C - 33 の工程 7 で得られた異性体 A (193 mg)、ジクロロメタン (5 mL)、TFA (5 mL) の混合物を室温にて 2 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することで、油状物 (283 mg) を得た。これをそのまま次の工程に用いた。上記油状物 (283 mg)、参考例 D - 65 で得られた化合物 (75.6 mg)、DIPEA (0.218 mL)、ジクロロメタン (4.2 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (265 mg)、酢酸 (0.143 mL) の混合物を室温にて 2.5 時間攪拌した。参考例 D - 65 で得られた化合物 (25.0 mg) を追加し、さらに 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) にて精製後、分取用 TLC (酢酸エチル/メタノール) にて精製し、標題化合物 (30.3 mg) を固体として得た。

¹H-NMR (DMSO-D₆) : 1.94 - 2.07 (2H, m), 2.93 - 2.95 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.82 - 3.87 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.95 - 3.97 (1H, m), 4.07 - 4.12 (3H, m), 4.67 - 4.70 (1H, m), 4.97 - 4.99 (1H, m), 5.18 - 5.21 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.61 - 7.62 (1H, m), 7.72 (3H, d, J = 8.0 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.49 (1H, s).

10

20

30

40

50

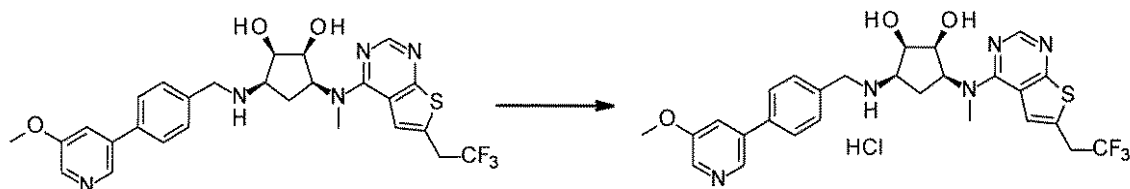
MS (m/z) : 560 (M+H)⁺.

【1537】

工程2 (1S, 2R, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール 塩酸塩 (20A)

【1538】

【化408】



10

【1539】

上記工程1で得られた化合物 (28 . 3 mg) 、塩化水素 (1 mol / L 、エタノール溶液、0 . 0506 mL) 、エタノール (1 mL) の混合物を室温にて攪拌した。減圧濃縮後、残渣にエタノール/ジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ取、乾燥することで、

20

標題化合物 (25 . 0 mg) を固体として得た。
¹H - NMR (DMSO - D₆) : 2 . 22 - 2 . 33 (2 H , m) , 3 . 45 (3 H , s) , 3 . 94 (3 H , s) , 4 . 08 (2 H , q , J = 11 . 0 Hz) , 4 . 18 - 4 . 21 (1 H , m) , 4 . 24 - 4 . 27 (3 H , m) , 5 . 23 - 5 . 40 (2 H , m) , 5 . 92 - 5 . 95 (1 H , m) , 7 . 69 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 74 - 7 . 75 (2 H , m) , 7 . 88 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 8 . 34 - 8 . 37 (2 H , m) , 8 . 57 (1 H , s) , 8 . 97 (1 H , s) , 9 . 16 (1 H , s) .

MS (m/z) : 560 (M+H)⁺.

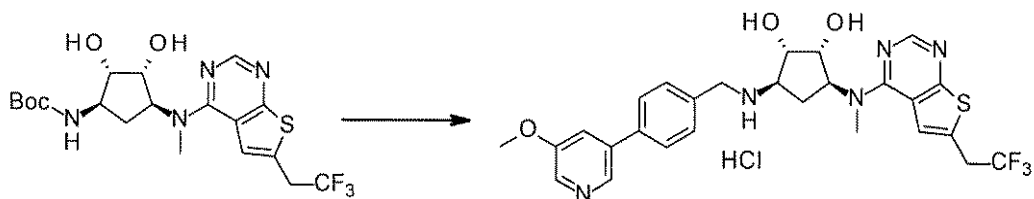
【1540】

工程3 (1R, 2S, 3R, 5S) - 3 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 5 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 , 2 - ジオール 塩酸塩 (20B)

30

【1541】

【化409】



40

【1542】

参考例C - 33の工程7で得られた異性体Bを用いて、上記工程1および工程2と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1 . 85 - 1 . 91 (1 H , m) , 2 . 31 - 2 . 38 (1 H , m) , 3 . 30 (3 H , s) , 3 . 92 (3 H , s) , 4 . 07 - 4 . 13 (3 H , m) , 4 . 31 - 4 . 35 (3 H , m) , 5 . 09 (1 H , s) , 5 . 26 (2 H , s) , 7 . 67 - 7 . 75 (4 H , m) , 7 . 87 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) ,

50

8.32 (1H, d, J = 3.1 Hz), 8.38 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.53 - 9.60 (2H, m).

MS (m/z): 560 (M+H)⁺.

【1543】

実施例 21

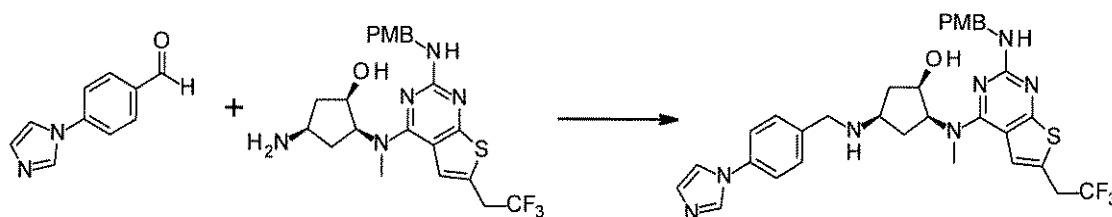
(1R, 2S, 4R) - 2 - { [2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } - 4 - ({ [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } アミノ) シクロペンタン - 1 - オール
塩酸塩

【1544】

工程 1 (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - { [(4 - メトキシフェニル) メチル] アミノ } - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【1545】

【化 4 1 0】



10

20

【1546】

参考例 C - 23 の工程 2 で得られた化合物と、4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) ベンズアルデヒド (CAS : 10040 - 98 - 9) を用いて、実施例 2 の工程 1 と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.75 (1H, dt, J = 14.1, 2.5 Hz), 1.88 - 2.04 (2H, m), 2.23 (1H, ddd, J = 14.1, 8.6, 6.7 Hz), 3.28 - 3.34 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.52 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.86 (2H, d, J = 1.8 Hz), 4.34 (1H, br s), 4.52 (2H, d, J = 4.9 Hz), 4.79 (1H, td, J = 9.7, 4.7 Hz), 5.09 (1H, br s), 6.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.24 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.27 - 7.28 (1H, m), 7.36 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (1H, s).

MS (m/z): 638 (M+H)⁺.

【1547】

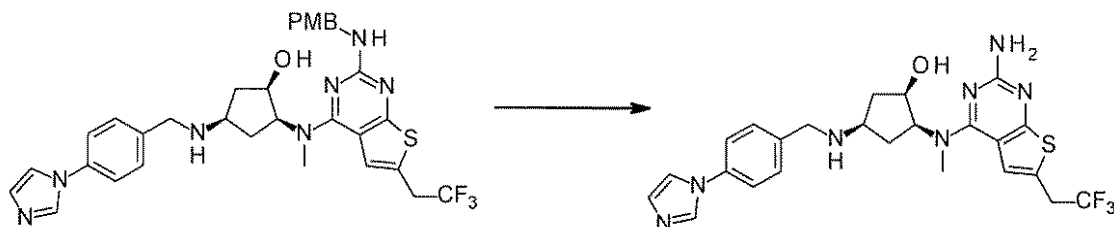
工程 2 (1R, 2S, 4R) - 2 - { [2 - アミノ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } - 4 - ({ [4 - (1H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } アミノ) シクロペンタン - 1 - オール

【1548】

30

40

【化 4 1 1】



【 1 5 4 9 】

10

上記工程 1 で得られた化合物 (1 3 7 m g) のジクロロメタン (0 . 5 5 m L) 溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (C A S : 7 6 - 0 5 - 1) (1 . 6 4 m L) を加えた。6 0 で 1 . 5 時間攪拌後、反応液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) に付し、標題化合物 (6 0 . 1 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) : 1 . 5 9 (1 H , d d d , J = 1 4 . 1 , 6 . 7 , 3 . 1 \text{ Hz }) , 2 . 1 0 (1 H , t d , J = 1 2 . 3 , 8 . 6 \text{ Hz }) , 2 . 1 8 - 2 . 2 5 (1 H , m) , 2 . 3 7 - 2 . 4 5 (1 H , m) , 3 . 0 9 - 3 . 2 1 (1 H , m) , 3 . 4 5 (3 H , s) , 3 . 7 1 (2 H , q , J = 1 0 . 6 \text{ Hz }) , 3 . 8 8 (2 H , d , J = 3 . 1 \text{ Hz }) , 4 . 4 7 - 4 . 5 1 (1 H , m) , 4 . 8 1 - 4 . 8 8 (1 H , m) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 5 5 (4 H , s) , 7 . 5 7 - 7 . 5 8 (1 H , m) , 8 . 1 4 (1 H , s) .

20

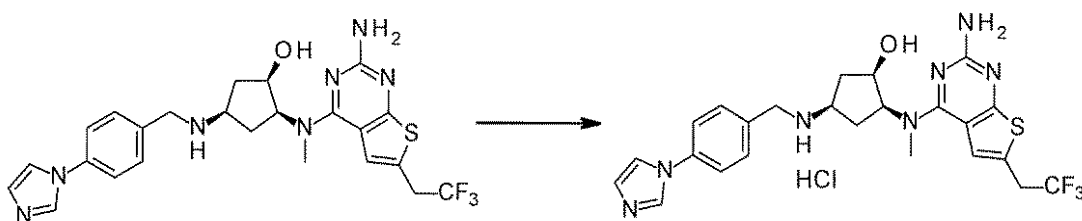
【 1 5 5 0 】

工程 3 (1 R , 2 S , 4 R) - 2 - { [2 - アミノ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } - 4 - ({ [4 - (1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル } アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【 1 5 5 1 】

【化 4 1 2】

30



【 1 5 5 2 】

上記工程 2 で得られた化合物 (0 . 6 0 1 g) をエタノール (1 . 5 m L) に溶かし、1 規定塩酸 (0 . 1 1 6 m L) を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、乾燥した。得られた残渣をジエチルエーテル (3 m L) に懸濁させ、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (0 . 0 6 0 5 g) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 1 . 7 8 - 1 . 8 5 (1 H , m) , 2 . 2 1 - 2 . 2 9 (1 H , m) , 2 . 3 6 - 2 . 4 6 (2 H , m) , 3 . 3 3 (3 H , s) , 3 . 5 1 (1 H , b r s) , 3 . 8 9 (2 H , q , J = 1 1 . 0 \text{ Hz }) , 4 . 2 4 (2 H , b r s) , 4 . 3 5 (1 H , b r s) , 4 . 7 4 - 4 . 8 1 (1 H , m) , 5 . 1 7 (1 H , d , J = 4 . 3 \text{ Hz }) , 6 . 1 6 (2 H , s) , 7 . 1 5 (1 H , s) , 7 . 4 3 (1 H , s) , 7 . 7 3 (2 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 7 7 (2 H , d , J = 8 . 8 \text{ Hz }) , 7 . 8 3 (1 H , t , J = 1 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 3 7 (1 H , s) , 9 . 3 6 - 9 . 4 8 (2 H , m) .

50

MS (m/z) : 518 (M+H)⁺.

【1553】

実施例 2 2

5 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

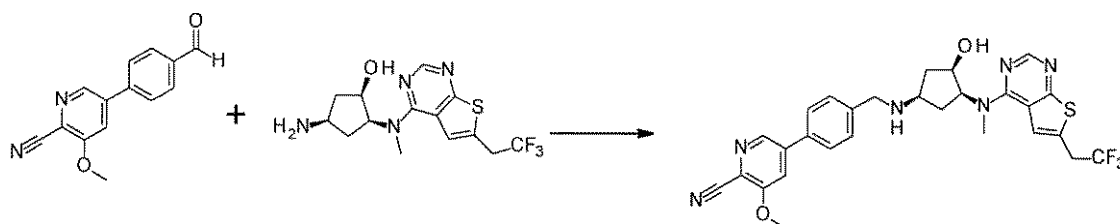
【1554】

工程 1 5 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル

10

【1555】

【化 4 1 3】



20

【1556】

参考例 D - 2 5 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 0 7 5 6 g) 、 参考例 C - 1 4 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 1 1 0 g) 、 トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 0 8 g) 、 酢酸 (0 . 0 9 2 m L) 、 ジクロロメタン (5 m L) の混合物を室温で 1 5 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) に付して標題化合物 (0 . 0 7 0 7 g) を固体として得た。

30

¹H - NMR (C D C l ₃) : 1 . 8 4 - 1 . 9 0 (1 H , m) , 1 . 9 5 - 2 . 0 3 (1 H , m) , 2 . 0 6 - 2 . 1 3 (1 H , m) , 2 . 3 2 - 2 . 4 0 (1 H , m) , 3 . 4 1 - 3 . 4 6 (1 H , m) , 3 . 5 5 (3 H , s) , 3 . 6 3 (2 H , q , J = 1 0 . 2 H z) , 3 . 8 9 - 3 . 9 6 (2 H , m) , 4 . 0 5 (3 H , s) , 4 . 4 9 - 4 . 5 3 (1 H , m) , 5 . 0 7 (1 H , t d , J = 9 . 7 , 4 . 5 H z) , 7 . 4 0 (1 H , s) , 7 . 4 6 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) , 7 . 4 9 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 7 . 5 9 (2 H , d , J = 8 . 0 H z) , 8 . 4 0 (1 H , s) , 8 . 5 0 (1 H , d , J = 1 . 8 H z) .

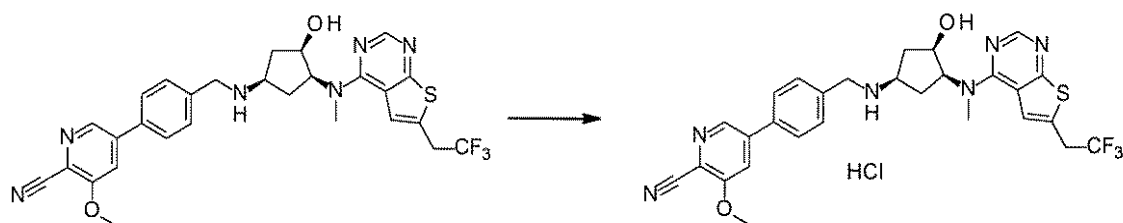
【1557】

工程 2 5 - [4 - ({ [(1 R , 3 R , 4 S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンチル] アミノ } メチル) フェニル] - 3 - メトキシピリジン - 2 - カルボニトリル 塩酸塩

40

【1558】

【化 4 1 4】



【 1 5 5 9】

10

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 0 7 0 7 g)、1 規定塩酸 (0 . 1 2 0 m L)、エタノール (5 . 0 0 m L) の混合物を室温で 1 0 分間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣にアセトニトリル 1 0 m L を加えて懸濁させ、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (0 . 0 6 8 3 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6 , 80) : 1 . 8 2 - 1 . 9 0 (1 H , m) , 2 . 2 6 - 2 . 3 4 (1 H , m) , 2 . 4 0 - 2 . 5 1 (2 H , m) , 3 . 4 5 (3 H , s) , 3 . 5 8 - 3 . 6 5 (1 H , m) , 4 . 0 3 (2 H , q , J = 1 1 . 0 \text{ Hz }) , 4 . 0 9 (3 H , s) , 4 . 2 4 - 4 . 3 1 (2 H , m) , 4 . 3 6 - 4 . 4 0 (1 H , m) , 4 . 9 1 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 5 . 0 1 - 5 . 0 9 (1 H , m) , 7 . 6 8 (1 H , s) , 7 . 7 4 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 9 5 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 9 8 (1 H , s) , 8 . 3 4 (1 H , s) , 8 . 6 5 - 8 . 6 6 (1 H , m) , 9 . 2 2 - 9 . 3 8 (1 H , m) .

20

MS (m / z) : 5 6 9 (M + H) $^+$.

[] 2_0 - 2 2 . 9 (c 1 . 0 0 , \text{ DMSO })

【 1 5 6 0】

実施例 2 3

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンシルホニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

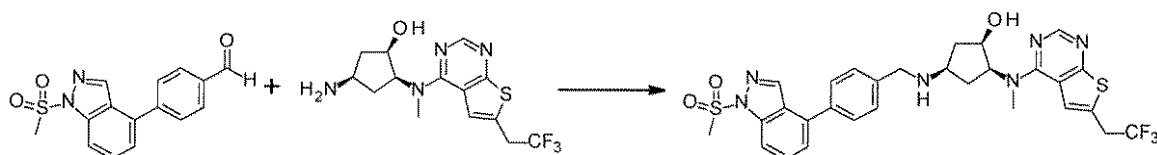
30

【 1 5 6 1】

工程 1 (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンシルホニル) - 1 H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【 1 5 6 2】

【化 4 1 5】



40

【 1 5 6 3】

参考例 C - 1 4 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 0 8 1 7 g)、参考例 D - 4 0 で得られた化合物 (0 . 0 7 0 8 g)、ジクロロメタン (2 . 5 m L)、DIPEA (0 . 0 4 1 1 m L)、酢酸 (0 . 0 8 1 0 m L)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 1 5 0 g) の混合物を、室温で 2 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた反応混合物をクロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムをチャージカラ

50

ムとして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）に付し、標題化合物（0.105 g）を固体として得た。

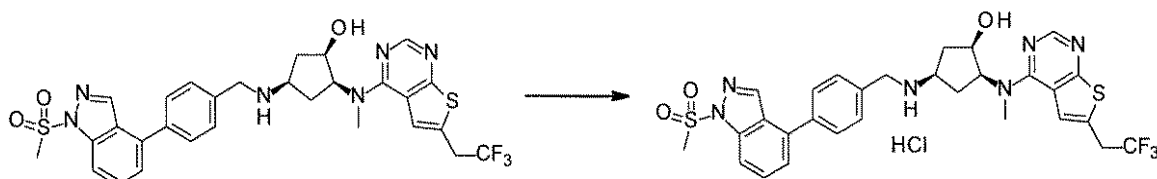
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.90 (1H, d, $J = 13.5$ Hz), 1.95 - 2.04 (1H, m), 2.10 (1H, ddd, $J = 13.5, 6.1, 4.3$ Hz), 2.38 (1H, ddd, $J = 12.9, 9.8, 6.7$ Hz), 3.29 (3H, s), 3.46 - 3.54 (1H, m), 3.56 (3H, s), 3.64 (2H, q, $J = 10.0$ Hz), 3.90 - 3.98 (2H, m), 4.49 - 4.53 (1H, m), 5.12 (1H, td, $J = 9.8, 4.3$ Hz), 7.41 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J = 7.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J = 8.6, 7.4$ Hz), 8.09 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.40 (1H, s), 8.40 (1H, s).

【1564】

工程2 (1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1H - インダゾール - 4 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1565】

【化416】



【1566】

上記工程1で得られた化合物（0.105 g）をエタノール（1.5 mL）に溶かし、1規定塩酸（0.166 mL）を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、乾燥した。得られた残渣をジエチルエーテル（3 mL）に懸濁させ、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物（0.0966 g）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.81 - 1.89 (1H, m), 2.28 - 2.47 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.53 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 4.10 (2H, q, $J = 10.4$ Hz), 4.27 - 4.33 (2H, m), 4.35 - 4.38 (1H, br m), 4.92 - 5.02 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.58 (1H, d, $J = 6.7$ Hz), 7.73 - 7.86 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.37 (1H, s), 8.64 (1H, s), 9.45 - 9.57 (2H, m).

MS (m/z): 631 ($M+H$)⁺.

[]_D²⁰ - 20.4 (c 1.00, MeOH)

【1567】

実施例24

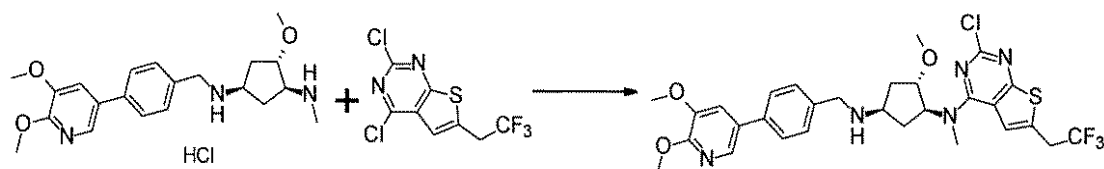
N^4 - [(1S, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - メトキシシクロペンチル] - N^2 , N^4 - ジメチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン 塩酸塩

【1568】

工程1 (1R, 3S, 4S) - N^3 - [2 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] - N^1 - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N^3 - メチルシクロペンタン - 1, 3 - ジアミン

【1569】

【化 4 1 7】



【 1 5 7 0】

参考例 E - 2 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 4 4 0 g)、参考例 B - 4 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 3 1 8 g)、2 - プロパノール (2 2 m L)、DIPEA (CAS : 7 0 8 7 - 6 8 - 5) (3 . 2 m L) の混合物を、1 0 0 で 3 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水 / 水 (3 : 1) を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) にて精製し、標題化合物 (0 . 5 0 8 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1 . 5 6 - 1 . 6 5 (1 \text{H}, \text{m}) , 1 . 9 0 - 2 . 0 5 (2 \text{H}, \text{m}) , 2 . 3 4 - 2 . 4 5 (1 \text{H}, \text{m}) , 3 . 3 2 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 3 5 - 3 . 4 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 3 . 3 6 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 6 1 (2 \text{H}, \text{q}, \text{J} = 1 0 . 2 \text{Hz}) , 3 . 8 3 (2 \text{H}, \text{s}) , 3 . 9 5 (3 \text{H}, \text{s}) , 4 . 0 7 (3 \text{H}, \text{s}) , 4 . 1 1 - 4 . 1 9 (1 \text{H}, \text{m}) , 5 . 0 1 - 5 . 1 3 (1 \text{H}, \text{m}) , 7 . 2 5 (1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 1 . 8 \text{Hz}) , 7 . 3 8 - 7 . 4 4 (2 \text{H}, \text{m}) , 7 . 4 7 (1 \text{H}, \text{s}) , 7 . 4 9 - 7 . 5 5 (2 \text{H}, \text{m}) , 7 . 9 5 (1 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 1 . 8 \text{Hz}) .

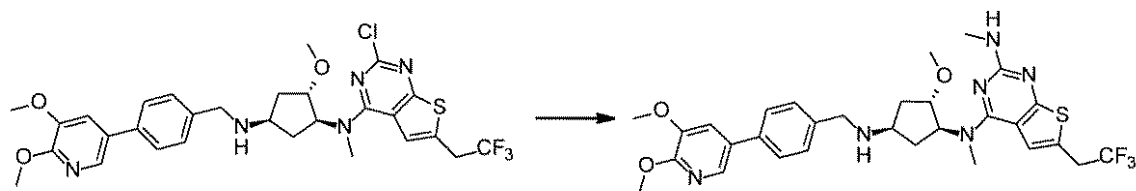
MS (m/z) : 6 2 2 , 6 2 4 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 1 5 7 1】

工程 2 N^4 - [(1 \text{S}, 2 \text{S}, 4 \text{R}) - 4 - (\{ [4 - (5, 6 - \text{ジメトキシピリジン} - 3 - \text{イル}) \text{フェニル}] \text{メチル} \} \text{アミノ}) - 2 - \text{メトキシシクロペンチル}] - \text{N}^2, \text{N}^4 - ジメチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン

【 1 5 7 2】

【化 4 1 8】



【 1 5 7 3】

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 2 5 3 g) をブチロニトリル (2 . 5 m L) に溶解し、メチルアミン塩酸塩 (CAS : 5 9 3 - 5 1 - 1) (0 . 1 0 9 g)、DIPEA (CAS : 7 0 8 7 - 6 8 - 5) (0 . 4 2 m L) を加えて、1 5 0 で 1 時間マイクロウェーブ照射を行った。次いで、メチルアミン塩酸塩 (CAS : 5 9 3 - 5 1 - 1) (0 . 1 0 6 g)、DIPEA (CAS : 7 0 8 7 - 6 8 - 5) (0 . 4 0 m L) を追加して、1 6 0 で 3 時間マイクロウェーブ照射を行った。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール)、逆相 HPLC (ギルソン社、水 (0 . 1 0 % \text{ギ酸}) / アセトニトリル (0 . 1 0 % \text{ギ酸}))、アミノシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル / メタノール) に付した。得られた油状物をジエチルエーテルに溶解し、水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧濃縮して、標題化合物 (0 . 0 7 7 3 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.53 - 1.58 (1H, m), 1.83 - 1.93 (1H, m), 1.97 - 2.06 (1H, m), 2.30 - 2.39 (1H, m), 2.99 (3H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.26 (3H, s), 3.30 - 3.40 (1H, m), 3.31 (3H, s), 3.52 (2H, q, $J = 10.2\text{ Hz}$), 3.81 (1H, d, $J = 13.2\text{ Hz}$), 3.85 (1H, d, $J = 13.2\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.06 - 4.14 (1H, m), 4.07 (3H, s), 4.75 (1H, q, $J = 4.9\text{ Hz}$), 5.11 - 5.21 (1H, m), 7.24 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$), 7.26 (1H, s), 7.40 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J = 8.6\text{ Hz}$), 7.95 (1H, d, $J = 2.5\text{ Hz}$).

MS (m/z) : 617 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

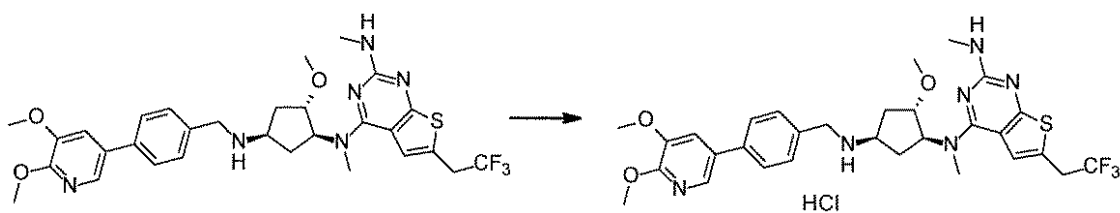
10

【1574】

工程3 N^4 - [(1S, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - メトキシシクロペンチル] - N^2 , N^4 - ジメチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 2, 4 - ジアミン 塩酸塩

【1575】

【化419】



20

【1576】

上記工程2で得られた化合物を用いて、実施例2の工程3と同様の方法で、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.99 - 2.13 (2H, m), 2.26 - 2.45 (2H, m), 2.78 (3H, d, $J = 4.9\text{ Hz}$), 3.22 (6H, s), 3.58 - 3.71 (1H, m), 3.82 - 3.96 (2H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.12 - 4.29 (3H, m), 4.93 - 5.15 (1H, m), 6.71 (1H, q, $J = 4.9\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.58 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 7.67 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.81 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J = 1.8\text{ Hz}$), 9.50 (1H, br s), 9.56 (1H, br s).

30

MS (m/z) : 617 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【1577】

実施例25

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

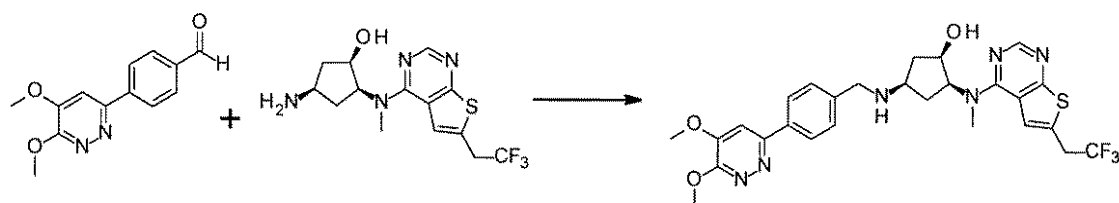
40

【1578】

工程1 (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【1579】

【化420】



【1580】

参考例 C - 14 の工程 2 で得られた化合物 (0.102 g)、参考例 D - 26 で得られた化合物 (0.0844 g)、ジクロロメタン (3.2 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (CAS: 56553-60-7) (0.215 g)、酢酸 (0.0500 mL) の混合物を、室温で 17 時間攪拌した。反応液に水 / 飽和重曹水 (2 / 1) を加えて、ジクロロメタン / メタノール (9 / 1) で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) にて精製し、標題化合物 (0.115 g) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 1.80 - 1.86 (1H, m), 1.94 - 2.03 (1H, m), 2.10 (1H, dt, $J = 13.9, 5.7$ Hz), 2.28 - 2.38 (1H, m), 3.38 - 3.45 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.61 (2H, q, $J = 10.2$ Hz), 3.89 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 3.93 (1H, d, $J = 13.2$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.23 (3H, s), 4.46 - 4.51 (1H, m), 5.04 (1H, td, $J = 9.7, 4.7$ Hz), 7.11 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.44 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.96 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.40 (1H, s).

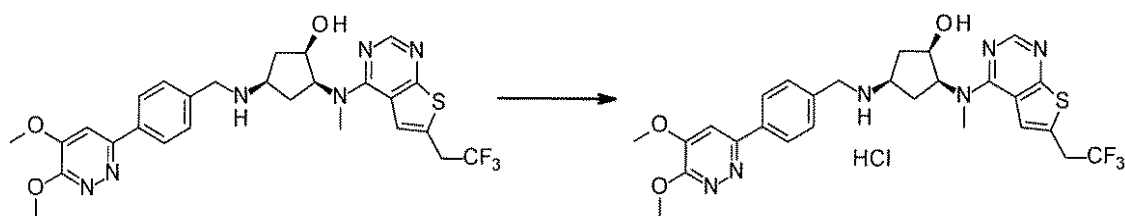
MS (m/z): 575 ($M+H$)⁺.

【1581】

工程 2 (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール塩酸塩

【1582】

【化421】



【1583】

上記工程 1 で得られた化合物 (0.112 g) をエタノール (3.6 mL) に溶解し、1 規定塩酸 (0.173 mL) を加えた後、溶媒を減圧下に留去した。得られた固体をジエチルエーテルに懸濁させ、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (0.104 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) : 1.80 - 1.89 (1H, m), 2.26 - 2.36 (1H, m), 2.43 - 2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 - 3.66 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.03 - 4.16 (5H, m), 4.22 - 4.40 (3H, m), 4.90 - 5.00 (1H, m), 5.20 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 7.67 (1H, s), 7.71 - 7.79 (3H, m), 8.1

9 (2 H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1 H, s), 9.47 (1 H, br s),
9.53 (1 H, br s).

MS (m/z): 575 (M+H)⁺.

[]_D²⁰ - 23.5 (c 1.00, MeOH)

【1584】

実施例 26

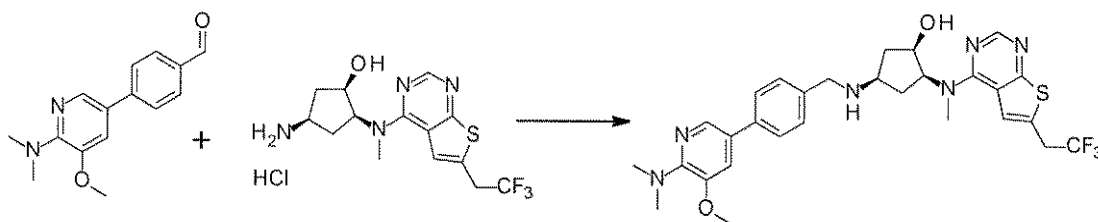
(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1585】

工程 1 (1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【1586】

【化422】



【1587】

参考例 C - 14 の工程 3 で得られた化合物 (0.112 g)、ジクロロメタン (3.0 mL)、参考例 D - 11 の工程 2 で得られた化合物 (0.080 g)、DIPEA (0.153 mL)、酢酸 (0.084 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.190 g) の混合物を、室温で 16 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた反応混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過、減圧濃縮後、得られた残渣をアミノシリカゲルカラムをチャージカラムとして、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル - メタノール) に付し、標題化合物 (0.125 g) を固体として得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.46 - 1.82 (2 H, m), 1.86 - 2.09 (3 H, m), 2.30 - 2.40 (1 H, m), 3.03 (6 H, s), 3.43 - 3.50 (1 H, m), 3.55 (3 H, s), 3.59 - 3.68 (2 H, m), 3.83 - 3.92 (2 H, m), 3.93 (3 H, s), 4.46 - 4.51 (1 H, m), 5.09 - 5.18 (1 H, m), 7.20 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 7.37 - 7.42 (3 H, m), 7.50 - 7.55 (2 H, m), 8.10 (1 H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1 H, s).

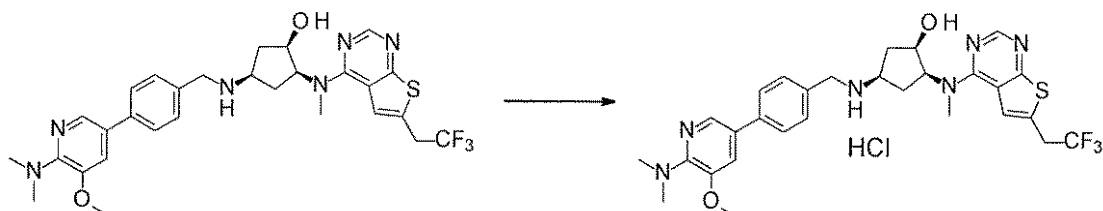
MS (m/z): 587 (M+H)⁺.

【1588】

工程 2 (1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1589】

【化 4 2 3】



【1590】

10

上記工程 1 で得られた化合物 (0.122 g) をエタノール (2 mL) に溶かし、5 規定塩酸水溶液 (0.042 mL) を加えた後、溶媒を減圧下に留去し、乾燥した。得られた残渣をアセトニトリル (2 mL) に懸濁させ、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (0.117 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.79 - 1.88 (1H, m), 2.25 - 2.35 (1H, m), 2.38 - 2.55 (2H, m), 2.97 (6H, s), 3.44 (3H, s), 3.53 - 3.65 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.03 - 4.16 (2H, m), 4.17 - 4.30 (2H, m), 4.31 - 4.39 (1H, m), 4.88 - 5.01 (1H, m), 5.11 - 5.30 (1H, m), 7.47 - 7.51 (1H, m), 7.63 - 7.69 (2H, m), 7.73 - 7.81 (3H, m), 8.10 - 8.14 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.31 - 9.53 (2H, m).

MS (m/z) : 587 (M+H) $^+$.

$[\eta]_{\text{D}}^{20}$ - 24.1 (c 1.00, MeOH)

【1591】

実施例 27

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

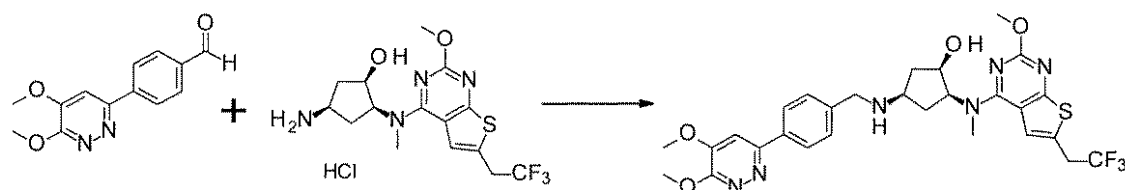
30

【1592】

工程 1 (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール

【1593】

【化 4 2 4】



40

【1594】

参考例 C - 15 の工程 2 で得られた化合物 (90.0 mg)、参考例 D - 26 で得られた化合物 (55.9 mg)、DIPEA (0.114 mL)、ジクロロメタン (2.18 mL)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (139 mg)、酢酸 (0.0624 mL) の混合物を室温にて 1.5 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、ジ

50

クロロメタンを加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/メタノール）にて精製し、標題化合物（94.0 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.49 - 1.51 (1H, m), 2.01 - 2.18 (3H, m), 3.07 - 3.10 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.81 - 3.83 (5H, m), 3.94 - 3.97 (5H, m), 4.06 (3H, s), 4.29 - 4.31 (1H, m), 4.72 - 4.74 (2H, m), 7.46 - 7.52 (4H, m), 8.00 - 8.02 (2H, m).

MS (m/z) : 605 (M+H)⁺.

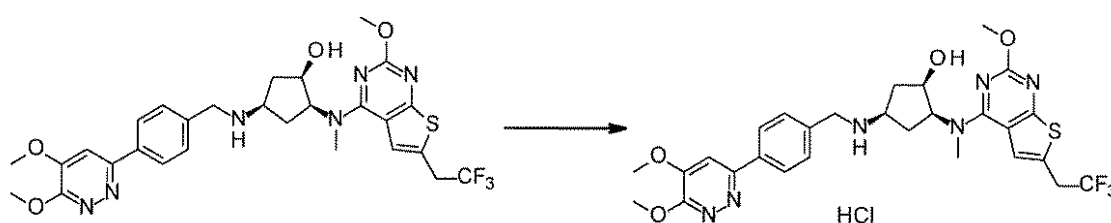
【1595】

10

工程2 (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1596】

【化425】



20

【1597】

上記工程1で得られた化合物（90.0 mg）、エタノール（1 mL）、1規定塩酸エタノール溶液（0.149 mL）の混合物を室温にて攪拌した。減圧濃縮後、残渣にエタノール/ジエチルエーテルを加え、生じた固体をろ取、乾燥することで、標題化合物（84.1 mg）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.85 - 1.89 (1H, m), 2.29 - 2.35 (1H, m), 2.42 - 2.51 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.61 - 3.66 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.93 - 4.01 (5H, m), 4.08 (3H, s), 4.26 - 4.28 (2H, m), 4.36 - 4.39 (1H, m), 4.82 - 4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.40 - 9.46 (2H, m).

30

MS (m/z) : 605 (M+H)⁺.

[]_D²⁰ - 35.6 (c 1.00, MeOH)

【1598】

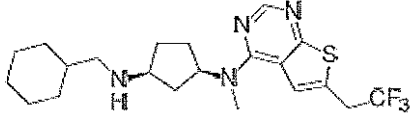
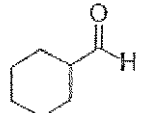
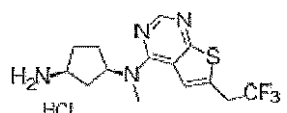
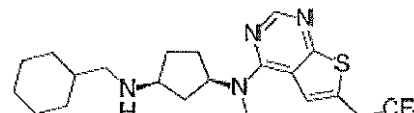
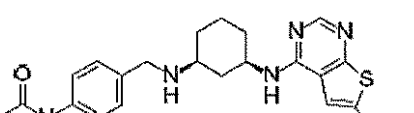
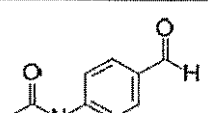
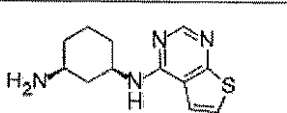
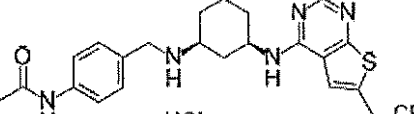
40

以下の表2-1から表2-54の各生成物は、表中に記載する原料1および原料2を用いて、実施例27の工程1と同様な方法を行うことで製造した。最終体が塩酸塩である場合は、各生成物を原料として実施例27の工程2と同様な方法を行うことで製造した。表2-1から表2-54において、最終体の項目欄が2段で示されている場合、実施例の化合物は下段に示された塩化合物を示す（例えば、表2-14において、実施例54の化合物は、最終体の項目欄の下段に示された(1S, 2S, 4R) - 2 - {メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ} - 4 - [(4-[ピリジン-3-イル]アミノ)フェニル]メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール塩酸塩を示す。)。なお、試験例では、実施例化合物として、上記塩化合物を使用した。

【1599】

50

【表 2 - 1】

実施例	生成物	原料 1	原料 2
	最終体 (化合物名、NMR, MS)		
実施例 28		 CAS: 2043-61-0	 参考例 C-4 工程 2
	<p>(1R, 3S) -N³- (シクロヘキシルメチル) -N¹-メチル-N¹- [6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  HCl		
	<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0.92-1.27 (5H, m), 1.60-2.10 (11H, m), 2.24-2.34 (1H, m), 2.74-2.79 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.54-3.61 (1H, m), 4.06 (1H, d, J = 12.0 Hz), 4.12 (1H, d, J = 12.0 Hz), 5.21-5.31 (1H, m), 7.72 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.76 (1H, br s), 8.88 (1H, br s). MS (m/z): 427 (M+H)⁺.</p>		
実施例 29		 CAS: 122-85-0	 参考例 C-1 工程 2
	<p>N- [4- (([(1S, 3R) -3- { [6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ] シクロヘキシル] アミノ) メチル) フェニル] アセトアミド 塩酸塩</p>  HCl		
	<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.31-1.44 (3H, m), 1.57 (1H, q, J = 11.9 Hz), 1.85-1.95 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.14-2.19 (1H, m), 2.42-2.48 (1H, m), 3.13-3.22 (1H, m), 4.06-4.22 (5H, m), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.44 (1H, s), 8.45 (1H, br s), 9.18 (2H, br s), 10.13 (1H, s). MS (m/z): 478 (M+H)⁺.</p>		

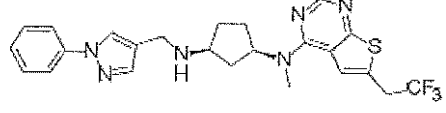
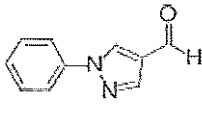
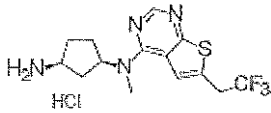
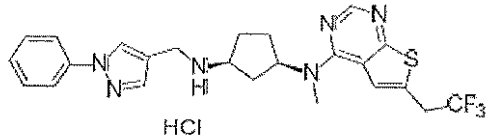
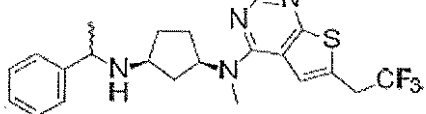
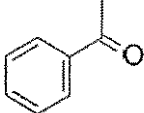
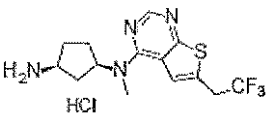
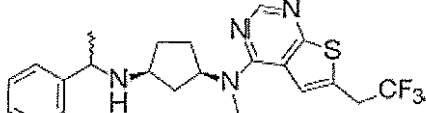
10

20

30

40

【表 2 - 3】

実施例 32		 CAS:54605-72-0	 参考例C-4工程2
<p>(1R, 3S) -N¹-メチル-N³- [(1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル] -N¹- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) 1.83-2.18 (4H, m), 2.31-2.45 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 4.02-4.19 (4H, m), 5.24-5.35 (1H, m), 7.36 (1H, J = 7.3 Hz), 7.54 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.91 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.14 (2H, brs). MS (m/z): 487 (M+H)⁺.</p>			
実施例 33	 diastereomeric mixture	 CAS:98-86-2	 参考例C-4工程2
<p>(1R, 3S) -N¹-メチル-N³- (1-フェニルエチル) -N¹- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>diastereomeric mixture</p> <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.38 (1.5H, d, J = 1.8 Hz), 1.39 (1.5H, d, J = 1.8 Hz), 1.41-1.64 (2.0H, m), 1.77-2.26 (4.0H, m), 2.96-3.06 (1.0H, m), 3.24 (1.5H, s), 3.29 (1.5H, s), 3.61 (2.0H, q, J = 10.3 Hz), 3.80-3.87 (1.0H, m), 5.13-5.23 (1.0H, m), 7.23-7.37 (6.0H, m), 8.37 (0.5H, s), 8.39 (0.5H, s). MS (m/z): 435 (M+H)⁺.</p>			

10

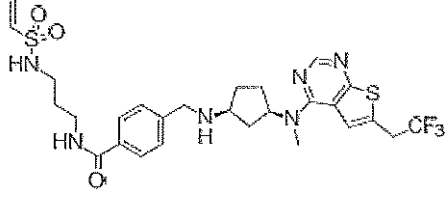
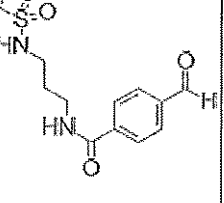
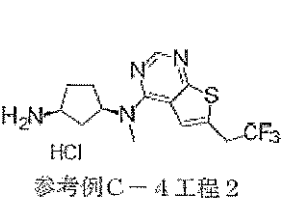
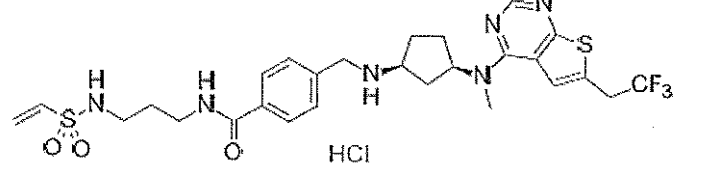
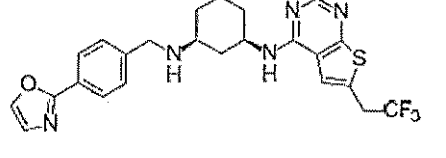
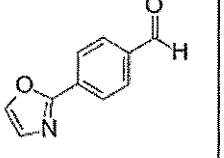
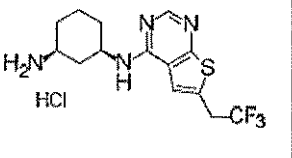
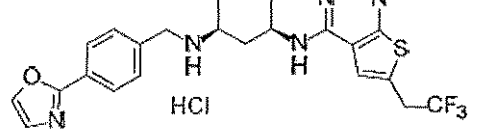
20

30

40

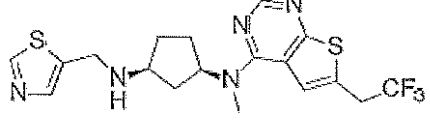
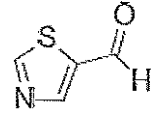
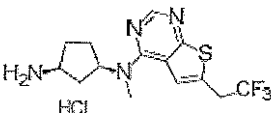
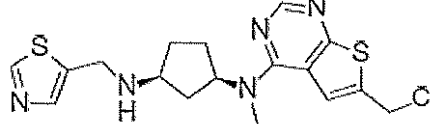
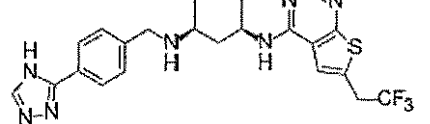
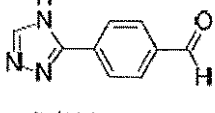
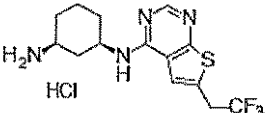
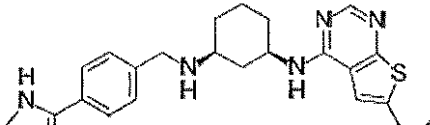
【 1 6 0 2 】

【表 2 - 4】

実施例 34		 参考例D-85工程 2	 HCl 参考例C-4工程2	10	
<p>N-(3-[(エテンシルホニル)アミノ]プロピル)-4-([(1S, 3R)-3-{メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル]アミノ)メチル)ベンズアミド 塩酸塩</p>					
 HCl					20
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.72 (2H, quint, J = 7.1 Hz), 1.84-1.92 (1H, m), 1.99-2.12 (4H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 2.86-2.91 (2H, m), 3.27-3.32 (2H, m), 3.29 (3H, s), 3.57-3.65 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.19-4.24 (2H, m), 5.22-5.31 (1H, m), 5.97 (1H, d, J = 10.0 Hz), 6.02 (1H, d, J = 16.4 Hz), 6.70 (1H, dd, J = 16.4, 10.0 Hz), 7.33 (1H, t, J = 6.1 Hz), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, s), 7.91 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.37 (1H, s), 8.59 (1H, t, J = 5.8 Hz), 9.53 (1H, br s), 9.68 (1H, br s). MS (m/z): 611 (M+H)⁺.</p>					
実施例 35		 参考例D-23	 HCl 参考例C-2工程2	30	
<p>(1S, 3R)-N'-([4-(1, 3-オキサゾール-2-イル)フェニル]メチル)-N''-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>					
 HCl					40
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.34-1.45 (3H, m), 1.61-1.64 (1H, m), 1.89-1.92 (2H, m), 2.18-2.21 (1H, m), 2.45-2.48 (1H, m), 3.22-3.24 (1H, m), 4.05-4.25 (5H, m), 7.42 (1H, s), 7.72 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.21-8.27 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.47-9.53 (2H, m). MS (m/z): 488 (M+H)⁺.</p>					

【1603】

【表 2 - 5】

実施例 36		 <p>CAS:1003-32-3</p>	 <p>HCl 参考例C-4工程2</p>
<p>(1R, 3S) -N¹-メチル-N³- [(1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -N¹- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.81-2.12 (5H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 3.28 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.51 (2H, t, J = 5.5 Hz), 5.22-5.31 (1H, m), 7.73 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.19 (1H, s), 9.50-9.58 (1H, m), 9.66-9.73 (1H, m).</p> <p>MS (m/z): 428 (M+H)⁺.</p>			
実施例 37		 <p>参考例D-91 工程2</p>	 <p>HCl 参考例C-2工程2</p>
<p>(1S, 3R) -N¹- [(4-(4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル) フェニル) メチル] -N³- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.40-1.42 (3H, m), 1.67-1.70 (1H, m), 1.90-1.92 (2H, m), 2.18-2.20 (1H, m), 2.47-2.50 (1H, m), 3.22-3.25 (1H, m), 4.10-4.23 (5H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.84 (1H, s), 8.08 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.53-8.55 (2H, m), 8.86 (1H, s), 9.49-9.51 (2H, m).</p> <p>MS (m/z): 488 (M+H)⁺.</p>			

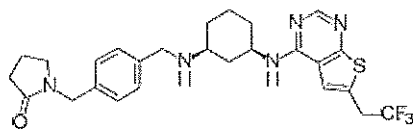
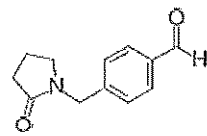
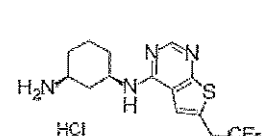
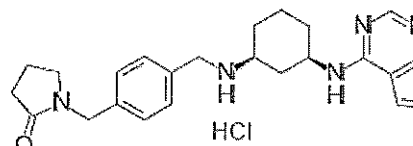
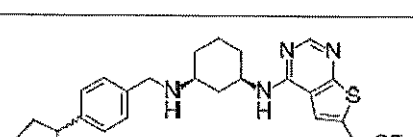
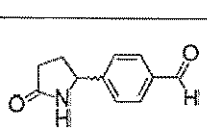
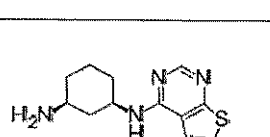
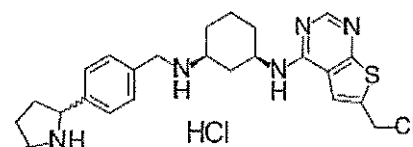
10

20

30

40

【表 2 - 6】

実施例 38		 参考例D-86 工程3	 参考例C-4工程2
<p>1-((4-((1S, 3R)-3-((6-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)amino)methyl)phenyl)pyrrolidin-2-one 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.24-1.58 (4H, m), 1.88-1.96 (4H, m), 2.14-2.19 (1H, m), 2.29 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.41-2.49 (1H, m), 3.16-3.25 (3H, m), 4.08 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.13-4.21 (3H, m), 4.38 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.10 (1H, br s), 9.23 (2H, br s). MS (m/z): 518 (M+H)⁺.</p>			
実施例 39	 diastereomeric mixture	 racemate 参考例D-87 工程3	 参考例C-2工程2
<p>5-[[4-((1S, 3R)-3-((6-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclohexyl)amino)methyl]phenyl]pyrrolidin-2-one 塩酸塩 (ジアステレオマー混合物)</p>  diastereomeric mixture <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.25-1.62 (4H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.85-1.95 (2H, m), 2.14-2.20 (1H, m), 2.23 (2H, t, J = 8.0 Hz), 2.42-2.48 (2H, m), 3.20 (1H, br s), 4.08 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.10-4.26 (3H, m), 4.69 (1H, t, J = 7.1 Hz), 7.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.53-7.57 (2H, m), 7.68-7.70 (1H, m), 8.01-8.22 (2H, m), 8.32-8.38 (1H, m), 9.00-9.32 (2H, m). MS (m/z): 504 (M+H)⁺.</p>			

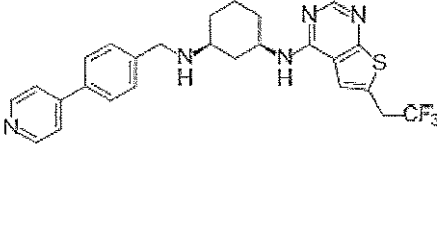
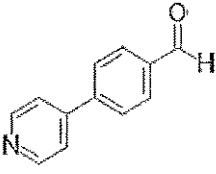
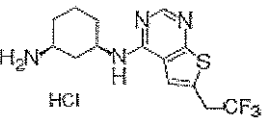
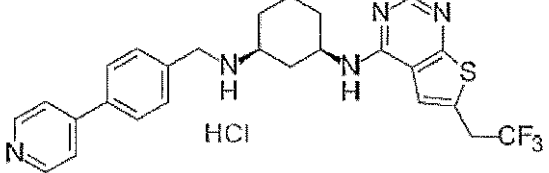
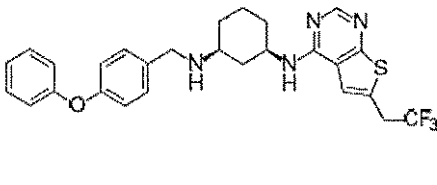
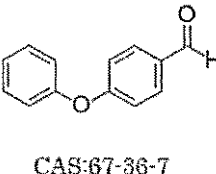
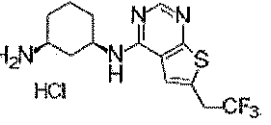
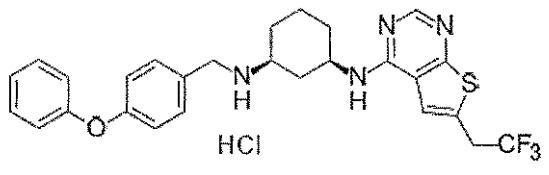
10

20

30

40

【表 2 - 7】

実施例 40		 CAS:99163-12-9	 参考例C-2工程2
<p>(1S, 3R) -N¹- [4-(ピリジン-4-イル) フェニル] メチル -N²- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆, 50°C) δ: 1.34-1.45 (3H, m), 1.58 (1H, br s), 1.89-1.96 (2H, br m), 2.04-2.08 (1H, m), 2.18-2.21 (1H, br m), 3.25 (1H, br s), 4.03 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.21 (1H, br s), 4.26 (2H, br s), 7.68 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.89 (2H, s), 7.93 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (1H, br s), 8.35 (1H, s), 8.73 (2H, d, J = 4.9 Hz), 9.28 (2H, br s). MS (m/z): 498 (M+H)⁺.</p>			
実施例 41		 CAS:67-36-7	 参考例C-2工程2
<p>(1S, 3R) -N¹- [4-(4-フェノキシフェニル) メチル] -N²- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.29-1.66 (4H, m), 1.85-1.97 (3H, m), 2.17 (1H, br s), 3.22 (1H, br s), 4.02-4.25 (5H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.18 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.42 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.56-7.63 (2H, m), 7.72 (1H, d, J = 15.3 Hz), 8.40 (1H, d, J = 11.7 Hz), 9.05-9.37 (2H, m). MS (m/z): 513 (M+H)⁺.</p>			

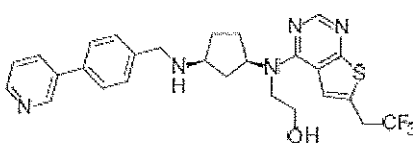
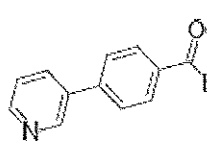
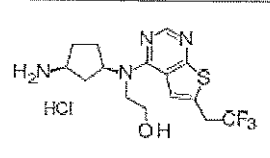
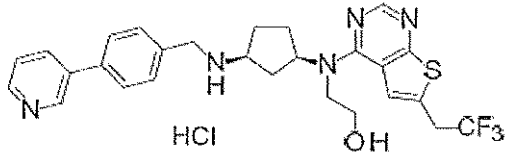
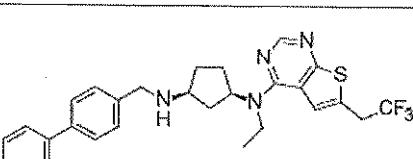
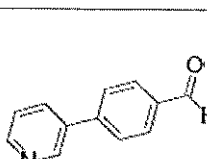
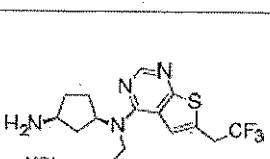
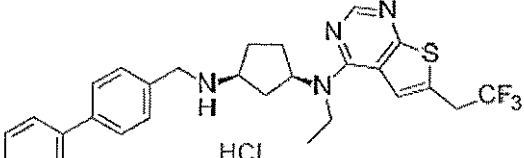
10

20

30

40

【表 2 - 8】

実施例 42		 CAS:127406-55-7	 参考例C-9工程2
<p>2-((1R,3S)-3-((4-(ピリジン-3-イル)フェニル)メチル)アミノ)シクロペンチル][6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]エタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.92-1.94 (1H, m), 2.07-2.09 (4H, m), 2.39-2.40 (1H, m), 3.69-3.74 (6H, m), 4.11-4.14 (2H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 5.03-5.05 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.70-7.71 (1H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.36-8.38 (2H, m), 8.69-8.71 (1H, m), 9.06 (1H, s), 9.54-9.60 (2H, m). MS (m/z): 528 (M+H)⁺.</p>			
実施例 43		 CAS:127406-55-7	 参考例C-5工程2
<p>(1R,3S)-N¹-エチル-N³-{[4-(ピリジン-3-イル)フェニル]メチル}-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.29 (3H, t, J = 6.7 Hz), 1.91-2.07 (5H, m), 2.36-2.43 (1H, m), 3.61-3.70 (1H, m), 3.71-3.82 (2H, m), 4.12 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.24 (2H, br s), 5.07-5.16 (1H, m), 7.53-7.58 (2H, m), 7.74 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.85 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.37 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 3.0 Hz), 8.96 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.62 (1H, br s). MS (m/z): 512 (M+H)⁺.</p>			

10

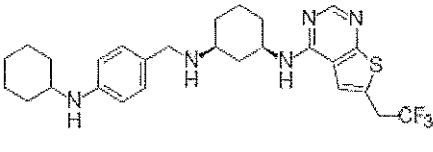
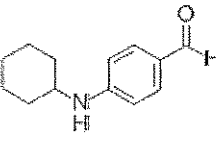
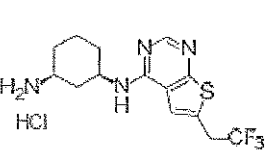
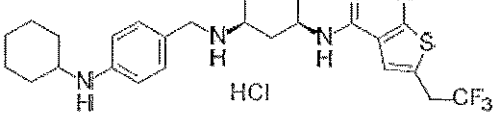
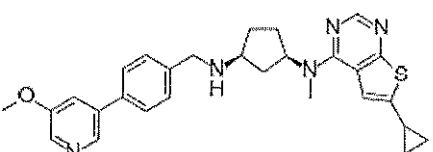
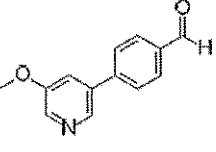
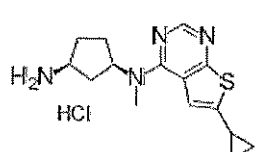
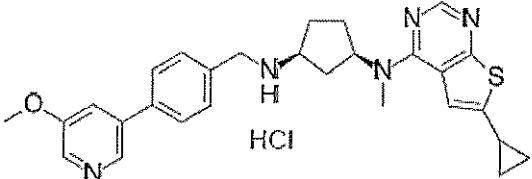
20

30

40

【1607】

【表 2 - 9】

実施例 44		 参考例D-88 工程3	 参考例C-2工程2
<p>(1S, 3R) -N¹- [4-(シクロヘキシルアミノ) フェニル] メチル -N²- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.13-1.21 (2H, m), 1.24-1.52 (6H, m), 1.55-1.63 (1H, m), 1.66-1.76 (3H, m), 1.82-1.96 (5H, m), 2.11-2.18 (1H, m), 2.32-2.44 (1H, m), 3.20 (1H, br s), 3.99 (2H, br s), 4.08 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.14-4.22 (1H, m), 5.60-5.72 (1H, m), 6.55-6.68 (2H, m), 7.15-7.22 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.96-8.08 (1H, m), 8.35 (1H, s), 8.53-8.73 (2H, m). MS (m/z): 518 (M+H)⁺.</p>			
実施例 45		 参考例D-65	 参考例C-12工程2
<p>(1R, 3S) -N¹- (6-シクロプロピルチエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル) -N²- ([4-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) -N³-メチルシクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0.79-0.81 (2H, m), 1.06-1.09 (2H, m), 1.88-2.45 (7H, m), 3.26 (3H, s), 3.64-3.67 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.21-4.24 (2H, m), 5.16-5.19 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.62-7.62 (1H, m), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.28 (1H, s), 8.31-8.31 (1H, m), 8.51-8.51 (1H, m), 9.25-9.35 (2H, m). MS (m/z): 486 (M+H)⁺.</p>			

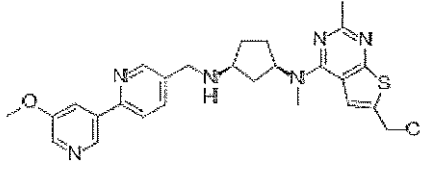
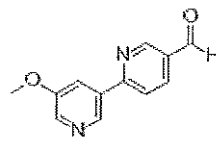
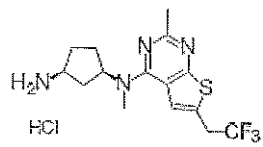
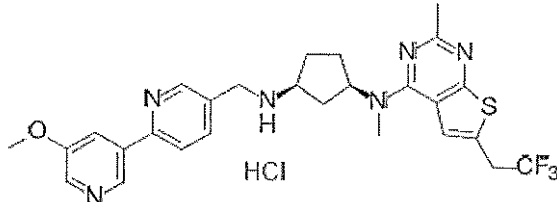
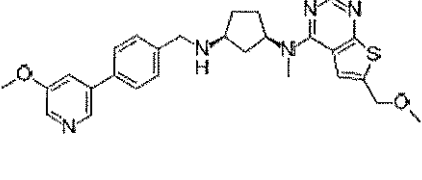
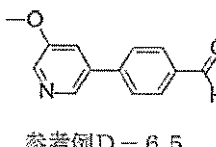
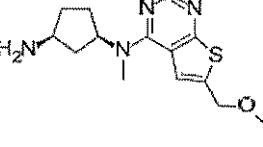
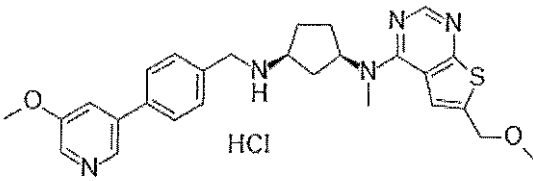
10

20

30

40

【表 2 - 10】

実施例 46		 <p>参考例D-71</p>	 <p>HCl 参考例C-10工程2</p>
<p>(1R, 3S) -N³- [(5'-メトキシ [2, 3'-ビピリジン] -5-イル) メチル] -N¹-メチル-N¹- [2-メチル-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.86-2.16 (5H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.46 (3H, s), 3.27 (3H, s), 3.68 (1H, br s), 3.94 (3H, s), 4.05 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.30 (2H, br s), 5.24-5.35 (1H, m), 7.66 (1H, s), 8.03-8.06 (1H, m), 8.16 (1H, dd, J = 8.0, 2.5 Hz), 8.23 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.41 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.88 (1H, s), 8.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.36-9.53 (2H, m). MS (m/z): 543 (M+H)⁺.</p>			
実施例 47		 <p>参考例D-65</p>	 <p>HCl 参考例C-8工程2</p>
<p>(1R, 3S) -N¹- [6-(メトキシメチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] -N³- [[4-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル] -N¹-メチルシクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.91-1.93 (1H, m), 2.03-2.10 (4H, m), 2.35-2.42 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.34 (3H, s), 3.63-3.65 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.21 (2H, s), 4.67 (2H, s), 5.22-5.24 (1H, m), 7.57-7.70 (6H, m), 8.31-8.32 (2H, m), 8.51 (1H, s), 9.49-9.61 (2H, m). MS (m/z): 490 (M+H)⁺.</p>			

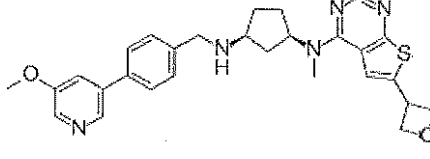
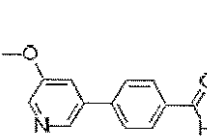
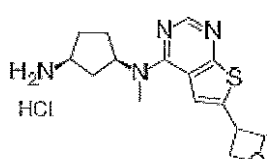
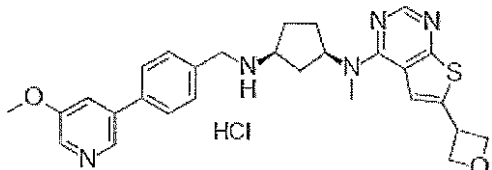
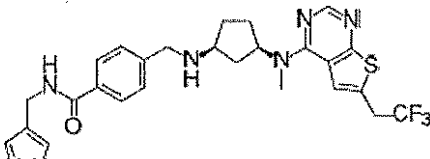
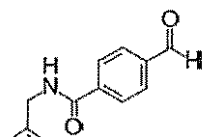
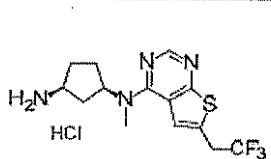
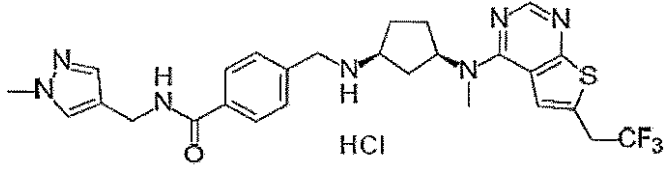
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

実施例 48		 参考例D-65	 参考例C-11工程2
<p>(1R, 3S) -N³- ([4-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) -N¹-メチル-N¹-[6-(オキセタン-3-イル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.56-1.62 (2H, m), 1.78-1.92 (3H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 3.13-3.17 (2H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.70-3.82 (5H, m), 3.89-3.93 (4H, m), 3.98-4.01 (1H, m), 4.88-4.91 (1H, m), 5.15-5.24 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.47 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.56-7.56 (1H, m), 7.66 (2H, d, J = 8.2 Hz), 8.27-8.28 (2H, m), 8.46 (1H, s).</p>			
実施例 49		 参考例D-84	 参考例C-4工程2
<p>N-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-4-({ [(1S, 3R) -3-(メチル [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ) シクロペンチル] アミノ) メチル) ベンズアミド 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.84-2.15 (5H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.63 (1H, br s), 3.78 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.30 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.27 (1H, br s), 7.36 (1H, s), 7.61 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, s), 7.93 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, s), 8.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 9.41-9.55 (2H, m). MS (m/z): 558 (M+H)⁺.</p>			

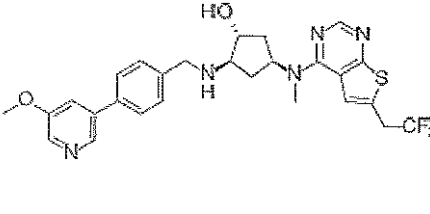
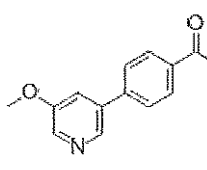
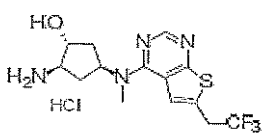
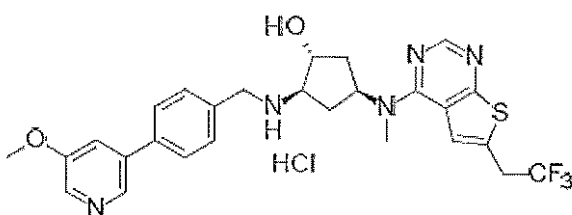
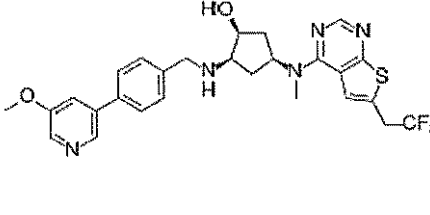
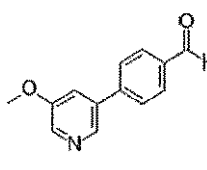
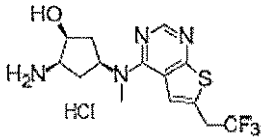
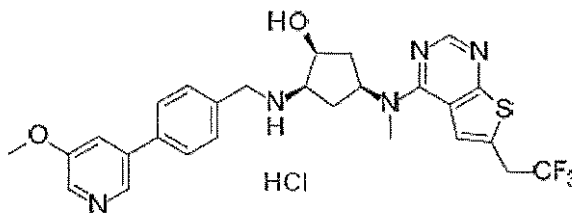
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

実施例 50		 参考例D-65	 参考例C-30工程2
<p>(1R, 2R, 4S) - 2 - (([4 - (5 - メ ト キ シ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) フ ェ ニ ル] メ チ ル) ア ミ ノ) - 4 - (メ チ ル [6 - (2 , 2 , 2 - ト リ フ ル オ ロ エ チ ル) チ ェ ノ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル] ア ミ ノ) シ ク ロ ペ ン タ ン - 1 - オ ー ル 塩 酸 塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.80-1.91 (1H, m), 1.95-2.08 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.35-3.40 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.24-4.36 (2H, m), 4.44-4.54 (1H, m), 5.44-5.56 (2H, m), 7.69-7.80 (4H, m), 7.85-7.91 (2H, m), 8.31-8.41 (2H, m), 8.53-8.60 (1H, m), 9.52-9.79 (2H, m). MS (m/z): 544 (M+H)⁺.</p>			
実施例 51		 参考例D-65	 参考例C-31工程2
<p>(1S, 2R, 4S) - 2 - (([4 - (5 - メ ト キ シ ピ リ ジ ン - 3 - イ ル) フ ェ ニ ル] メ チ ル) ア ミ ノ) - 4 - (メ チ ル [6 - (2 , 2 , 2 - ト リ フ ル オ ロ エ チ ル) チ ェ ノ [2 , 3 - d] ピ リ ミ ジ ン - 4 - イ ル] ア ミ ノ) シ ク ロ ペ ン タ ン - 1 - オ ー ル 塩 酸 塩</p>  <p>¹H-NMR (CD₃OD, 50°C) δ: 1.96-2.03 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.42-2.55 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.56-3.64 (1H, m), 3.87 (2H, q, J = 10.5 Hz), 3.97 (3H, s), 4.32 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.39 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.46-4.49 (1H, m), 5.43-5.52 (1H, m), 7.61 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.32 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 2.4 Hz).</p>			

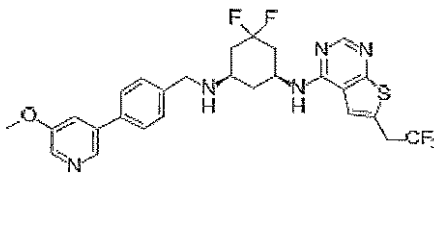
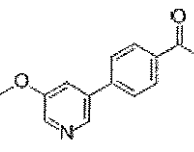
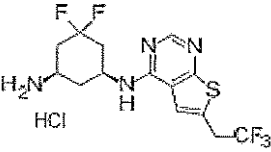
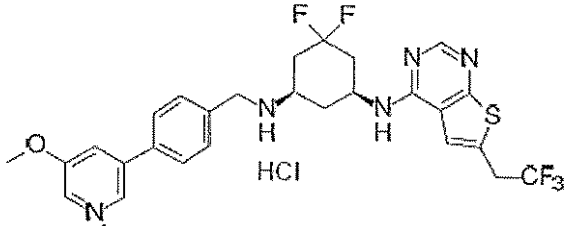
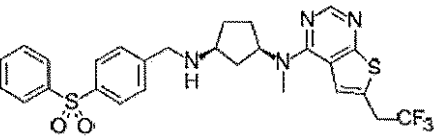
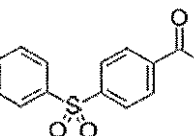
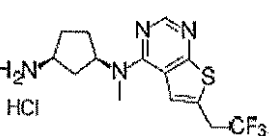
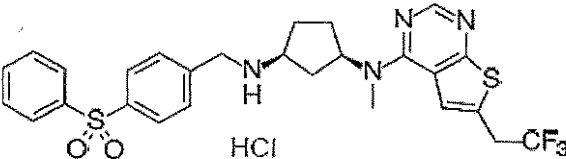
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

実施例 5 2		 参考例D-65	 参考例C-13工程2
<p>(1R, 3S) -5, 5-ジフルオロ-N¹- {[4-(5-メトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル} -N³- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロヘキサン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.81-1.84 (1H, m), 1.91-2.08 (1H, m), 2.17-2.34 (1H, m), 2.57-2.66 (3H, m), 2.78-2.81 (1H, m), 3.94 (3H, s), 4.11 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.33 (2H, s), 4.41-4.43 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.79 (1H, s), 7.89 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.26-8.28 (1H, m), 8.33 (1H, s), 8.42 (1H, s), 8.59 (1H, s), 9.66-9.73 (2H, m). MS (m/z): 564 (M+H) ⁺ .			
実施例 5 3		 CAS:66-39-7	 参考例C-4工程2
<p>(1R, 3S) -N³- {[4-(ベンゼンスルホニル) フェニル] メチル} -N¹-メチル-N¹- [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.89-1.98 (5H, m), 2.33-2.33 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 4.07-4.10 (2H, m), 4.23-4.25 (2H, m), 5.23-5.25 (1H, m), 7.62-7.66 (2H, m), 7.70-7.71 (2H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.97-8.00 (2H, m), 8.07 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 9.26-9.39 (2H, m). MS (m/z): 561 (M+H) ⁺ .			

10

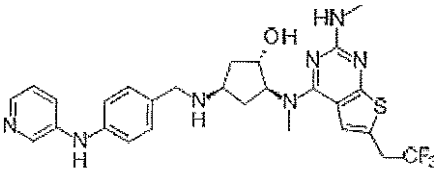
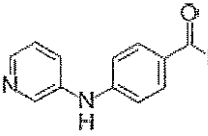
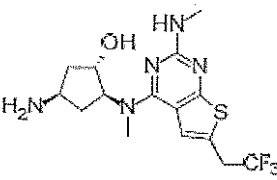
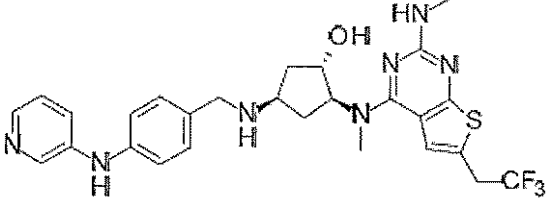
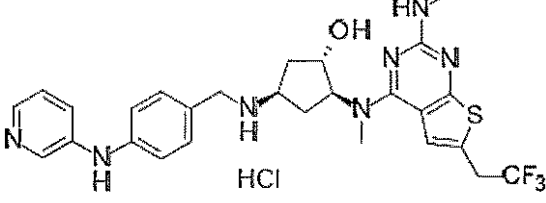
20

30

40

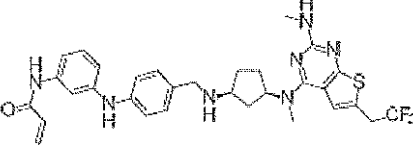
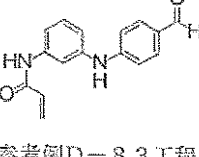
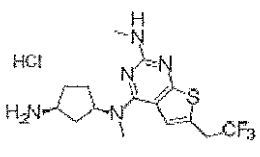
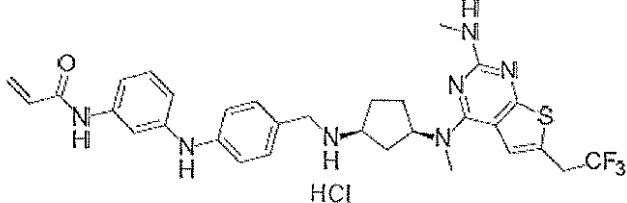
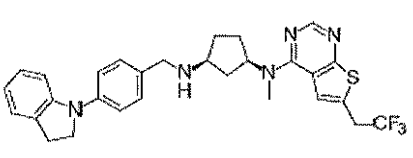
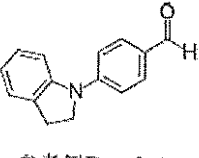
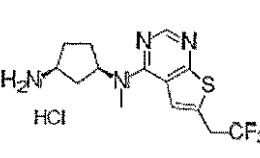
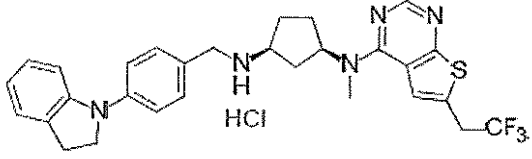
【 1 6 1 2】

【表 2 - 1 4】

実施例 54		 <p>参考例D-80</p>	 <p>参考例C-22工程3</p>	
<p>(1S, 2S, 4R) -2- [メチル [2- (メチルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ] -4- [(4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル] メチル) アミノ] シクロペンタン-1-オール</p>				10
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.44-1.48 (1H, m), 1.61-1.68 (1H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.05-3.15 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.89 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.32-4.35 (1H, m), 4.71-4.74 (1H, m), 4.88-4.89 (1H, m), 6.57-6.58 (1H, m), 7.04-7.06 (2H, m), 7.20-7.24 (3H, m), 7.41-7.42 (2H, m), 7.98-8.00 (1H, m), 8.30-8.31 (2H, m). MS (m/z): 558 (M+H)⁺.</p>				20
<p>(1S, 2S, 4R) -2- [メチル [2- (メチルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ] -4- [(4- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル] メチル) アミノ] シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>				30
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.85-1.96 (2H, m), 2.19-2.36 (2H, m), 2.79 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.19 (3H, s), 3.62-3.65 (1H, m), 3.90 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.05 (2H, s), 4.48-4.50 (1H, m), 4.72-4.75 (1H, m), 5.20-5.22 (1H, m), 6.71 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.31-7.33 (1H, m), 7.46-7.48 (3H, m), 7.53-7.56 (1H, m), 8.09-8.10 (1H, m), 8.38-8.39 (1H, m), 8.69 (1H, s), 9.28-9.43 (2H, m). MS (m/z): 558 (M+H)⁺.</p>				40

【 1 6 1 3 】

【表 2 - 1 5】

実施例 55		 参考例D-83工程 4	 HCl 参考例C-7工程2
<p>N-((3-((4-(((1S, 3R)-3-(methyl[2-(methylamino)-6-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentyl)amino)methyl)phenyl)propanamide hydrochloride</p>  HCl			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.84-2.09 (5H, m), 2.31-2.39 (1H, m), 2.80 (3H, s), 3.19 (3H, s), 3.40-3.48 (1H, m), 3.51-3.59 (1H, m), 3.91 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.04-4.09 (2H, m), 5.09-5.17 (1H, m), 5.73-5.77 (1H, m), 6.23 (1H, d, J = 17.0 Hz), 6.42-6.49 (1H, m), 6.76-6.79 (1H, m), 7.02-7.05 (1H, m), 7.11-7.21 (3H, m), 7.38-7.45 (3H, m), 7.74 (1H, s), 8.44 (1H, s), 9.16 (2H, br s), 10.13-10.15 (1H, m). MS (m/z): 610 (M+H)⁺.</p>			
実施例 56		 参考例D-81 工程2	 HCl 参考例C-4工程2
<p>(1R, 3S)-N-((3-((4-((2,3-dihydro-1H-indol-1-yl)phenyl)methyl)amino)cyclopentyl)amino)methyl)propanamide hydrochloride</p>  HCl			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.81-1.93 (1H, m), 1.95-2.12 (4H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.11 (2H, t, J = 8.3 Hz), 3.29 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 3.95 (2H, t, J = 8.3 Hz), 4.03-4.14 (4H, m), 5.27 (1H, br s), 6.76 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.07 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.15 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.20 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.73 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.23-9.48 (2H, m). MS (m/z): 538 (M+H)⁺.</p>			

10

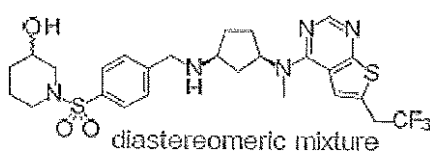
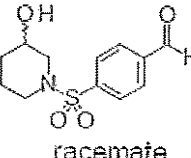
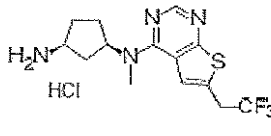
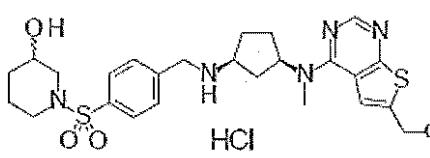
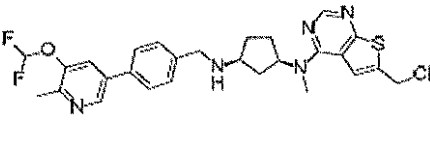
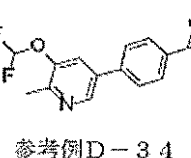
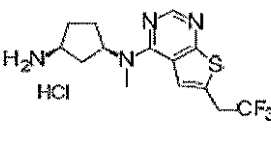
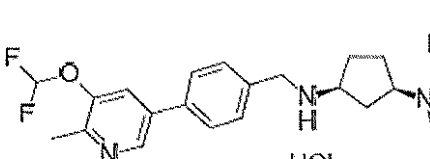
20

30

40

【1614】

【表 2 - 1 6】

実施例 57	 <p>diastereomeric mixture</p>	 <p>racemate</p> <p>参考例D-92</p>	 <p>HCl</p> <p>参考例C-4工程2</p>
<p>1-[4-([(1S, 3R)-3-{メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンチル)アミノ]メチル)ベンゼン-1-スルホニル]ピペリジン-3-オール 塩酸塩 (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.05-1.11 (1H, m), 1.44-1.49 (1H, m), 1.70-2.15 (8H, m), 2.31-2.36 (2H, m), 3.25-3.39 (4H, m), 3.42-3.44 (1H, m), 3.52-3.56 (2H, m), 3.64-3.67 (1H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.28-4.30 (2H, m), 5.26-5.28 (1H, m), 7.73 (1H, s), 7.83-7.85 (4H, m), 8.37 (1H, s), 9.54-9.61 (2H, m). MS (m/z): 584 (M+H)⁺.</p>			
実施例 58		 <p>参考例D-34</p>	 <p>HCl</p> <p>参考例C-4工程2</p>
<p>(1R, 3S)-N³-({4-[5-(ジフルオロメトキシ)-6-メチルピリジン-3-イル]フェニル}メチル)-N¹-メチル-N¹-[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.88-2.12 (5H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.66 (1H, br s), 4.09 (2H, q, J = 11.1 Hz), 4.24 (2H, br s), 5.28 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.70-7.73 (3H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.92 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.25-9.46 (2H, m). MS (m/z): 578 (M+H)⁺.</p>			

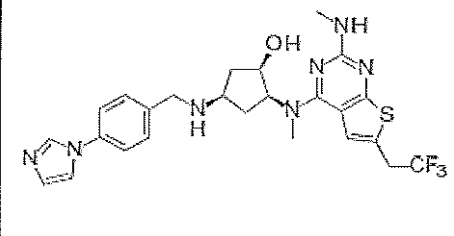
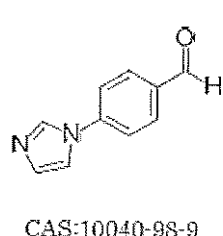
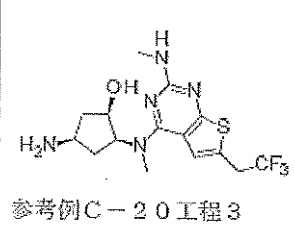
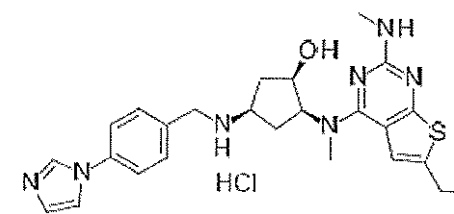
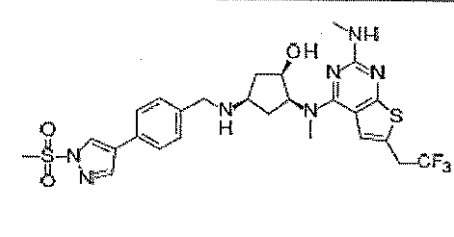
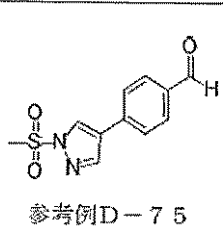
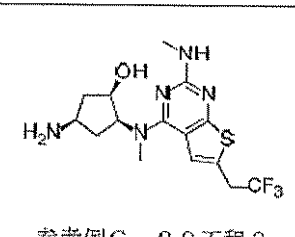
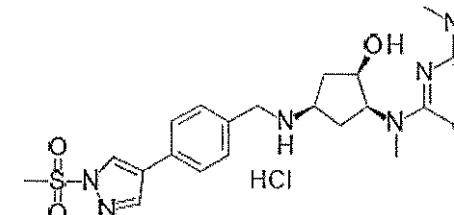
10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

実施例 6 1		 CAS:10040-98-9	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (([4 - (1H-イミダゾール-1-イル) フェニル] メチル) アミノ) - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.77-1.84 (1H, m), 2.25-2.45 (3H, m), 2.77 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.35 (3H, s), 3.49-3.61 (1H, m), 3.89 (2H, q, J = 10.8 Hz), 4.20-4.30 (2H, m), 4.36-4.41 (1H, m), 4.73-4.82 (1H, m), 5.17 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.59-6.68 (1H, m), 7.30 (1H, s), 7.43 (1H, s), 7.73-7.82 (4H, m), 7.93 (1H, s), 8.63 (1H, s), 9.40 (2H, br s). MS (m/z): 532 (M+H)⁺.</p>			
実施例 6 2		 参考例D-75	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ((([4 - [1 - (メタンスルホニル) - 1H-ピラゾール-4-イル] フェニル] メチル) アミノ] - 2 - {メチル [2 - (メチルアミノ) - 6 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.85-1.88 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.40-2.44 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.35 (3H, s), 3.54-3.57 (4H, m), 3.82-3.85 (2H, m), 4.19-4.21 (2H, m), 4.37-4.39 (1H, m), 4.75-4.81 (1H, m), 5.00-5.02 (1H, m), 6.37 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.45 (1H, s), 8.75 (1H, s), 9.36-9.39 (2H, m). MS (m/z): 610 (M+H)⁺.</p>			

10

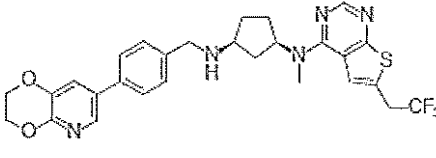
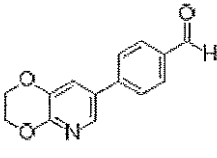
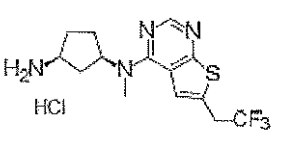
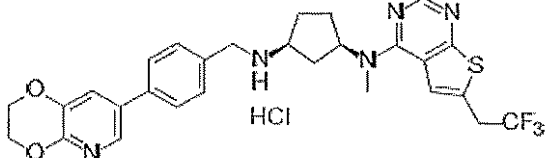
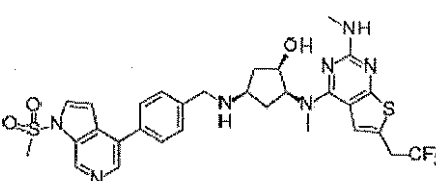
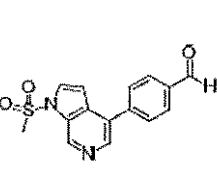
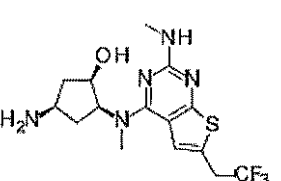
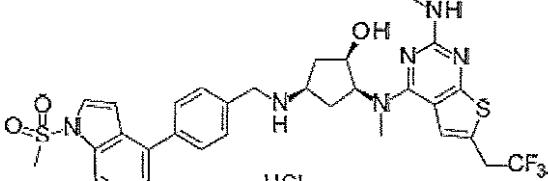
20

30

40

【 1 6 1 7 】

【表 2 - 1 9】

実施例 63		 参考例D-42	 参考例C-4工程2
<p>(1R, 3S) -N³- [4- (2, 3-ジヒドロ [1, 4] ジオキシノ [2, 3-b] ピリジン-7-イル) フェニル] メチル] -N¹-メチル-N¹- [6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] シクロペンタン-1, 3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.85-1.92 (1H, m), 1.96-2.13 (4H, m), 2.32-2.40 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.59-3.66 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.20 (2H, t, J = 6.7 Hz), 4.29-4.32 (2H, m), 4.44-4.46 (2H, m), 5.23-5.30 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.66 (1H, s), 7.73 (1H, s), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.30-9.51 (2H, m). MS (m/z): 556 (M+H)⁺.</p>			
実施例 64		 参考例D-51	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R) -4- [({4- [1- (メタンズルホニル) -1H-ピロロ [2, 3-c] ピリジン-4-イル] フェニル] メチル] アミノ] -2- [メチル [2- (メチルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ] シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 2.31 (1H, dd, J = 12.3, 5.5 Hz), 2.38-2.49 (2H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.37 (3H, s), 3.53-3.64 (1H, m), 3.68 (3H, s), 3.90 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.30 (2H, br s), 4.40 (1H, br s), 4.80 (1H, br s), 5.17 (1H, br s), 6.62-6.73 (1H, m), 6.97 (1H, d, J = 3.7 Hz), 7.45 (1H, s), 7.75-7.82 (4H, m), 7.96 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.57 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.41-9.52 (2H, m). MS (m/z): 660 (M+H)⁺.</p>			

10

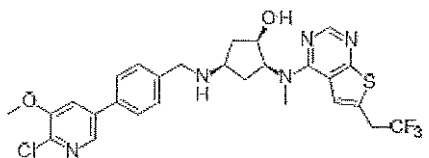
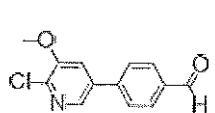
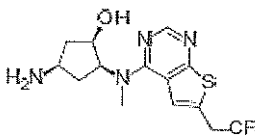
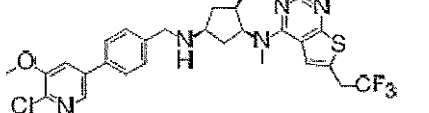
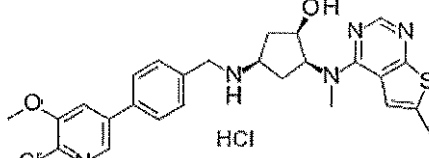
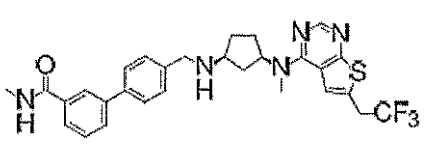
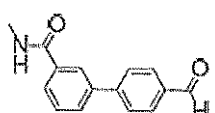
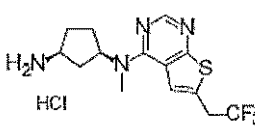
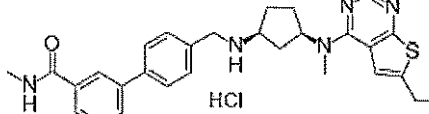
20

30

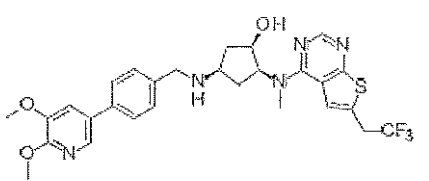
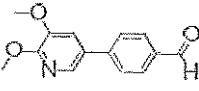
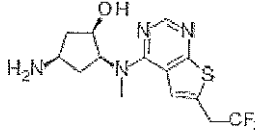
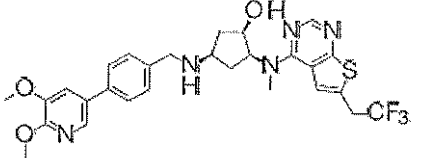
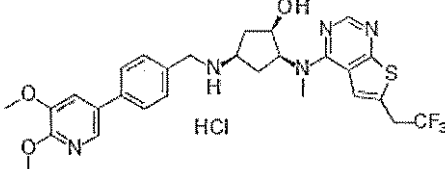
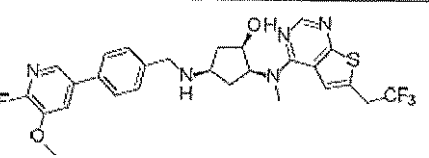
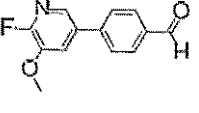
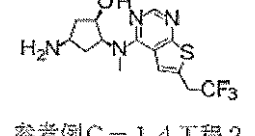
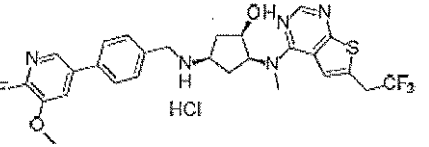
40

【 1 6 1 8】

【表 2 - 20】

実施例 65		 参考例D-39	 参考例C-14工程2	
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-((6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)メチル)アミノ)-2-メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール</p>				10
				20
<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.87 (1H, d, J = 14.1 Hz), 1.97 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 3.1 Hz), 2.03-2.11 (1H, m), 2.36 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 6.1 Hz), 3.41-3.47 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.90 (2H, d, J = 3.7 Hz), 4.00 (3H, s), 4.48-4.51 (1H, m), 5.10 (1H, td, J = 9.2, 4.9 Hz), 7.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s).</p>				20
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-((6-クロロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)メチル)アミノ)-2-メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>				20
 HCl				30
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.81-1.90 (1H, m), 2.26-2.34 (1H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.59 (1H, br s), 4.02 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.26 (2H, br s), 4.35 (1H, br s), 4.90-4.99 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.73-7.78 (3H, m), 7.84 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.91 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 9.45-9.67 (2H, m). MS (m/z): 578 (M+H)⁺.</p>				30
実施例 66		 参考例D-66	 参考例C-4工程2	
<p>N-メチルー4'-((1S, 3R)-3-メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル]アミノ]メチル][1,1'-ビフェニル]-3-カルボキサミド 塩酸塩</p>				30
 HCl				40
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.89-1.91 (1H, m), 2.02-2.09 (4H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 2.82 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.30 (3H, s), 3.63-3.66 (1H, m), 4.08-4.11 (2H, m), 4.21-4.24 (2H, m), 5.27-5.29 (1H, m), 7.57-7.58 (1H, m), 7.71-7.73 (3H, m), 7.85-7.86 (4H, m), 8.17 (1H, s), 8.38 (1H, s), 8.61-8.62 (1H, m), 9.43-9.56 (2H, m). MS (m/z): 554 (M+H)⁺.</p>				40

【表 2 - 2 1】

実施例 67		 参考例D-56	 参考例C-1 4 工程2
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)phenyl)amino)-2-(2-(2-(2-(trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentyl-1-ol)thiazolo[5,4-c]pyridin-3-yl)methyl trifluoromethyl ether</p>			
			
<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-1.99 (2H, m), 2.01-2.08 (1H, m), 2.31-2.40 (1H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.89 (2H, d, J = 4.9 Hz), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, td, J = 9.8, 4.9 Hz), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.41 (1H, s), 7.53 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s).</p>			
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(3,4,5-trimethoxyphenyl)phenyl)amino)-2-(2-(2-(2-(trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentyl-1-ol)thiazolo[5,4-c]pyridin-3-yl)methyl trifluoromethyl ether 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.74-1.86 (1H, m), 2.25-2.47 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23 (2H, br s), 4.33-4.39 (1H, m), 4.94 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63-7.70 (2H, m), 7.75 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.36 (1H, s), 9.17-9.26 (2H, m). MS (m/z): 574 (M+H)⁺.</p>			
実施例 68		 参考例D-68	 参考例C-1 4 工程2
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(3-fluoro-5-methoxyphenyl)phenyl)amino)-2-(2-(2-(2-(trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl)amino)cyclopentyl-1-ol)thiazolo[5,4-c]pyridin-3-yl)methyl trifluoromethyl ether 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.78-1.87 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.37-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.53-3.64 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.22-4.31 (2H, m), 4.32-4.40 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m), 7.68-7.74 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.85-7.90 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 8.07-8.10 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.30-9.50 (2H, m). MS (m/z): 562 (M+H)⁺.</p>			

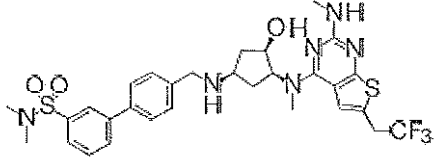
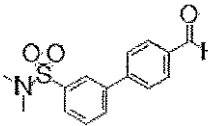
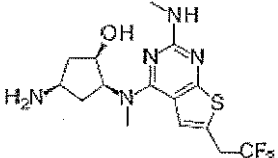
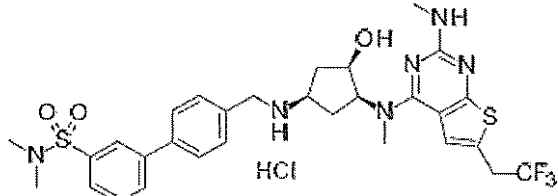
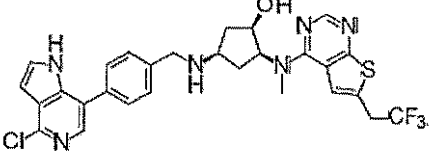
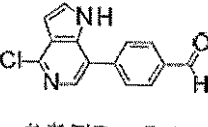
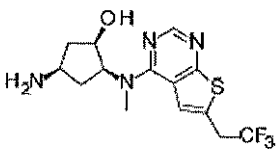
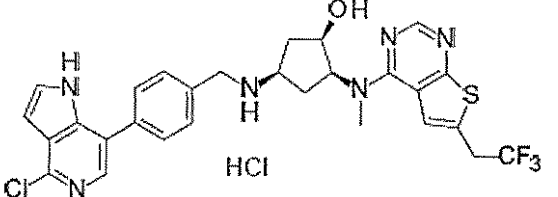
10

20

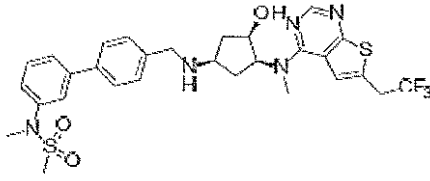
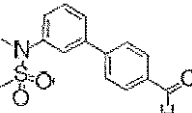
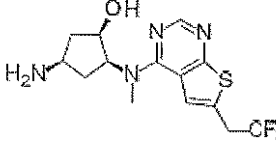
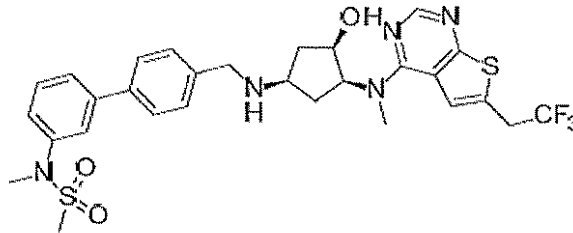
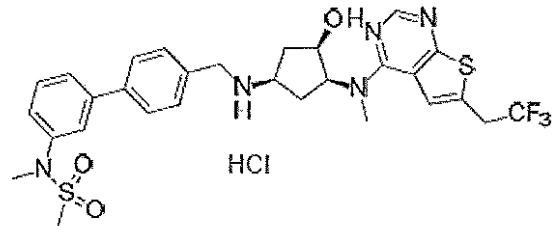
30

40

【表 2 - 2 2】

実施例 69		 参考例D-77	 参考例C-20工程3	10	
<p>4'-(([(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-{メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンチル]アミノ)メチル)-N, N-ジメチル[1, 1'-ビフェニル]-3-スルホンアミド 塩酸塩</p>					
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.87-1.90 (1H, m), 2.28-2.46 (3H, m), 2.69 (6H, s), 2.82 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.57-3.59 (1H, m), 3.85-3.88 (2H, m), 4.25-4.27 (2H, m), 4.40-4.41 (1H, m), 4.77-4.83 (1H, m), 7.43 (1H, s), 7.72-8.04 (8H, m), 9.41-9.43 (2H, m). MS (m/z): 649 (M+H)⁺.</p>					20
実施例 70		 参考例D-54	 参考例C-14工程2	30	
<p>(1R, 2S, 4R)-4-({[4-(4-クロロ-1H-ピロロ[3, 2-c]ピリジン-7-イル)フェニル]メチル}アミノ)-2-{メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>					
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.83-1.88 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.43-2.49 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.61 (1H, br s), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.31 (2H, br s), 4.36 (1H, br s), 4.90-5.01 (1H, m), 6.68 (1H, dd, J = 3.1, 1.8 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 3.1, 2.5 Hz), 7.74-7.77 (1H, m), 7.77-7.79 (4H, m), 8.05 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.47-9.57 (2H, m), 12.03 (1H, s). MS (m/z): 587, 589 (M+H)⁺.</p>					40

【表 2 - 2 3】

<p>実施例 7 1</p>		 <p>参考例D-49</p>	 <p>参考例C-14工程2</p>
<p>N-[4'-((1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンチル)アミノ]メチル] [1,1'-ビフェニル]-3-イル]-N-メチルメタンсульホンアミド</p>  <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.82-2.11 (3H, m), 2.30-2.41 (1H, m), 2.89 (3H, s), 3.39 (3H, s), 3.41-3.49 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.58-3.68 (2H, m), 3.84-3.95 (2H, m), 4.44-4.52 (1H, m), 5.08-5.18 (1H, m), 7.33-7.38 (1H, m), 7.38-7.43 (3H, m), 7.44-7.50 (1H, m), 7.50-7.62 (4H, m), 8.40 (1H, s). MS (m/z): 620 (M+H)⁺.</p>			
<p>N-[4'-((1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンチル)アミノ]メチル] [1,1'-ビフェニル]-3-イル]-N-メチルメタンсульホンアミド 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.78-1.87 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.40-2.52 (2H, m), 3.00 (3H, s), 3.31 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.51-3.67 (1H, m), 4.02-4.15 (2H, m), 4.20-4.30 (2H, m), 4.33-4.40 (1H, m), 4.87-5.00 (1H, m), 5.08-5.34 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.50-7.56 (1H, m), 7.63-7.72 (4H, m), 7.74-7.82 (3H, m), 8.37 (1H, s), 9.28-9.49 (2H, m). MS (m/z): 620 (M+H)⁺.</p>			

10

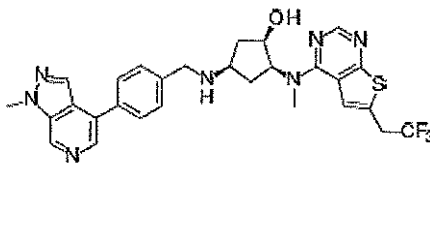
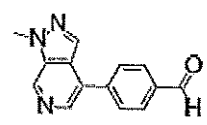
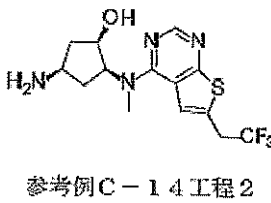
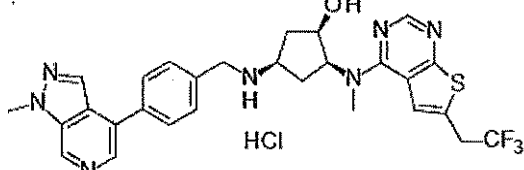
20

30

【 1 6 2 2】

40

【表 2 - 2 4】

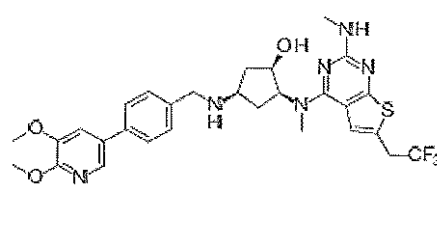
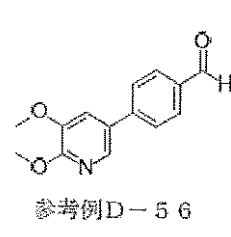
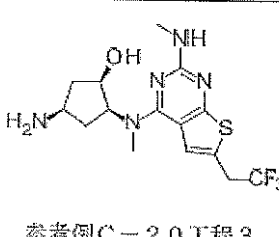
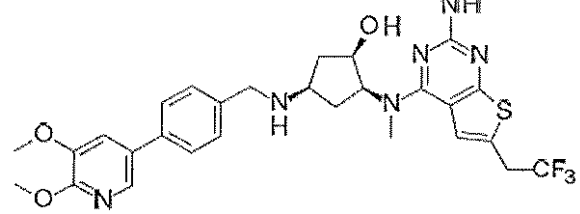
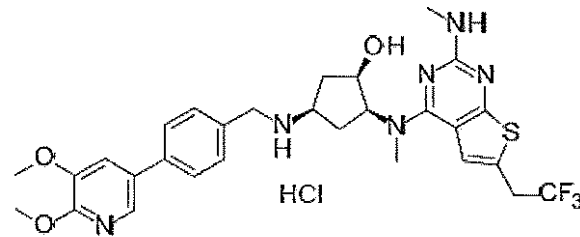
実施例 72		 参考例D-38	 参考例C-14工程2
(1R, 2S, 4R)-4-((4-(1-メチル-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジン-4-イル)フェニル)メチルトアミノ)-2-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩			
			
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.76-1.87 (1H, m), 2.29-2.47 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.64 (1H, br s), 4.09 (2H, q, $J = 11.0$ Hz), 4.25 (3H, s), 4.31 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.91-5.00 (1H, m), 5.19-5.23 (1H, m), 7.75-7.80 (3H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.36 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.47 (1H, s), 9.21-9.41 (2H, m), 9.24 (1H, s). MS (m/z): 568 ($\text{M}+\text{H}^+$).			

10

20

【1623】

【表 2 - 2 5】

実施例 73		 参考例D-56	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R) -4- (([4- (5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) -2- (メチル [2- (メチルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ) シクロペンタン-1-オール</p>			
 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84 (1H, d, J = 14.1 Hz), 1.95-2.09 (2H, m), 2.31 (1H, ddd, J = 13.5, 9.2, 6.7 Hz), 2.96 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.36-3.43 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.51 (2H, q, J = 10.4 Hz), 3.88 (2H, d, J = 1.8 Hz), 3.95 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.46-4.50 (1H, m), 4.74 (1H, dt, J = 4.9, 4.9 Hz), 4.83-4.90 (1H, m), 7.18 (1H, s), 7.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.41 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).</p>			
<p>(1R, 2S, 4R) -4- (([4- (5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) -2- (メチル [2- (メチルアミノ) -6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.75-1.86 (1H, m), 2.20-2.46 (3H, m), 2.78 (3H, d, J = 4.3 Hz), 3.36 (3H, s), 3.38 (2H, q, J = 6.7 Hz), 3.48-3.62 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.19-4.29 (2H, m), 4.39 (1H, br s), 4.72-4.83 (1H, m), 5.18 (1H, br s), 6.67-6.70 (1H, m), 7.44 (1H, s), 7.57 (1H, d, J = 2.5 Hz), 7.66 (2H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 9.21-9.36 (2H, m). MS (m/z): 603 (M+H)⁺.</p>			

10

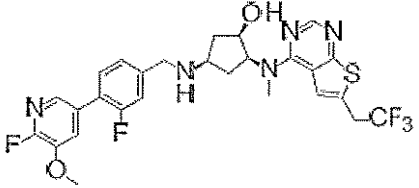
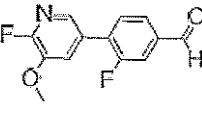
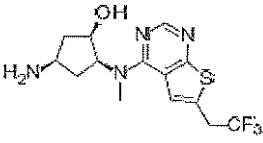
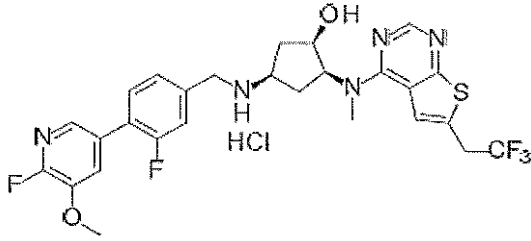
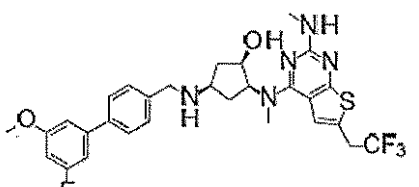
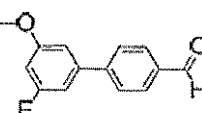
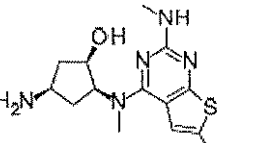
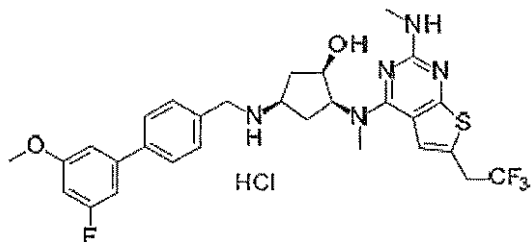
20

30

40

【 1 6 2 4】

【表 2 - 2 6】

実施例 74		 参考例D-69	 参考例C-14工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ([3-フルオロ-4-(6-フルオロ-5-メトキシピリジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ]-2-[メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.79-1.86 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.41-2.48 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.62 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25-4.32 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 4.90-4.98 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.55-7.58 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.73-7.79 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 11.0 Hz), 7.93-7.96 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.40-9.57 (2H, m). MS (m/z): 580 (M+H) ⁺			
実施例 75		 参考例D-70	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [(3'-フルオロ-5'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]アミノ]-2-[メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.76-1.87 (1H, m), 2.20-2.47 (3H, m), 2.74-2.82 (3H, m), 3.36 (3H, s), 3.48-3.62 (1H, m), 3.81-3.97 (2H, m), 3.85 (3H, s), 4.17-4.31 (2H, m), 4.34-4.43 (1H, m), 4.72-4.85 (1H, m), 5.11-5.22 (1H, m), 6.63-6.84 (1H, m), 6.84-6.90 (1H, m), 7.09-7.13 (1H, m), 7.13-7.18 (1H, m), 7.45 (1H, s), 7.64-7.70 (2H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 9.27-9.54 (2H, m). MS (m/z): 590 (M+H) ⁺			

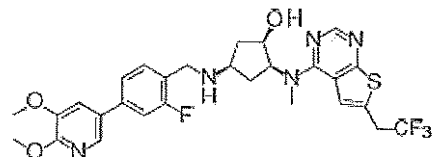
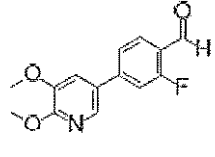
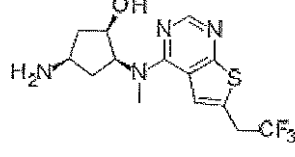
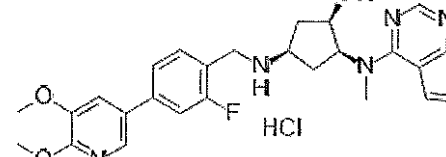
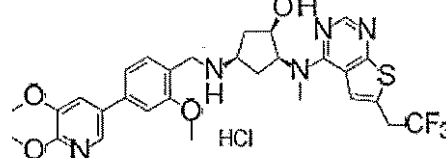
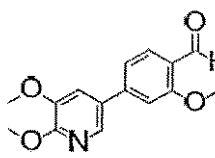
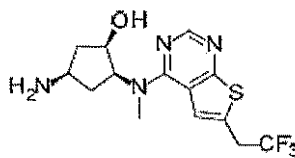
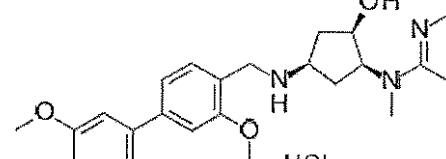
10

20

30

40

【表 2 - 27】

実施例 76		 <p>参考例D-74</p>	 <p>参考例C-14工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - フルオロフェニル] メチルト アミノ } - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.77-1.86 (1H, m), 2.29-2.37 (1H, m), 2.39-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.62-3.70 (1H, m), 3.90 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.28 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (1H, br s), 4.92-5.01 (1H, m), 5.23 (1H, br s), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.0, 1.8 Hz), 7.76 (2H, s), 7.77-7.80 (1H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.37 (1H, s), 9.38-9.56 (2H, m). MS (m/z): 592 (M+H)⁺.</p>			
実施例 77		 <p>参考例D-73</p>	 <p>参考例C-14工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メトキシフェニル] メチルト アミノ } - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.84 (1H, ddd, J = 14.1, 6.7, 3.1 Hz), 2.27-2.36 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57-3.66 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.19 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.36 (1H, br s), 4.91-4.99 (1H, m), 5.26 (1H, br s), 7.35 (1H, dd, J = 8.0, 1.2 Hz), 7.37 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.37 (1H, s), 9.11-9.24 (2H, m). MS (m/z): 604 (M+H)⁺.</p>			

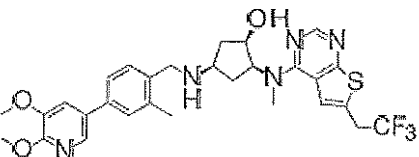
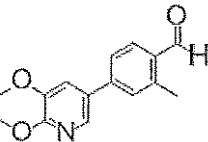
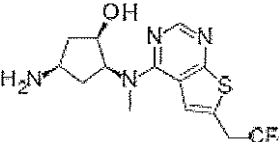
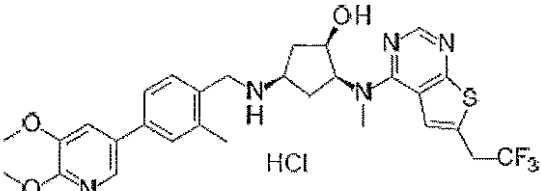
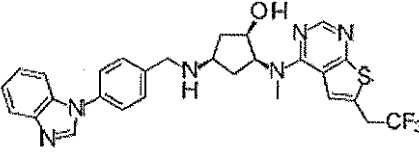
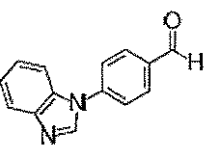
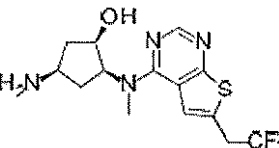
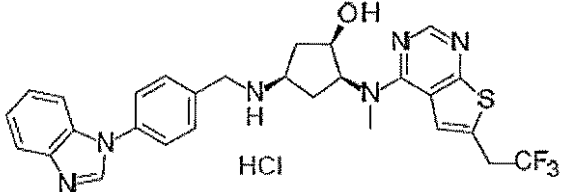
10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

実施例 78		 <p>参考例D-72</p>	 <p>参考例C-14工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (([4 - (5, 6 - ジメトキシピリジン - 3 - イル) - 2 - メチルフェニル] メチル) アミノ) - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.83-1.90 (1H, m), 2.33-2.39 (1H, m), 2.41-2.48 (1H, m), 2.50 (3H, s), 2.52-2.60 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.72 (1H, br s), 3.90 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.22 (2H, t, J = 6.1 Hz), 4.35-4.40 (1H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 5.10-5.27 (1H, m), 7.57 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.63 (2H, s), 7.65 (1H, s), 7.77 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.38 (1H, s), 9.22-9.32 (1H, m), 9.38-9.44 (1H, m). MS (m/z): 588 (M+H)⁺.</p>			
実施例 79		 <p>CAS:90514-72-0</p>	 <p>参考例C-14工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (([4 - (1H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) フェニル] メチル) アミノ) - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-<i>d</i>₆) δ: 1.83-1.93 (1H, m), 2.28-2.38 (1H, m), 2.43-2.57 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.56-3.71 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.25-4.42 (3H, m), 4.91-5.03 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.32-7.43 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.73-7.93 (6H, m), 8.37 (1H, s), 8.70 (1H, s), 9.56 (1H, br s), 9.62 (1H, br s). MS: m/z 553 (M+H)⁺.</p>			

10

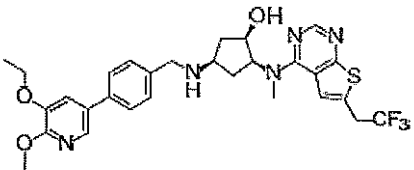
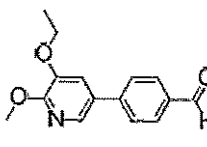
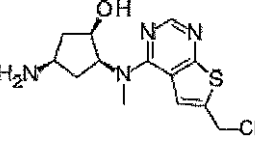
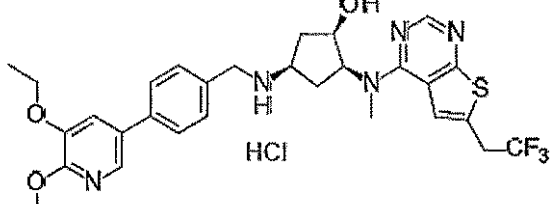
20

30

40

【 1 6 2 7 】

【表 2 - 2 9】

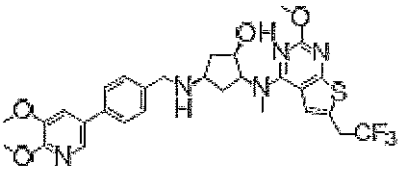
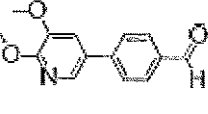
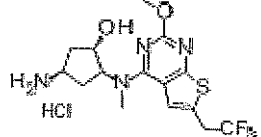
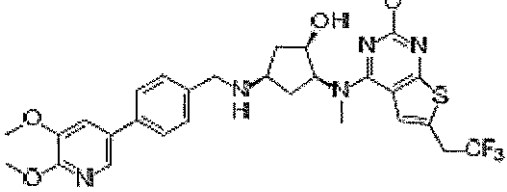
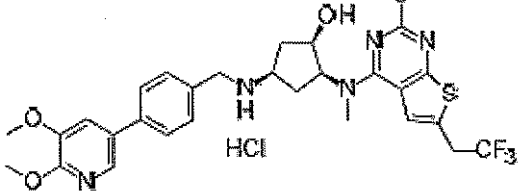
実施例 80		 参考例D-48	 参考例C-14工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (4 - (5-エトキシ-6-メトキシピリジン-3-イル)フェニル)メチル}アミノ} - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ [2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.35-1.40 (3H, m), 1.78-1.90 (1H, m), 2.26-2.37 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.51-3.66 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.02-4.29 (6H, m), 4.31-4.39 (1H, m), 4.89-5.02 (1H, m), 5.04-5.34 (1H, m), 7.54-7.57 (1H, m), 7.65-7.70 (2H, m), 7.74-7.81 (3H, m), 8.04-8.07 (1H, m), 8.36-8.38 (1H, m), 9.35-9.57 (2H, m). MS (m/z) : 588 (M+H)⁺.</p>			

10

20

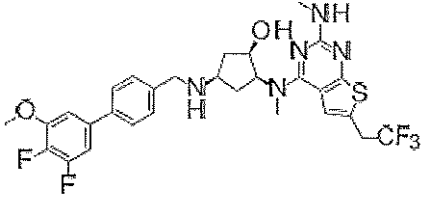
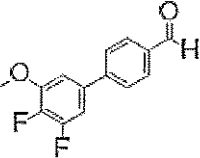
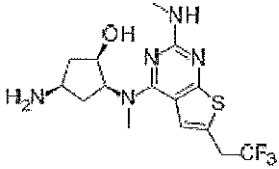
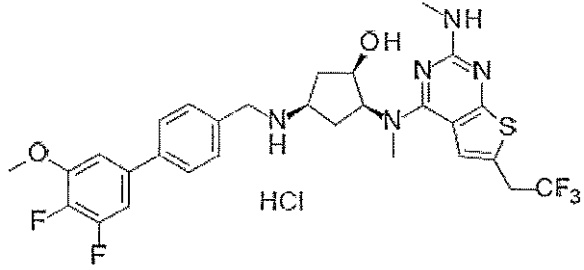
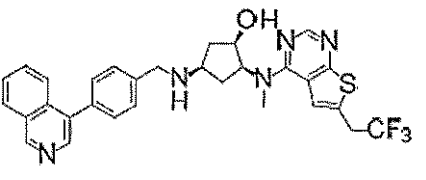
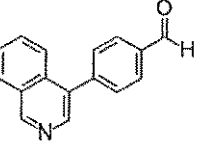
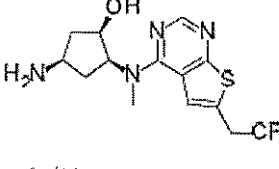
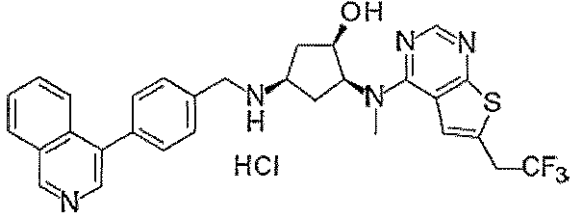
【 1 6 2 8】

【表 2 - 3 0】

実施例 81		 参考例D-56	 参考例C-15工程2	
<p>(1R, 2S, 4R) -4- ([4- (5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) -2- [[2-メトキシ-6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン-1-オール</p>				10
 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.84-1.97 (2H, m), 2.03-2.08 (1H, m), 2.32-2.35 (1H, m), 3.33-3.41 (2H, m), 3.52 (3H, s), 3.55-3.60 (2H, m), 3.83-3.88 (2H, m), 3.94 (6H, s), 4.06 (3H, s), 4.48-4.51 (1H, m), 5.04-5.13 (1H, m), 7.25-7.29 (2H, m), 7.40 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.95-7.95 (1H, m). MS (m/z): 604 (M+H)⁺.</p>				20
<p>(1R, 2S, 4R) -4- ([4- (5, 6-ジメトキシピリジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) -2- [[2-メトキシ-6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>				30
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.85-1.88 (1H, m), 2.29-2.33 (1H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.47-2.48 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.52-3.55 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89-4.00 (8H, m), 4.22-4.24 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.51-7.56 (2H, m), 7.67-7.77 (4H, m), 8.04 (1H, s), 9.33-9.44 (2H, m). MS (m/z): 604 (M+H)⁺.</p>				

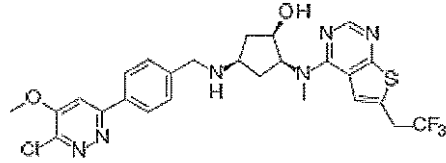
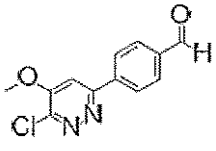
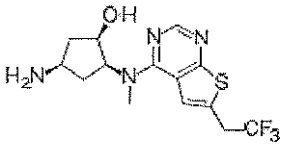
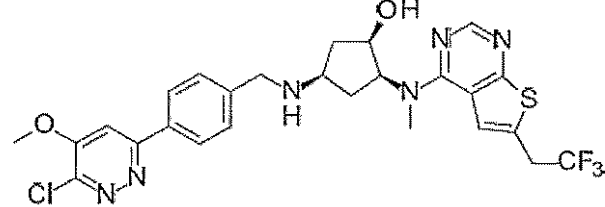
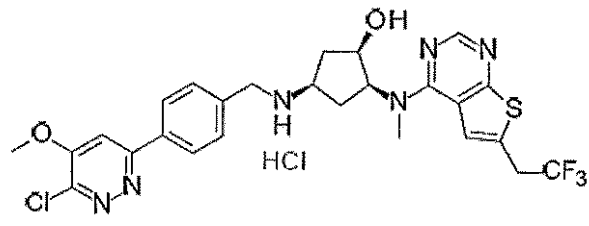
【 1 6 2 9 】

【表 2 - 3 1】

実施例 82		 参考例D-37	 参考例C-20工程3	10	
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((3,4-ジフルオロ-5'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)アミノ-2-(メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>					
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.81-1.84 (1H, m), 2.30-2.43 (3H, m), 2.80 (3H, s), 3.37 (3H, s), 3.56-3.59 (1H, m), 3.85-3.87 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.24-4.26 (2H, m), 4.39-4.41 (1H, m), 4.79-4.80 (1H, m), 7.30-7.33 (2H, m), 7.41 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.17-9.22 (2H, m). MS (m/z): 608 (M+H)⁺.</p>					20
実施例 83		 参考例D-55	 参考例C-14工程2	30	
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(イソキノリン-4-イル)フェニル)メチル)アミノ-2-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>					
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83-1.92 (1H, m), 2.30-2.49 (2H, m), 2.52-2.59 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.66 (1H, br s), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.33 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.93-5.02 (1H, m), 5.16-5.26 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.76-7.83 (4H, m), 7.85-7.90 (2H, m), 8.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.37 (1H, s), 8.49 (1H, s), 9.39-9.55 (2H, m), 9.45 (1H, s). MS (m/z): 564 (M+H)⁺.</p>					40

【1630】

【表 2 - 3 2】

実施例 84		 参考例D-28	 参考例C-14工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (([4 - (6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ) シクロペンタン-1-オール</p>			
 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-1.92 (1H, m), 1.94-2.04 (1H, m), 2.06-2.13 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, J = 14.9, 8.4, 5.4 Hz), 3.41-3.48 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.91 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.95 (1H, d, J = 13.5 Hz), 4.07 (3H, s), 4.48-4.52 (1H, m), 5.08 (1H, td, J = 9.7, 4.5 Hz), 7.22 (1H, s), 7.40 (1H, s), 7.46-7.51 (2H, m), 7.98-8.03 (2H, m), 8.40 (1H, s). MS (m/z): 579, 581 (M+H)⁺.</p>			
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - (([4 - (6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル) フェニル] メチル) アミノ) - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] アミノ) シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.80-1.90 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.42-2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.67 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.7 Hz), 4.13 (3H, s), 4.25-4.40 (3H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.75 (1H, s), 7.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.92 (1H, s), 8.28 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.36 (1H, s), 9.47 (1H, br s), 9.54 (1H, br s). MS (m/z): 579, 581 (M+H)⁺.</p>			

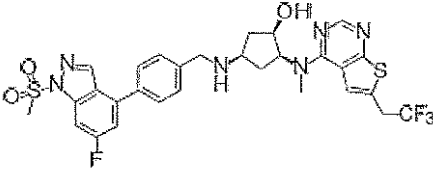
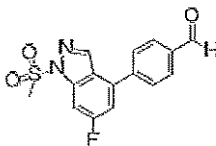
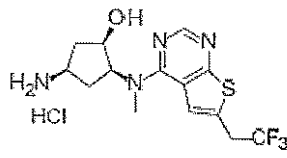
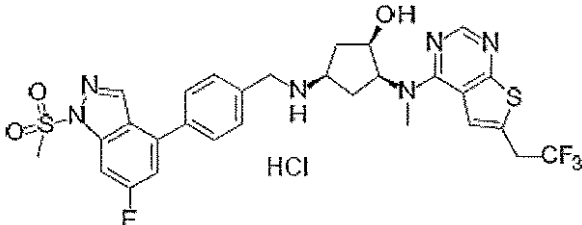
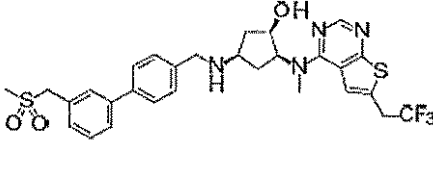
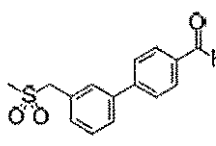
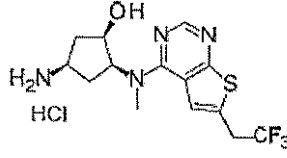
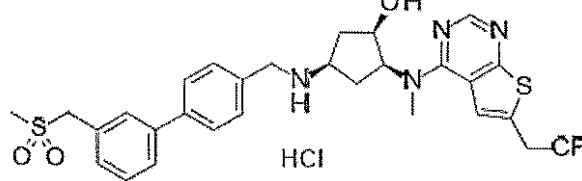
10

20

30

40

【表 2 - 3 3】

実施例 85		 参考例D-41	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-[(4-[[6-フルオロ-1-(メタンСуルホニル)-1H-インダゾール-4-イル]フェニル]メチル)アミノ]-2-[(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール)塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.79-1.88 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.38-2.49 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.57 (3H, s), 3.60-3.68 (1H, m), 4.10 (2H, q, J = 11.2 Hz), 4.31 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.92-5.01 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.54 (1H, dd, J = 10.1, 2.1 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.8, 2.5 Hz), 7.76 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.88 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.37 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.30-9.45 (2H, m). MS (m/z): 649 (M+H)⁺.</p>			
実施例 86		 参考例D-44	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-[(3-[[[(メタンСуルホニル)メチル][1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル]アミノ]-2-[(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール)塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.79-1.83 (1H, m), 2.27-2.47 (3H, m), 2.95 (3H, s), 3.44 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.23-4.26 (2H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 4.58 (2H, s), 4.94-4.95 (1H, m), 5.18-5.21 (1H, m), 7.43-7.77 (9H, m), 8.36 (1H, s), 9.32-9.34 (2H, m). MS (m/z): 605 (M+H)⁺.</p>			

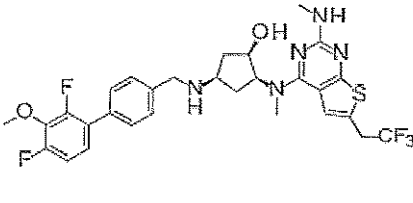
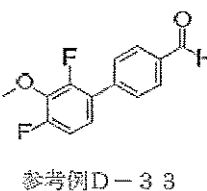
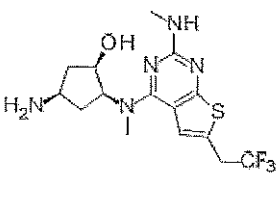
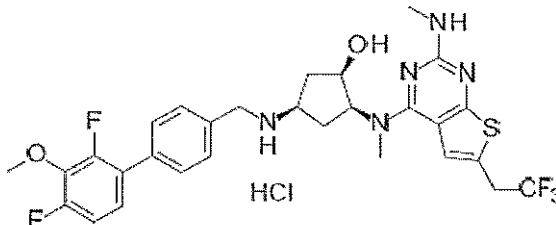
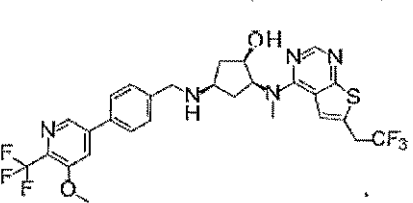
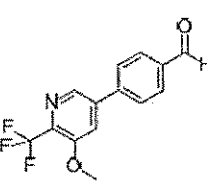
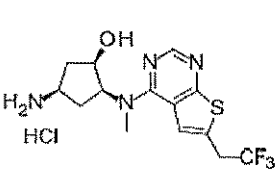
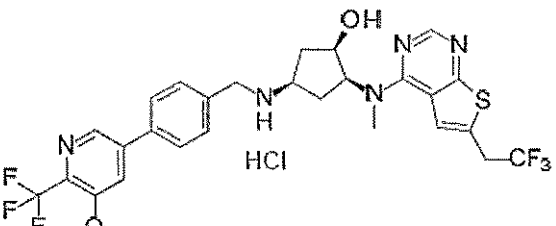
10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

実施例 87		 参考例D-33	 参考例C-20工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-[[[(2', 4'-ジフルオロ-3'-メトキシ[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル]アミノ]-2-(メチル[2-(メチルアミノ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール]塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.82-1.86 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.39-2.48 (2H, m), 2.81 (3H, s), 3.38 (3H, s), 3.55-3.58 (1H, m), 3.90-3.96 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 4.79-4.82 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 7.49 (1H, s), 7.60-7.62 (2H, m), 7.70-7.72 (2H, m), 9.46-9.52 (2H, m). MS (m/z): 608 (M+H)⁺.</p>			
実施例 88		 参考例D-47	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-[[[(4-[[5-メトキシ-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル]フェニル]メチル)アミノ]-2-(メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール]塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.81-1.90 (1H, m), 2.26-2.36 (1H, m), 2.40-2.55 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.53-3.65 (1H, m), 4.05 (3H, s), 4.05-4.15 (2H, m), 4.17-4.32 (2H, m), 4.32-4.38 (1H, m), 4.90-5.00 (1H, m), 5.05-5.39 (1H, m), 7.70-7.78 (3H, m), 7.84-7.90 (2H, m), 8.36-8.40 (2H, m), 8.81-8.85 (1H, m), 9.41-9.62 (2H, m). MS (m/z): 612 (M+H)⁺.</p>			

10

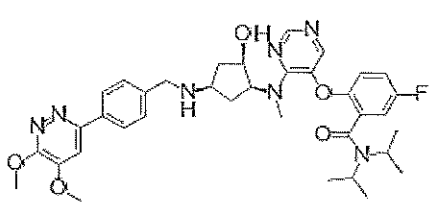
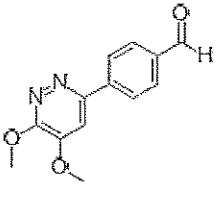
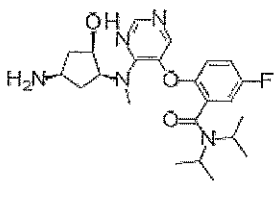
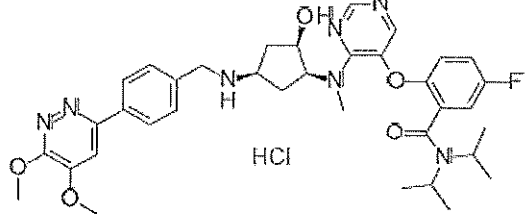
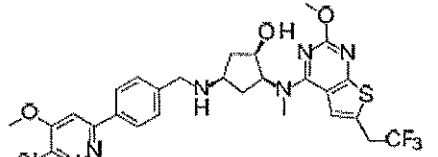
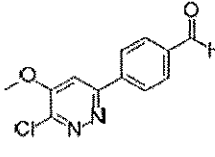
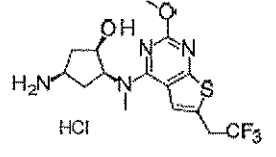
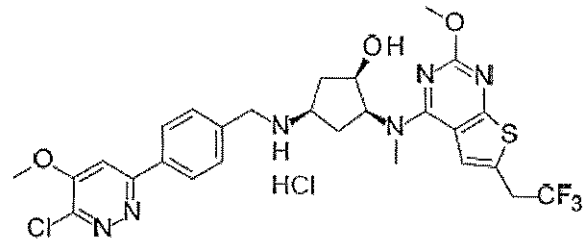
20

30

40

【1633】

【表 2 - 3 5】

実施例 89		 参考例D-26	 参考例C-24工程2
2-[(4-[(1S, 2R, 4R)-4-([4-(5, 6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ]-2-ヒドロキシシクロペンチル)(メチル)アミノ]ピリミジン-5-イル)オキシ]-5-フルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 塩酸塩			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 0.99-1.14 (6H, m), 1.24-1.48 (5H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 2.06-2.23 (1H, m), 2.30-2.55 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.27-3.61 (3H, m), 3.68-3.80 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.08-4.32 (3H, m), 4.48-4.66 (1H, m), 5.12-5.23 (1H, m), 6.79-6.91 (1H, m), 7.16-7.26 (2H, m), 7.64-7.73 (3H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.15-8.22 (2H, m), 8.46 (1H, s), 9.20-9.47 (2H, m). MS (m/z): 674 (M+H)⁺.</p>			
実施例 90		 参考例D-28	 HCl 参考例C-15工程2
(1R, 2S, 4R)-4-([4-(6-クロロ-5-メトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ]-2-[[2-メトキシ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.86-1.89 (1H, m), 2.29-2.35 (2H, m), 2.43-2.50 (2H, m), 2.50-2.53 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.96 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.13 (3H, s), 4.28-4.31 (2H, m), 4.37-4.39 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.78 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.87 (1H, s), 8.25 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.44-9.48 (2H, m). MS (m/z): 609, 611 (M+H)⁺.</p>			

10

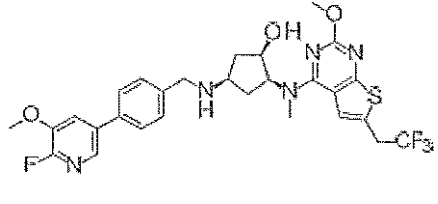
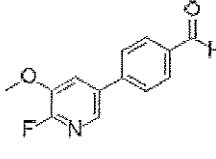
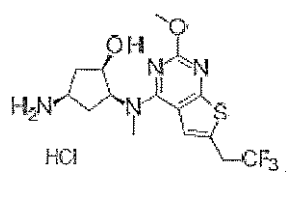
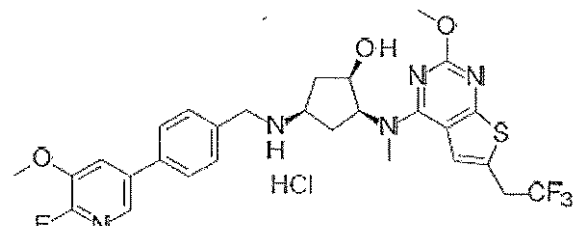
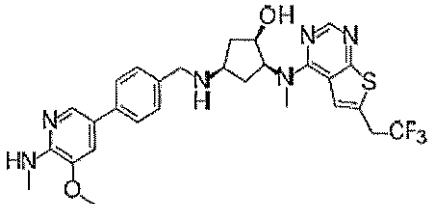
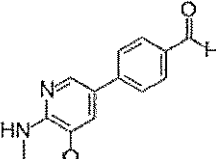
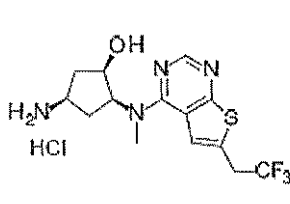
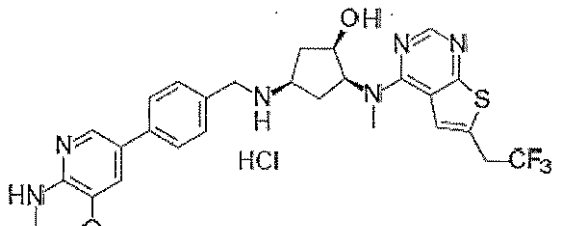
20

30

40

【1634】

【表 2 - 3 6】

実施例 91		 参考例D-68	 HCl 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ([4 - (6 - フルオロ - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル) アミノ] - 2 - ([2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.86-1.89 (1H, m), 2.30-2.33 (1H, m), 2.43-2.46 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.59-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.93-3.98 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.82-4.88 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.88-7.90 (1H, m), 8.05-8.06 (1H, m), 9.43-9.47 (2H, m). MS (m/z): 592 (M+H)⁺.</p>			
実施例 92		 参考例D-79工程 1	 HCl 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [(4 - [5 - メトキシ - 6 - (メチルアミノ) ピリジン - 3 - イル] フェニル] メチル) アミノ] - 2 - (メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.79-1.88 (1H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.37-2.53 (2H, m), 2.85-2.91 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.50-3.64 (1H, m), 3.91 (3H, s), 4.00-4.30 (4H, m), 4.32-4.39 (1H, m), 4.88-4.99 (1H, m), 5.17-5.23 (1H, m), 6.18-6.74 (1H, m), 7.31-7.35 (1H, m), 7.59-7.66 (2H, m), 7.70-7.77 (3H, m), 7.96-8.00 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.31-9.53 (2H, m). MS (m/z): 573 (M+H)⁺.</p>			

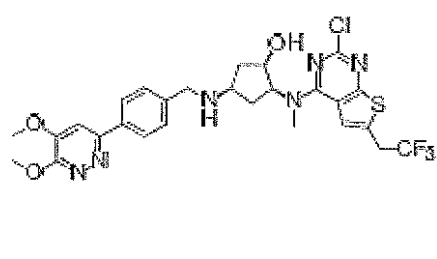
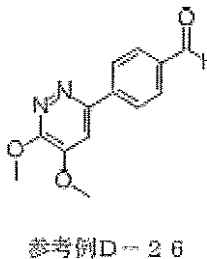
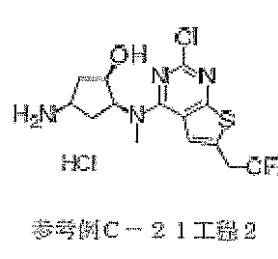
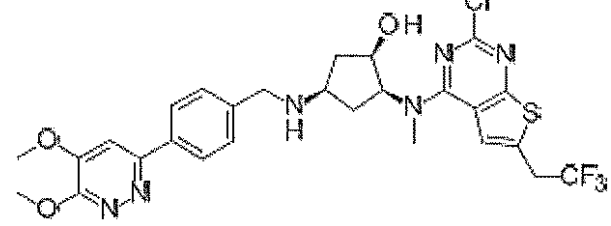
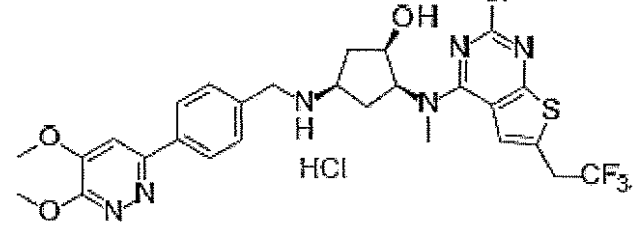
10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

実施例 93		 参考例D-26	 参考例C-21工程2
<p>(1R, 2S, 4R)-2-[[2-chloro-6-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methylamino]-4-[[4-(5,6-dimethoxypyridazin-3-yl)phenyl]methylamino]cyclopentan-1-ol</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.49-1.52 (1H, m), 1.97-2.05 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.33-2.30 (1H, m), 3.08-3.10 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.81-3.84 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.00-4.05 (2H, m), 4.06 (3H, s), 4.29-4.31 (1H, m), 4.67-4.73 (3H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.55 (1H, s), 7.68 (1H, s), 8.02 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS (m/z): 609, 611 (M+H)⁺.</p>			
<p>(1R, 2S, 4R)-2-[[2-chloro-6-(2,2,2-trifluoroethyl)thieno[2,3-d]pyrimidin-4-yl]methylamino]-4-[[4-(5,6-dimethoxypyridazin-3-yl)phenyl]methylamino]cyclopentan-1-ol 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.86-1.90 (1H, m), 2.37-2.44 (2H, m), 2.51-2.54 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.61-3.63 (1H, m), 4.01-4.10 (3H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.79-4.85 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.41-9.48 (2H, m). MS (m/z): 609, 611 (M+H)⁺.</p>			

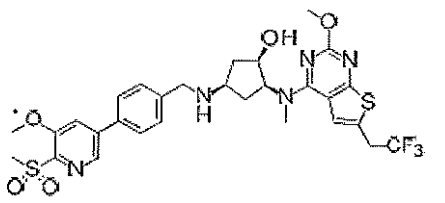
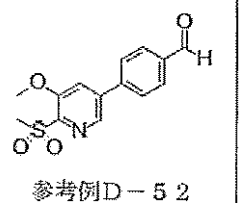
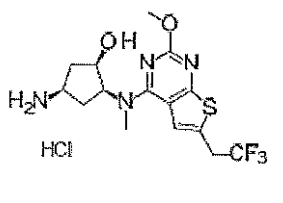
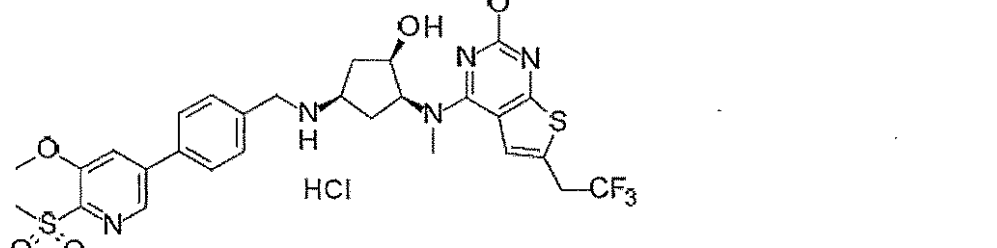
10

20

30

【 1 6 3 6 】

【表 2 - 3 8】

実施例 94		 参考例D-52	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [((4 - [6 - (メタンスルホニル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル) メチル) アミノ] - 2 - ([2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ) シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>			
			
<p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.75-1.88 (1H, m), 2.25-2.48 (3H, m), 3.34 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.55-3.64 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.29 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.84 (1H, br s), 5.20 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.73-7.80 (2H, m), 7.99 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.05 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.61 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.27-9.49 (2H, m). MS (m/z): 652 (M+H)⁺.</p>			

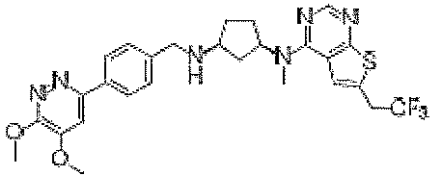
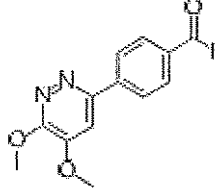
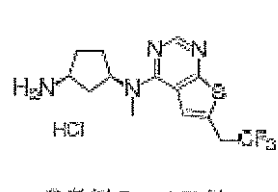
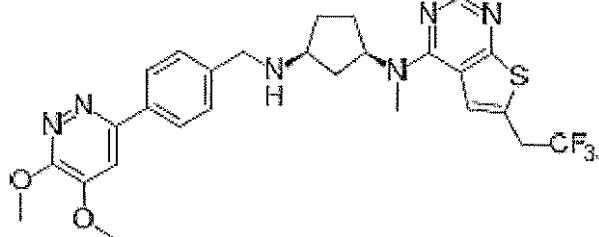
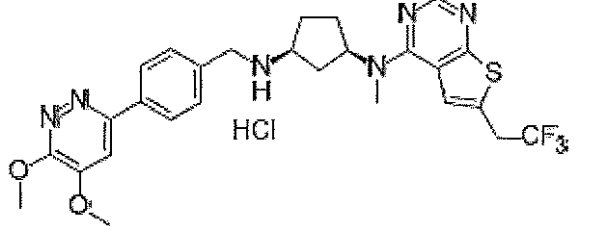
10

20

【 1 6 3 7 】

30

【表 2 - 3 9】

<p>実施例 95</p>		 <p>参考例D-26</p>	 <p>参考例C-4工程2</p>
<p>(1R,3S)-N²-([4-(5,6-ジメチルピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン</p>			
 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.51-1.60 (1H, m), 1.65-1.71 (1H, m), 1.90-2.00 (3H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 3.24-3.31 (1H, m), 3.32 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.0 Hz), 3.84-3.90 (2H, m), 4.03 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.30-5.39 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.46 (2H, d, J = 3.6 Hz), 7.97 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.42 (1H, s).</p>			
<p>(1R,3S)-N²-([4-(5,6-ジメチルピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)-N¹-メチル-N¹-[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジン-4-イル]シクロペンタン-1,3-ジアミン 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.88-2.15 (5H, m), 2.33-2.41 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.05-4.15 (5H, m), 4.24-4.29 (2H, m), 5.25-5.32 (1H, m), 7.67 (1H, s), 7.71-7.74 (3H, m), 8.19-8.22 (2H, m), 8.38 (1H, s), 9.25-9.48 (2H, m). MS (m/z): 559 (M+H)⁺.</p>			

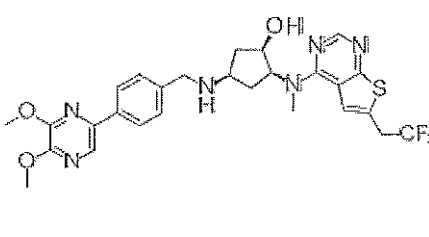
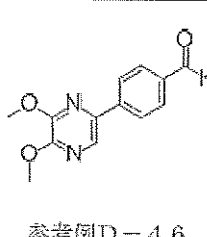
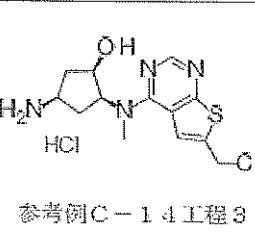
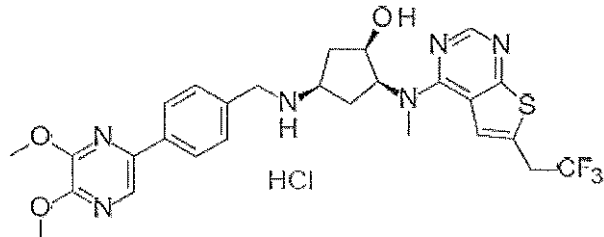
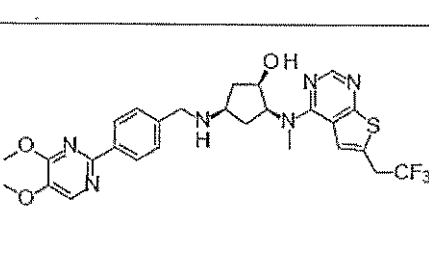
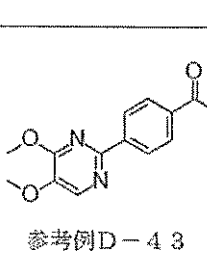
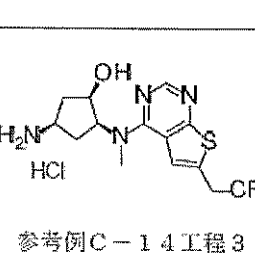
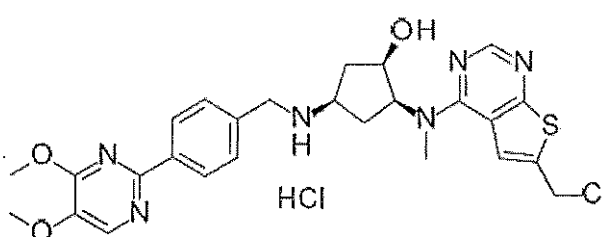
10

20

30

【1638】

【表 2 - 4 0】

実施例 96		 参考例D-46	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(5,6-ジメトキシピリジン-2-イル)フェニル)メチル)アミノ)-2-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.70-1.82 (1H, m), 2.22-2.43 (2H, m), 3.43 (3H, s), 3.57 (1H, br s), 3.95 (3H, s), 4.00-4.15 (5H, m), 4.24 (2H, br s), 4.31-4.40 (2H, m), 4.87-4.99 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.75 (1H, s), 8.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.36 (1H, s), 8.38 (1H, s), 9.24 (2H, br s). MS (m/z): 575 (M+H)⁺.</p>			
実施例 97		 参考例D-43	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(4,5-ジメトキシピリミジン-2-イル)フェニル)メチル)アミノ)-2-(メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.74-1.81 (1H, m), 2.24-2.44 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.55-3.65 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.08 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.27 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.89-4.98 (1H, m), 5.17-5.22 (1H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.75 (1H, s), 8.36 (2H, s), 8.36 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.15-9.27 (2H, m). MS (m/z): 575 (M+H)⁺.</p>			

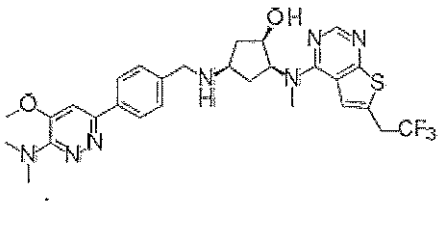
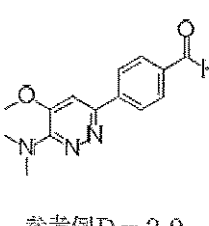
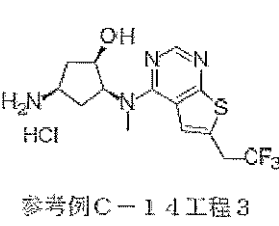
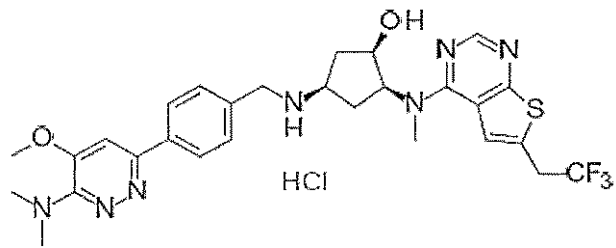
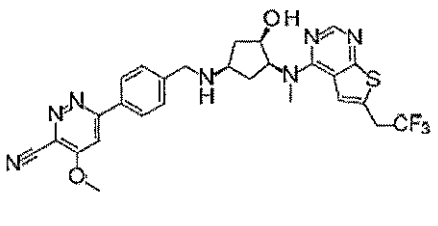
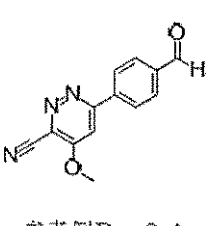
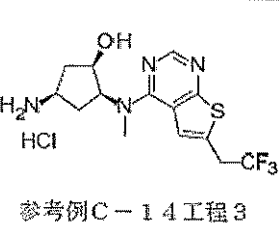
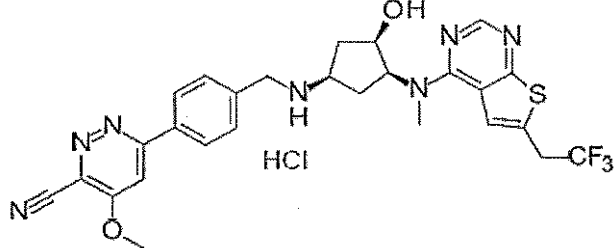
10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

実施例 98		 参考例D-29	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [({ 4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル] フェニル } メチル) アミノ] - 2 - [メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.73-1.84 (1H, m), 2.23-2.46 (3H, m), 3.08 (6H, s), 3.44 (3H, s), 3.57-3.68 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.28 (2H, br s), 4.37 (1H, br s), 4.90-4.99 (1H, m), 5.21 (1H, br s), 7.54 (1H, s), 7.68-7.73 (2H, m), 7.75 (1H, s), 8.17 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s), 9.15-9.33 (2H, m). MS (m/z): 588 (M+H)⁺.</p>			
実施例 99		 参考例D-94	 参考例C-14工程3
<p>6 - [4 - ({ [(1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] シクロペンチル } アミノ } メチル) フェニル] - 4 - メトキシピリダジン - 3 - カルボニトリル 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.78-1.86 (1H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.41-2.49 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.59-3.67 (1H, m), 4.09 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.19 (3H, s), 4.29-4.38 (3H, m), 4.91-4.99 (1H, m), 5.18-5.24 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.81 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.38 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.38 (2H, br s). MS (m/z): 570 (M+H)⁺.</p>			

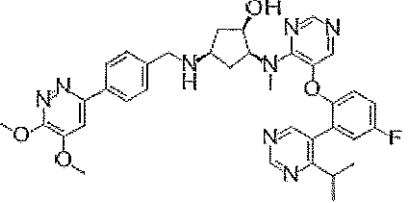
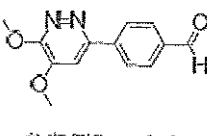
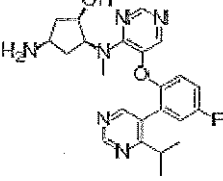
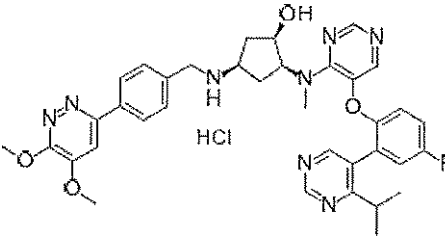
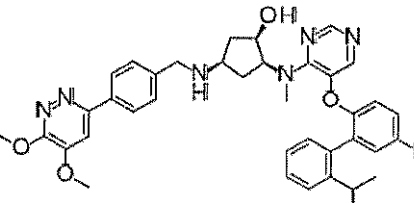
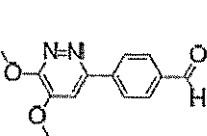
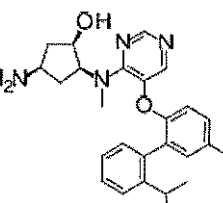
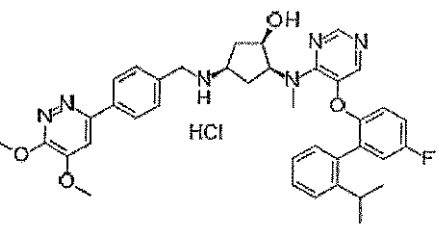
10

20

30

40

【表 2 - 4 2】

実施例 100		 参考例D-26	 参考例C-25工程3
<p>(1R, 2S, 4R) -4- (([4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ) -2- [(5-{4-フルオロ-2-[4-(プロパン-2-イル)ピリミジン-5-イル]フェノキシ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.07-1.16 (6H, m), 1.75-1.77 (1H, m), 2.14-2.16 (1H, m), 2.31-2.34 (2H, m), 3.03-3.06 (4H, m), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21-4.23 (3H, m), 4.48-4.51 (1H, m), 5.10-5.13 (1H, m), 7.00-7.03 (1H, m), 7.34-7.36 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.71 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.98-8.00 (1H, m), 8.18 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.41 (1H, s), 8.67-8.72 (1H, m), 9.17 (1H, s), 9.37-9.44 (2H, m). MS (m/z): 667 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.			
実施例 101		 参考例D-26	 参考例C-26工程2
<p>(1R, 2S, 4R) -4- (([4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ) -2- [(5-{[5-フルオロ-2-(1,1'-ビフェニル)-2-イル]オキシ}ピリミジン-4-イル)(メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) δ : 1.09-1.12 (6H, m), 1.70-1.74 (1H, m), 2.10-2.13 (1H, m), 2.26-2.33 (2H, m), 2.79-2.82 (1H, m), 3.06 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.21-4.24 (3H, m), 4.40-4.47 (1H, m), 5.10-5.12 (1H, m), 6.94-6.97 (1H, m), 7.13-7.28 (4H, m), 7.34-7.40 (2H, m), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J = 10.4$ Hz), 8.19 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 8.37 (1H, d, $J = 4.3$ Hz), 9.30-9.33 (2H, m). MS (m/z): 665 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.			

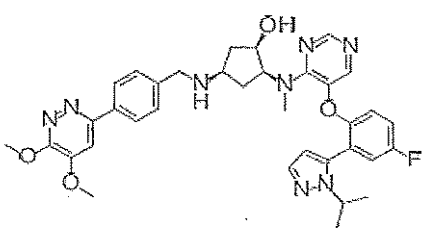
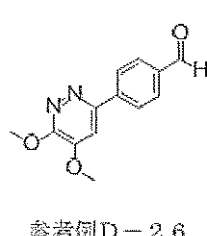
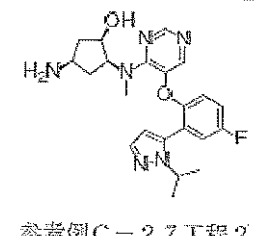
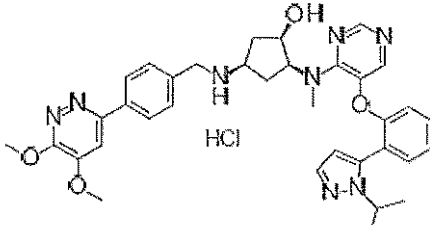
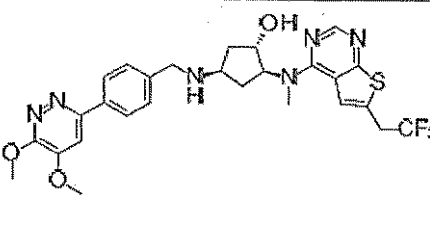
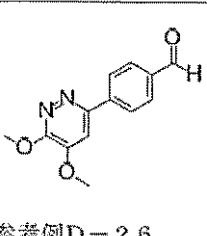
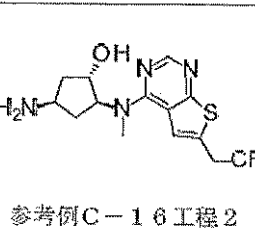
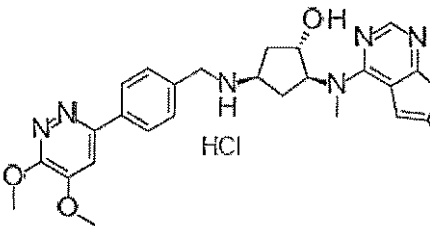
10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

実施例 102		 <p>参考例D-26</p>	 <p>参考例C-27工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) -4- ([4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ) -2- [(5-{4-フルオロ-2-[1-(プロパン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル]フェノキシ]ピリミジン-4-イル})メチル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.31-1.34 (6H, m), 1.70-1.75 (1H, m), 2.04-2.17 (2H, m), 2.26-2.34 (2H, m), 3.08 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.13-4.16 (1H, m), 4.22 (2H, s), 4.40-4.45 (2H, m), 5.13-5.16 (1H, m), 6.29 (1H, s), 6.98-6.99 (1H, m), 7.34-7.36 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.66 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.06 (1H, s), 8.18 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.46 (1H, s), 9.33-9.39 (2H, m). MS (m/z): 655 (M+H)⁺.</p>			
実施例 103		 <p>参考例D-26</p>	 <p>参考例C-16工程2</p>
<p>(1S, 2S, 4R) -4- ([4-(5,6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル]メチル)アミノ) -2- [メチル[6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.93-2.05 (2H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.38-2.44 (1H, m), 3.30 (3H, s), 3.71-3.81 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.01-4.07 (2H, m), 4.08 (3H, s), 4.18-4.25 (2H, m), 4.49-4.56 (1H, m), 4.89-4.97 (1H, m), 5.01-5.13 (1H, m), 7.59 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, s), 8.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.32 (2H, br s). MS (m/z): 575 (M+H)⁺.</p>			

10

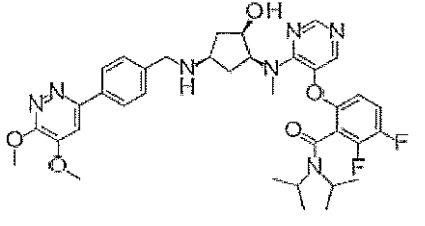
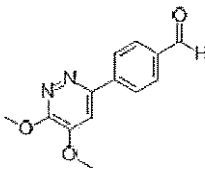
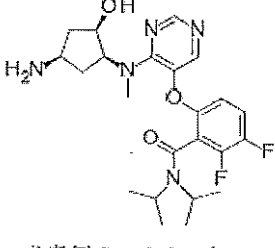
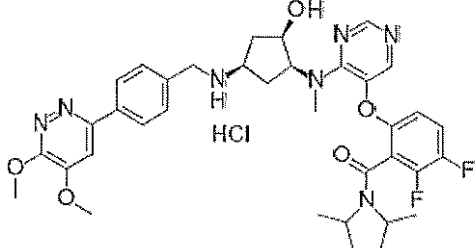
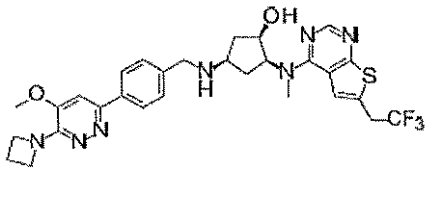
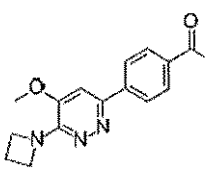
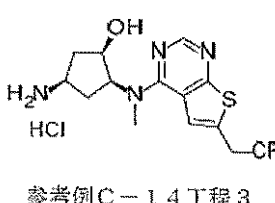
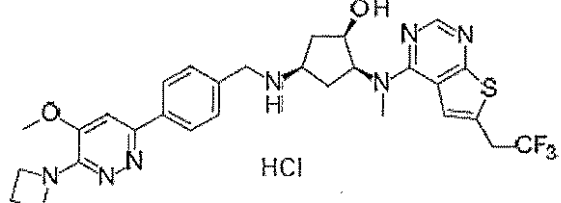
20

30

40

【1642】

【表 2 - 4 4】

実施例 104		 参考例D-26	 参考例C-28工程2
6-[(4-[(1S, 2R, 4R)-4-([4-(5, 6-ジメトキシピリダジン-3-イル)フェニル)メチル]アミノ)-2-ヒドロキシシクロペンチル](メチル)アミノ]ピリミジン-5-イル)オキシ]-2, 3-ジフルオロ-N, N-ジ(プロパン-2-イル)ベンズアミド 塩酸塩			
			
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.04-1.45 (12H, m), 1.72-1.79 (1H, m), 2.04-2.20 (1H, m), 2.33-2.46 (2H, m), 3.19 (3H, s), 3.47-3.49 (2H, m), 3.59-3.64 (1H, m), 3.83-3.90 (1H, m), 4.00 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.50-4.60 (1H, m), 5.16-5.18 (1H, m), 6.61-6.66 (1H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.69-7.72 (2H, m), 8.00-8.02 (1H, m), 8.16-8.18 (2H, m), 8.47 (1H, s), 9.40-9.42 (2H, m). MS (m/z): 692 (M+H) ⁺ .			
実施例 105		 参考例D-57	 参考例C-14工程3
(1R, 2S, 4R)-4-[(4-[[6-(アゼチジン-1-イル)-5-メトキシピリダジン-3-イル]フェニル]メチル)アミノ]-2-[[メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]シクロペンタン-1-オール]塩酸塩			
			
¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.85-1.91 (1H, m), 2.29-2.37 (3H, m), 2.43-2.47 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.58-3.66 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.02 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.19 (4H, t, J = 7.3 Hz), 4.23-4.25 (2H, m), 4.36-4.40 (1H, m), 4.91-4.98 (1H, m), 5.02 (1H, br s), 7.35 (1H, s), 7.65-7.68 (3H, m), 8.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.33 (1H, s), 9.24 (2H, br s). MS (m/z): 600 (M+H) ⁺ .			

10

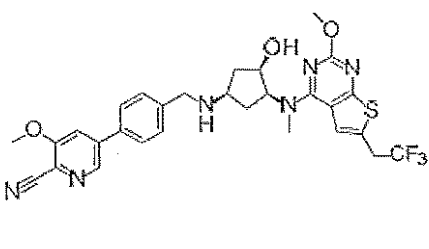
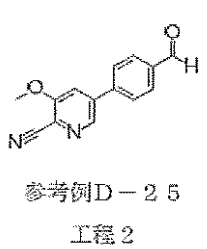
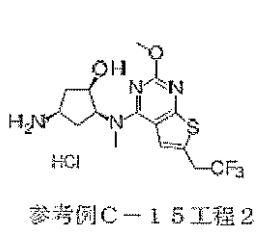
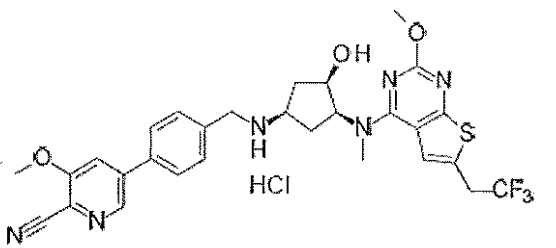
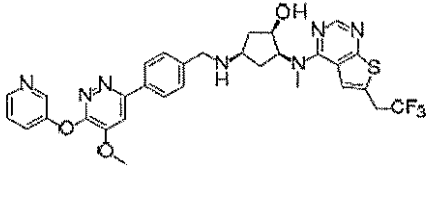
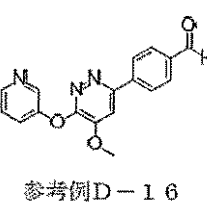
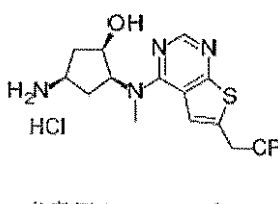
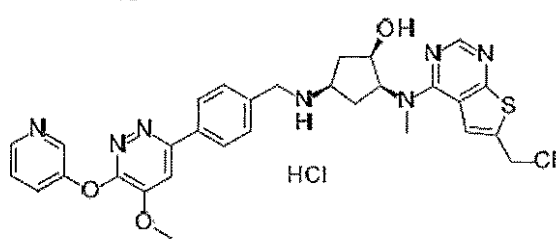
20

30

40

【1643】

【表 2 - 4 5】

実施例 106		 参考例D-25 工程2	 参考例C-15工程2
<p>5-[4-([(1R, 3R, 4S)-3-ヒドロキシ-4-[[2-メトキシ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ]シクロペンチル)アミノ]メチル]フェニル]-3-メトキシピリジン-2-カルボニトリル 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆, 80°C) δ: 1.83-1.90 (1H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.39-2.47 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.58-3.65 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.24-4.31 (2H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 4.98-5.10 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.95 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.30 (2H, br s). MS (m/z): 599 (M+H)⁺.</p>			
実施例 107		 参考例D-16	 参考例C-14工程3
<p>(1R, 2S, 4R)-4-([(4-(5-メトキシ-6-[(ピリジン-3-イル)オキシ]ピリダジン-3-イル)フェニル)メチル)アミノ]-2-{メチル[6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.82-1.88 (1H, m), 2.28-2.32 (1H, m), 2.40-2.45 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.60-3.63 (1H, m), 4.06-4.11 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.35-4.37 (1H, m), 4.93-4.95 (1H, m), 5.19-5.21 (1H, m), 7.53-7.57 (1H, m), 7.74-7.78 (4H, m), 7.90 (1H, s), 8.21 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.36 (1H, s), 8.50-8.51 (1H, m), 8.57-8.57 (1H, m), 9.35-9.42 (2H, m). MS (m/z): 638 (M+H)⁺.</p>			

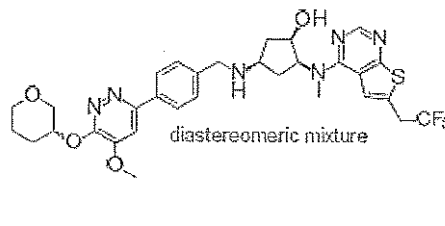
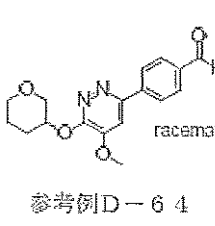
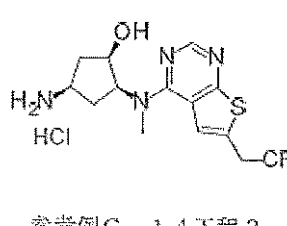
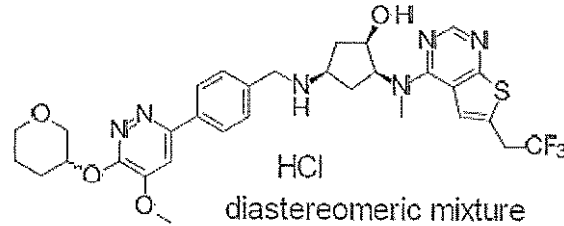
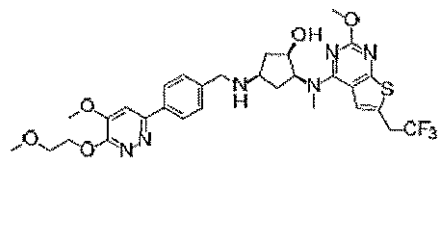
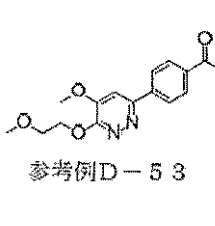
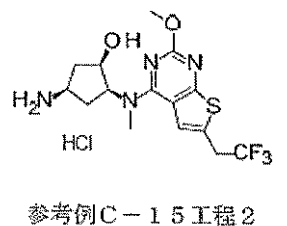
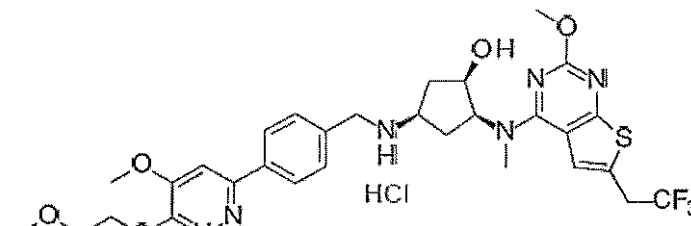
10

20

30

40

【表 2 - 4 6】

実施例 108	 <p>diastereomeric mixture</p>	 <p>racemate</p> <p>参考例D-64</p>	 <p>HCl</p> <p>参考例C-14工程3</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [((4 - (5 - メトキシ - 6 - [(オキサソ - 3 - イル) オキシ] ピリダジン - 3 - イル) フェニル) メチル) アミノ] - 2 - [メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ] シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩 (ジアステレオマー混合物)</p>  <p>HCl</p> <p>diastereomeric mixture</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.57-1.59 (1H, m), 1.81-1.91 (3H, m), 2.10-2.14 (1H, m), 2.29-2.35 (1H, m), 2.44-2.46 (1H, m), 2.52-2.53 (1H, m), 3.45 (3H, s), 3.54-3.69 (4H, m), 3.91-3.94 (1H, m), 4.00-4.07 (5H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.92-4.98 (1H, m), 5.23-5.28 (1H, m), 7.63 (1H, s), 7.72-7.73 (3H, m), 8.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.35 (1H, s), 9.39-9.46 (2H, m). MS (m/z): 645 (M+H)⁺.</p>			
実施例 109	 <p>diastereomeric mixture</p>	 <p>racemate</p> <p>参考例D-53</p>	 <p>HCl</p> <p>参考例C-15工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [((4 - [5 - メトキシ - 6 - (2 - メトキシエトキシ) ピリダジン - 3 - イル] フェニル) メチル) アミノ] - 2 - [[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>  <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.74-1.84 (1H, m), 2.25-2.46 (3H, m), 3.32 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.57-3.64 (1H, m), 3.72-3.75 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, q, J = 10.4 Hz), 4.01 (3H, s), 4.28 (2H, br s), 4.38 (1H, br s), 4.57-4.60 (2H, m), 4.80-4.87 (1H, m), 5.20 (1H, br s), 7.64 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.70 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.20 (2H, d, J = 8.0 Hz), 9.15-9.32 (2H, m). MS (m/z): 649 (M+H)⁺.</p>			

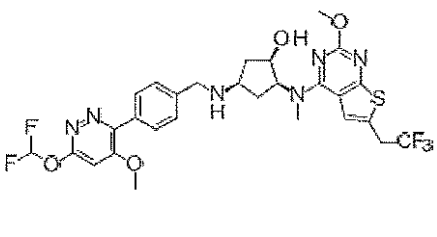
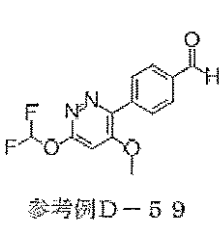
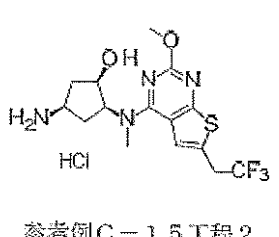
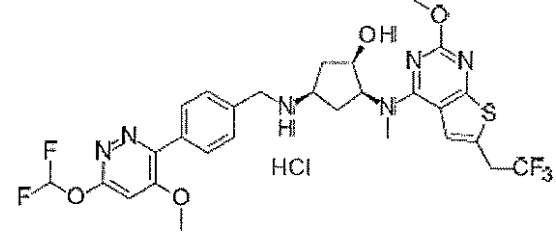
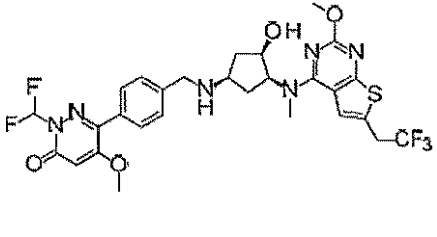
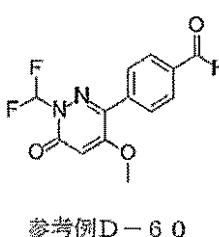
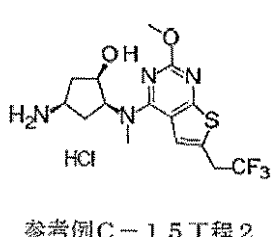
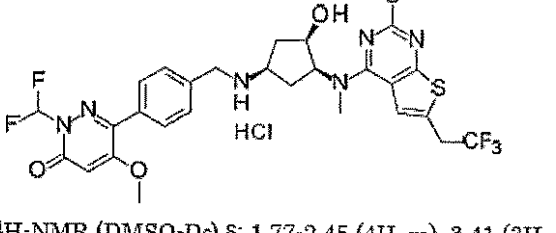
10

20

30

40

【表 2 - 4 7】

実施例 110		 参考例D-59	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) -4- [({4- [6- (ジフルオロメチル) -4-メトキシピリダジン-3-イル] フェニル} メチル) アミノ] -2- {[2-メトキシ-6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.81-2.08 (1H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.42-2.45 (1H, m), 2.53-2.55 (1H, m), 3.41 (3H, s), 3.60-3.62 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.99-4.02 (5H, m), 4.26-4.28 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.84-4.86 (1H, m), 7.28 (1H, s), 7.78-8.01 (6H, m), 9.48-9.54 (2H, m). MS (m/z): 641 (M+H)⁺.</p>			
実施例 111		 参考例D-60	 参考例C-15工程2
<p>2- (ジフルオロメチル) -6- [4- ([(1R, 3R, 4S) -3-ヒドロキシ-4- [2-メトキシ-6- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ] シクロペンチル] アミノ] メチル) フェニル] -5-メトキシピリダジン-3 (2H) -オン 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.77-2.45 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.59-3.61 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.36-4.39 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.18-5.20 (1H, m), 6.55 (1H, s), 7.63-7.73 (5H, m), 7.97 (1H, t, J = 58.3 Hz), 9.31-9.38 (2H, m). MS (m/z): 641 (M+H)⁺.</p>			

10

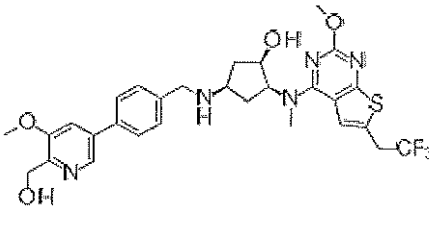
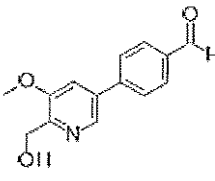
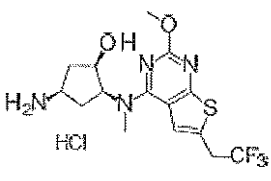
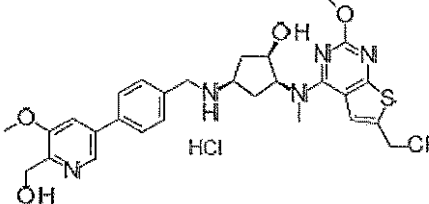
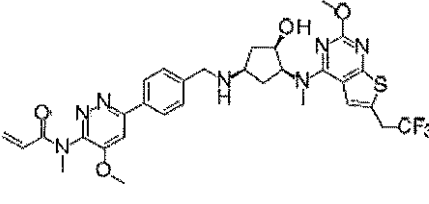
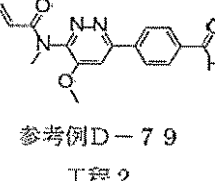
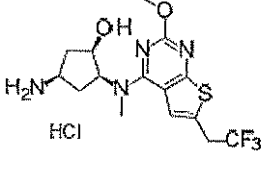
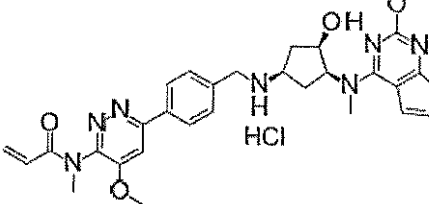
20

30

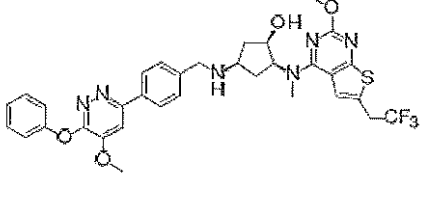
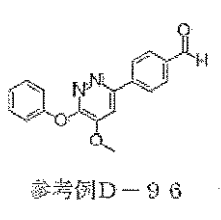
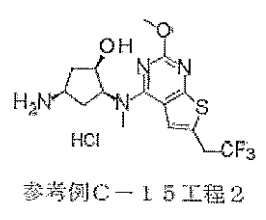
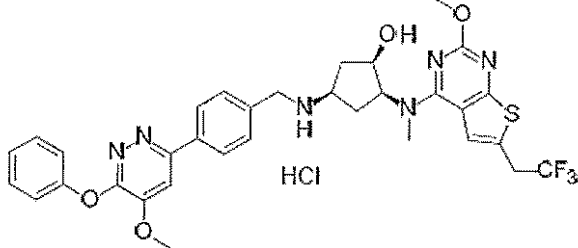
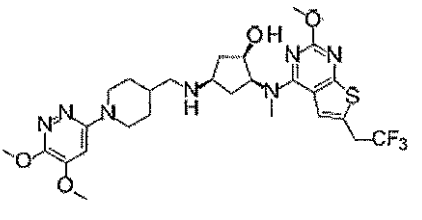
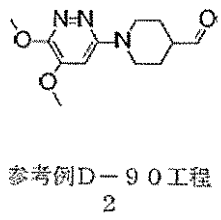
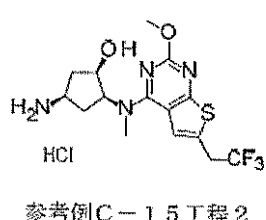
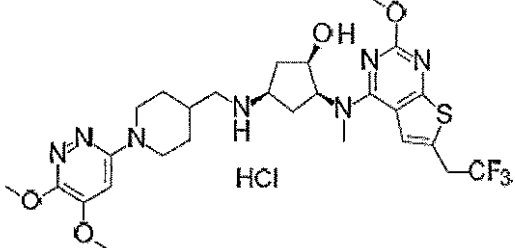
40

【1646】

【表 2 - 4 8】

実施例 112		 参考例D-50	 参考例C-15工程2	10	
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [(4 - [(6 - (ヒドロキシメチル) - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル] フェニル) メチル] アミノ] - 2 - [(2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩</p>					
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆ , 80°C) δ: 1.84-1.91 (1H, m), 2.28-2.37 (1H, m), 2.39-2.50 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.56-3.68 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.94 (2H, q, J = 10.6 Hz), 3.94 (3H, s), 4.22-4.30 (2H, m), 4.36-4.42 (1H, m), 4.60 (2H, s), 4.81-4.88 (1H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 7.57 (1H, s), 7.63 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.80 (2H, s) MS (m/z): 604 (M+H) ⁺					20
実施例 113		 参考例D-79 工程2	 参考例C-15工程2	30	
<p>N - (6 - [4 - ((1R, 3R, 4S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - [(2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ] シクロペンチル] アミノ) メチル] フェニル] - 4 - メトキシピリダジン - 3 - イル] - N - メチルプロパー - 2 - エンアミド 塩酸塩</p>					
 ¹ H-NMR (DMSO-D ₆) δ: 1.83-2.47 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.59-3.61 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.94-3.97 (5H, m), 4.25-4.28 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.81-4.87 (1H, m), 5.09-5.12 (1H, m), 5.62 (1H, dd, J = 10.4, 1.8 Hz), 6.01 (1H, dd, J = 17.2, 1.8 Hz), 6.27 (1H, dd, J = 17.2, 10.4 Hz), 7.41 (1H, s), 7.59 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.05 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.44-9.47 (2H, m) MS (m/z): 658 (M+H) ⁺					40

【表 2 - 4 9】

実施例 114		 参考例D-96	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((4-(5-メトキシ-6-フェノキシピリダジン-3-イル)フェニル)メチル)アミノ)-2-[[2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.83-2.46 (4H, m), 3.41 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.10 (3H, s), 4.27 (2H, s), 4.35-4.37 (1H, m), 4.83-4.84 (1H, m), 7.20-7.29 (3H, m), 7.44-7.49 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.76-7.78 (2H, m), 8.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.57-9.63 (2H, m). MS (m/z): 667 (M+H)⁺.</p>			
実施例 115		 参考例D-90工程2	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R)-4-((1-(5,6-ジメチルピリダジン-3-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)アミノ)-2-[[2-メトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル](メチル)アミノ]シクロペンタン-1-オール塩酸塩</p>  <p>¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 1.27-1.30 (2H, m), 1.74-2.47 (7H, m), 2.87-2.89 (4H, m), 3.40 (3H, s), 3.53-3.58 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.88 (3H, s), 3.89 (3H, s), 3.98-4.01 (2H, m), 4.22-4.25 (2H, m), 4.35-4.36 (1H, m), 4.81-4.82 (1H, m), 5.16-5.17 (1H, m), 6.86 (1H, s), 7.63 (1H, s), 8.93-9.02 (2H, m). MS (m/z): 612 (M+H)⁺.</p>			

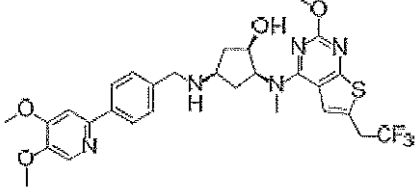
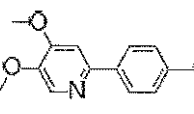
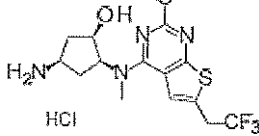
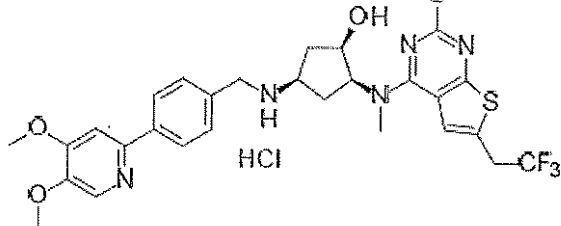
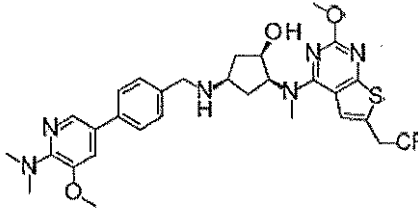
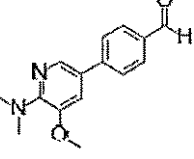
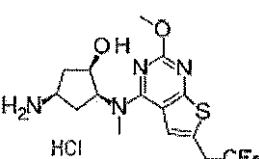
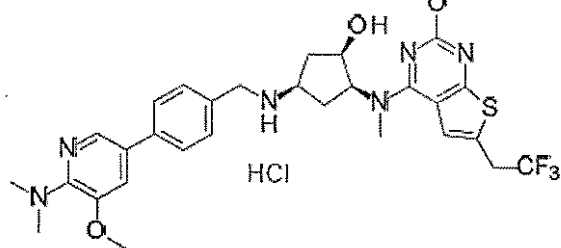
10

20

30

40

【表 2 - 5 0】

実施例 116		 参考例D-61	 HCl 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ([4 - (4, 5-ジメトキシピリジン-2-イル) フェニル] メチル) アミノ) - 2 - {[2-メトキシ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.79-2.08 (1H, m), 2.27-2.33 (1H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 3.41 (3H, s), 3.58-3.60 (1H, m), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 3.98-4.01 (5H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.82-4.85 (1H, m), 5.17-5.20 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.63 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.15 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.27 (1H, s), 9.38-9.44 (2H, m). MS (m/z): 604 (M+H)⁺.</p>			
実施例 117		 参考例D-11 工程 2	 HCl 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [(4 - [6 - (ジメチルアミノ) - 5-メトキシピリジン-3-イル] フェニル] メチル) アミノ] - 2 - {[2-メトキシ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル) チエノ [2, 3-d] ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.83-2.47 (4H, m), 2.99 (6H, s), 3.42 (3H, s), 3.58-3.61 (1H, m), 3.85 (3H, s), 3.90 (3H, s), 3.94-3.97 (2H, m), 4.21-4.23 (2H, m), 4.36-4.38 (1H, m), 4.81-4.88 (1H, m), 7.46 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.36-9.42 (2H, m). MS (m/z): 617 (M+H)⁺.</p>			

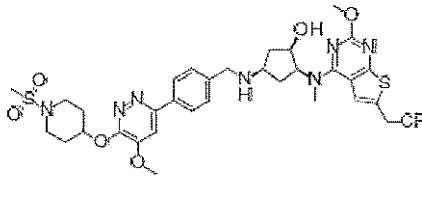
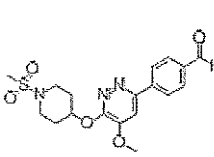
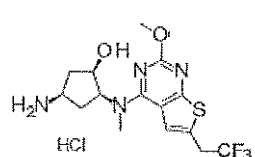
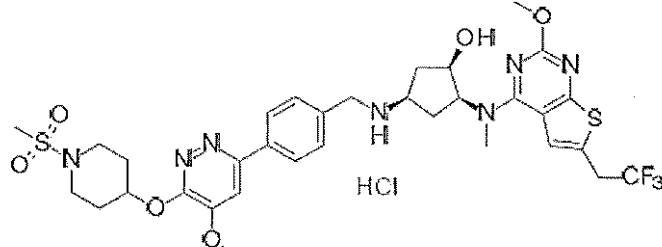
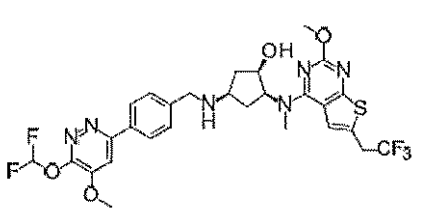
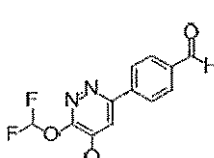
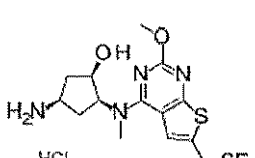
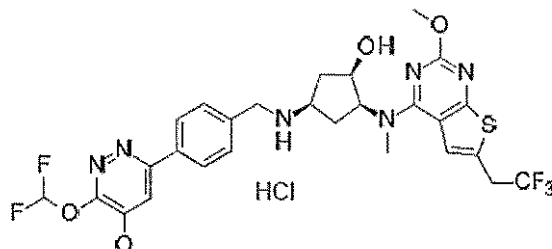
10

20

30

40

【表 2 - 5 1】

実施例 118		 参考例D-62	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ([4 - (6 - ([1 - (メタンスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) オキシ] - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル) アミノ] - 2 - [[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール) 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.80-2.42 (5H, m), 2.93 (3H, s), 3.12-3.16 (2H, m), 3.36-3.47 (6H, m), 3.84 (3H, s), 3.97-4.01 (5H, m), 4.27-4.29 (2H, m), 4.37-4.38 (1H, m), 4.83-4.86 (1H, m), 5.34-5.40 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.70 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.3 Hz), 8.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 9.39-9.46 (2H, m). MS (m/z): 752 (M+H)⁺.</p>			
実施例 119		 参考例D-58	 参考例C-15工程2
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [(4 - [6 - (ジフルオロメトキシ) - 5 - メトキシピリダジン - 3 - イル] フェニル] メチル) アミノ] - 2 - [[2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール) 塩酸塩</p>			
 HCl <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.73-1.83 (1H, m), 2.28-2.44 (2H, m), 3.42 (3H, s), 3.62 (1H, s), 3.84 (3H, s), 4.00 (2H, dd, J = 22.0, 11.0 Hz), 4.09 (3H, s), 4.30 (2H, s), 4.39 (1H, s), 4.84 (1H, br s), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.63 (1H, s), 7.69-8.10 (4H, m), 8.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.27 (2H, br s). MS (m/z): 641 (M+H)⁺.</p>			

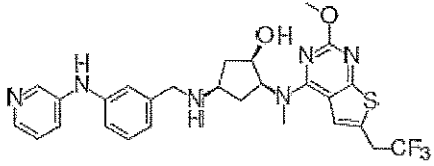
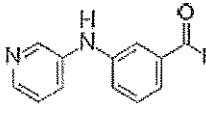
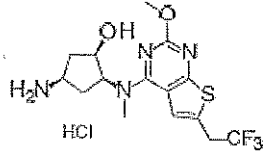
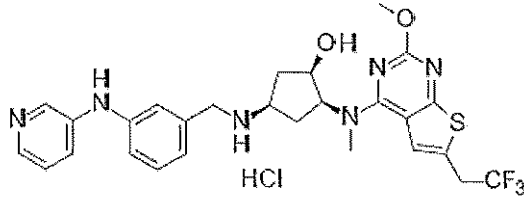
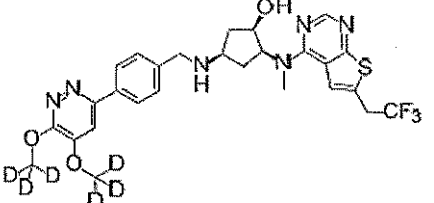
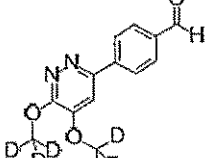
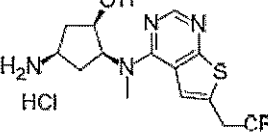
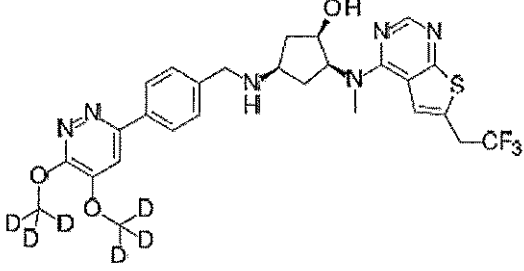
10

20

30

40

【表 2 - 5 2】

実施例 120		 <p>参考例D-81</p>	 <p>HCl 参考例C-15工程2</p>
<p>(1R, 2S, 4R) -2- {[2-メトキシ-6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル] (メチル) アミノ} -4- [(3- [(ピリジン-3-イル) アミノ] フェニル) メチル] アミノ] シクロペンタン-1-オール 塩酸塩</p>			
 <p>HCl</p> <p>¹H-NMR (DMSO-D₆) δ: 1.74-1.75 (1H, m), 2.04-2.08 (2H, m), 2.27-2.36 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.59 (1H, s), 3.84 (3H, s), 3.99 (2H, q, J = 11.0 Hz), 4.15 (2H, s), 4.37 (1H, s), 4.82 (1H, s), 5.18 (1H, s), 7.02-7.13 (2H, m), 7.29-7.40 (3H, m), 7.53-7.65 (2H, m), 8.10 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.46 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.15 (2H, br s). MS (m/z): 559 (M+H)⁺.</p>			
実施例 121		 <p>参考例D-31</p>	 <p>HCl 参考例C-14工程3</p>
<p>(1R, 2S, 4R) -4- {[4- {5, 6-ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン-3-イル] フェニル) メチル] アミノ} -2- {メチル [6-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)チエノ[2, 3-d]ピリミジン-4-イル] アミノ} シクロペンタン-1-オール</p>			
 <p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-2.09 (3H, m), 2.34 (1H, ddd, J = 14.9, 8.2, 5.2 Hz), 3.42-3.47 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.87-3.95 (2H, m), 4.47-4.50 (1H, m), 5.11 (1H, td, J = 9.6, 4.7 Hz), 7.13 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.45 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s). MS (m/z): 581 (M+H)⁺.</p>			

10

20

30

40

【1651】

【表 2 - 5 3】

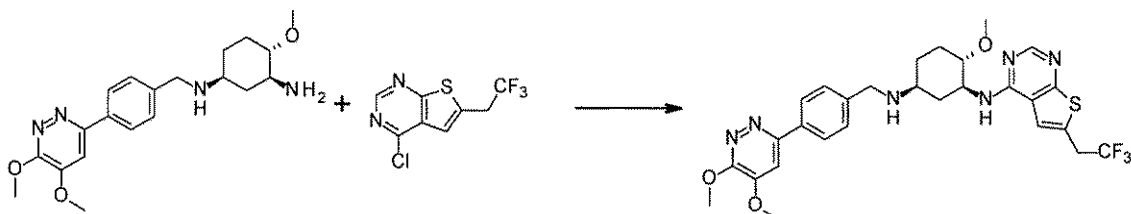
実施例 122		参考例D-30	参考例C-14工程3	10	
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (6 - { ビス [(²H₃) メチル] アミノ } - 5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チェノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール</p>					
<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.86-2.08 (3H, m), 2.31-2.38 (1H, m), 3.42-3.48 (1H, m), 3.54 (3H, s), 3.62 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.83-3.91 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.13 (1H, td, J = 9.6, 4.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.37-7.41 (3H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.09 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.39 (1H, s). MS (m/z): 593 (M + H)⁺.</p>					20
実施例 123		参考例D-31	参考例C-15工程2	30	
<p>(1R, 2S, 4R) - 4 - [{ [4 - (5, 6 - ビス [(²H₃) メチルオキシ] ピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ] - 2 - [{ 2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チェノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル } (メチル) アミノ] シクロペンタン - 1 - オール</p>					
<p>¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.85-2.06 (3H, m), 2.30-2.38 (1H, m), 3.41-3.46 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.57 (2H, q, J = 10.3 Hz), 3.86-3.94 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.47-4.50 (1H, m), 5.12 (1H, td, J = 9.4, 4.5 Hz), 7.13 (1H, s), 7.32 (1H, s), 7.44 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.9 Hz). MS (m/z): 611 (M + H)⁺.</p>					40

【1654】

工程1 (1S, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン

【1655】

【化426】



10

【1656】

参考例 E - 3 の工程 2 で得られた化合物、文献 (cancer cell, 2015, 27, 589 - 602.) 記載の方法で製造した 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジンを用い、参考例 C - 2 の工程 1 と同様の方法で標題化合物を得た。

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.52 - 1.84 (4H, m), 1.97 - 2.13 (2H, m), 2.17 - 2.26 (1H, m), 3.15 - 3.21 (1H, m), 3.31 - 3.42 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.48 - 3.52 (1H, m), 3.92 (2H, s), 4.03 (3H, s), 4.25 (3H, s), 4.56 - 4.64 (1H, m), 6.52 (1H, s), 7.16 (1H, s), 7.47 - 7.51 (2H, m), 8.03 - 8.08 (2H, m), 8.08 - 8.25 (1H, m), 8.43 (1H, s).

MS (m/z) : 589 (M + H)⁺.

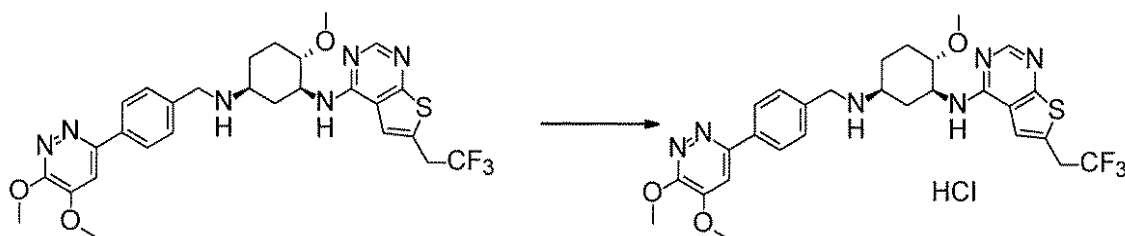
【1657】

工程 2 (1S, 3S, 4S) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロヘキサン - 1, 3 - ジアミン

塩酸塩

【1658】

【化427】



40

【1659】

上記工程 1 で得られた化合物 (0.143 g) のエタノール (2.00 mL) 溶液に、室温で 5 規定塩酸 (0.0486 mL) を加えた後、溶媒を減圧下留去し、乾燥した。得られた残渣をジエチルエーテルに懸濁し、生じた固体を濾取、乾燥して、標題化合物 (0.142 g) を得た。

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1.19 - 1.34 (1H, m), 1.52 - 1.76 (2H, m), 2.20 - 2.34 (2H, m), 2.40 - 2.48 (1H, m), 3.26 (3H, s), 3.27 - 3.41 (2H, m), 4.01 (3H, s), 4

50

. 05 - 4.37 (5H, m), 4.07 (3H, s), 7.67 - 7.76 (4H, m), 8.14 - 8.20 (2H, m), 8.23 - 8.31 (1H, m), 8.36 (1H, s), 9.27 - 9.57 (2H, m).

MS (m/z): 589 (M+H)⁺.

【1660】

実施例 127

(1R, 3S, 4R) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - メチル - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

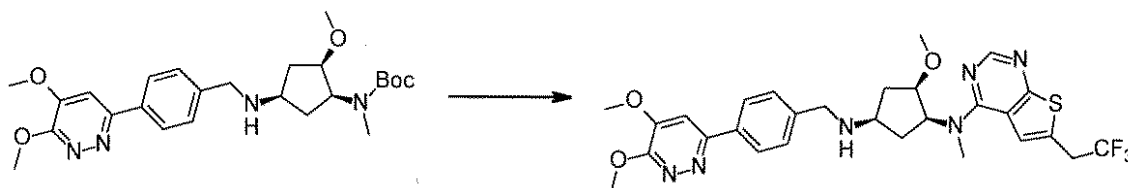
10

【1661】

工程 1 (1R, 3S, 4R) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - メチル - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン

【1662】

【化428】



20

【1663】

参考例 E - 4 で得られた化合物 (0.638 g)、塩化水素 (4 mol/L、1, 4 - ジオキサソラン溶液、13.5 mL)、ジクロロメタン (15.0 mL) の混合物を室温で 35 分間攪拌した。濃縮、乾燥することで固体 (0.601 g) を得た。得られた固体と、文献 (cancer cell, 2015, 27, 589 - 602) 記載の方法で製造した 4 - クロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン (0.358 g)、DIPEA (1.41 mL)、2 - プロパノール (20 mL) の混合物を 80 で 5 時間攪拌した。減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール) に付して標題化合物 (0.454 g) を固体として得た。

30

¹H - NMR (CDCl₃) : 1.67 - 1.74 (1H, m), 2.01 - 2.10 (1H, m), 2.20 - 2.34 (2H, m), 3.22 (3H, s), 3.22 - 3.28 (1H, m), 3.48 (3H, s), 3.63 (2H, q, J = 10.2 Hz), 3.88 - 3.94 (2H, m), 4.00 - 4.04 (1H, m), 4.03 (3H, s), 4.24 (3H, s), 5.01 - 5.08 (1H, m), 7.14 (1H, s), 7.42 (1H, s), 7.48 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.97 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.40 (1H, s).

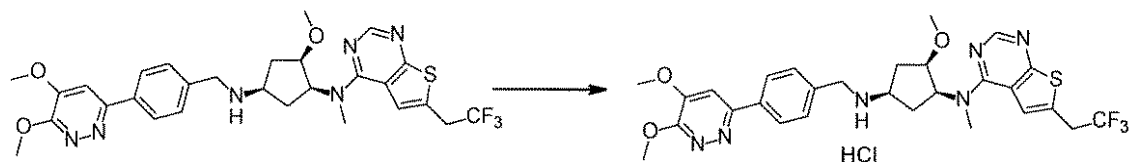
40

【1664】

工程 2 (1R, 3S, 4R) - N¹ - { [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } - 4 - メトキシ - N³ - メチル - N³ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

【1665】

【化 4 2 9】



【 1 6 6 6 】

上記工程 1 で得られた化合物 (0 . 4 5 4 g)、1 規定塩酸 (0 . 7 3 9 m L)、エタノール (3 m L) の混合物を室温で 5 分間攪拌した。濃縮して得られた残渣にアセトニトリル (1 0 m L) を加え、析出した固体をろ取、乾燥することで標題化合物 (0 . 4 1 3 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-D_6) : 1 . 8 8 - 1 . 9 5 (1 \text{H}, \text{m}) , 2 . 3 2 - 2 . 3 9 (2 \text{H}, \text{m}) , 2 . 4 6 - 2 . 4 9 (1 \text{H}, \text{m}) , 3 . 1 7 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 4 1 (3 \text{H}, \text{s}) , 3 . 5 5 - 3 . 6 7 (1 \text{H}, \text{m}) , 3 . 9 9 - 4 . 0 4 (1 \text{H}, \text{m}) , 4 . 0 1 (3 \text{H}, \text{s}) , 4 . 0 7 (3 \text{H}, \text{s}) , 4 . 0 9 (2 \text{H}, \text{q}, \text{J} = 1 1 . 0 \text{Hz}) , 4 . 2 5 - 4 . 3 0 (2 \text{H}, \text{m}) , 5 . 0 7 - 5 . 1 5 (1 \text{H}, \text{m}) , 7 . 6 7 (1 \text{H}, \text{s}) , 7 . 7 1 (2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 6 \text{Hz}) , 7 . 7 7 (1 \text{H}, \text{s}) , 8 . 2 0 (2 \text{H}, \text{d}, \text{J} = 8 . 6 \text{Hz}) , 8 . 3 9 (1 \text{H}, \text{s}) , 9 . 2 9 (2 \text{H}, \text{br s}) .

MS (m/z) : 5 8 9 ($\text{M} + \text{H}$) $^+$.

【 1 6 6 7 】

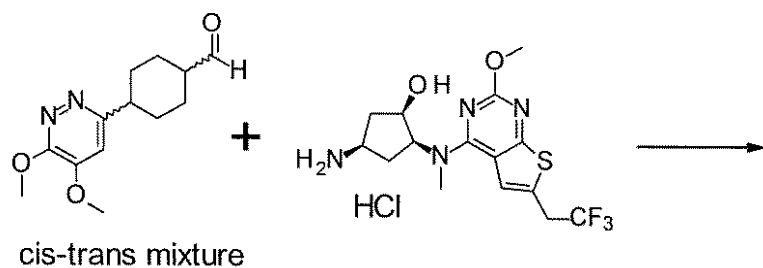
実施例 1 2 8

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [(1 s , 4 S) - 4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

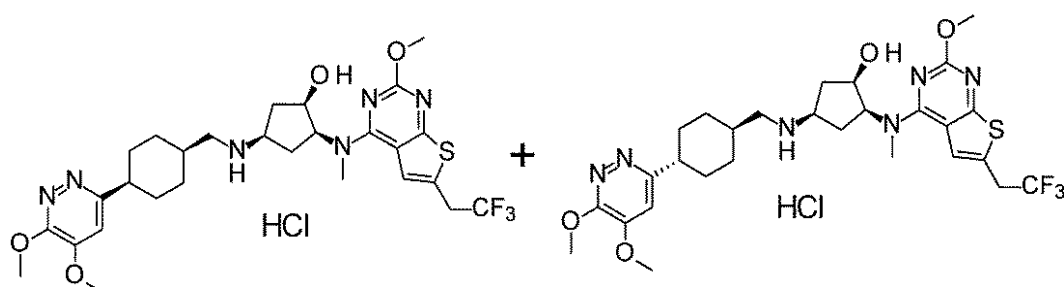
(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [(1 r , 4 R) - 4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) シクロヘキシル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【 1 6 6 8 】

【化 4 3 0】



cis-trans mixture



10

20

30

40

50

【 1 6 6 9 】

参考例 C - 1 5 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 2 2 0 g) をジクロロメタン (5 . 3 m L) に懸濁させ、D I P E A (0 . 3 7 1 m L) を加えた。混液を室温で 1 時間攪拌した。ここに、参考例 D - 7 8 の工程 2 で得られた化合物 (0 . 1 4 0 g) 、酢酸 (0 . 2 1 3 m L) を加え 1 5 分攪拌した。混液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0 . 3 8 4 g) を加え室温で一晩攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、分液操作を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥したのち、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン / メタノール) にて精製し固体を得た。この固体を高速液体クロマトグラフィー (C H I R A L P A K (登録商標、株式会社ダイセル) I G 、移動相 : n - ヘキサン / エタノール) により精製し、先に溶出する成分として 1 2 8 A のフリー体 (0 . 0 2 6 g) を、後から溶出する成分として 1 2 8 B のフリー体 (0 . 1 0 0 g) を、各々固体として得た。

1 2 8 A のフリー体

$^1\text{H-NMR}$ (C D C l ₃) : 1 . 6 8 - 2 . 0 8 (1 2 H , m) , 2 . 2 6 - 2 . 3 5 (1 H , m) , 2 . 6 8 - 2 . 7 4 (2 H , m) , 2 . 8 5 - 2 . 9 2 (1 H , m) , 3 . 3 5 - 3 . 4 2 (1 H , m) , 3 . 5 0 (3 H , s) , 3 . 5 4 (1 H , d , J = 1 0 . 5 H z) , 3 . 5 9 (1 H , d , J = 1 0 . 5 H z) , 3 . 9 3 (3 H , s) , 3 . 9 6 (3 H , s) , 4 . 1 6 (3 H , s) , 4 . 4 3 (1 H , t , J = 4 . 0 H z) , 5 . 1 2 (1 H , t d , J = 1 0 . 0 , 5 . 0 H z) , 6 . 6 1 (1 H , s) , 7 . 3 2 (1 H , s) .

M S (m / z) : 6 1 1 (M + H) ⁺ .

1 2 8 B のフリー体

$^1\text{H-NMR}$ (C D C l ₃) : 1 . 1 0 - 1 . 2 3 (2 H , m) , 1 . 5 7 - 2 . 0 9 (1 0 H , m) , 2 . 2 7 - 2 . 3 6 (1 H , m) , 2 . 5 7 (2 H , d , J = 7 . 0 H z) , 2 . 7 6 (1 H , t , J = 1 2 . 5 H z) , 3 . 3 2 - 3 . 3 8 (1 H , m) , 3 . 5 2 (3 H , s) , 3 . 5 4 (1 H , d , J = 1 0 . 5 H z) , 3 . 5 9 (1 H , d , J = 1 0 . 5 H z) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 3 . 9 6 (3 H , s) , 4 . 1 5 (3 H , s) , 4 . 4 2 - 4 . 4 6 (1 H , m) , 5 . 1 0 - 5 . 1 8 (1 H , m) , 6 . 5 9 (1 H , s) , 7 . 3 2 (1 H , s) .

M S (m / z) : 6 1 1 (M + H) ⁺ .

上記工程で得られた 1 2 8 A のフリー体 (2 5 m g) をエタノール (0 . 5 m L) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (4 1 μ l) を加え減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (1 m L) を加え析出した固体をろ取し、標題化合物のうち一方の化合物 (1 2 8 A) (2 8 m g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D ₆) : 1 . 6 0 - 2 . 1 2 (1 1 H , m) , 2 . 2 3 - 2 . 4 2 (2 H , m) , 2 . 8 5 - 3 . 1 0 (3 H , m) , 3 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 5 3 - 3 . 6 4 (1 H , m) , 3 . 8 4 (3 H , s) , 3 . 9 2 (3 H , s) , 3 . 9 6 - 4 . 0 2 (5 H , m) , 4 . 3 4 - 4 . 4 0 (1 H , m) , 4 . 7 7 - 4 . 8 5 (1 H , m) , 5 . 1 4 - 5 . 2 0 (1 H , m) , 7 . 1 9 (1 H , b r s) , 7 . 6 3 (1 H , s) , 8 . 8 7 - 8 . 6 0 (2 H , m) .

M S (m / z) : 6 1 1 (M + H) ⁺ .

同様に、1 2 8 B のフリー体 (9 5 . 0 m g) をエタノール (2 m L) に溶解し、1 規定塩酸エタノール溶液 (0 . 1 6 0 m L) を加え減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチル (2 m L) を加え析出した固体をろ取し、標題化合物のうち他方の化合物 (1 2 8 B) (0 . 1 0 3 g) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (D M S O - D ₆) : 1 . 1 0 - 1 . 2 4 (2 H , m) , 1 . 5 4 - 2 . 0 7 (9 H , m) , 2 . 2 2 - 2 . 4 4 (2 H , m) , 2 . 6 9 - 2 . 9 2 (3 H , m) , 3 . 4 0 (3 H , s) , 3 . 5 2 - 3 . 6 3 (1 H , m) , 3 . 8 5 (3 H , s) , 3 . 8 9 (3 H , s) , 3 . 9 4 - 4 . 0 4 (5 H , m) , 4 . 3 3 - 4 . 4 0 (1 H , m) , 4 . 7 7 - 4 . 8 7 (1 H , m) , 5 . 1 1 - 5 . 1 9 (1 H , m) , 7 . 0 9 (1

10

20

30

40

50

H, br s), 7.62 (1H, s), 8.98 - 8.67 (2H, m).

MS (m/z): 611 (M+H)⁺.

分離条件(分析) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IG、サイズ 0.46 cm × 25 cm、流速 1.0 mL/min、移動相 n-ヘキサン/エタノール = 20/80、温度 40

128Aのフリー体 保持時間 8.5分、128Bのフリー体 保持時間 11.7分

分離条件(分取) CHIRALPAK (登録商標、株式会社ダイセル) IG、サイズ 2 cm × 25 cm、流速 15.0 mL/min、移動相 n-ヘキサン/エタノール = 20/80、温度 40

128Aのフリー体 保持時間 9.9分、128Bのフリー体 保持時間 12.2分

10

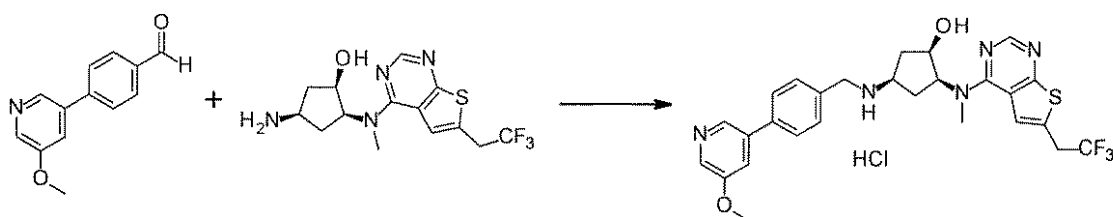
【1670】

実施例 129

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 - メトキシピリジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 塩酸塩

【1671】

【化431】



20

【1672】

参考例 C - 14 の工程 2 で得られた化合物と、参考例 D - 65 で得られた化合物を用いて、実施例 27 の工程 1、および工程 2 と同様の方法で、標題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO - D₆) : 1.83 - 1.90 (1H, m), 2.28 - 2.34 (1H, m), 2.44 - 2.54 (2H, m), 3.44 (3H, s), 3.55 - 3.64 (1H, m), 3.93 (3H, s), 4.09 (2H, q, J = 10.9 Hz), 4.23 - 4.28 (2H, m), 4.33 - 4.37 (1H, m), 4.91 - 4.99 (1H, m), 5.20 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.67 - 7.69 (1H, m), 7.72 - 7.76 (3H, m), 7.86 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.36 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.52 - 9.64 (2H, m).

30

【1673】

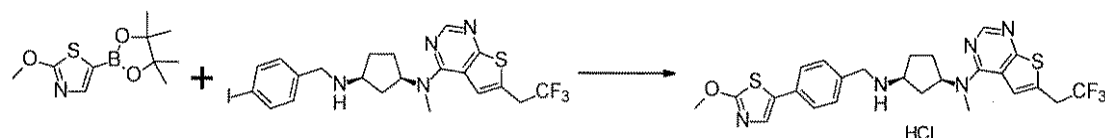
実施例 130

(1R, 3S) - N³ - { [4 - (2 - メトキシ - 1, 3 - チアゾール - 5 - イル) フェニル] メチル } - N¹ - メチル - N¹ - [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] シクロペンタン - 1, 3 - ジアミン 塩酸塩

40

【1674】

【化432】



【1675】

実施例 11 の工程 1 で得られた化合物と 2 - メトキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) チアゾールを用いて、実施例 11 の工

50

程 2、および工程 3 と同様の方法を行うことで、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.86 - 1.88 (1H, m), 1.95 - 2.09 (4H, m), 2.31 - 2.38 (1H, m), 3.29 (3H, s), 3.56 - 3.63 (1H, br m), 4.06 - 4.15 (7H, m), 5.24 - 5.29 (1H, br m), 7.51 - 7.54 (3H, m), 7.58 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.74 (1H, s), 8.40 (1H, s), 9.35 (1H, br s), 9.48 (1H, br s), 11.57 (1H, d, $J = 2.4\text{ Hz}$).

MS (m/z) : 534 (M+H)⁺.

【1676】

実施例 131

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩

【1677】

実施例 25 の工程 1 と同様の方法で得られた (1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (25.8 g) を 2 - プロパノール (103 mL) に懸濁させ、水 (12.9 mL) を加えた。混液にコハク酸 (5.56 g) を加えた後、水 (12.9 mL) を加え、室温で 4 時間攪拌した。不溶物を 2 - プロパノール (150 mL) で洗浄しながらろ取、乾燥し標題化合物 (30.1 g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.50 - 1.58 (1H, m), 2.04 - 2.19 (2H, m), 2.27 - 2.35 (1H, m), 2.37 (4H, s), 3.14 - 3.24 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.88 - 3.94 (2H, m), 3.99 (3H, s), 4.05 - 4.11 (5H, m), 4.28 - 4.33 (1H, m), 4.80 - 4.90 (1H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, s), 8.08 (2H, d, $J = 8.5\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s).

MS (m/z) : 575 (M+H)⁺.

$[\eta]_{\text{D}}^{20} = 28.3$ (c 1.00, DMSO)

元素分析実測値 : C, 53.62; H, 5.11; F, 8.27; N, 12.05; S, 4.58.

得られた結晶の粉末 X 線回折を図 1 に示す。

粉末 X 線回折 (CuK α , $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターン図 1 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 35 以上のピークを表 3 に示す。

【1678】

【表 3】

ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d 値	相対強度
1	4.66	18.95	48	6	18.68	4.75	100
2	7.02	12.58	87	7	21.34	4.16	94
3	14.10	6.28	73	8	24.52	3.63	35
4	16.68	5.31	45	9	25.54	3.48	38
5	17.46	5.08	58	10	28.22	3.16	46

【1679】

実施例 132

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール ベンゼンスルホン酸塩

【 1 6 8 0 】

実施例 25 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (2 0 0 . 3 1 m g) とベンゼンスルホン酸 (5 7 . 8 9 m g) に、80%含水アセトン (1 6 3 9 μ L) を加え、室温で約 2 4 時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (2 2 0 . 4 5 m g) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 1 . 7 2 - 1 . 7 9 (1 H , m) , 2 . 2 6 - 2 . 4 7 (3 H , m) , 3 . 4 4 (3 H , s) , 3 . 5 8 - 3 . 6 8 (1 H , m) , 4 . 0 1 (3 H , s) , 4 . 0 4 - 4 . 1 4 (5 H , m) , 4 . 2 6 - 4 . 4 2 (3 H , m) , 4 . 9 0 - 4 . 9 8 (1 H , m) , 5 . 2 2 (1 H , d , J = 4 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 2 8 - 7 . 3 4 (3 H , m) , 7 . 5 7 - 7 . 6 1 (2 H , m) , 7 . 6 7 (1 H , s) , 7 . 6 9 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 7 . 7 5 (1 H , s) , 8 . 2 0 (2 H , d , J = 8 . 5 \text{ Hz }) , 8 . 3 6 (1 H , s) , 8 . 9 8 - 9 . 1 7 (2 H , m) .

MS (m / z) : 5 7 5 (M + H) $^+$.

元素分析実測値 : C , 5 0 . 2 4 ; H , 5 . 0 6 ; F , 7 . 6 4 ; N , 1 0 . 5 7 ; S , 8 . 2 1 .

得られた結晶の粉末 X 線回折を図 2 に示す。

粉末 X 線回折 (Cu K α 、 $\lambda = 1 . 5 4$ オングストローム、走査速度 = 2 0 $^\circ$ / min) の回折パターン図 2 において最大ピーク強度を 1 0 0 とした場合の相対強度 2 4 以上のピークを表 4 に示す。

【 1 6 8 1 】

【 表 4 】

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	10.92	8.10	30	6	18.16	4.88	22
2	11.70	7.56	27	7	22.18	4.00	30
3	12.40	7.13	100	8	22.62	3.93	35
4	15.00	5.90	35	9	23.86	3.73	26
5	17.38	5.10	24	10	24.20	3.67	24

【 1 6 8 2 】

実施例 1 3 3

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール マレイン酸塩

【 1 6 8 3 】

実施例 25 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (3 0 0 . 1 4 m g) とマレイン酸 (6 3 . 6 6 m g) に、80%含水 2 - プロパノール (5 4 5 5 μ L) を加え、40 で約 2 4 時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (3 0 4 . 3 8 m g)

を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.71 - 1.79 (1H, m), 2.25 - 2.48 (3H, m), 3.45 (3H, s), 3.57 - 3.67 (1H, m), 4.01 (3H, s), 4.04 - 4.14 (5H, m), 4.25 - 4.41 (3H, m), 4.90 - 4.98 (1H, m), 5.15 - 5.27 (1H, m), 6.02 (2H, s), 7.68 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 8.20 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.37 (1H, s), 9.05 (2H, br s).

MS (m/z) : 575 (M+H)⁺.

元素分析実測値 : C, 53.61; H, 4.81; F, 8.25; N, 12.15; S, 4.67.

10

得られた結晶の粉末X線回折を図3に示す。

粉末X線回折 (CuK α , $\lambda = 1.54$ Å, ストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターン図3において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度42以上のピークを表5に示す。

【1684】

【表5】

ピーク番号	2 θ	d値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d値	相対強度
1	4.64	19.03	47	6	16.76	5.29	74
2	7.02	12.58	43	7	18.54	4.78	83
3	7.46	11.84	59	8	19.76	4.49	60
4	11.14	7.94	56	9	21.26	4.18	42
5	14.04	6.30	61	10	22.62	3.93	100

20

【1685】

実施例134

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { メチル [6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩

30

【1686】

実施例25の工程1と同様の方法で得られた化合物 (200.38 mg) とフマル酸 (42.50 mg) に、80%含水2-プロパノール (1638 μL) を加え、40 で約24時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (236.21 mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- D_6) : 1.57 - 1.66 (1H, m), 2.14 - 2.22 (2H, m), 2.30 - 2.39 (1H, m), 3.21 - 3.31 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.97 - 4.01 (5H, m), 4.03 - 4.13 (5H, m), 4.28 - 4.33 (1H, m), 4.82 - 4.91 (1H, m), 6.55 (2H, s), 7.58 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.10 (2H, d, $J = 8.0\text{ Hz}$), 8.33 (1H, s).

40

MS (m/z) : 575 (M+H)⁺.

元素分析実測値 : C, 48.52; H, 5.31; F, 7.63; N, 10.89; S, 4.27.

得られた結晶の粉末X線回折を図4に示す。

粉末X線回折 (CuK α , $\lambda = 1.54$ Å, ストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターン図4において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度51以上のピークを表6に示す。

50

【 1 6 8 7 】

【 表 6 】

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	4.80	18.39	73	6	17.62	5.03	100
2	7.94	11.13	92	7	18.14	4.89	71
3	9.66	9.15	99	8	20.46	4.34	59
4	11.56	7.65	67	9	21.36	4.16	53
5	14.56	6.08	73	10	24.46	3.64	51

10

【 1 6 8 8 】

実施例 1 3 5

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オールの結晶

【 1 6 8 9 】

実施例 2 7 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (2 0 . 1 7 m g) に 2 - プロパノール (8 1 μ L) 及び水 (3 2 3 μ L) を加え、室温で約 2 4 時間攪拌した。得られた結晶を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (1 3 . 8 9 m g) を得た。

20

元素分析実測値：C, 53.01; H, 5.26; F, 8.97; N, 12.49; S, 4.84.

得られた結晶の粉末 X 線回折を図 5 に示す。

粉末 X 線回折 (CuK α 、 $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20°/min) の回折パターン図 5 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 12 以上のピークを表 7 に示す。

30

【 1 6 9 0 】

【 表 7 】

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	7.14	12.37	100	6	23.40	3.80	15
2	8.76	10.09	14	7	24.40	3.65	12
3	12.26	7.21	38	8	24.86	3.58	12
4	14.30	6.19	25	9	25.34	3.51	16
5	17.52	5.06	16	10	25.90	3.44	13

40

【 1 6 9 1 】

実施例 1 3 6

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール フマル酸塩

【 1 6 9 2 】

実施例 2 7 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メ

50

トキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (20 . 76 mg) と フマル酸 (4 . 150 mg) に 80 % 含水 2 - プロパノール (415 μ L) を加え、室温で約 24 時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (22 . 13 mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 1 . 55 - 1 . 63 (1 H , m) , 2 . 08 - 2 . 19 (2 H , m) , 2 . 28 - 2 . 37 (1 H , m) , 3 . 18 - 3 . 28 (1 H , m) , 3 . 39 (3 H , s) , 3 . 82 (3 H , s) , 3 . 92 - 4 . 03 (7 H , m) , 4 . 06 (3 H , s) , 4 . 29 - 4 . 34 (1 H , m) , 4 . 71 - 4 . 80 (1 H , m) , 6 . 55 (2 H , s) , 7 . 57 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 61 (1 H ,

br s) , 7 . 62 (1 H , s) , 8 . 09 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) .

元素分析実測値 : C , 50 . 58 ; H , 4 . 91 ; F , 7 . 58 ; N , 10 . 89 ; S , 4 . 15 .

MS (m / z) : 605 (M + H) $^+$.

得られた結晶の粉末 X 線回折を図 6 に示す。

粉末 X 線回折 (Cu K α , $\lambda = 1.54$ オングストローム、走査速度 = 20 $^\circ$ / min) の回折パターン図 6 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 20 以上のピークを表 8 に示す。

【 1693 】

【 表 8 】

ピーク番号	2θ	d 値	相対強度	ピーク番号	2θ	d 値	相対強度
1	8.06	10.96	100	6	18.56	4.78	22
2	12.22	7.24	58	7	20.08	4.42	22
3	12.52	7.06	39	8	23.48	3.79	23
4	15.14	5.85	20	9	24.28	3.66	24
5	17.54	5.05	23	10	25.00	3.56	23

【 1694 】

実施例 137

(1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール 粘液酸塩

【 1695 】

実施例 27 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (20 . 10 mg) と粘液酸 (7 . 421 mg) に、80 % 含水 2 - プロパノール (402 μ L) を加え、室温で約 24 時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (16 . 85 mg) を結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO - D_6) : 1 . 53 - 1 . 61 (1 H , m) , 2 . 06 - 2 . 21 (2 H , m) , 2 . 28 - 2 . 37 (1 H , m) , 3 . 17 - 3 . 27 (1 H , m) , 3 . 39 (3 H , s) , 3 . 72 (2 H , s) , 3 . 82 (3 H , s) , 3 . 92 - 4 . 03 (7 H , m) , 4 . 06 (3 H , s) , 4 . 14 (2 H , s) , 4 . 30 - 4 . 35 (1 H , m) , 4 . 71 - 4 . 81 (1 H , m) , 7 . 56 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) , 7 . 61 (1 H , s) , 7 . 61 (1 H , br s) , 8 . 09 (2 H , d , J = 8 . 0 \text{ Hz }) .

MS (m/z) : 605 (M+H)⁺.

元素分析実測値 : C, 46.77; H, 5.19; F, 6.71; N, 9.62; S, 3.61.

得られた結晶の粉末X線回折を図7に示す。

粉末X線回折 (CuK α , λ = 1.54 Å, スキャン速度 = 20°/min) の回折パターン図7において、最大ピーク強度を100とした場合の相対強度22以上のピークを表9に示す。

【1696】

【表9】

ピーク番号	2 θ	d値	相対強度	ピーク番号	2 θ	d値	相対強度
1	6.56	13.46	54	6	18.86	4.70	22
2	9.44	9.36	48	7	19.60	4.53	40
3	9.94	8.89	59	8	22.68	3.92	27
4	13.20	6.70	100	9	25.10	3.54	30
5	18.22	4.87	40	10	28.70	3.11	23

10

【1697】

実施例138

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール アジピン酸塩

20

【1698】

実施例27の工程1と同様の方法で得られた(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5, 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (19.68 mg) とアジピン酸 (5.019 mg) に、80%含水2 - プロパノール (394 μ L) を加え、室温で約24時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (19.75 mg) を結晶として得た。

30

¹H - NMR (DMSO - d₆) : 1.44 - 1.53 (5H, m), 1.93 - 2.31 (7H, m), 3.01 - 3.10 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.76 - 3.86 (5H, m), 3.93 - 4.03 (5H, m), 4.05 (3H, s), 4.27 - 4.32 (1H, m), 4.68 - 4.78 (1H, m), 7.50 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, br s), 8.05 (2H, d, J = 8.5 Hz) .

MS (m/z) : 605 (M+H)⁺.

元素分析実測値 : C, 50.67; H, 5.93; F, 7.28; N, 10.33; S, 3.98.

40

得られた結晶の粉末X線回折を図8に示す。

粉末X線回折 (CuK α , λ = 1.54 Å, スキャン速度 = 20°/min) の回折パターン図8において最大ピーク強度を100とした場合の相対強度10以上のピークを表10に示す。

【1699】

【表 10】

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	5.88	15.02	100	6	13.70	6.46	48
2	6.20	14.24	30	7	15.66	5.65	22
3	9.18	9.63	11	8	17.82	4.97	10
4	10.34	8.55	15	9	18.48	4.80	13
5	12.50	7.08	11	10	22.16	4.01	17

10

【1700】

実施例 139

(1R, 2S, 4R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール コハク酸塩

【1701】

実施例 27 の工程 1 と同様の方法で得られた (1 R , 2 S , 4 R) - 4 - ({ [4 - (5 , 6 - ジメトキシピリダジン - 3 - イル) フェニル] メチル } アミノ) - 2 - { [2 - メトキシ - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) チエノ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イル] (メチル) アミノ } シクロペンタン - 1 - オール (20 . 27 mg) に、80 % 含水 2 - プロパノール (368 μ L) を加えた後、1 mol / L のコハク酸水溶液 (81 μ L) を加え、室温で約 24 時間攪拌した。析出した固体を取得し、室温で終夜乾燥した後、標題化合物 (14 . 41 mg) を結晶として得た。

20

¹H - NMR (DMSO - D₆) : 1 . 50 - 1 . 58 (1 H , m) , 2 . 02 - 2 . 19 (2 H , m) , 2 . 26 - 2 . 34 (1 H , m) , 2 . 37 (4 H , s) , 3 . 13 - 3 . 23 (1 H , m) , 3 . 39 (3 H , s) , 3 . 82 (3 H , s) , 3 . 86 - 4 . 03 (7 H , m) , 4 . 06 (3 H , s) , 4 . 29 - 4 . 34 (1 H , m) , 4 . 70 - 4 . 80 (1 H , m) , 7 . 54 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) , 7 . 61 (2 H , br s) , 8 . 08 (2 H , d , J = 8 . 0 Hz) .

30

MS (m / z) : 605 (M + H)⁺ .

[χ]_D²⁰ - 43 . 6 (c 1 . 00 , DMSO)

元素分析実測値 : C , 49 . 98 ; H , 5 . 30 ; F , 7 . 33 ; N , 10 . 73 ; S , 4 . 14 .

得られた結晶の粉末 X 線回折を図 9 に示す。

粉末 X 線回折 (CuK α 、 λ = 1 . 54 オングストローム、走査速度 = 20 ° / min) の回折パターン図 9 において最大ピーク強度を 100 とした場合の相対強度 26 以上のピークを表 11 に示す。

【1702】

【表 11】

40

ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度	ピーク 番号	2θ	d値	相対 強度
1	4.60	19.19	39	6	11.16	7.92	31
2	6.60	13.38	100	7	12.00	7.37	52
3	7.74	11.41	90	8	12.44	7.11	40
4	8.02	11.01	100	9	13.22	6.69	30
5	9.26	9.54	26	10	19.66	4.51	41

【1703】

50

(製剤例)

製剤例 1 (注射剤)

1.5重量%の実施例化合物を、10容量%のプロピレングリコール中で攪拌し、次いで、注射用水で一定容量に調整した後、滅菌して注射剤とする。

【1704】

製剤例 2 (ハードカプセル剤)

100mgの粉末状の実施例化合物、128.7mgのラクトース、70mgのセルロースおよび1.3mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、60メッシュのふるいを通した後、得られた粉末を250mgの3号ゼラチンカプセルに入れ、カプセル剤とする。

【1705】

製剤例 3 (錠剤)

100mgの粉末状の実施例化合物、124mgのラクトース、25mgのセルロースおよび1mgのステアリン酸マグネシウムを混合し、打錠機により打錠して、1錠250mgの錠剤とする。この錠剤は必要に応じて糖衣を施すことができる。

【1706】

(試験例)

本発明の化合物の薬理活性は、以下の試験により確認した。

【1707】

[試験例 1] Menin と MLL の結合阻害活性評価

実施例 1 から 130 の化合物、1 nM Menin (Flag タグ付加、第一三共 R D / パーレ株式会社) および 10 nM biotin 化 MLL 1 peptide (1 - 46 aa : 株式会社スクラム) を含む 10 μ L の反応液 (50 mM Tris - HCl (pH 7.5)、50 mM NaCl、0.01% Triton X - 100、0.01% Bovine serum albumin、3 mM TCEP) を 384 - well プレートに添加し、室温で 30 分反応させた。その後、Anti - FLAG AlphaLISA Acceptor beads (株式会社パーキンエルマー、AL112C)、Streptavidin - coated AlphaScreen Donor beads (株式会社パーキンエルマー、6760002) 混合溶液 (各 10 μ g/mL) を 10 μ L 添加し、更に室温で 1 時間反応させた。その後、プレートリーダー (株式会社パーキンエルマー、EnVision Xcite) にて、AlphaLISA (登録商標、株式会社パーキンエルマー) 蛍光シグナルを測定した。測定したシグナルをもとに各濃度における実施例 1 から 130 の化合物の結合阻害率を算出し、得られたデータを医療統計解析ソフト GraphPad Prism (GraphPad Software, Inc.) で解析して IC₅₀ 値を算出した。

【1708】

[試験例 2] 細胞増殖抑制活性評価

各細胞の培養用培地として、10% FBS 添加 RPMI 1640 培地 (MV - 4 - 11、MOLM - 13 細胞、ヒト AML 細胞、K562 細胞、ヒト CML 細胞) を用いた。各細胞は、American Type Culture Collection (ATCC) より購入した。Freedom EVO 150 (Tecan Trading AG) により各薬剤 (実施例化合物) を希釈調製後 (10 mM あるいは 5 mM から 20 μ M あるいは 10 μ M まで公比 2、10 濃度)、Echo 555 (Labcyte Inc.) を用いて 384 穴組織培養用プレート (#3712、Corning Inc.) に薬剤を 40 nL/well ずつ播種した (最終濃度 10 μ M あるいは 5 μ M から 20 nM あるいは 10 nM)。作製した薬剤入りプレートは使用時まで -30 にて保管し、使用時に解凍して用いた。

各細胞の浮遊液を 1000 cells/mL (K562) あるいは 10000 cells/mL (MV - 4 - 11、MOLM - 13) となるように 10% FBS RPMI 1640 培養液にて調製し、薬剤入りプレートに播種 (40 μ L/well) した (day 0)。さらに 3 日間あるいは 7 日間培養した。薬剤添加当日 (day 0) ならびに薬剤添加 3

10

20

30

40

50

日後 (day 3) あるいは7日後 (day 7) にATP測定用試薬 (CellTiter - Glo (登録商標、プロメガ株式会社) 2.0 Assay、型番G9242、Promega Corporation) を10 μ L/wellずつ各ウェルに添加した。底面に黒色シールを貼付後、マイクロプレート攪拌脱泡装置 (機種名、ウェルトルネード・FK-62、榊電業株式会社) を用いて攪拌した (攪拌条件、公転9、自転7、時間12)。マイクロプレートリーダー (機種名EnVision 2102-0010、PerkinElmer Co., Ltd.) の発光検出器でLuminescence (cps) を測定した (N = 4)。

細胞増殖抑制活性の指標として細胞増殖を50%抑制する濃度 (GI₅₀) をEXCEL 2010 (Microsoft Corporation) を用いて算出した。day 0 からday 3あるいはday 7までの薬剤非添加群の細胞増殖を100%としたときの薬剤添加群の細胞増殖をT/C%として算出した。細胞増殖を50%抑制する濃度 (T/C% = 50%) を挟む2点の濃度とT/C%を用いてGROWTH関数 (指数回帰) によりGI₅₀を算出した。

【1709】

試験例1および2の結果を表12-1から表12-4に示す。

【1710】

【表 1 2 - 1】

実施例 番号	cell free IC ₅₀ (nM)	GI ₅₀ (μM) Day3			GI ₅₀ (μM) Day7		
		K562	MV4;11	MOLM-13	K562	MV4;11	MOLM-13
1	493.7	5.09	1.79	NT	NT	NT	NT
2	12.8	2.81	0.330	NT	NT	NT	NT
3	81.8	3.78	0.748	NT	NT	NT	NT
4	172.4	4.37	1.32	NT	NT	NT	NT
5	855.5	>10.0	3.12	NT	NT	NT	NT
6	81.9	>10.0	0.679	NT	6.89	0.439	1.10
7	150.7	1.67	1.36	1.69	0.95	0.908	1.82
8	8.8	2.73	0.408	0.87	1.44	0.201	0.592
9	22.2	2.95	0.585	1.61	NT	NT	NT
10	199.0	>10.0	>10.0	>10.0	NT	NT	NT
11	63.9	6.66	1.30	3.28	3.82	0.711	1.19
12	33.8	6.72	0.702	2.72	NT	NT	NT
13	7.6	2.16	0.273	1.01	NT	NT	NT
14	27.4	2.23	0.655	1.48	NT	NT	NT
15 A	21.6	>10.0	0.269	4.41	NT	NT	NT
15 B	402.8	5.42	1.88	3.15	NT	NT	NT
16	1868.0	7.43	5.18	6.04	NT	NT	NT
17 A	2262.0	8.66	2.25	3.29	5.27	1.58	3.35
17 B	13.3	>10.0	0.170	5.00	7.25	0.118	0.310
18 A	10.3	5.70	0.260	2.83	5.01	0.131	0.448

10

20

30

40

18 B	182.2	5.18	2.16	3.08	4.71	1.47	3.97
19 A	33.5	5.51	0.489	3.20	5.39	0.295	0.906
19 B	1814.0	5.45	3.18	4.03	5.41	2.60	5.75
20 A	3.9	5.73	0.367	2.90	2.86	0.177	0.352
20 B	16.4	9.03	0.331	4.02	4.65	0.226	0.379
21	7.0	5.75	0.304	4.50	9.60	0.173	0.509
22	3.8	1.37	0.189	0.675	0.925	0.0971	0.262
23	2.8	1.55	0.106	0.594	0.586	0.0584	0.155
24	4.1	3.23	0.0609	0.873	2.57	0.0302	0.104
25	1.0	>5.00	0.0253	0.224	3.47	0.0180	0.0400
26	3.8	2.74	0.121	1.39	1.93	0.0715	0.249

10

20

【 1 7 1 1 】

【表 1 2 - 2】

27	1.3	3.37	0.0152	0.139	2.10	0.0123	0.0313
28	1163.0	6.31	5.34	NT	NT	NT	NT
29	463.6	>10.0	1.26	NT	7.77	1.07	1.66
30	44.6	2.34	0.867	NT	NT	NT	NT
31	46.4	>10.0	1.29	NT	NT	NT	NT
32	94.9	5.59	2.43	NT	NT	NT	NT
33	2419.0	6.44	5.22	4.82	NT	NT	NT
34	412.7	4.49	0.420	0.718	2.77	0.106	0.444
35	1222.0	6.97	4.34	5.72	NT	NT	NT
36	636.0	>10.0	3.13	3.14	NT	NT	NT
37	700.8	>10.0	5.21	7.21	NT	NT	NT
38	1850.0	>10.0	6.09	>10.0	NT	NT	NT
39	2067.0	>10.0	8.14	>10.0	NT	NT	NT
40	265.5	5.53	2.62	4.54	4.16	2.16	4.33
41	471.6	2.67	2.46	2.54	NT	NT	NT
42	104.8	5.09	1.43	3.11	2.87	1.14	1.96
43	76.2	3.02	1.18	2.41	1.72	0.877	1.74
44	335.2	2.75	1.89	2.73	1.91	1.53	2.93
45	33.3	3.27	0.865	1.78	2.00	0.701	1.40
46	39.4	6.42	0.490	2.69	NT	NT	NT
47	97.2	6.20	0.704	2.22	NT	NT	NT
48	1417.0	3.45	1.77	2.21	NT	NT	NT
49	24.0	9.74	0.598	2.52	3.18	0.490	1.13
50	9.7	5.69	0.200	2.53	3.29	0.0812	0.330

10

20

30

40

51	10.1	3.20	0.137	1.24	2.06	0.0621	0.259
52	612.0	5.93	2.39	3.37	NT	NT	NT
53	17.7	NT	NT	NT	0.908	0.395	0.826
54	1.0	3.13	0.0669	1.33	2.18	0.0279	0.0579
55	9.8	1.90	0.149	0.614	1.32	0.0895	0.221
56	43.6	1.26	0.769	1.02	0.809	0.468	1.07
57	61.2	6.30	1.16	2.14	3.03	0.689	1.56
58	15.2	1.03	0.399	0.804	0.493	0.230	0.485
59	33.0	1.75	0.894	1.22	1.05	0.451	1.13
60	2.4	3.40	0.0776	0.614	2.39	0.0325	0.0807
61	1.9	6.25	0.110	0.974	5.74	0.0472	0.129

10

20

【 1 7 1 2 】

【表 1 2 - 3】

62	2.0	2.69	0.113	1.06	2.59	0.0666	0.199
63	19.9	2.55	0.682	1.88	1.48	0.445	1.21
64	2.2	2.18	0.0563	0.358	1.67	0.0355	0.0933
65	2.5	2.85	0.0882	1.46	2.64	0.0557	0.143
66	6.7	1.61	0.286	0.978	0.865	0.177	0.540
67	2.1	4.00	0.0676	1.42	2.36	0.0440	0.130
68	1.7	4.93	0.0462	1.93	2.85	0.0207	0.0882
69	2.8	1.53	0.0382	0.630	1.41	0.0233	0.0637
70	3.8	2.57	0.0673	0.948	2.53	0.0351	0.111
71	0.6	2.80	0.285	0.964	1.77	0.157	0.469
72	10.7	NT	NT	NT	1.00	0.230	0.519
73	6.5	NT	NT	NT	0.723	<0.0195	0.0389
74	6.5	NT	NT	NT	2.55	0.0455	0.122
75	17.2	NT	NT	NT	1.47	0.0571	0.194
76	8.6	4.80	0.183	1.70	2.70	0.0963	0.268
77	10.4	2.60	0.350	1.17	1.62	0.160	0.501
78	8.5	3.53	0.219	1.72	1.99	0.114	0.378
79	3.5	4.34	0.313	1.64	2.12	0.173	0.482
80	15.4	2.79	0.434	1.88	2.16	0.246	0.705
81	6.1	2.22	0.0544	0.569	1.61	0.0246	0.0943
82	22.8	1.41	0.112	0.521	1.33	0.0505	0.177
83	4.9	2.38	0.345	1.45	1.52	0.179	0.646
84	2.7	5.28	0.0235	0.652	3.39	<0.0195	0.0455
85	4.0	2.04	0.137	0.742	0.921	0.0749	0.240

10

20

30

40

86	20.9	3.97	0.608	1.78	1.96	0.372	0.949
87	6.6	1.76	0.165	0.803	1.23	0.114	0.423
88	27.8	2.01	0.446	1.48	1.76	0.327	1.01
89	5.6	>10.0	0.0761	7.18	>10.0	0.0467	0.185
90	1.2	0.750	<0.0195	0.324	0.636	<0.0195	0.0364
91	1.3	0.769	<0.0195	0.206	0.542	<0.0195	0.0526
92	1.5	3.48	0.0891	0.826	2.79	0.0493	0.120
93	1.6	1.38	0.0552	0.659	1.41	0.0357	0.107
94	2.1	5.04	0.143	1.54	2.82	0.0751	0.227
95	1.2	5.08	0.0454	1.10	1.78	0.0239	0.0668
96	2.7	3.04	0.126	0.268	2.61	0.158	0.281

10

20

【 1 7 1 3 】

【表 1 2 - 4】

97	3.9	3.21	0.295	0.852	2.46	0.187	0.285
98	1.9	5.57	0.109	0.411	2.10	0.0628	0.105
99	1.1	3.80	0.0626	0.187	1.84	0.0365	0.0562
100	2.5	>10.0	0.0236	0.137	5.94	<0.0195	0.0598
101	2.7	2.76	0.0563	0.216	2.03	0.0502	0.132
102	2.7	>10.0	0.0393	0.258	>10.0	0.0271	0.0742
103	1.4	>10.0	0.028	0.13	8.00	0.032	0.073
104	6.3	>5.00	0.097	0.70	>5.00	0.066	0.187
105	8.0	>5.00	0.156	1.63	3.37	0.129	0.285
106	0.7	NT	NT	NT	0.435	0.0248	0.0597
107	1.3	NT	NT	NT	4.91	0.0270	0.0647
108	1.3	NT	NT	NT	>5.00	0.0234	0.0622
109	0.7	NT	NT	NT	>5.00	0.0133	0.0312
110	2.1	NT	NT	NT	1.60	0.0763	0.253
111	42.3	NT	NT	NT	1.20	0.634	0.751
112	0.8	NT	NT	NT	2.56	0.0265	0.995
113	29.2	NT	NT	NT	1.66	0.0997	1.15
114	1.5	NT	NT	NT	1.94	0.0440	0.143
115	10.9	NT	NT	NT	>5.00	0.222	0.974
116	1.0	NT	NT	NT	1.00	0.0133	0.0592
117	1.4	NT	NT	NT	1.56	0.0468	0.184
118	1.0	NT	NT	NT	2.70	0.0254	0.127
119	0.7	NT	NT	NT	0.859	0.0157	0.0637
120	5.8	NT	NT	NT	2.16	0.225	0.729

10

20

30

40

121	0.8	NT	NT	NT	0.894	0.0381	0.0495
122	1.7	NT	NT	NT	2.27	0.232	0.236
123	0.6	NT	NT	NT	1.69	0.0223	0.0284
124	182.1	NT	NT	NT	4.82	0.624	0.922
125	1.5	NT	NT	NT	3.75	0.0769	0.154
126	7.5	>10.0	0.257	5.03	8.84	0.137	0.396
127	1.6	7.14	0.169	2.15	4.26	0.092	0.242
128 A	18.4	NT	NT	NT	>5.00	0.728	1.451
128 B	6.6	NT	NT	NT	>5.00	0.201	0.501
129	5.5	5.21	0.0968	1.25	2.74	0.0378	0.104
130	6.5	1.90	0.241	0.894	NT	NT	NT

10

20

NT:Not Tested.

【1714】

[試験例3-1] MV-4-11細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

MV-4-11細胞を 1×10^7 cells/headの割合で雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJclマウスの右側腹部皮下に移植し、17日後に推定腫瘍体積(長径×短径×短径/2)を元に各群6匹ずつとなるように群分けを行った。MV-4-11細胞は、ATCCより購入した。雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJclマウスは、日本クレア社より購入した。群分け翌日より実施例26の化合物を25、50、100mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、17日間連日投与(qd×17)のスケジュールにて経口投与した。なお、化合物は0.5%メチルセルロース(MC)に懸濁させて投与した。化合物非投与群には、溶媒として0.5%MCを投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から移植34日後(試験終了日)まで測定した。

30

【1715】

[試験例3-2] MV-4-11細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

MV-4-11細胞を 1×10^7 cells/headの割合で雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJclマウスの右側腹部皮下に移植し、17日後に推定腫瘍体積(長径×短径×短径/2)を元に各群6匹ずつとなるように群分けを行った。MV-4-11細胞は、ATCCより購入した。雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scid/scidJclマウスは、日本クレア社より購入した。群分け日より実施例25および27の化合物を12.5、25、50、100mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、18日間連日投与(qd×18)のスケジュールにて経口投与した。なお、化合物は0.5%MCに懸濁させて投与した。化合物非投与群には、溶媒として0.5%MCを投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から移植34日後(試験終了日)まで測定した。

40

【1716】

[試験例3-3] MV-4-11細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

MV-4-11細胞を 1×10^7 cells/headの割合で雌性FOX CHASE

50

E S C I D C . B . 1 7 / I c r - s c i d / s c i d J c l マウスの右側腹部皮下に移植し、14日後に推定腫瘍体積（長径×短径×短径/2）を元に各群6匹ずつとなるように群分けを行った。M - V 4 - 1 1細胞は、A T C Cより購入した。雌性F O X C H A S E S C I D C . B . 1 7 / I c r - s c i d / s c i d J c l マウスは、日本クレア社より購入した。群分け翌日より実施例68、25および27の化合物を25、50、100mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、17日間連日投与（qd×17）のスケジュールにて経口投与した。なお、化合物は0.5%MCに懸濁させて投与した。化合物非投与群には、溶媒として0.5%MCを投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から移植31日後（試験終了日）まで測定した。

【1717】

[試験例3-4] MV-4-11細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性評価

MV-4-11細胞を 1×10^7 cells/headの割合で雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scld/scldJclマウスの右側腹部皮下に移植し、15日後に推定腫瘍体積（長径×短径×短径/2）を元に各群6匹ずつとなるように群分けを行った。MV-4-11細胞は、ATCCより購入した。雌性FOX CHASE SCID C.B.17/Icr-scld/scldJclマウスは、日本クレア社より購入した。群分け翌日より実施例60および67の化合物を25、50、100mg/kg/dayの用量設定にて、1日1回、16日間連日投与（qd×16）のスケジュールにて経口投与した。なお、化合物は0.5%MCに懸濁させて投与した。化合物非投与群には、溶媒として0.5%MCを投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から移植32日後（試験終了日）まで測定した。

【1718】

試験例3-1から3-4のMV4;11細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性は、それぞれの試験終了日に次式により算出した。

腫瘍増殖抑制率% = $(1 - TVCt / TVCc) \times 100$

TVC = (試験終了日の個体別腫瘍体積) - (群分け日の個体別腫瘍体積)

TVCt : 化合物投与群のTVC平均値

TVCc : 化合物非投与群のTVC平均値

【1719】

試験例3-1から3-4の結果を表13に示す。

【1720】

10

20

30

【表 1 3】

試験例	実施例番号	投与スケジュール	用量 mg/kg/day	推定腫瘍体積 (試験終了日)		腫瘍増殖抑制率 (%)
				Mean	± S. E.	
3-1	0.5%MC	qdx17	-	1137	± 114	
		qdx17	25	250	± 12	78.0
	実施例 26	qdx17	50	0	± 0	100
		qdx17	100	0	± 0	100
3-2	0.5%MC	qdx18	-	1383	± 44	
		qdx18	12.5	926	± 86	33.0
	実施例 25	qdx18	25	250	± 38	81.9
		qdx18	50	0	± 0	100
		qdx18	100	0	± 0	100
		qdx18	25	335	± 42	75.8
	実施例 27	qdx18	50	30	± 8	97.8
		qdx18	100	0	± 0	100
3-3	0.5%MC	qdx17	-	971	± 21	
		qdx17	25	1151	± 142	0
	実施例 68	qdx17	50	559	± 104	42
		qdx17	100	31	± 23	97
		qdx17	25	712	± 82	27
	実施例 22	qdx17	50	9	± 4	99
		qdx17	100	0	± 0	100
		qdx17	25	616	± 86	37
	実施例 23	qdx17	50	31	± 10	97

10

20

30

40

		qdx17	100	0 ± 0	100
3-4	0.5%MC	qdx16	-	982 ± 103	
		qdx16	25	558 ± 79	43
	実施例 60	qdx16	50	25 ± 11	97
		qdx16	100	0 ± 0	100
		qdx16	25	896 ± 56	9
	実施例 67	qdx16	50	381 ± 59	61
		qdx16	100	0 ± 0	100

10

【 1 7 2 1 】

[試験例 4] 細胞増殖抑制活性評価 (N P M 1 変異株)

ヒト A M L 細胞、 O C I - A M L 3 細胞の培養用培地として、 2 0 % F B S 添加 M E M - a l p h a 培地を用いた。細胞は、 D e u t s c h e S a m m l u n g v o n M i k r o o r g a n i s m e n u n d Z e l l k u l t u r e n G m b H (D S M Z) より購入した。 F r e e d o m E V O 1 5 0 (T e c a n T r a d i n g A G) により各薬剤 (表 1 4 に示される各実施例化合物) を希釈調製後 (1 0 m M から 3 8 n M まで公比 4、 1 0 濃度)、 E c h o 5 5 5 (L a b c y t e I n c .) を用いて 3 8 4 穴組織培養用プレート (# 3 7 1 2、 C o r n i n g I n c .) に薬剤を 4 0 n L / w e l l ずつ播種した (最終濃度 1 0 μ M から 0 . 0 3 8 n M)。作製した薬剤入りプレートは使用時まで - 3 0 にて保管し、使用時に解凍して用いた。

20

細胞の浮遊液を 5 0 0 0 0 c e l l s / m L となるように 1 0 % F B S R P M I 1 6 4 0 培養液にて調製し、薬剤入りプレートに播種 (4 0 μ L / w e l l) した (d a y 0)。さらに 7 日間培養した。薬剤添加当日 (d a y 0) ならびに薬剤添加 7 日後 (d a y 7) に A T P 測定用試薬 (C e l l T i t e r - G l o (登録商標、プロメガ株式会社) 2 . 0 A s s a y、型番 G 9 2 4 2、 P r o m e g a C o r p o r a t i o n) を 1 0 μ L / w e l l ずつ各ウェルに添加した。底面に黒色シールを貼付後、マイクロプレート攪拌脱泡装置 (機種名、ウェルトルネード・ F K - 6 2、榊電業株式会社) を用いて攪拌した (攪拌条件、公転 9、自転 7、時間 1 2)。マイクロプレートリーダー (機種名 E n V i s i o n 2 1 0 4 - 0 0 1 0、 P e r k i n E l m e r C o . , L t d .) の発光検出器で L u m i n e s c e n c e (c p s) を測定した (N = 4)。

30

細胞増殖抑制活性の指標として細胞増殖を 5 0 % 抑制する濃度 (G I ₅₀) を E X C E L 2 0 1 0 (M i c r o s o f t C o r p o r a t i o n) を用いて算出した。 d a y 0 から d a y 7 までの薬剤非添加群の細胞増殖を 1 0 0 % としたときの薬剤添加群の細胞増殖を T / C % として算出した。細胞増殖を 5 0 % 抑制する濃度 (T / C % = 5 0 %) を含む 2 点の濃度と T / C % を用いて G R O W T H 関数 (指数回帰) により G I ₅₀ を算出した。

40

【 1 7 2 2 】

試験例 4 の結果を表 1 4 に示す。

【 1 7 2 3 】

【表 1 4】

実施例番号	GI ₅₀ (nM) Day7
22	217
25	39
27	24
116	46
119	33

10

【 1 7 2 4 】

[試験例 5] 分化誘導活性評価

C57BL/6マウスの骨髄より単離したcKit陽性単核細胞にレトロウイルス感染によってヒトMLL-AF9融合遺伝子を導入した。ウイルス感染後の細胞を長期間液体培養することによって異常増殖能を獲得したMLL-AF9過剰発現AML様細胞(MA9細胞)を樹立した。培養用培地として、無血清培地(GlutaMax、P/S、10ng/ml mIL-3、50ng/ml mSCFおよび10ng/ml human

20

OncostatinMを含有したStem Pro-34培地)を用いた。細胞の浮遊液を12500cells/mlとなるように培養液にて調製し、6穴組織培養用プレートに2ml/wellで播種後、薬剤(実施例25、27、26または22の化合物)を各種濃度(実施例25および27の化合物においては、5nMまたは20nMであり、実施例26の化合物においては、150nMまたは300nMであり、実施例22の化合物においては、50nMまたは100nM)で添加(2μL/well)した(day0)。対照群には、DMSOを0.1%最終濃度となるように添加した(2μL/well)した(day0)。7日間培養後(day7)に細胞を回収し、10%Mouse BD Fc Block(BD)含有の5%FBS/PBSにて室温で10分間ブロッキング後、各種抗体(Gr-1-FITCあるいはCD117(cKit)-APC

30

【 1 7 2 5 】

試験例5の結果を図10および図11に示す。

図10は、実施例25、27、26および22の化合物で7日間処理した後の生細胞中の骨髄細胞分化抗原Gr-1発現細胞の割合をグラフ化したものである。縦軸に生細胞中の骨髄細胞分化抗原Gr-1発現細胞の割合を示し、横軸に各化合物および各化合物の濃度(nM)を示した。各化合物とも、対照群に比べてGr-1陽性細胞の割合を増加させたことから、これらの化合物がMA9細胞を分化誘導する作用を有することが示された。

40

図11は、実施例25、27、26および22の化合物で7日間処理した後の生細胞中のcKit発現細胞の割合をグラフ化したものである。縦軸に生細胞中のcKit発現細胞の割合を示し、横軸に各化合物および各化合物の濃度(nM)を示した。各化合物とも、対照群に比べてcKit陽性細胞の割合を減少させた。cKitは、造血系の前駆細胞の生存・分化・増殖の制御に関わっており、特に骨髄細胞中の未熟な造血幹前駆細胞に多く発現が見られる。図10および図11の結果から、これらの化合物がMA9細胞の分化

50

を誘導し、造血幹前駆細胞の割合を減少させることが示された。

【1726】

[試験例6] 2薬剤併用による細胞増殖抑制活性評価

MOLM-13細胞の培養用培地として、10%FBS添加RPMI1640培地を用いた。細胞は、American Type Culture Collection (ATCC)より購入した。MOLM-13細胞の浮遊液を25000 cells/mLとなるように10%FBS RPMI1640培養液にて調製し、96穴プレートに播種(50 μ L/well)した(day 0)。実施例25の化合物ならびに他の各種薬剤(AraC (Cytarabine)、5Aza (Azacitidine)またはvenetoclax)を培養液を用いて調製し(実施例25の化合物:最終濃度2500 nMから公比4、5濃度、AraC:最終濃度200 nMから公比2、3濃度、5Aza:最終濃度10000 nMから公比2、3濃度、venetoclax:最終濃度156 nMから公比2、3濃度)、各々25 μ L/wellずつ各ウエルに添加して、さらに7日間培養した。薬剤添加当日(day 0)ならびに薬剤添加7日後(day 7)にATP測定用試薬(Cell Titer-Glo (登録商標、プロメガ株式会社) 2.0 Assay、型番G9242、Promega Corporation)を50 μ L/wellずつ各ウエルに添加した。プレートミキサーで2分間攪拌後、室温にて10分以上静置した。その後、プレートリーダーにて各ウエルの発光強度を測定した(N=4、機種名EnVision 2104 Multilabel Reader、PerkinElmer Co., Ltd.)。

day 0からday 7までの薬剤非添加群の細胞増殖を100%としたときの、実施例25の化合物単剤処理、並びに実施例25の化合物と他の薬剤併用時の細胞増殖(%)を薬剤ごとにEXCEL 2010 (Microsoft Corporation)を用いてグラフ化した。

【1727】

図12は、ヒトAML細胞株MOLM-13細胞のin vitro増殖に対する実施例25の化合物と5Azaとの併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖(%)を示し、横軸は実施例25の化合物の濃度(nM)を示す。シンボル黒丸は、実施例25の化合物単剤、シンボル黒三角は、実施例25の化合物+5Aza (2.5 μ M)、シンボル黒四角は、実施例25化合物+5Aza (5 μ M)、シンボルxは、実施例25の化合物+5Aza (10 μ M)を示す。エラーバーは、SDを示す。

図13は、ヒトAML細胞株MOLM-13細胞のin vitro増殖に対する実施例25の化合物とAraCとの併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖(%)を示し、横軸は実施例25の化合物の濃度(nM)を示す。シンボル黒丸は、実施例25の化合物単剤、シンボル黒三角は、実施例25の化合物+AraC (25 nM)、シンボル黒四角は、実施例25の化合物+AraC (50 nM)、シンボルxは、実施例25の化合物+AraC (100 nM)を示す。エラーバーは、SDを示す。

図14は、ヒトAML細胞株MOLM-13細胞のin vitro増殖に対する実施例25の化合物とvenetoclaxとの併用効果を示した図である。縦軸は細胞の増殖を示し、横軸は実施例25の化合物の濃度(nM)を示す。シンボル黒丸は、実施例25の化合物単剤、シンボル黒三角は、実施例25の化合物+venetoclax (39 nM)、シンボル黒四角は、実施例25の化合物+venetoclax (78 nM)、シンボルxは、実施例25の化合物+venetoclax (156 nM)を示す。エラーバーは、SDを示す。

これらの結果から、実施例25化合物と各種薬剤との併用による、AML細胞の増殖抑制効果の増強が示された。

【1728】

[試験例7] 細胞増殖抑制活性評価

各細胞の培養用培地として、10%FBS添加RPMI1640培地(MOLM-13細胞(ヒトAML細胞)あるいは、10%FBS添加IMDM培地(K562細胞(ヒト

10

20

30

40

50

CML細胞)、MV-4-11細胞(ヒトAML細胞))を用いた。

各細胞の浮遊液を25000 cells/mL(K562、MOLM-13)あるいは50000 cells/mL(MV-4-11)となるように各培養用培地にて調製し、96穴プレートに播種(50 μ L/well)した(day 0)。各ウエルに各濃度の薬剤(実施例131の化合物)の溶液(MV-4-11およびMOLM-13:最終濃度1 μ Mから公比3で9濃度、K562:最終濃度10 μ Mから公比3で9濃度)または0.2% DMSO含有増殖用培地を50 μ L/wellずつ添加し、さらに7日間培養した。薬剤添加当日(day 0)ならびに薬剤添加7日後(day 7)にATP測定用試薬(Cell Titer - Glo(登録商標、プロメガ株式会社)2.0 Assay、型番G9241、Promega Corporation)を100 μ L/wellずつ各ウエルに添加した。プレートミキサーで2分間攪拌後、室温にて10分以上静置した。その後、プレートリーダーにて各ウエルの発光強度を測定した(N=6、機種名EnVision 2104 Multilabel Reader、PerkinElmer Co., Ltd.)。

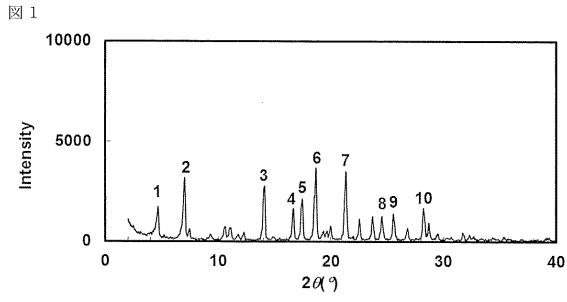
細胞増殖抑制活性の指標として細胞増殖を50%抑制する濃度(GI₅₀)をEXCEL 2010(Microsoft Corporation)を用いて算出した。day 0からday 7までの薬剤非添加群(DMSO群)の細胞増殖を100%としたときの薬剤添加群の細胞増殖をT/C%として算出した。細胞増殖を50%抑制する濃度(T/C%=50%)をSigmoid Emaxモデルにより、GI₅₀として算出した。Sigmoid Emaxモデルによる解析で収束しない場合は(K562細胞)、50%を挟む2濃度の細胞生存率を用いた直線回帰でGI₅₀を算出した。本試験における実施例131の化合物のGI₅₀は、MV-4-11細胞において1.97 nM、MOLM-13細胞において10.1 nM、K562細胞において9110 nMであった。

【産業上の利用可能性】

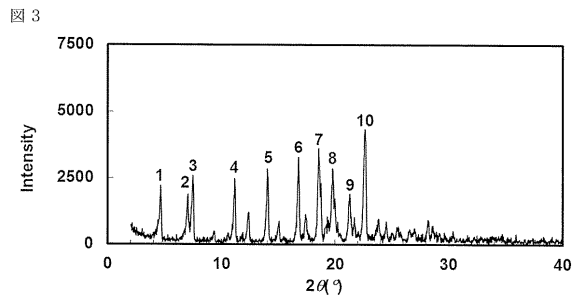
【1729】

本発明の一般式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に対して阻害作用を示すため、メニンおよびMLLタンパク質の相互作用に対する阻害作用に依存する疾患の治療および/または予防に用いることができる。具体的には、本発明の一般式(1)で表される化合物またはその薬学上許容される塩は、がんまたは糖尿病、好適には、骨髄異型性症候群、血液がん、前立腺がん、乳がん、肝細胞がん、または小児グリオーマ、より好適には、白血病の治療および/または予防薬として有用である。

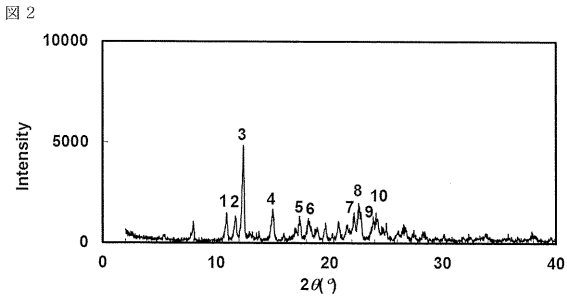
【 図 1 】



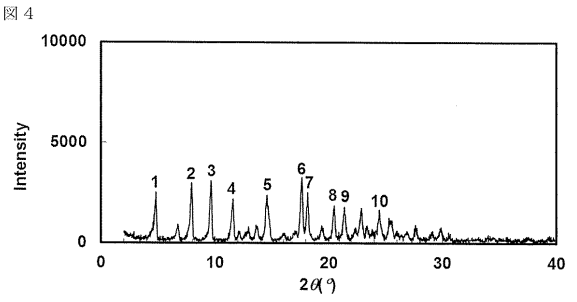
【 図 3 】



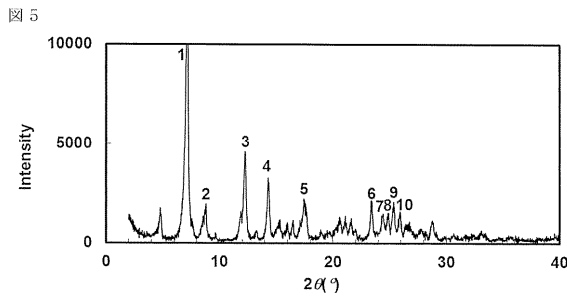
【 図 2 】



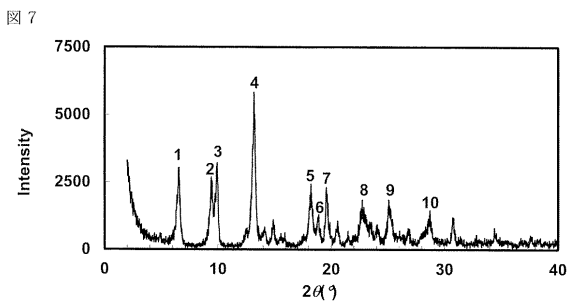
【 図 4 】



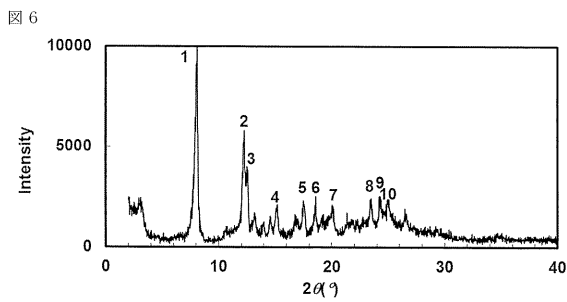
【 図 5 】



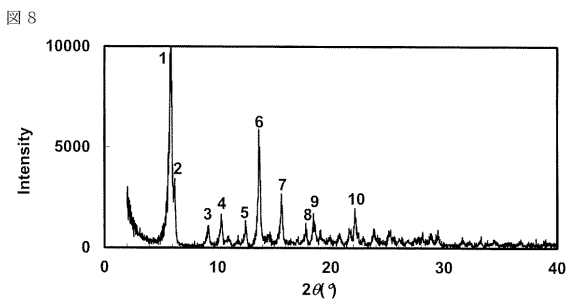
【 図 7 】



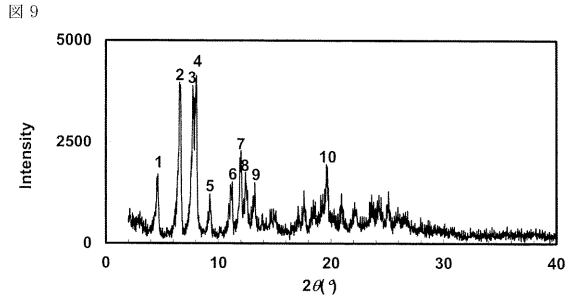
【 図 6 】



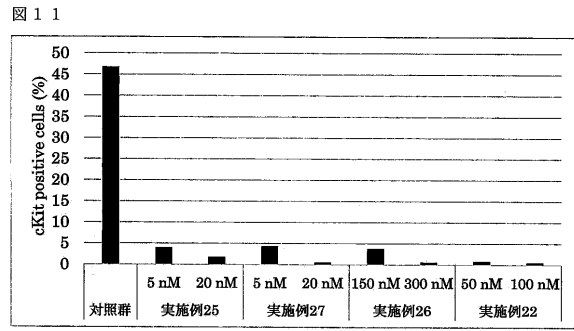
【 図 8 】



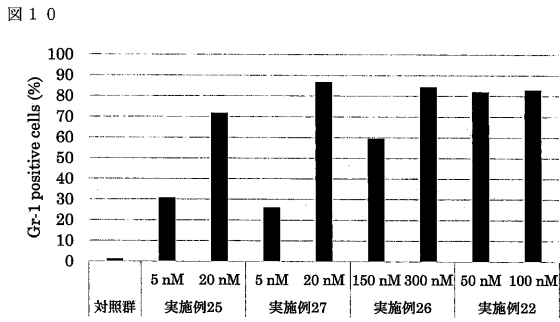
【 图 9 】



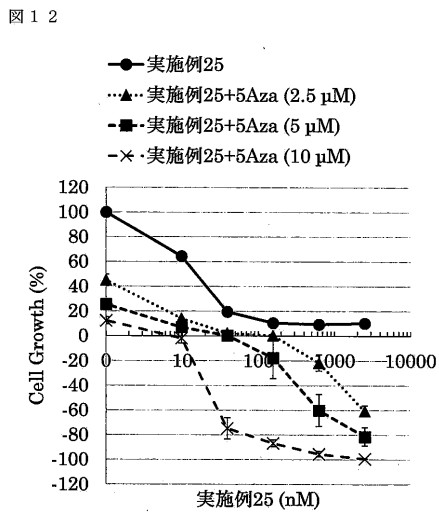
【 图 1 1 】



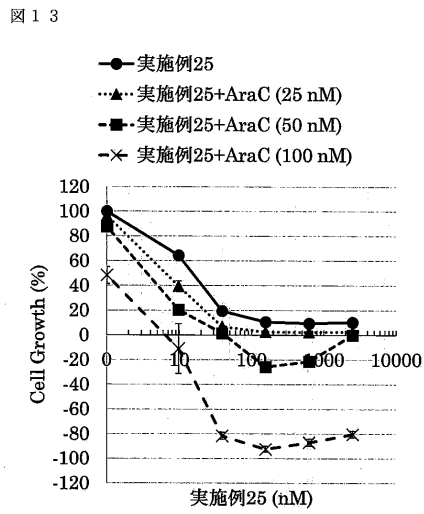
【 图 1 0 】



【 图 1 2 】

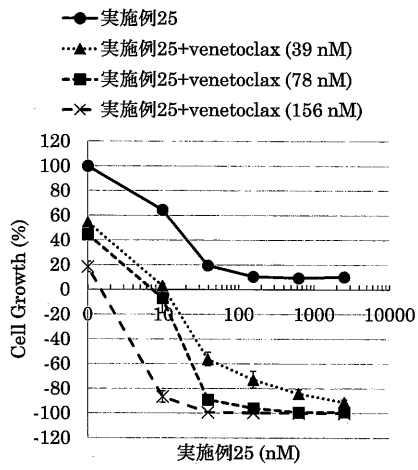


【 图 1 3 】



【 図 1 4 】

図 1 4



【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/048834

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. A61K31/506(2006.01)i, A61K31/517(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P35/02(2006.01)i, C07D403/12(2006.01)i, C07D403/14(2006.01)i, C07D495/04(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i, C07D239/94(2006.01)i FI: C07D239/94CSP, C07D495/04I05Z, A61R31/519, A61K31/517, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, C07D519/00301, C07D403/14, A61K31/506, C07D403/12, C07D519/00 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. A61K31/506, A61K31/517, A61K31/519, A61P3/10, A61P35/00, A61P35/02, C07D403/12, C07D403/14, C07D495/04, C07D519/00, C07D239/94		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2017/161002 A1 (KURA ONCOLOGY, INC.) 21.09.2017 (2017-09-21)	1-71
A	JP 2018-516888 A (KURA ONCOLOGY, INC.) 28.06.2018 (2018-06-28), entire text	1-71
A	JP 2017-510651 A (SYROS PHARMACEUTICALS, INC.) 13.04.2017 (2017-04-13), entire text	1-71
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents:		
"A"	document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 31.01.2020		Date of mailing of the international search report 18.02.2020
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/048834

WO 2017/161002 A1	21.09.2017	JP 2019-508426 A entire text US 2019/0092783 A1 EP 3429585 A1 KR 10-2018-0127406 A CN 109640987 A
JP 2018-516888 A	28.06.2018	US 2018/0105531 A1 entire text WO 2016/195776 A1 EP 3303317 A1 KR 10-2018-0021780 A CN 107922378 A
JP 2017-510651 A	13.04.2017	US 2017/0183355 A1 entire text WO 2015/154038 A1 EP 3126352 A1 KR 10-2017-0003553 A CN 106458990 A

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/048834

<p>A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/517(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61P 3/10(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/14(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; C07D 239/94(2006.01)i</p> <p>FI: C07D239/94 CSP; C07D495/04 105Z; A61K31/519; A61K31/517; A61P3/10; A61P35/00; A61P35/02; C07D519/00 301; C07D403/14; A61K31/506; C07D403/12; C07D519/00</p>														
<p>B. 調査を行った分野</p> <p>調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））</p> <p>A61K31/506; A61K31/517; A61K31/519; A61P3/10; A61P35/00; A61P35/02; C07D403/12; C07D403/14; C07D495/04; C07D519/00; C07D239/94</p> <p>最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの</p> <table border="0"> <tr><td>日本国実用新案公報</td><td>1922-1996年</td></tr> <tr><td>日本国公開実用新案公報</td><td>1971-2020年</td></tr> <tr><td>日本国実用新案登録公報</td><td>1996-2020年</td></tr> <tr><td>日本国登録実用新案公報</td><td>1994-2020年</td></tr> </table> <p>国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）</p> <p>CAplus/REGISTRY (STN)</p>			日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2020年	日本国実用新案登録公報	1996-2020年	日本国登録実用新案公報	1994-2020年				
日本国実用新案公報	1922-1996年													
日本国公開実用新案公報	1971-2020年													
日本国実用新案登録公報	1996-2020年													
日本国登録実用新案公報	1994-2020年													
<p>C. 関連すると認められる文献</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリ*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>WO 2017/161002 A1 (KURA ONCOLOGY, INC.) 21.09.2017 (2017-09-21) 全文</td> <td>1-71</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2018-516888 A (クラ オンコロジー, インク.) 28.06.2018 (2018-06-28) 全文</td> <td>1-71</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>JP 2017-510651 A (サイロス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 13.04.2017 (2017-04-13) 全文</td> <td>1-71</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	A	WO 2017/161002 A1 (KURA ONCOLOGY, INC.) 21.09.2017 (2017-09-21) 全文	1-71	A	JP 2018-516888 A (クラ オンコロジー, インク.) 28.06.2018 (2018-06-28) 全文	1-71	A	JP 2017-510651 A (サイロス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 13.04.2017 (2017-04-13) 全文	1-71
引用文献の カテゴリ*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
A	WO 2017/161002 A1 (KURA ONCOLOGY, INC.) 21.09.2017 (2017-09-21) 全文	1-71												
A	JP 2018-516888 A (クラ オンコロジー, インク.) 28.06.2018 (2018-06-28) 全文	1-71												
A	JP 2017-510651 A (サイロス ファーマシューティカルズ, インコーポレイテッド) 13.04.2017 (2017-04-13) 全文	1-71												
<p><input type="checkbox"/> C権の続きにも文献が列挙されている。 <input checked="" type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。</p>														
<p>* 引用文献のカテゴリ</p> <p>"A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</p> <p>"E" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</p> <p>"L" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）</p> <p>"O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</p> <p>"P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献</p> <p>"T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</p> <p>"X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</p> <p>"Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</p> <p>"&" 同一パテントファミリー文献</p>														
<p>国際調査を完了した日</p> <p>31.01.2020</p>	<p>国際調査報告の発送日</p> <p>18.02.2020</p>													
<p>名称及びあて先</p> <p>日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号</p>	<p>権限のある職員（特許庁審査官）</p> <p>三上 晶子 4P 4042</p> <p>電話番号 03-3581-1101 内線 3492</p>													

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/048834

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2017/161002 A1	21.09.2017	JP 2019-508426 A 全文	
		US 2019/0092783 A1	
		EP 3429585 A1	
		KR 10-2018-0127406 A	
		CN 109640987 A	
JP 2018-516888 A	28.06.2018	US 2018/0105531 A1 全文	
		WO 2016/195776 A1	
		EP 3303317 A1	
		KR 10-2018-0021780 A	
		CN 107922378 A	
JP 2017-510651 A	13.04.2017	US 2017/0183355 A1 全文	
		WO 2015/154038 A1	
		EP 3126352 A1	
		KR 10-2017-0003553 A	
		CN 106458990 A	

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード(参考)
C 0 7 D 495/04 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 2 1
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	C 0 7 D 495/04	1 0 5 Z
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 K 31/706 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/7068 (2006.01)	A 6 1 K 31/706	
C 0 7 D 513/04 (2006.01)	A 6 1 K 31/7068	
A 6 1 K 31/517 (2006.01)	C 0 7 D 513/04	3 5 1
C 0 7 D 519/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
C 0 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 K 31/506 (2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 0 1
C 0 7 D 403/14 (2006.01)	C 0 7 D 403/12	
	A 6 1 K 31/506	
	C 0 7 D 403/14	

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX , MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1 . T R I T O N

- (74)代理人 100151301
弁理士 戸崎 富哉
- (72)発明者 吉川 謙次
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 萩野谷 憲康
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 浜田 知明
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 金田 龍太郎
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 渡部 潤
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 神子島 佳子
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 徳丸 恵理
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 村田 健司
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
- (72)発明者 馬場 貴之

- 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
 (72)発明者 北川 麻弓
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
 (72)発明者 栗本 晶子
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
 (72)発明者 沼田 和志
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
 (72)発明者 白石 真知子
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内
 (72)発明者 篠崎 妙子
 東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号 第一三共株式会社内

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB09 CC29 DD22 DD28 EE01
 4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 EE13 FF05 GG02 HH17 JJ01 JJ04
 JJ05 JJ06 JJ08 KK14 LL01
 4C072 AA01 BB02 CC03 CC16 EE13 FF09 GG08 HH01 HH07 JJ03
 MM08 UU01
 4C084 AA19 MA02 MA16 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35 MA37 MA41
 MA43 MA52 MA55 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05 ZB261 ZB271
 ZC021 ZC202 ZC351 ZC412 ZC751
 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC46 CB05 CB26 EA16 EA17 GA07
 GA15 MA01 MA02 MA04 MA16 MA17 MA22 MA23 MA31 MA35
 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA59 MA60 MA63 MA66 NA05
 NA14 ZB26 ZB27 ZC02 ZC20 ZC35 ZC41 ZC75

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。