

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-523786

(P2022-523786A)

(43)公表日 令和4年4月26日(2022.4.26)

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 491/20 (2006.01)	C 0 7 D 491/20	C S P 4 C 0 5 0
A 6 1 K 45/00 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	4 C 0 7 2
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	4 C 0 8 4
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	4 C 0 8 6
A 6 1 P 25/00 (2006.01)	A 6 1 P 25/00	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全168頁) 最終頁に続く		

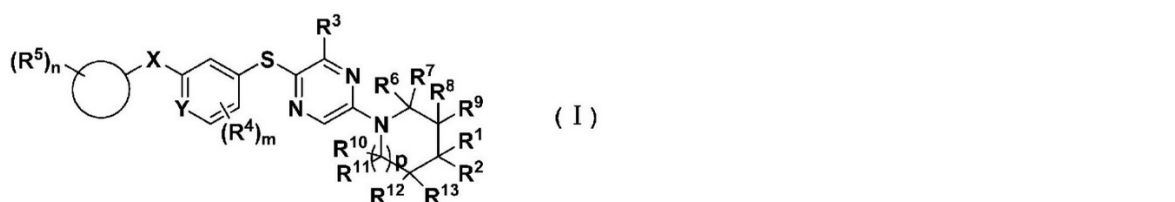
(21)出願番号	特願2021-551865(P2021-551865)	(71)出願人	521387888
(86)(22)出願日	令和2年3月2日(2020.3.2)		スージョウ ゲンハウス ファーマシュー
(85)翻訳文提出日	令和3年10月29日(2021.10.29)		ティカル シーオー. , エルティディー
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/077391		中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンス
(87)国際公開番号	WO2020/177653		ー スージョウ スージョウ・インダスト
(87)国際公開日	令和2年9月10日(2020.9.10)		リアル・パーク ルオシュイ・ロード 3
(31)優先権主張番号	201910160960.7		8 8 ビルディング・ディー ルーム 5
(32)優先日	平成31年3月4日(2019.3.4)		0 5 , 5 0 7
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100082072
			弁理士 清原 義博
(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,TJ,TM),EP(AL,A T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR ,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC, 最終頁に続く	(72)発明者	スン, ハイフォン
			中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンス
			ー スージョウ スージョウ・インダスト
			リアル・パーク ルオシュイ・ロード 3
			8 8 ビルディング・ディー ルーム 5
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ピラジン誘導体およびSHP2の阻害の際のその適用

(57)【要約】

【解決手段】本発明は、ピラジン誘導体、SHP2を阻害するその適用、および式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識に関する。式(I)の化合物の構造は以下の通りである。本発明によって提供される新規ピラジン誘導体は、優れたSHP2活性阻害作用を有しており、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および/または処置に使用することができる。

【化1】



【選択図】

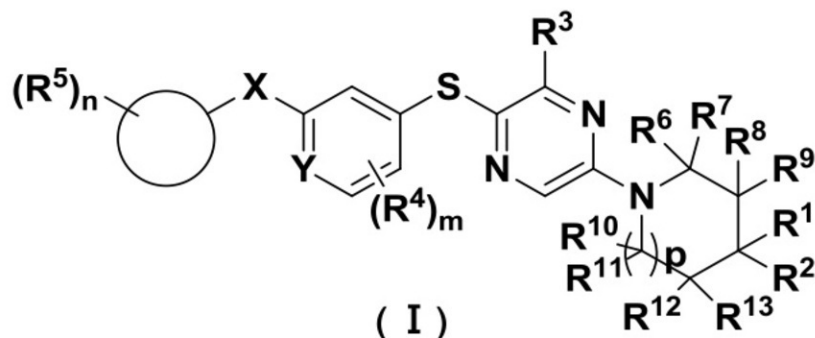
なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識であって、前記式 (I) の化合物は、以下の構造を有し、

【化 1】



10

式中、

R¹ および R² は、それぞれ同一であるか、または異なり、これらはそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され；あるいは、R¹ および R² によって形成される3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、随意に、前記3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールのうち1-3つによって置換され、

20

R³ はH、D、-NH₂から選択され、

30

Xは化学結合、-NH-、-CONH-から選択され、

YはNまたはCR⁰から選択され、ここで、R⁰は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-8員のヘテロシクリル、ハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは随意に1-4のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子は、S、O、N、またはNHから選択され、

R⁴ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁴ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴、または-NHCOR¹⁵、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され、

40

ここで、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから随意に選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、または3-12員のヘテロシクリルの1つ以上で置換され、上記置換基は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-N

50

O₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルの1-3つで随意に置換され、

【化2】



は、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、C₄-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₄架橋シクリルまたはスピロシクリル、C₆-C₁₄架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5-10員のヘテロアリール、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₄架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、随意にN、NH、O、S、C(O)、S(O)からの1-3のヘテロ原子または基を含み、

R⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁-C₁₀-アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、C₆-C₁₀アリール、または3-12員のヘテロシクリルの1つ以上で置換され；または、R⁵は2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、ハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールの1-3つによって置換され、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから独立して選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、またはC₆-C₁₀アリールの1つ以上によって置換され、

mは0、1、2、または3であり、

nは0、1、2、または3であり、

pは0、1、または2である、

式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項2】

前記式(I)の化合物は、式(I-1)で示されるような以下の構造を有し、

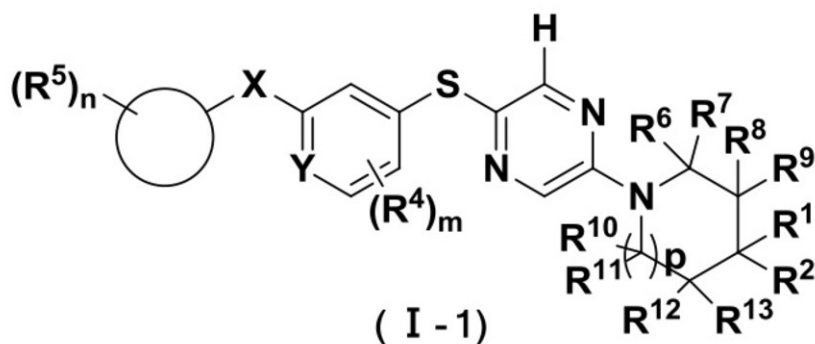
10

20

30

40

【化 3】



10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X 、 Y 、 m 、 n 、 p 、および

【化 4】



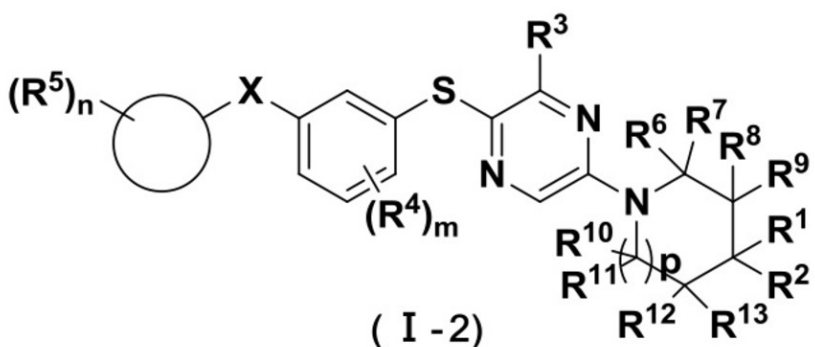
は、請求項 1 に示された通りに定義されることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

20

【請求項 3】

前記式 (I) の化合物は、式 (I - 2) で示されるような以下の構造を有し、

【化 5】



30

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X 、 m 、 n 、 p 、および

【化 6】



40

は、請求項 1 に示された通りに定義されることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項 4】

R^1 および R^2 は、それぞれ同一であるか、または異なり、これらはそれぞれ独立して、 H 、 D 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、置換基または非置換基： $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、

50

ここで、前記置換された -NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールは、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、ハロゲン、-NH₂、-CN、-NO₂、-OH、ヒドロキシ置換されたC₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₈アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、5-10員のヘテロアリール、C₆-C₁₀アリール、および5-10員のヘテロシクリルの1つ以上によって置換され、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1-4のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を随意に含み、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子含有基は、S、O、N、NH、またはC(O)から選択され；あるいは、R¹およびR²は、R¹およびR²によって形成される3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、随意に、前記3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールのうち1-3つによって置換され、ここで、前記飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは随意に、N、NH、O、S、C(O)、S(O)から選択される1-3のヘテロ原子または基を含む炭素環式環またはヘテロシクリルであることを特徴とする、請求項1-3のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

10

20

【請求項5】

R¹およびR²は、5-6員の複素環基を形成し、前記複素環基は、N、NH、O、およびSから選択される1-3のヘテロ原子を含み、随意に、前記5-6員の複素環基は、ハロゲン、-OH、-NH₂、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキル、またはC₁-C₁₀アルコキシの1-3つによって置換されることを特徴とする、請求項4に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項6】

【化7】



30

は、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、または3-12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5-10員のヘテロアリールまたは3-12員のヘテロシクリルは、随意にN、NH、O、S、C(O)、S(O)からの1-3のヘテロ原子または基を含むことを特徴とする、請求項1-3のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

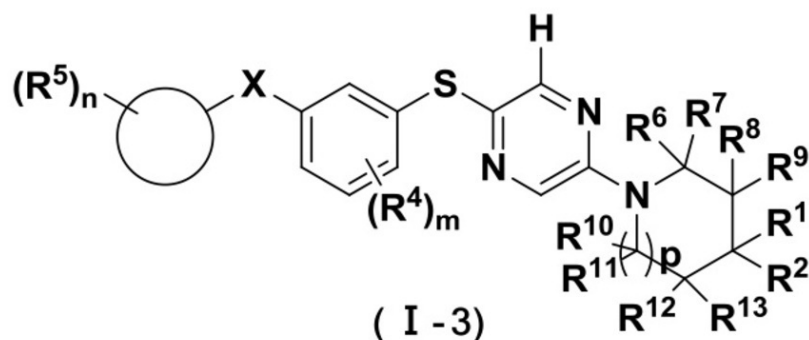
【請求項7】

前記式(I)の化合物は、式(I-3)で示されるような以下の構造を有し、

40

50

【化 8】



10

式中、 R^1 および R^2 は、5 - 6 員のヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、 N 、 NH 、 O 、および S から選択される 1 - 3 のヘテロ原子を含み、随意に、前記 5 - 6 員のヘテロシクリルは、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または $C_1 - C_{10}$ アルコキシの 1 - 3 つによって置換され、

【化 9】



20

は、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは 5 - 10 員のヘテロアリールまたは 3 - 12 員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5 - 10 員のヘテロアリールまたは 3 - 12 員のヘテロシクリルは、 N 、 NH 、 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ から随意に選択された 1 - 3 のヘテロ原子または基を含むことを特徴とする、請求項 1 - 3 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項 8】

R^4 はそれぞれ同一であるか、または異なり、 R^4 は独立して H 、 D 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから選択されることを特徴とする、請求項 1 - 7 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

30

【請求項 9】

R^5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R^5 は独立して、 H 、 D 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから選択され；または、2 つの隣接する R^5 によって形成される 3 - 6 員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記 3 - 6 員の飽和または不飽和環の環基は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールの 1 - 3 つによって置換されることを特徴とする、請求項 1 - 7 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

40

【請求項 10】

R^5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、 R^5 はそれぞれ独立して、 H 、 D 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ から選択され、または、2 つの隣接する R^5 は、5 - 6 員の飽和環基を形成することがで

50

き、随意に、前記 5 - 6 員の飽和環基は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 6 員のヘテロアリールの 1 - 2 つによって置換されることを特徴とする、請求項 1 に記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項 1 1】

R_1 と R_2 は 3 - 6 員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成し、随意に、前記 3 - 6 員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールのうち 1 - 3 つによって置換され、

10

R_3 は H から選択され、

X は化学結合、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ から選択され、

Y は CR^0 から選択され、ここで、 R^0 は、H、D、 $-OH$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、またはハロゲン化 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノから選択され、

R_4 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R_4 はそれぞれ独立して、H、D、 $-NH_2$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、置換基または非置換基： $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、

20

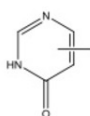
【化 1 0】



は、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、3 - 12 員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5 - 10 員のヘテロアリールおよび 3 - 12 員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O) のいずれかから選択される 1 - 3 のヘテロ原子または基を含み、好ましくは、前記 3 - 12 員のヘテロシクリルは、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、ブチロラクトン、バレロラクトン、カプロラクトン、スクシンイミド、または、

30

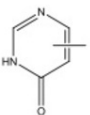
【化 1 1】



40

のいずれかであり、より好ましくは、前記 3 - 12 員のヘテロシクリルは、ブチルラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または、

【化 1 2】



50

のいずれかであり、

R⁵ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂、C₃-C₆シクロアルキル、3-6員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、あるいは、R⁵の任意の隣接する2つによって形成される5-6員の飽和環から選択され、随意に、前記5-6員の飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキルアミノ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、ハロゲン化C₁-C₆アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールの1-3つによって置換され、

10

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、3-12員のヘテロシクリルから独立して選択され、

mは1または2であり、

nは1または2または3であり、

pは0または1であることを特徴とする、請求項1-7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

20

【請求項12】

R¹およびR²は、5-6員の飽和環基、好ましくは、シクロヘキサン、シクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、テトラヒドロチオフェン環、テトラヒドロピラン環を形成し、随意に、前記5-6員の飽和環基は、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、メチル、メトキシの1-3つによって置換され、

R³はHから選択され、

Xは化学結合、-NH-、-CONH-から選択され、

YはCR⁰から選択され、ここで、R⁰はH、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシから選択され、

30

R⁴はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁴は独立して、H、-NH₂、ハロゲン、-CN、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、またはC₁-C₆アルコキシから選択され、

【化13】



は、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、5-12員のヘテロシクリル、好ましくはC₆-C₁₀アリール、5-9員のヘテロアリールから選択され、ここで、前記5-10員のヘテロアリール、5-12員のヘテロシクリルは、随意にN、NH、O、S、C(O)からの1-3のヘテロ原子または基を含み、

40

R⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、およびR⁵はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂から選択され、または2つの隣接するR⁵によって形成される5-6員の飽和環から選択され、随意に、前記5-6員の飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシの1-3つによって置換され、

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³は独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、C₁-C₆アルキル、ま

50

たは $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、
 m は 1 または 2 であり、
 n は 1 または 2 または 3 であり、
 p は 0 または 1 であることを特徴とする、請求項 1 - 11 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項 13】

R_1 と R_2 はシクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、およびテトラヒドロチオフェン環を形成し、随意に、前記シクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、テトラヒドロチオフェン環は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、ハロゲン、メチル、またはメトキシの 1 - 3 つによって置換され、

10

R_3 は H から選択され、

X は化学結合、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ から選択され、

Y は CR^0 から選択され、ここで、 R^0 は H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

R_4 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R_4 は独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

【化 14】

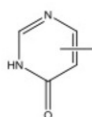


20

は、フェニル、ナフチル、5 - 10 員のヘテロアリール、または 5 - 12 員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5 - 10 員のヘテロアリールは、N、NH、O、S から随意に選択される 1 - 3 のヘテロ原子を含み、好ましくは、前記 5 - 6 員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1,2,3 - トリアゾリル、1,2,4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1,2-a]ピラジニル、4,7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピラジニル、ピロロピラジニル、フラノピラジニル、チエノピラジニル、ピリドピリミジノン、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾチアゾリルから選択され、前記 5 - 12 員のヘテロシクリルは、ブチロラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド基、または、

30

【化 15】



40

のいずれか 1 つから選択され、

R_5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R_5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ置換された $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ から選択され、または任意の 2 つの隣接する R_5 はシクロヘキサンあるいはシクロペンタンを形成し、

R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} はすべて H であり、

m は 1 であり、

50

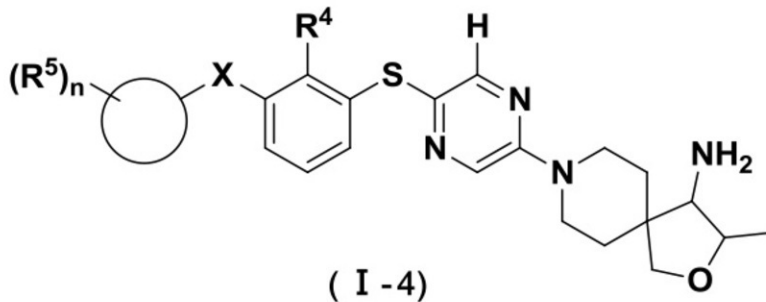
n は 1 または 2 または 3 であり、

p は 1 であることを特徴とする、請求項 1 - 12 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

【請求項 14】

前記式 (I) の化合物は、式 (I-4) で示される構造を有し：

【化 16】



X は化学結合、-NH-、-CONH- から選択され、

R⁴ は H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴、または -NHCOR¹⁵、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12 員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10 員のヘテロアリールから選択され、ここで、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または 5-10 員のヘテロアリールから随意に選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5-10 員のヘテロアリール、または 3-12 員のヘテロシクリルから選択された 1 つ以上の置換基であり、上記置換基は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルの 1-3 つで随意に置換され、

【化 17】



は、C₆-C₁₀アリール、5-10 員のヘテロアリール、C₄-C₁₂シクロアルキル、3-12 員のヘテロシクリル、C₆-C₁₄架橋シクリルまたはスピロシクリル、C₆-C₁₄架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5-10 員のヘテロアリール、3-12 員のヘテロシクリル、C₆-C₁₄架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、随意に N、NH、O、S、C(O)、S(O) からの 1-3 のヘテロ原子または基を含み、

R⁵ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12 員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または 5-10 員のヘテロアリールから選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12 員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁-C₁₀-アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-10 員

のヘテロアリール、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または3 - 12員のヘテロシクリルの1つ以上で置換され；または、 R^5 は任意の2つの隣接する R^5 によって形成される3 - 6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3 - 6員の飽和または不飽和環は、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5 - 10員のヘテロアリールの1 - 3つによって置換され、

n は0、1、2、または3であることを特徴とする、請求項1 - 7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

10

【請求項15】

R^4 はH、D、ハロゲン、 $-CN$ 、非置換またはハロゲン置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルから選択され、

【化18】



は、フェニル、ナフチル、5 - 10員のヘテロアリール、または3 - 12員のヘテロシクリルから選択され、

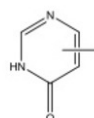
20

前記5 - 10員のヘテロアリール、3 - 12員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O)のいずれかから随意に選択された1 - 3のヘテロ原子または基を含み、

好ましくは、前記5 - 6員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1, 2 - a]ピラジニル、4, 7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピラジニル、ピロロピラジニル、フラノピラジニル、チエノピラジニル、ピリドピリミジノン、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾチアゾリルから選択され、前記3 - 12員のヘテロシクリルは、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、ブチロラクトン、バレロラクトン、カプロラクトン、スクシンイミド、または、

30

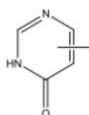
【化19】



40

のいずれかであり、より好ましくは、前記3 - 12員のヘテロシクリルは、ブチルラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または、

【化20】



50

から選択され、

R⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂から選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂の1つ以上で置換され；または、R⁵は任意の2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシの1-3つによって置換されることを特徴とする、請求項14に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

10

【請求項16】

前記式(I)の化合物は以下から選択されることを特徴とする、請求項1-7のいずれか1つに記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

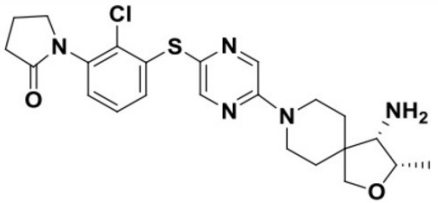
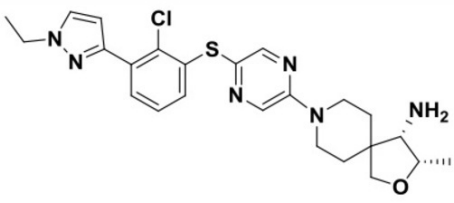
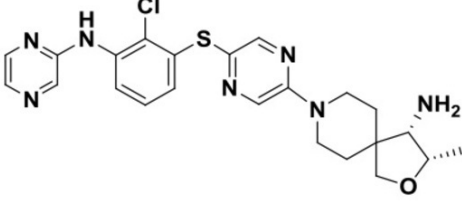
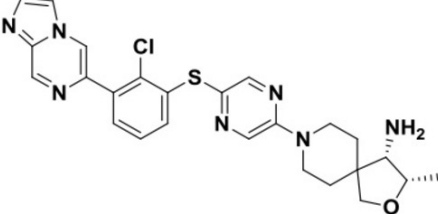
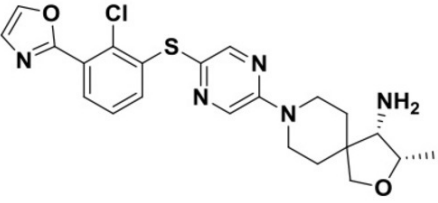
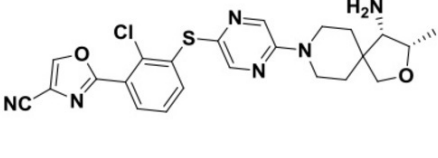
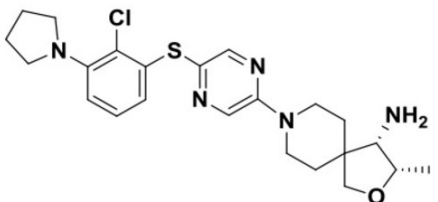
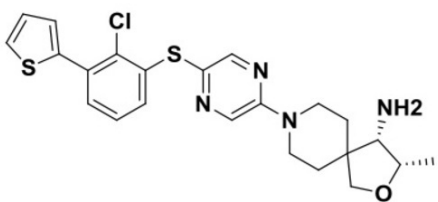
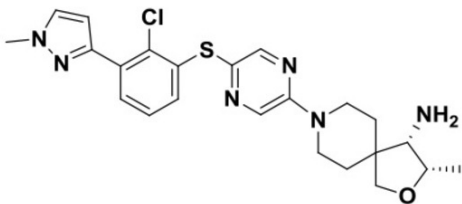
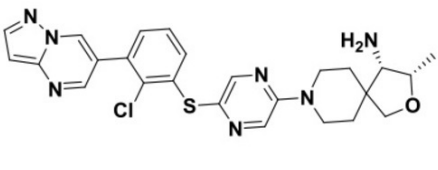
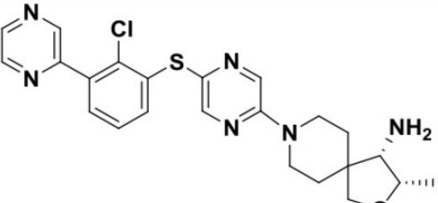
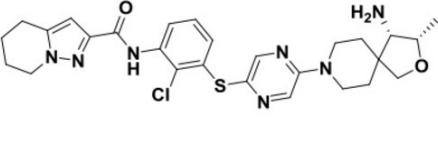
20

30

40

50

【表 1 - 1】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

10

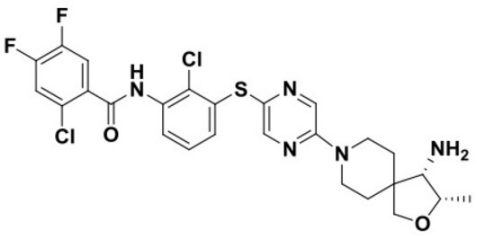
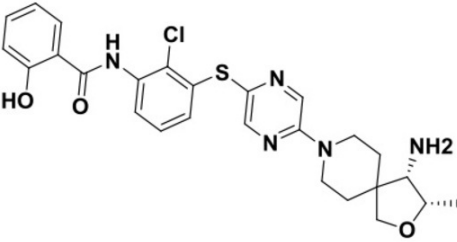
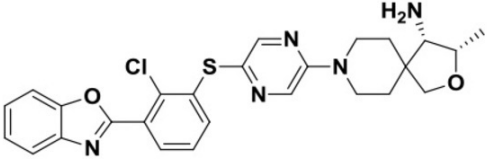
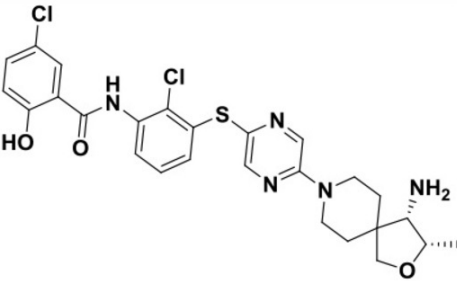
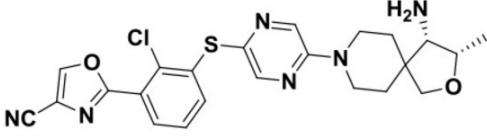
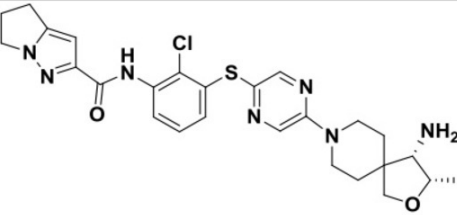
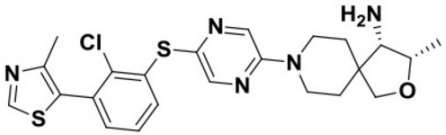
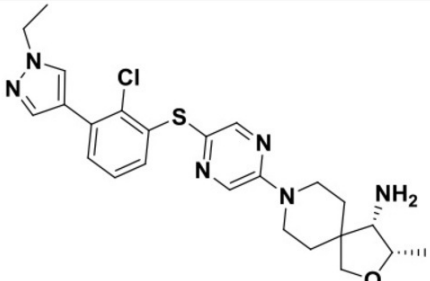
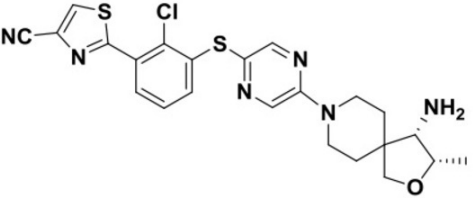
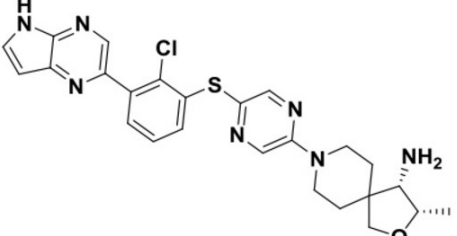
20

30

40

50

【表 1 - 3】

10

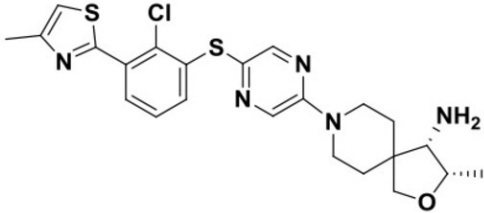
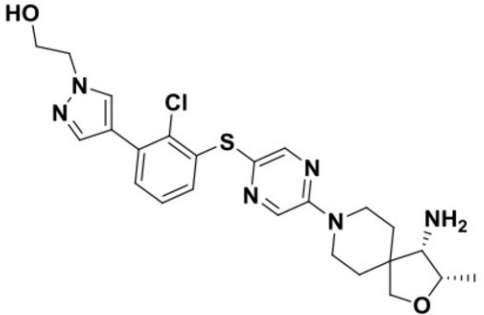
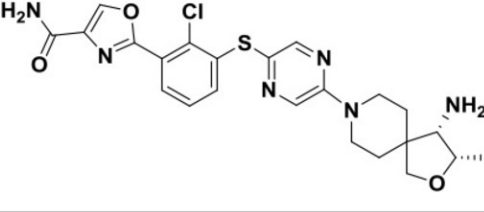
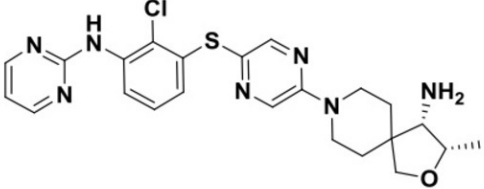
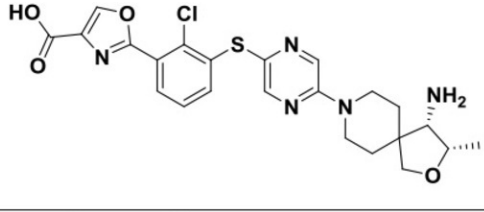
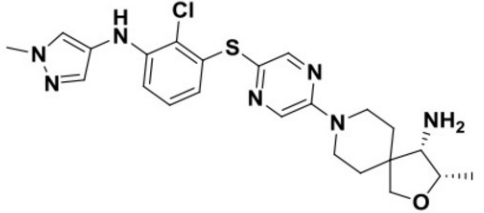
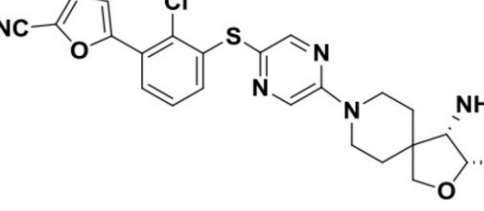
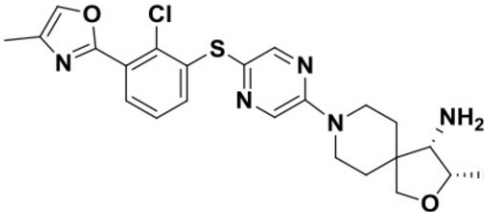
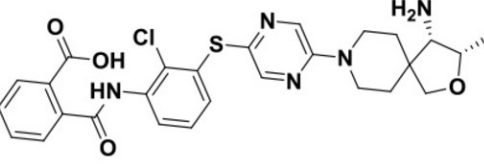
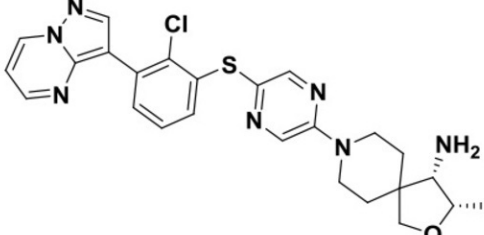
20

30

40

50

【表 1 - 4】

10

20

30

40

【請求項 17】

請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を含む、医薬組成物。

【請求項 18】

請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 17 に記載される医薬組成物を含む、医薬調製物であって、前記医薬調製物は、錠剤、カプセル、注射液、顆粒、粉末、座薬、丸剤、クリーム、ペースト、ゲル、分散剤、経口溶液、吸入剤、懸濁液、乾燥懸濁液、パッチ、またはローションのいずれかである、医

50

薬調製物。

【請求項 19】

非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および処置に使用される、請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 17 に記載される医薬組成物、または請求項 18 に記載される医薬調製物。

【請求項 20】

非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および/または処置に使用するための、請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 17 に記載される医薬組成物、または請求項 18 に記載される医薬調製物。

10

【請求項 21】

非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および/または処置のための薬剤の製造における、請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 15 に記載される医薬組成物、または請求項 16 に記載される医薬調製物。

【請求項 22】

非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および/または処置のための方法であって、治療上有効な量の請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 17 に記載される医薬組成物、または請求項 18 に記載される医薬調製物を、それを必要とする患者に投与する工程を含む、方法。

20

【請求項 23】

請求項 1 - 16 のいずれか 1 つに記載される式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または請求項 17 に記載される医薬組成物、または請求項 18 に記載される医薬調製物、および、少なくとも 1 つの追加の治療剤を含む、医薬的組み合わせの形態。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬分野に属し、ピラジン誘導体、その調製方法、および医薬への適用に関し、より具体的には、ピラジン誘導体、および異常な SHP2 活性に関連する疾患の予防および/または治療におけるタンパク質チロシンホスファターゼ 2 (SHP2) 阻害剤としての適用に関するものである。

【背景技術】

【0002】

タンパク質チロシンホスファターゼ 2 (SHP2) は、タンパク質チロシンホスファターゼファミリーに属し、細胞の増殖、生存、分化、移動、およびアポトーシスの制御に関与する。近年、SHP2 などのタンパク質チロシンホスファターゼが腫瘍において重要な役割を果たしていることが多くの研究で明らかになってきている。特に、腫瘍における SHP2 の役割についての研究が明らかになるにつれ、SHP2 の異常な活性化を阻害することが、実現可能な抗腫瘍戦略となっていることが確認されている。

40

【0003】

タンパク質チロシンホスファターゼスーパーファミリーの中で、SHP2 は、代謝、分化、増殖、移動、および生存を含む様々なシグナル伝達経路における重要な役割を果たすことが示された最初の正真正銘の癌原遺伝子である。SHP2 は、Ras マイトジェン活性

50

化プロテインキナーゼ、Janusキナーゼシグナルシグナル伝達兼転写活性化因子(JAK-STAT)、ホスホイノシチド3-キナーゼ-AKT、および核因子B(NF-B)シグナル伝達経路を調節し、SHP2は、プログラム細胞死タンパク質-1(PD-1)、BおよびTリンパ球リンパ球アテニュエータ(BTLA)免疫チェックポイントシグナル伝達経路の主要な調節因子としても機能しており、腫瘍の免疫抑制に関連している可能性があり、加えて、SHP2は固形癌ではほとんど変異しないが、頭頸部癌、非小細胞肺癌、乳癌、肝臓癌、胃癌、および甲状腺癌は過剰に発現している。

【0004】

最近の研究では、SHP2阻害剤と未分化リンパ腫キナーゼ(ALK)阻害剤を併用することで、第1/第2世代のALK阻害剤に耐性があり、第3世代のALK阻害剤に反応しなかった患者を処置することができることが示されている。SHP2阻害剤とマイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼ(MEK)またはセリン/トレオニンプロテインキナーゼ(BRAF)阻害剤を併用することで、マイトジェン活性化プロテインキナーゼキナーゼまたはセリン/トレオニンプロテインキナーゼ阻害剤に耐性のあるKRASまたはセリン/トレオニンプロテインキナーゼ(BRAF)の突然変異を有する患者を処置することができる。SHP2阻害剤は、トリプルネガティブ乳癌患者のエストロゲン受容体の過剰発現を刺激することができ、内分泌療法との併用はトリプルネガティブ乳癌の治療法として期待されている。また、SHP2は血管平滑筋細胞の増殖にも影響を与えている可能性があり、動脈硬化の発症や進行に密接に関係している。したがって、SHP2は、幅広い応用が期待できる潜在的な薬物標的である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0005】

これまでタンパク質チロシンホスファターゼの薬物はひとつも販売されておらず、先行技術の化合物はSHP2阻害活性が低いため(例えば、WO2016/203406A1)、本発明の目的は、優れたSHP2阻害活性を有し、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および/または処置に使用することができる新規ピラジン誘導体を提供することである。

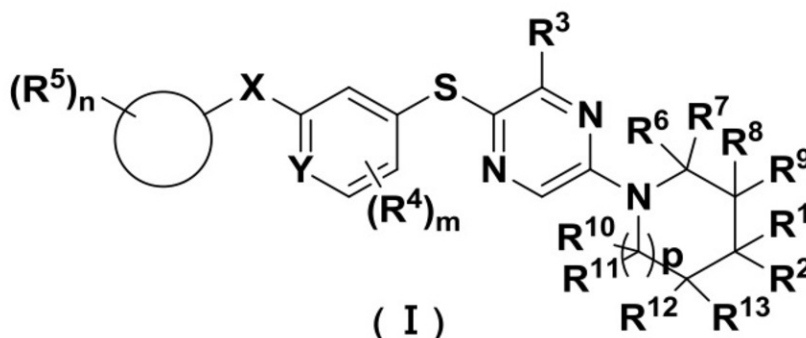
【課題を解決するための手段】

【0006】

上記の技術的課題を解決するために、本発明は、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を提供し、前記式(I)の化合物は、以下の構造を有する：

【0007】

【化1】



式中、

R¹およびR²はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、これらはそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-

C₁₀ アルコキシ、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルキルオキシ、
3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、5 - 10 員のヘテロアリールから
選択され；または、R¹ および R² によって形成される 3 - 8 員の飽和または不飽和のシ
クロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、随意に、前記 3 - 8 員の飽和または不
飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハ
ロゲン、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ
、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリ
ールのうち 1 - 3 つによって置換され、

R³ は H、D、-NH₂ から選択され、

X は化学結合、-NH-、-CONH- から選択され、

Y は N または CR⁰ から選択され、ここで、R⁰ は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン
、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₃ - C₁₂ シクロアルキルアミノ
、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 8 員のヘテロシクリ
ル、ハロゲン化 C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₆ - C₁₀ アリール、または 5 - 10 員
のヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは随意に 1 -
4 のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子は、S、O、N、または NH から選択され、

R⁴ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁴ はそれぞれ独立して、H、D
、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴、ま
たは -NHCOR¹⁵、置換基または非置換基：-NH₂、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁
- C₁₀ アルキルアミノ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 -
12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、5 - 10 員のヘテロアリールから選
択され、ここで、R¹⁴ および R¹⁵ はそれぞれ独立して、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、
C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリ
ールから随意に選択され、前記置換は、C₁ - C₁₀ アルキル、ハロゲン、-NH₂、-C
N、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀
アルキルアミノ、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、C₆ - C₁₀ アリール、5 - 10 員のヘ
テロアリール、または 3 - 12 員のヘテロシクリルの 1 つ以上で置換され、上記置換基は
、C₁ - C₁₀ アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH
、-NO₂、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₃ - C₁₂ シク
ロアルキルの 1 - 3 つで随意に置換され、

【0008】

【化2】



は、C₆ - C₁₀ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、C₄ - C₁₂ シクロアルキル
、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₄ 架橋シクリルまたはスピロシクリル、C₆
- C₁₄ 架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5
- 10 員のヘテロアリール、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₄ 架橋ヘテロシク
リルまたはスピロヘテロシクリルは、随意に N、NH、O、S、C(O)、S(O) から
の 1 - 3 のヘテロ原子または基を含み、

R⁵ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵ はそれぞれ独立して、H、D
、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基
：C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、-N
H₂、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリ
ール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、前記置換は、C₁ - C₁₀ アル
キル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、
-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ - C₁ - C₁₀ - アルキ
ル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、5 - 10 員のヘテロアリ

ル、C₆-C₁₀アリール、または3-12員のヘテロシクリルの1つ以上で置換され；
 または、R⁵は2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環か
 ら選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN
 、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアル
 キルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、ハロゲン化C
₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリール
 の1-3つによって置換され、

R₆、R₇、R₈、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、R₁₃は、H、D、ハロゲン、-C
 N、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁
 -C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁
 2シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、
 C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから独立して選択され、前記置換は
 、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、
 ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-
 C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-1
 0員のヘテロアリール、またはC₆-C₁₀アリールの1つ以上から選択され、
 mは0、1、2、または3であり、
 nは0、1、2、または3であり、
 pは0、1、または2である。

10

20

【0009】

本発明はさらに、上記の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル
 、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を含む医薬組成物を提供する。

【0010】

本発明はさらに、上記式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、
 異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記の医薬組成物を含む
 、医薬調製物を提供し、前記医薬調製物は、錠剤、カプセル、注射液、顆粒、粉末、座薬
 、丸剤、クリーム、ペースト、ゲル、分散剤、経口溶液、吸入剤、懸濁液、乾燥懸濁液、
 パッチ、またはローションのいずれかである。

【0011】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患
 または障害の予防および処置に使用される、上記の式(I)の化合物、またはその薬学的
 に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、ま
 たは上記の医薬組成物、または上記の医薬調製物を提供する。

30

【0012】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患
 または障害の予防および/または処置に使用するための、式(I)の化合物またはその薬
 学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識
 、または上記の医薬組成物、または医薬調製物を提供する。

【0013】

非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防
 および/または処置のための薬剤の製造における、上記の式(I)の化合物、またはその
 薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標
 識、または上記の医薬組成物、または上記の医薬調製物の使用。

40

【0014】

本発明はさらに、治療上有効な量の上記の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可
 可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記
 の医薬組成物、または上記の医薬調製物のいずれか1つを、それを必要とする患者に投与
 する工程を含む、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患
 または障害の予防および/または処置のための方法を提供する。

【0015】

50

本発明はさらに、上記の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記の医薬組成物、または上記の医薬調製物、および少なくとも 1 つの追加の治療剤を含む、医薬的組み合わせの形態を提供する。

【発明の効果】

【0016】

本発明で提示される新規ピラジン誘導体は、優れた SHP2 阻害活性を有しており、先行技術の SHP2 阻害剤 (例えば、WO2016/203406A1 の表 9 の化合物 96) よりも有意に優れた SHP2 阻害活性を有する。本明細書で提示される新規ピラジン誘導体は、非受容体チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防およ

10

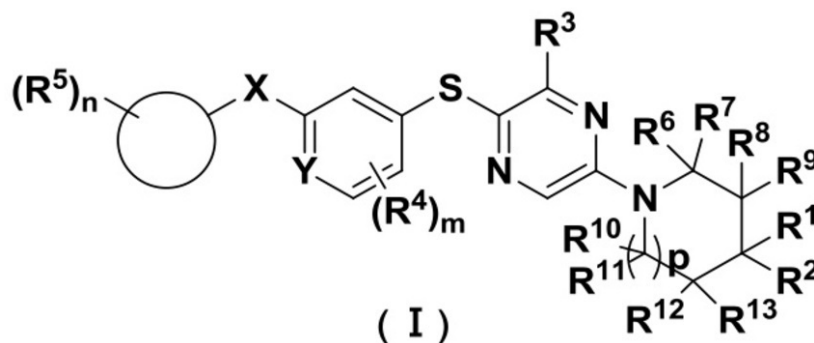
【発明を実施するための形態】

【0017】

第 1 に、本発明は、式 (I) で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を提供し、前記式 (I) の化合物は、以下の構造を有する：

【0018】

【化 3】



20

式中、

30

R¹ および R² はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、これらはそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され；または、R¹ および R² によって形成される3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、随意に、前記3-8員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールのうち1-3つによって置換され、

40

R³ はH、D、-NH₂から選択され、

Xは化学結合、-NH-、-CONH-から選択され、

YはNまたはCR⁰から選択され、ここで、R⁰は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-8員のヘテロシクリル、ハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは随意に1-4のヘテロ原子を含み、前記ヘテロ原子は、S、O、N、またはNHから選択され、

R⁴ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁴ はそれぞれ独立して、H、D

50

、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-CONHR¹⁴、または-NHCOR¹⁵、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され、ここで、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから随意に選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、または3-12員のヘテロシクリルの1つ以上で置換され、上記置換基は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキルの1-3つで随意に置換され、

10

【0019】

【化4】



は、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、C₄-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₄架橋シクリルまたはスピロシクリル、C₆-C₁₄架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5-10員のヘテロアリール、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、随意にN、NH、O、S、C(O)、S(O)からの1-3のヘテロ原子または基を含み、

20

R⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、C₆-C₁₀アリールの1つ以上で置換され；または、R⁵は2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、ハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールの1-3つによって置換され、

30

40

R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：-NH₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、5-10員のヘテロアリール、3-12員のヘテロシクリルから独立して選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、またはC₆-C₁₀アリールの1つ以上によって置換され、

50

mは0、1、2、または3であり、
nは0、1、2、または3であり、
pは0、1、または2である。

【0020】

本発明をより明確に記載するために、関係するすべての用語を以下のように定義する。

【0021】

「ハロゲン」という用語は、単独でまたは組み合わせて、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素、とりわけ、フッ素、塩素、または臭素を指す。

【0022】

「C₁-C₁₀アルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、n-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、3,3-ジメチル-2-ブチルなどを含む、1~10の、とりわけ、1~6の炭素原子を含んでいる飽和した直鎖または分岐鎖アルキルを意味する。好ましくは、「C₁-C₁₀アルキル」は、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、およびtert-ブチルのいずれか1つである。同様に、「C₁-6アルキル」という用語は、単独でまたは組み合わせて、メチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどを含む、1-6の炭素原子を含んでいる飽和した直鎖または分岐鎖アルキルを意味する。

【0023】

「C₁-C₁₀アルコキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、C₁-C₁₀アルキル-O-を表し、ここで「C₁-C₁₀アルキル」とは、上記で定義したとおりであり、これは、(限定されないが)メトキシ(-OCH₃)、エトキシ(-OCH₂CH₃)、n-プロポキシ(-OCH₂CH₂CH₃)、イソプロポキシ(-OCH(CH₃)CH₂CH₃)、n-ブトキシ(-OCH₂CH₂CH₂CH₃)、sec-ブトキシ(-OCH(CH₃)CH₂CH₃)、イソブトキシ(-OCH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、tert-ブトキシ(-OC(CH₃)₃)、n-ペンチルオキシ(-OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、ネオペンチルオキシ(-OCH₂C(CH₃)₃)などが挙げられる。

【0024】

「C₃-C₁₂シクロアルキル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを含む、単独でまたは組み合わせて3-12の、とりわけ3-8の炭素原子を有する飽和または部分的に不飽和の単環式または多環式のシクロアルキルを指す。

【0025】

「C₃-C₁₂シクロアルキルオキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、C₃-C₁₂シクロアルキル-O-を指し、ここで、C₃-C₁₂シクロアルキルは上で定義したとおりである。

【0026】

「3-12員のヘテロシクリル」は、3-12、とりわけ5-12、より具体的には5-7の炭素原子およびヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含む、飽和または部分的に不飽和の単環式環または多環式複素環基を指し、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子含有基は、N、NH、O、C(O)、S(O)_m(ここで、mは0、1、または2である)から選択され、前記3-12員の複素環基は、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、ブチロラクトン、バレロラクトン、カプロラクトン、スクシンイミド、または

【0027】

10

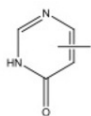
20

30

40

50

【化 5】

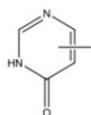


などを含み、好ましくは、前記 3 - 1 2 員の複素環基は、ブチルラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または

【0028】

【化 6】

10

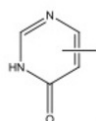


を含み、より好ましくは、前記 3 - 1 2 員の複素環基は、

【0029】

【化 7】

20



である。

【0030】

「アリール」との用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、2, 3 - ジヒドロインデニル、またはビフェニルなどを含む、任意の安定した 6 - 10 員の単環式または二環式の芳香族を意味する。「アリール」上の水素は、本発明に記載される 1 つ以上の置換基で独立して随意に置換される。

【0031】

30

「ヘテロアリール」という用語は、環内の炭素原子が、硫黄、酸素、または窒素から選択される少なくとも 1 つのヘテロ原子によって取り換えられた芳香族環を指す。芳香族環は、5 - 7 員の単環式環でも 7 - 12 員の二環であってもよい。本発明において、ヘテロアリール内のヘテロ原子の数は 1、2、3、または 4 であることが好ましく、例えば、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジン - 2 (1H) - ケト、ピリジン - 4 (1H) - ケト、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ナフチル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ [1, 2 - a] ピラジニル、4, 7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソオキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピラジン、ピロロピラジニル、フラノピラジニル、チエノピラジニル、ピリドピリミジノン、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾチアゾリルなどである。「ヘテロアリール」上の水素原子は、本発明に記載される 1 つ以上の置換基で独立して随意に置換される。

40

【0032】

「C₆₋₁₀アリール」という用語は、6 - 10 の炭素原子を有するアリールを意味し、ここで、アリールは上記のように定義される。

【0033】

「5 - 10 員のヘテロアリール」という用語は、5 - 10 の炭素原子およびヘテロ原子を

50

有するヘテロアリアル環を意味し、ここで、ヘテロアリアル環は上記のように定義される。

【 0 0 3 4 】

「 3 - 8 員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリル」という用語は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどを含む、 3 - 8、とりわけ 3 - 6、より具体的には 5 - 6 の炭素原子を有する、飽和または部分的に不飽和の単環式環または縮合シクロシクロアルキル、または、 3 - 8、とりわけ 3 - 6、より具体的には 5 - 6 の炭素原子、およびヘテロ原子またはヘテロ原子基を有する複素環基を意味し、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子基は、N、NH、O、S (O)_m (ここで、m は 0、1、2 である) から選択され、例えば、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフエニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1, 1 - ジオキソチオモルホリニルなどである。

10

【 0 0 3 5 】

「 - C O N H - 」という用語は、 - C (= O) - N H - を指し、より具体的には、C (= O) は

【 0 0 3 6 】

【化 8】



20

に結合しているか、または N H は

【 0 0 3 7 】

【化 9】



に結合しており、好ましくは、C (= O) は

30

【 0 0 3 8 】

【化 1 0】



に結合している。

【 0 0 3 9 】

「アミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、1 級アミノ (- N H₂)、2 級アミノ (- N H -)、または 3 級アミノ基

40

【 0 0 4 0 】

【化 1 1】



を意味する。

【 0 0 4 1 】

「C₁ - C₁₀ アルキルアミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、上で定義されたとおりのアミノ基を表し、ここで、アミノ基の水素原子は、少なくとも 1 つの C₁ - C₁₀ アルキルによって置換され、ここで、「C₁ - C₁₀ アルキル」は、上で定義され

50

たとおりであり、これに応じて、「C₁-C₁₀アルキルアミノ」は、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、n-ブチルアミノ、イソブチルアミノ、2-ブチルアミノ、tert-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、2-ペンチルアミノ、3-ペンチルアミノ、2-メチル-2-ブチルアミノ、3-メチル-2-ブチルアミノ、3-メチル-1-ブチルアミノ、2-メチル-1-ブチルアミノ、n-ヘキシルアミノ、2-ヘキシルアミノ、3-ヘキシルアミノ、2-メチル-2-ペンチルアミノ、3-メチル-2-ペンチルアミノ、4-メチル-2-ペンチルアミノ、3-メチル-3-ペンチルアミノ、2-メチル-3-ペンチルアミノ、2,3-ジメチル-2-ブチルアミノ、3,3-ジメチル-2-ブチルアミノなどを含む。特に、「C₁-C₁₀アルキルアミノ」は、メチルアミノ、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、tert-ブチルアミノなどである。 10

【0042】

「C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、上で定義されたアミノ基を意味し、ここで、アミノ基の水素原子は、少なくとも1つのC₃-C₁₂シクロアルキルによって置換されており、「C₃-C₁₂シクロアルキル」は、上で定義されたとおりである。

【0043】

「異性体」という用語は、エナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、および幾何学的異性体（シス-トランス異性体を含む）を含むすべての異性体を包含する。したがって、本発明で設計された化合物の個々の立体化学異性体またはエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、あるいは幾何学的異性体（またはシス-トランス異性体）の混合物はすべて、本発明の範囲内である。 20

【0044】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、本発明の化合物が、酸付加塩および塩基付加塩を含むその薬学的に許容可能な塩の形態で存在することを意味する。S. M. Bergeは、J. Pharmaceutical Sciences (Vol. 66: pages 1-19, 1977)において、薬学的に許容可能な塩について記載している。本発明において、薬学的に許容可能な非毒性の酸付加塩とは、有機酸または無機酸とともに本発明の化合物によって形成される塩を意味し、そのような有機酸または無機酸としては、限定されないが、塩酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リン酸、硝酸、過塩素酸などが挙げられるが、これらに限定されない。塩酸、硫酸、臭化水素酸、リン酸、硝酸、過塩素酸、酢酸、シュウ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸、サリチル酸、コハク酸、クエン酸、乳酸、プロピオン酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、リンゴ酸などが挙げられる。薬学的に許容可能な非毒性の塩基付加塩とは、有機塩基または無機塩基とともに本発明の化合物によって形成される塩を意味し、限定されないが、リチウム塩、ナトリウム塩、またはカリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩またはマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩またはN基を含む有機塩基と会合して形成されるN⁺(C₁-6アルキル)₄塩などの有機塩基塩、好ましくは、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素カリウム、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、アンモニア、トリエチルアミン、テトラブチルアンモニウムヒドロキシドなどが挙げられる。 30 40

【0045】

「溶媒和物」という用語は、本発明の化合物とともに1つ以上の溶媒分子によって形成されるコンジュゲートを指す。溶媒和物形成溶媒としては、限定されないが、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなどが挙げられる。「薬学的に許容可能な塩」は、一般的な化学的方法によって合成することができる。

【0046】

「エステル」という用語は、モノエステル、ジエステル、トリエステル、より一般的には 50

ポリエステルを含む有機エステルを指す。

【 0 0 4 7 】

「プロドラッグ」という用語は、インビボの化学反応によって一般式 I で表される化合物に変換することができる本発明の化合物の化学的誘導体を指す。

【 0 0 4 8 】

「同位体誘導体」という用語は、一般式 (I) の水素原子を 1 - 6 の重水素原子 (D) と交換することによって得られる同位体誘導体、または一般式 (I) の炭素原子を 1 - 3 の炭素 1 4 (1 4 C) 原子と交換して得られる同位体誘導体を指す。

【 0 0 4 9 】

本発明で使用される用語は、上のように定義される。当業者であれば、上記の用語を先行技術と組み合わせて理解することができ、以下では、本発明の内容および用語の定義に基づいて、用語をさらに説明する。

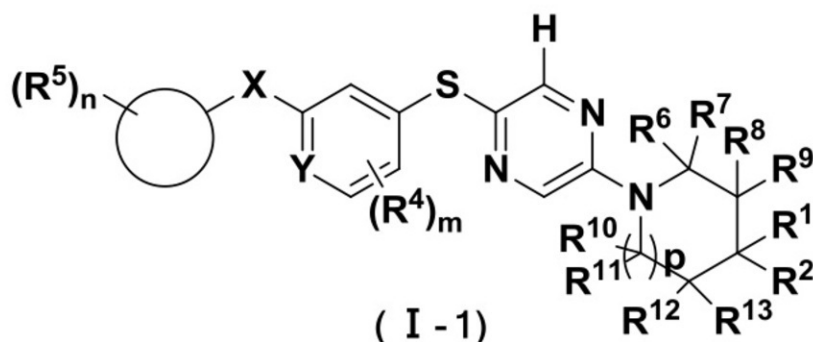
10

【 0 0 5 0 】

好ましい実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (I - 1) で示されるような以下の構造を有する：

【 0 0 5 1 】

【 化 1 2 】



20

式中、R 1、R 2、R 4、R 5、R 6、R 7、R 8、R 9、R 1 0、R 1 1、R 1 2、R 1 3、X、Y、m、n、p、および

30

【 0 0 5 2 】

【 化 1 3 】



は、上記式 (I) の化合物における基の定義に示された通りに定義される。

【 0 0 5 3 】

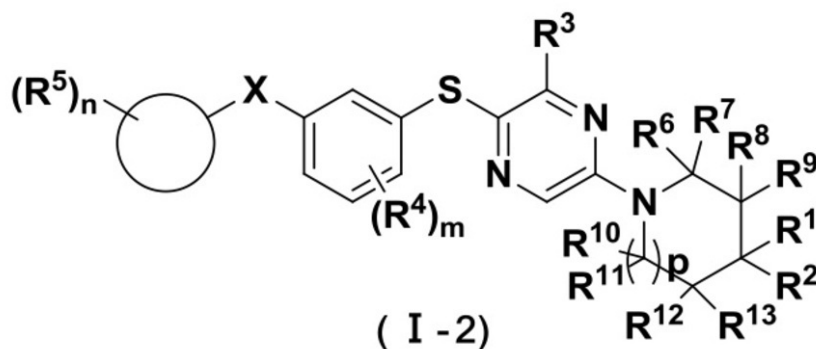
好ましい実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (I - 2) で示されるような以下の構造を有する：

40

【 0 0 5 4 】

50

【化 1 4】



10

式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 X 、 m 、 n 、 p 、および

【 0 0 5 5 】

【化 1 5】



20

は、式 (I) の上記化合物における基の定義に示された通りに定義される。好ましい実施形態では、上記化合物における R^1 および R^2 は、それぞれ同一であるか、または異なり、これらはそれぞれ独立して、 H 、 D 、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、置換基または非置換基： $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、ここで、前記置換された $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、3 - 12 員のヘテロシクリルは、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OH$ 、ヒドロキシ置換された $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_8$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、5 - 10 員のヘテロアリール、 $C_6 - C_{10}$ アリール、および 5 - 10 員のヘテロシクリルの 1 つ以上で置換され、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1 - 4 のヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を随意に含み、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子含有基は、 S 、 O 、 N 、または $C(O)$ から選択され；あるいは、 R^1 および R^2 は、 R^1 および R^2 によって形成される 3 - 8 員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルから選択され、随意に、前記 3 - 8 員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 NO_2 、ハロゲン、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールのうち 1 - 3 つによって置換され、ここで、前記飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは随意に、 N 、 NH 、 O 、 S 、 $C(O)$ 、 $S(O)$ から選択される 1 - 3 のヘテロ原子または基を含む炭素環式環またはヘテロシクリルである。

30

40

【 0 0 5 6 】

より好ましい実施形態では、上記化合物の R^1 および R^2 は、5 - 6 員の複素環基を形成し、前記複素環基は、随意に N 、 NH 、 O 、および S から選択される 1 - 3 のヘテロ原子を含み、前記 5 - 6 員の複素環基は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、または $C_1 - C_{10}$ アルコキシの 1 - 3 つによって置

50

換される。

【 0 0 5 7 】

好ましい実施形態では、上記化合物中の

【 0 0 5 8 】

【 化 1 6 】



は、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10員のヘテロアリール、または3 - 12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5 - 10員のヘテロアリールまたは3 - 12員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O)、S(O)からの1 - 3のヘテロ原子または基を含む。

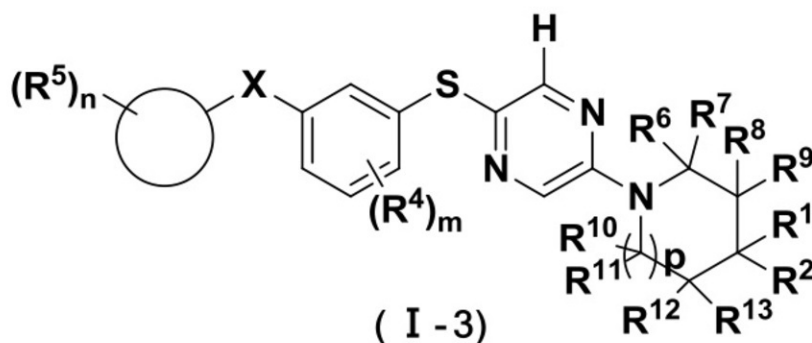
10

【 0 0 5 9 】

好ましい実施形態では、前記式(I)の化合物は、式(I-3)で示されるような以下の構造を有し、

【 0 0 6 0 】

【 化 1 7 】



20

式中、 R^1 および R^2 は、5 - 6員のヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、N、NH、O、およびSから選択される1 - 3のヘテロ原子を含み、随意に、前記5 - 6員のヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシの1 - 3つによって置換され、

30

【 0 0 6 1 】

【 化 1 8 】



は、 $C_6 - C_{10}$ アリールまたは5 - 10員のヘテロアリールから選択され、ここで、前記5 - 10員のヘテロアリールは、N、NH、O、S、C(O)、S(O)から随意に選択される1 - 3のヘテロ原子または基を含む。

40

【 0 0 6 2 】

好ましい実施形態では、上記化合物における R^4 は、それぞれ同一であるか、または異なり、独立してH、D、-NH₂、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 - 12員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5 - 10員のヘテロアリールから選択される。

【 0 0 6 3 】

好ましい実施形態では、上記化合物における R^5 は、それぞれ同一であるか、または異な

50

り、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから独立して選択され；または、R⁵は2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環の環基は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、ハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールの1-3つによって置換される。

10

【0064】

好ましい実施形態では、上記化合物のR⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルキルアミノ、C₁-C₆アルコキシ、-NH₂から選択され；または、2つの隣接するR⁵は、5-6員の飽和環基を形成することができ、随意に、前記5-6員の飽和環基は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₃-C₆シクロアルキルアミノ、C₁-C₆アルキルアミノ、C₃-C₆シクロアルキル、ハロゲン化C₁-C₆アルキルアミノ、C₆-C₁₀アリール、または5-6員のヘテロアリールの1-2つによって置換される。

20

【0065】

好ましい実施形態では、上記化合物におけるR¹およびR²は、随意に3-6員の飽和または不飽和の環基を形成し、前記3-6員の飽和または不飽和のシクロアルキルまたはヘテロシクリルは、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールのうち1-3つによって置換され、R³はHから選択され、

Xは化学結合、-NH-、-CONH-から選択され、

YはCR⁰から選択され、ここで、R⁰は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキルアミノ、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₃-C₁₂シクロアルキル、またはハロゲン化C₁-C₁₀アルキルアミノから随意に選択され、

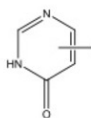
30

R⁴はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁴はそれぞれ独立して、H、D、-NH₂、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、C₃-C₁₂シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C₆-C₁₀アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、好ましくは、前記3-12員のヘテロシクリルは、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、ブチロラクトン、バレロラクトン、カプロラクトン、スクシンイミド、または、

40

【0066】

【化19】

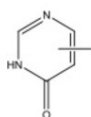


のいずれかであり、より好ましくは、前記3-12員のヘテロシクリルは、ブチロラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または、

50

【 0 0 6 7 】

【 化 2 0 】



のいずれかであり、

【 0 0 6 8 】

【 化 2 1 】



10

は、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10員のヘテロアリール、3 - 12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5 - 10員のヘテロアリールおよび3 - 12員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O)のいずれかから選択される1 - 3のヘテロ原子または基を含み、

R^5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R^5 はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、置換基または非置換基： $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、-NH₂、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 - 6員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5 - 10員のヘテロアリールから選択され；あるいは、 R^5 の任意の隣接する2つによって形成される5 - 6員の飽和環から選択され、前記5 - 6員の飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルアミノ、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、ハロゲン化 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または5 - 10員のヘテロアリールの1 - 3つによって置換され、

20

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルコキシ、3 - 12員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10員のヘテロアリール、3 - 12員のヘテロシクリルから独立して選択され、

30

mは1または2であり、

nは1または2または3であり、

pは0または1である。

【 0 0 6 9 】

もっと好ましい実施形態では、上記の化合物中の R^1 および R^2 は、5 - 6員の飽和環基、好ましくは、シクロヘキサン、シクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、テトラヒドロチオフェン環、テトラヒドロピラン環を形成し、随意に、前記5 - 6員の飽和環基は、-OH、-NH₂、-CN、NO₂、ハロゲン、メチル、メトキシの1 - 3つによって置換され、

40

R^3 はHから選択され、

Xは化学結合、-NH-、-CONH-から選択され、

Yは CR^0 から選択され、ここで、 R^0 は随意にH、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

R^4 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R^4 は独立して、H、-NH₂、ハロゲン、-CN、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルキルアミノ、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

【 0 0 7 0 】

50

【化 2 2】



は、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、5 - 12 員のヘテロシクリル、好ましくは $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 9 員のヘテロアリールから選択され、ここで、前記 5 - 6 員のヘテロアリール、5 - 12 員のヘテロシクリルは、随意に N、NH、O、S、C(O) からの 1 - 3 のヘテロ原子または基を含み、

R^5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および R^5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、-NH₂、または 2 つの隣接する R^5 によって形成される 5 - 6 員の飽和環から選択され、随意に、前記 5 - 6 員の飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシの 1 - 3 つによって置換され、

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} は独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、-NH₂、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

m は 1 または 2 であり、

n は 1 または 2 であり、

p は 0 または 1 である。

【0071】

より好ましい実施形態では、上記化合物の R^1 および R^2 は、シクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、およびテトラヒドロチオフェン環を形成し、前記シクロペンタン、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピロール環、テトラヒドロチオフェン環は、-OH、-NH₂、ハロゲン、メチル、またはメトキシの 1 - 3 つによって置換され、

R^3 は H から選択され、

X は化学結合、-NH-、-CONH- から選択され、

Y は CR^0 から選択され、ここで、 R^0 は随意に H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

R^4 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R^4 は独立して、H、ハロゲン、 $C_1 - C_6$ アルキル、または $C_1 - C_6$ アルコキシから選択され、

【0072】

【化 2 3】

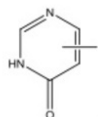


は、フェニル、ナフチル、5 - 10 員のヘテロアリール、または 5 - 12 員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5 - 6 員のヘテロアリールは、N、NH、O、S から随意に選択される 1 - 3 のヘテロ原子を含み、好ましくは、前記 5 - 6 員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1, 2-a]ピラジニル、4, 7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピラジニル、ピロロピラジニル、フラノピラジニル、チエノピラジニル、ピリドピリミジノン、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾチアゾリルから選択され

、前記 5 - 12 員のヘテロシクリルは、ブチロラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド基、または、

【 0 0 7 3 】

【 化 2 4 】



のいずれか 1 つから選択され、 R^5 はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、 R^5 はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ 、 $-CN$ 、 $C_1 - C_6$ アルキル、ヒドロキシ置換された $C_1 - C_6$ アルキル、アミノ置換された $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_1 - C_6$ アルコキシ、 $-NH_2$ から選択され、または、シクロヘキサンあるいはシクロペンタンを形成する任意の 2 つの隣接する R^5 から選択され、

R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} はすべて H であり、

m は 1 であり、

n は 1 または 2 または 3 であり、

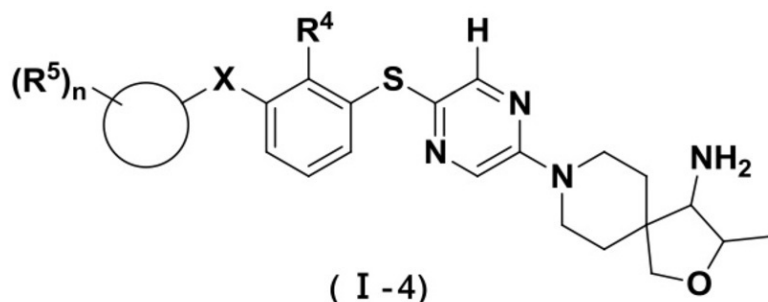
p は 1 である。

【 0 0 7 4 】

好ましい実施形態では、前記式 (I) の化合物は、式 (I-4) で示されるような構造を有する：

【 0 0 7 5 】

【 化 2 5 】



X は化学結合、 $-NH-$ 、 $-CONH-$ から選択され、

R^4 は H、D、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $-CONHR^{14}$ 、または $-NHCOR^{15}$ 、置換基または非置換基： $-NH_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、ここで、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから随意に選択され、前記置換は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{10}$ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、または 3 - 12 員のヘテロシクリルから選択される 1 つ以上の置換基であり、上記の置換基は、 $C_1 - C_{10}$ アルキル、ハロゲン、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-CHO$ 、 $-OH$ 、 $-NO_2$ 、 $C_1 - C_{10}$ アルコキシ、 $C_1 - C_{10}$ アルキルアミノ、 $C_3 - C_{12}$ シクロアルキルの 1 - 3 つで随意に置換される。

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

【化 2 6】



は、C₆ - C₁₀ アリール、5 - 10 員のヘテロアリール、C₄ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₄ 架橋シクリルまたはスピロシクリル、C₆ - C₁₄ 架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルから選択され、ここで、前記 5 - 10 員のヘテロアリール、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₄ 架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、随意に N、NH、O、S、C(O)、S(O) から

10

の 1 - 3 のヘテロ原子または基を含み、
R⁵ はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵ はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₁ - C₁₀ アルコキシ、-NH₂、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、C₆ - C₁₀ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールから選択され、前記置換は、C₁ - C₁₀ アルキル、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、3 - 12 員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、ヒドロキシ-C₁ - C₁₀ - アルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、5 - 10 員のヘテロアリール、C₆ - C₁₀ アリール、または 3 - 12 員のヘテロシクリルの 1 つ以上で置換され；または、R⁵ は 2 つの隣接する R⁵ によって形成される 3 - 6 員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記 3 - 6 員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁ - C₁₀ アルキル、C₁ - C₁₀ アルコキシ、C₃ - C₁₂ シクロアルキルアミノ、C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₃ - C₁₂ シクロアルキル、ハロゲン化 C₁ - C₁₀ アルキルアミノ、C₆ - C₁₀ アリール、または 5 - 10 員のヘテロアリールの 1 - 3 つによって置換され、

20

n は 0、1、2、または 3 であり、

【0077】

好ましい実施形態では、R⁴ は H、D、ハロゲン、-CN から選択され、

【0078】

30

【化 2 7】



は、フェニル、ナフチル、5 - 10 員のヘテロアリール、または 3 - 12 員のヘテロシクリルから選択され、

ここで、前記 5 - 10 員のヘテロアリール、3 - 12 員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O) のいずれかから選択される 1 - 3 のヘテロ原子または基を含み、

好ましくは、前記 5 - 6 員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1, 2-a]ピラジニル、4, 7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、ピラゾロピラジン、ピロロピラジニル、フラノピラジニル、チエノピラジニル、ピリドピリミジノン、ベンゾオキサゾリル、またはベンゾチアゾリルから選択され、前記 3 - 12 員のヘテロシクリルは、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラ

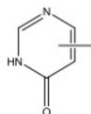
40

50

ヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、ブチロラクトン、バレロラクトン、カプロラクトン、スクシンイミド、または、

【0079】

【化28】

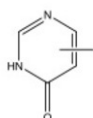


10

のいずれかであり、より好ましくは、前記3-12員のヘテロシクリルは、ブチルラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または、

【0080】

【化29】



20

から選択され、

R⁵はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R⁵はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO₂、アミノアシル、置換基または非置換基：C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルキルアミノ、C₁-C₁₀アルコキシ、-NH₂から選択され、前記置換は、C₁-C₁₀アルキル、ハロゲン、-NH₂、-CN、-OH、-NO₂の1つ以上で置換され；または、R⁵は2つの隣接するR⁵によって形成される3-6員の飽和または不飽和環から選択され、随意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH₂、-CN、ハロゲン、C₁-C₁₀アルキル、C₁-C₁₀アルコキシの1-3つによって置換される。

【0081】

30

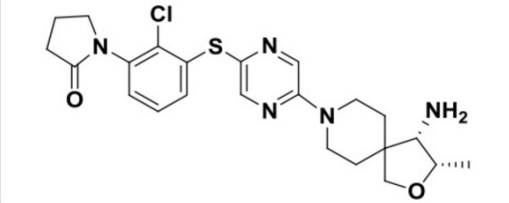
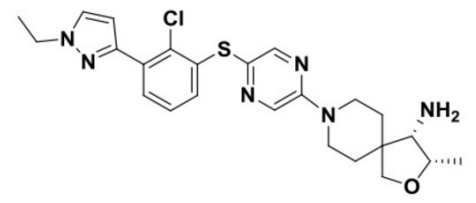
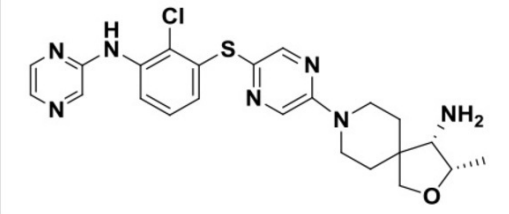
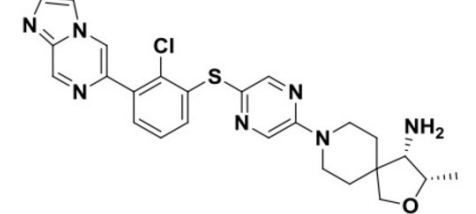
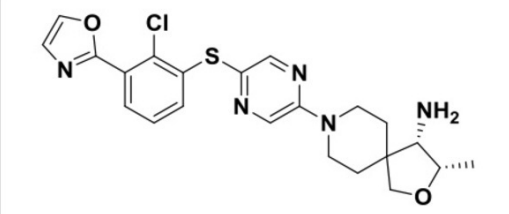
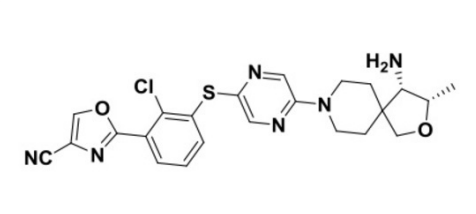
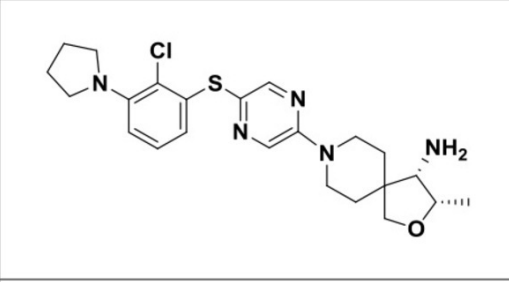
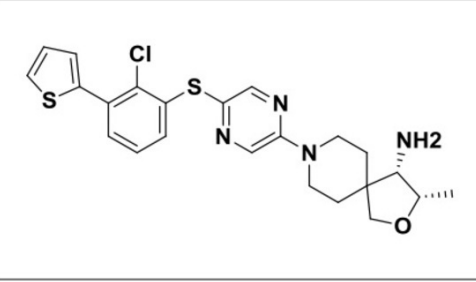
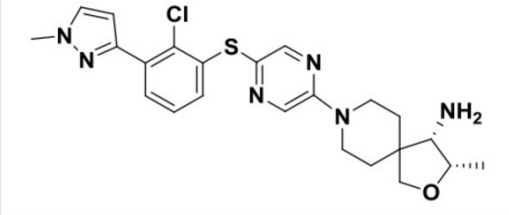
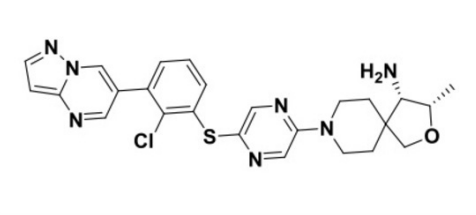
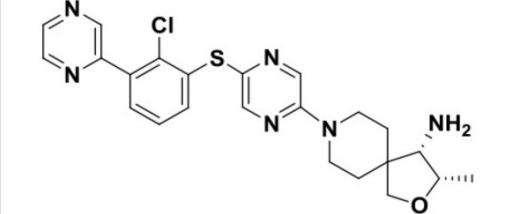
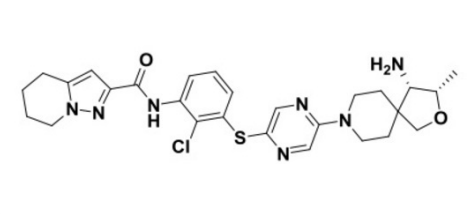
より好ましい実施形態では、式(I-4)で示される構造は、同じ側で反転しているテトラヒドロフラン環上の置換されたメチル基とアミノ基を有する。より好ましい実施形態では、前記式(I)の化合物は、以下のものから選択される：

【0082】

40

50

【表 1 - 1】

10

20

30

40

【 0 0 8 3 】

50

【表 1 - 2】

10

20

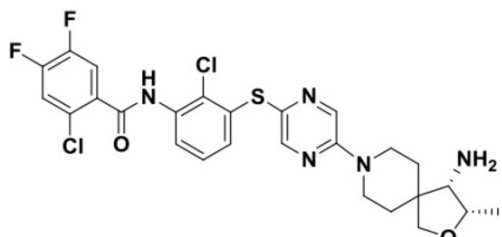
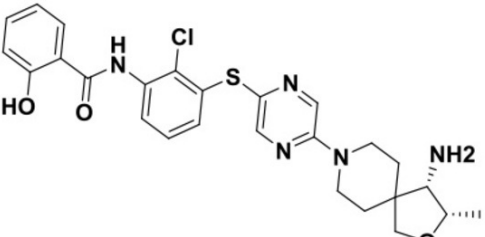
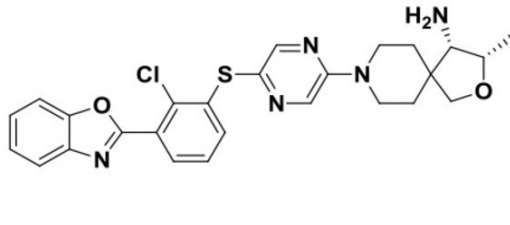
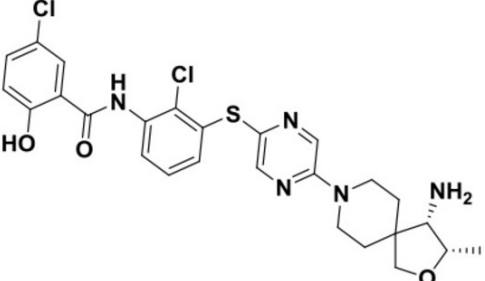
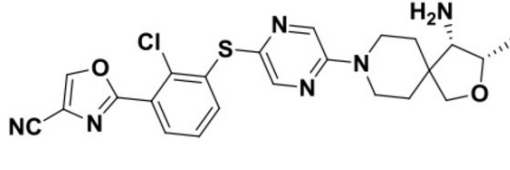
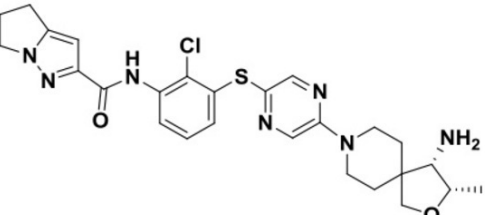
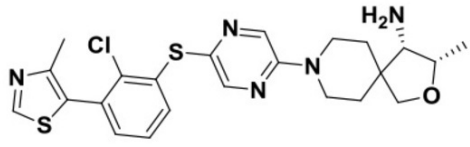
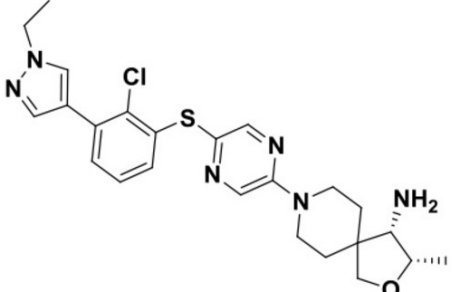
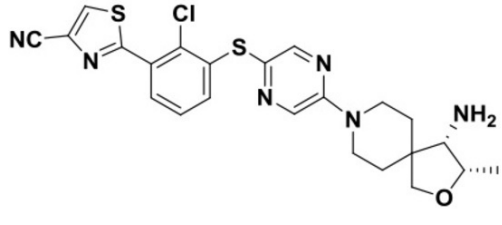
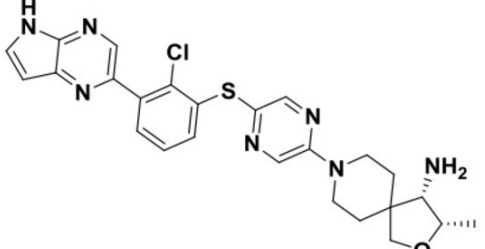
30

40

【 0 0 8 4 】

50

【表 1 - 3】

10

20

30

40

【 0 0 8 5 】

50

【表 1 - 4】

10

20

30

40

【0086】

本発明はさらに、上記の式(I)の化合物の1つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を含む医薬組成物を提供する。

【0087】

本発明のいくつかの実施形態では、前記医薬組成物は薬学的に許容可能な担体をさらに含む。

【0088】

より好ましい実施形態では、上記の前記医薬組成物はさらに以下を含む：

- 薬学的に許容可能な担体、

50

- アジュバント、および / または、
- 賦形剤。

【 0 0 8 9 】

本発明は前記医薬組成物を調製するための方法を提供し、前記医薬組成物は、式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を、薬学的に許容可能な担体、アジュバント (希釈剤など) および / または賦形剤とともに含む。

【 0 0 9 0 】

本発明はさらに、上記の式 (I) の化合物の 1 つ、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または医薬組成物を含
10
む、医薬調製物を提供し、前記医薬調製物は、錠剤、糖でコーティングしたロゼンジ、ロゼンジ、水または油懸濁液、分散性の粉末または顆粒、わかばの葉、ハードカプセルまたはソフトカプセル、あるいはシロップなどの経口投与に適した形態であることができる。経口組成物は、医薬組成物を調製するための当該技術分野で知られている任意の方法に従って調製されてもよく、そのような医薬組成物は、心地よく味の良い医薬調製物を提供するために、甘味料、風味調整剤、着色剤、および防腐剤から選択される 1 つ以上の成分を含んでいてもよい。錠剤は、有効成分と、混合用の錠剤を調製するのに適した非毒性の薬剂的に許容可能な賦形剤とを含む。これらの賦形剤は、不活性な賦形剤、造粒剤および崩壊剤、ならびに潤滑剤であってもよい。これらの錠剤は、コーティングされていなくてもよく、または、薬物の味をマスキングしたり、消化管での崩壊や吸収を遅らせて、より長い期間にわたって持続的な放出を行ったりするために、既知の技術によってコーティング
20
されていてもよい。例えば、水溶性の味覚マスキング物質が使用されてもよい。

【 0 0 9 1 】

経口調製物は、活性成分を不活性な固体希釈剤と混合した、または、活性成分を水溶性担体と混合した、ソフトゼラチンカプセルで調製することもできる。

【 0 0 9 2 】

水性懸濁液は、活性物質と、水性懸濁液の調製に適した賦形剤とを含む。このような賦形剤は懸濁剤であり、分散剤または湿潤剤は、自然に発生するリン脂質であってもよい。水性懸濁液は、1 以上の防腐剤、1 以上の着色剤、1 以上の香味料、および 1 以上の甘味料を含んでいてもよい。
30

【 0 0 9 3 】

油性懸濁液は、活性成分を植物油または鉱物油に懸濁させることによって製剤化されてもよい。油性懸濁液は増粘剤を含んでもよく、上記の甘味料および香味料を加えて味の良い製剤を提供してもよく、これらの組成物は酸化防止剤を加えることで保存することができる。
。

【 0 0 9 4 】

水を加えることにより、水性懸濁液の調製に使用するのに適した分散性の粉末および顆粒は、有効成分、分散剤または湿潤剤、懸濁剤または 1 つ以上の防腐剤を提供することができる。混合に適した分散剤または湿潤剤、および懸濁剤は、上記の例を例証することができる。甘味料、香料、着色剤などの他の賦形剤も介在させることができ、これらの組成物はアスコルビン酸などの酸化防止剤を添加することで保存される。
40

【 0 0 9 5 】

本発明の医薬組成物はさらに、水中油型エマルジョンの形態であってもよい。油相は、植物油または鉱物油またはそれらの混合物であってもよい。適切な乳化剤は、自然に存在するリン脂質であってもよい。利用可能な甘味料。このような製剤は、粘滑薬、防腐剤、着色剤、および抗酸化剤を含んでもよい。

【 0 0 9 6 】

本発明の医薬製剤は、無菌注射用水溶液の形態であってもよく、および、使用することができる許容可能なビヒクルまたは溶媒は、水、グリコ溶液 (G l i c o ' s s o l u t i o n) 、および等張食塩水である。無菌注射用製剤は、活性成分が油相に溶解している
50

無菌注射用水中油型マイクロエマルジョンであってもよく、注射液またはマイクロエマルジョンは、局所的な大がかりな注射によって患者の血流に注入されてもよい。代替的に、溶液およびマイクロエマルジョンは、本発明の化合物の一定の循環濃度を維持するやり方で投与されることが好ましい。この一定の濃度を維持するために、連続的な静脈内薬物送達装置が使用されてもよく、その例としては、D e l t e c C A D D - P L U S . (商標) 5 4 0 0 静脈内注射ポンプである。

【 0 0 9 7 】

本発明の医薬調製物は、筋肉内および皮下投与のための無菌の注射用水または油性懸濁液の形態であってもよい。この懸濁液は、上記のこれらの適切な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、既知の技術に従って製剤化されてもよい。無菌注射用調製物は、非経口的な非毒性希釈剤で調製された無菌注射液または懸濁液、あるいはこれらの調製物の集合的な調製物であってもよい。加えて、溶媒または懸濁液の媒体として、無菌の固定油を都合よく使用することができる。加えて、脂肪酸を注射用に調製することもできる。本発明の化合物は、直腸投与のための座薬の形態で投与されてもよい。これらの医薬組成物は、常温では固体であるが直腸内で溶解して薬物を放出することから直腸内では液体である適切な非刺激性賦形剤に、薬剤を混合することにより調製することができる。当業者には周知であるように、薬物の投与量は、限定されないが、以下：使用される特定の化合物の活性、または患者の年齢、または患者の体重、または患者の健康状態、または患者の食事、投与時間、投与方法、排泄率、薬物の組み合わせなどを含む様々な要因に依存する。加えて、投与の方法、一般化合物 (I) または薬学的に許容可能な塩の 1 日の投与量などの最適な処置方法は、従来の治療レジメンに応じて、検証することができる。

【 0 0 9 8 】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ (S H P 2、S r c H o m o l g y - 2 ホスファターゼ) 媒介性または依存性の疾患または疾病の予防および処置に使用するための、上記の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または医薬組成物、または医薬調製物を提供する。

【 0 0 9 9 】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または疾病の予防および / または処置に使用するための、上記の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記の医薬組成物、または医薬調製物を提供する。

【 0 1 0 0 】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または疾病の予防および / または処置のための薬剤の製造における、上記の式 (I) の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記の医薬組成物、または上記の医薬調製物を提供する。

【 0 1 0 1 】

ここで、前記非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害は、癌、中枢神経系の異常、心血管系の異常、血液系の異常、免疫性または炎症性疾患、感染症、代謝異常、神経学的異常、精神障害、および生殖異常から選択される。ここで、前記癌は、乳癌、子宮内膜癌、頭頸部癌、皮膚癌、肺癌、肝臓癌、白血病、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、胆管癌、食道癌、膵臓癌、大腸癌、神経膠腫、平滑筋腫、卵管腫瘍、腎臓癌、骨髄腫、骨癌、および甲状腺癌であってもよい。前記中枢神経系の異常は、アルコール依存症または片頭痛であってもよく、前記循環器系の異常は、大動脈瘤、かかりやすい心筋梗塞、大動脈弁硬化症、心血管疾患、冠状動脈疾患、高血圧症であってもよく、前記血液系の疾患は、深部静脈血栓症であってもよく、前記免疫性および炎症性疾患は、関節炎、多発性硬化症、肝硬変であってもよく、前記感染症は、B型肝炎、慢性肝炎、骨減少症、骨粗鬆症であってもよく、前記神経学的異常は、アルツハイマー病、パーキンソン病、片頭痛、めまいであってもよく、前記精神異常は、神経性食欲不振、注意欠陥多

10

20

30

40

50

動障害、認知症、重度の鬱病、精神病であってもよく、前記生殖異常は、初潮年齢、子宮内膜症、不妊症などであってもよい。

【0102】

本発明はさらに、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害を予防および／または処置するための方法を提供し、上記方法は、治療上有効な量の、上記の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上記の医薬組成物、または上記の医薬調製物のいずれか1つを、それを必要とする患者に投与する工程を含む。

【0103】

「治療上有効な量」という用語は、細胞、組織、臓器、または生物（例えば、患者）において生物学的または医学的な反応を誘発することができる薬学的に有効な成分の用量を指す。

10

【0104】

「投与」という用語は、有効な医薬成分（本発明の化合物など）または有効な医薬成分を含む医薬組成物を含む医薬組成物（本発明の医薬組成物など）の、患者、またはその細胞、組織、臓器、生体液などへの適用のプロセスであって、それによって、有効な医薬成分または医薬組成物を接触させる、プロセスを指す。一般的な投与形態としては、（限定されないが）経口投与、皮下投与、筋肉内投与、腹膜下投与、眼内投与、鼻腔内投与、舌下投与、直腸内投与、および腔内投与などが挙げられる。

【0105】

「必要としている」とは、医師または他の介護者が、その専門分野における様々な要因に基づいて、患者が予防的および／または治療的な処置を必要としている、またはその恩恵を受けると判断することを指す。

20

【0106】

「患者」（または被験体）という用語は、ヒトまたはヒト以外の動物（哺乳動物など）を指す。

【0107】

本発明はさらに、上記の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または上述の医薬組成物、または上述の医薬製剤、および、非受容体タンパク質チロシンホスファターゼ媒介性または依存性の疾患または障害の予防および／または処置のための少なくとも1つの追加の治療剤とを含む、医薬的組み合わせの形態を提供する。

30

【0108】

本発明の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識、または前述の医薬組成物、または前述の医薬製剤は、限定されないが、以下の化合物または抗体と組み合わせて、あるいは、医薬品として抗体のコンジュゲーションのために使用することができる。

【0109】

本発明はさらに、式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識を調製するための方法を提供し、本発明の技術スキームをさらに説明するために、式(I)の化合物について、いくつかの典型的な合成ルートを以下に記載し、これらは以下に示す反応ルートと組み合わせて見ることができる：

40

(1) 化合物Icは、塩基条件下での化合物IaとIbの反応により得られ、ここで、Ib中のAはハロゲン、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素であり、Xは化学結合である。

(2) 化合物Icは化合物Idを得るために脱保護される、

(3) 化合物Ifは化合物IdとIeの反応によって得られ、ここで、化合物Ie中のBはハロゲン、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素である、

(4) 化合物(I)は塩基条件下での化合物IfとIgの反応によって得られる。

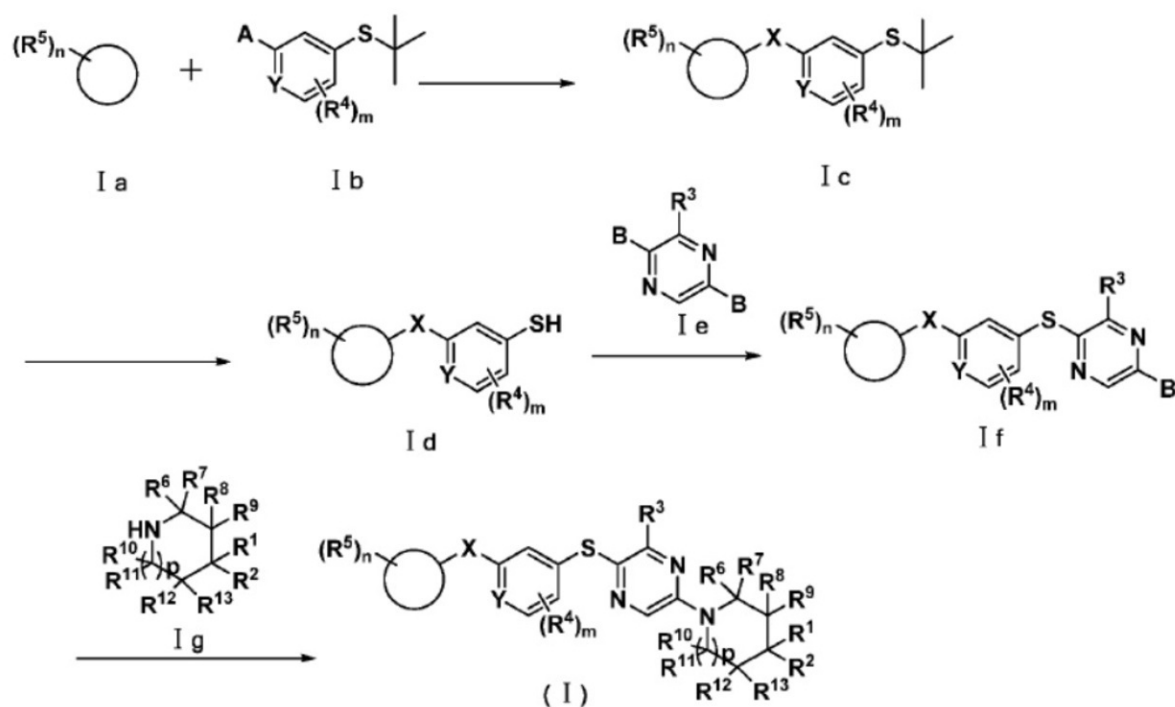
50

【 0 1 1 0 】

反応の合成経路は以下のとおりである：

【 0 1 1 1 】

【 化 3 0 】



10

20

【 0 1 1 2 】

好ましい実施形態では、工程（１）において、触媒は、ヨウ化銅および塩基であり、塩基は、好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、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、またはリチウム *tert*-ブトキシドである。

30

【 0 1 1 3 】

好ましい実施形態では、工程（２）では、脱保護反応の触媒は、プロトン酸またはルイス酸、好ましくは三塩化アルミニウムである。

【 0 1 1 4 】

好ましい実施形態では、工程（３）では、反応触媒は、有機塩基または無機塩基であり、無機塩基は、好ましくは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムであり、有機塩基は好ましくは、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、または *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンである。

【 0 1 1 5 】

好ましい実施形態では、工程（４）では、反応触媒は有機塩基または無機塩基であり、無機塩基は好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムであり、有機塩基は好ましくは、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、または *N,N*-ジイソプロピルエチルアミンである。

40

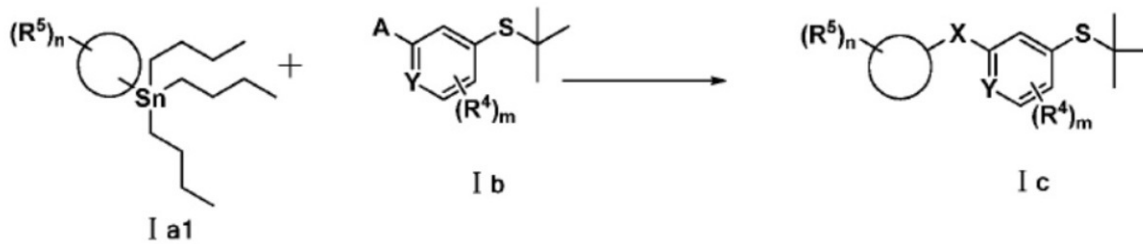
【 0 1 1 6 】

本発明はさらに、化合物 **Ic** の調製のための別の方法を提供し、ここで、**Ic** は化合物 **Ia** と化合物 **Ib** の反応から得られる。反応触媒はカップリング反応触媒であり、好ましくはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウムである。反応経路は、

【 0 1 1 7 】

50

【化 3 1】



である。

10

【0 1 1 8】

本発明はさらに、以下を含む、化合物 (I) の別の合成方法を提供する：

- (1) 化合物 I h は化合物 I i と反応して化合物 I j を生成し、ここで、化合物 I i 中の A はハロゲンであり、好ましくは塩素、臭素、またはヨウ素である、
- (2) 化合物 I j は化合物 I k と反応して化合物 I l を生成し、化合物 I l 中の X は - C O N H - である、
- (3) 化合物 I l は化合物 I g と反応して化合物 (I) を生成する。

【0 1 1 9】

好ましい実施形態において、工程 (1) では、反応の触媒は有機塩基または無機塩基であり、ここで、無機塩基は好ましくは、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウムであり、有機塩基は好ましくは、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、または N, N - ジイソプロピルエチルアミンである。

20

【0 1 2 0】

好ましい実施形態において、工程 (2) では、反応の触媒は塩化チオニルおよび / または有機塩基であり、ここで、有機塩基は好ましくはトリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、または N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、または 4 - ジメチルアミノピリジンである。

【0 1 2 1】

好ましい実施形態において、工程 (2) では、反応の触媒は有機塩基であり、ここで、それは好ましくはトリエチルアミン、ジエチルアミン、ジイソプロピルアミン、N, N - ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、または 4 - ジメチルアミノピリジンである。

30

【0 1 2 2】

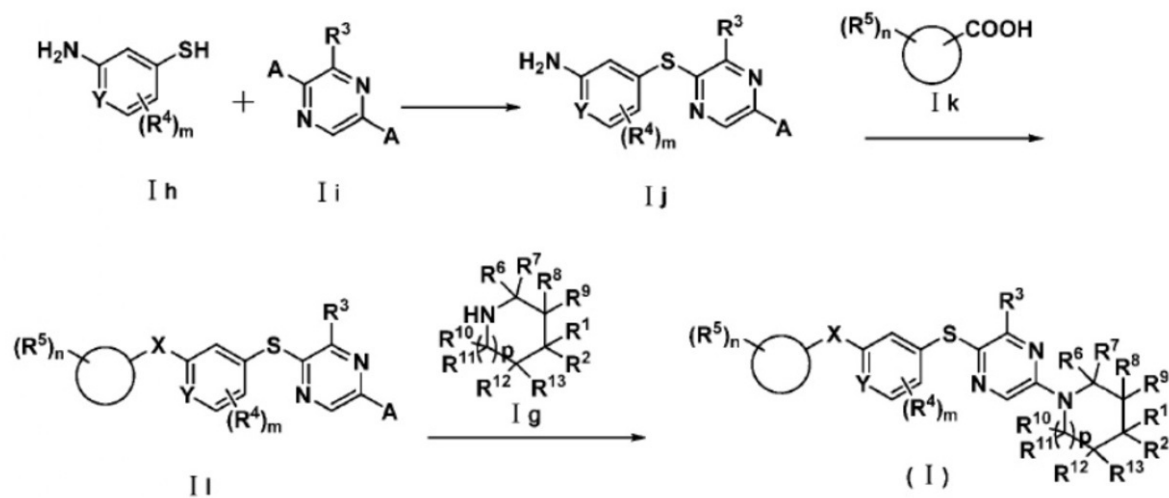
反応の合成経路は以下のとおりである：

【0 1 2 3】

40

50

【化 3 2】



10

【 0 1 2 4】

以下の実施形態はさらに本発明を記載することもあるが、それらは本発明の範囲を限定するためには使用されない。

【 0 1 2 5】

実施例 1

【 0 1 2 6】

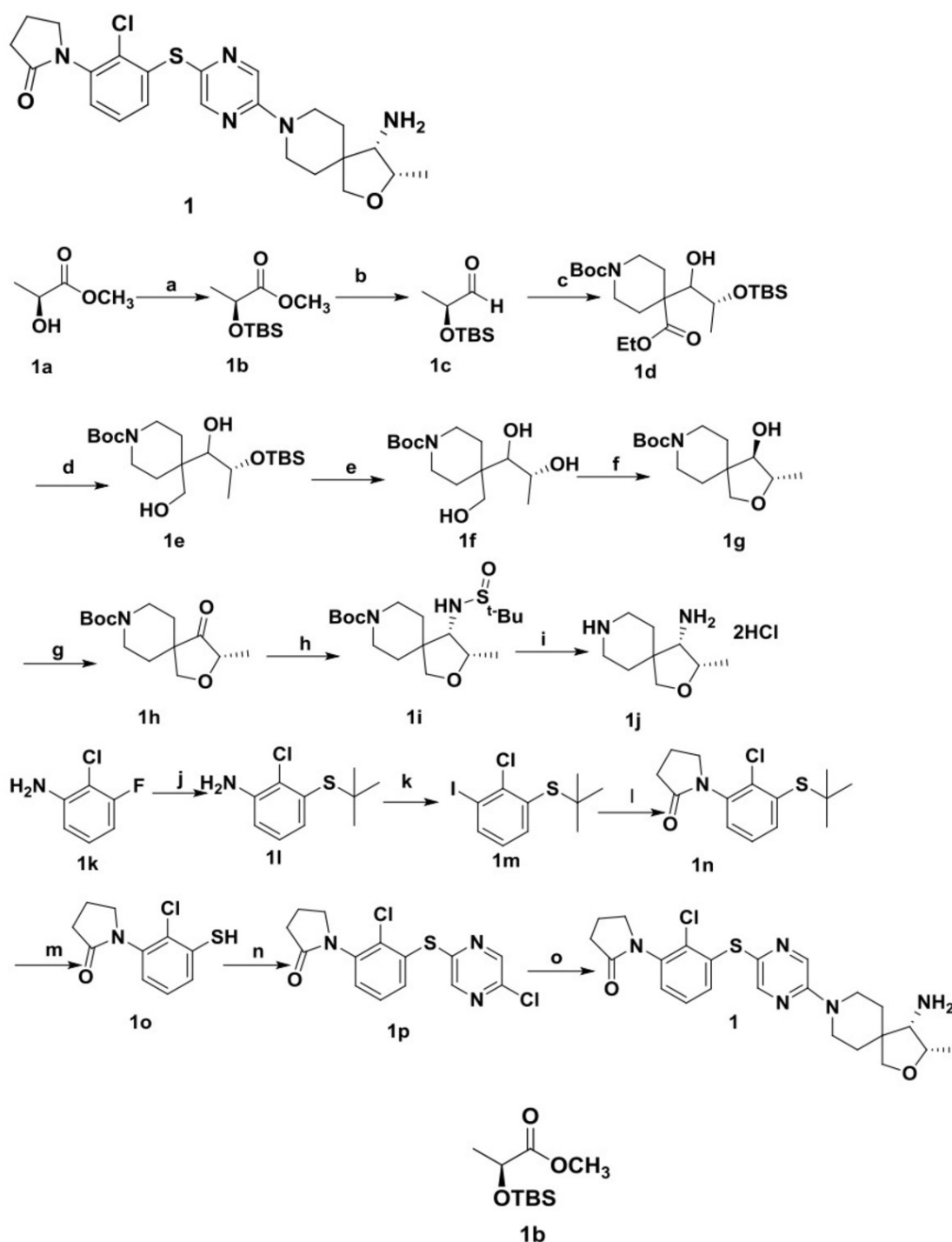
20

30

40

50

【化 3 3】



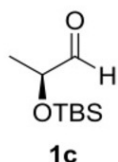
【 0 1 2 7 】

イミダゾール (102 g, 1.5 mol) をジクロロメタン (600 mL) 中の 1a (104 g, 1.0 mol) の溶液に添加し、その後、氷水浴中の *tert*-ブチルジメチルシラン (165 g, 1.1 mol) のジクロロメタン (200 mL) 溶液を滴下し、室温で16時間反応させた。反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水で3回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮することで粗製の 1b (237 g、収率100%) を得て、これを直接次の工程に使用した。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.32 (q, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.39 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 0.89 (s, 9H), 0.09 (

s, 3 H), 0.06 (s, 3 H).

【0128】

【化34】



【0129】

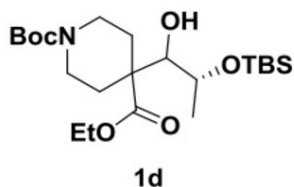
10

氷水浴中のジクロロメタン (600 mL) 中の 1b (120 g, 0.55 mol) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (367 mL, 0.55 mol, 1.5 M のトルエン溶液) を滴下して、16 時間反応させた。メタノール (100 mL) を滴下して反応をクエンチし、珪藻土を添加してよく攪拌した。濾過後、濾液をジクロロメタンで希釈し、水で 3 回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 溶出) で精製することで、1c (56 g、収率 54%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 9.61 (s, 1 H), 4.08 (q, J = 8.0 Hz, 1 H), 1.27 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 0.91 (s, 9 H), 0.10 (s, 3 H), 0.09 (s, 3 H).

20

【0130】

【化35】



【0131】

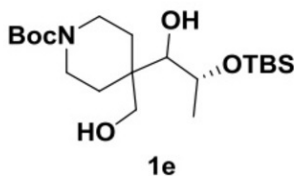
30

窒素保護下で、ジイソプロピルアミン (23.4 mL, 166 mmol) を無水テトラヒドロフラン (220 mL) に溶解させ、-20 に冷却し、n-ブチリルリチウム (64 mL, 160 mmol, 2.5 M の n-ヘキサン溶液) を滴下し、1 時間反応させた後、無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の N-tert-ブトキシカルボニル-4-ピペリジンカルボン酸エチル (27.5 g, 107 mmol) の溶液を滴下し、温度を 0 に上昇させ、1 時間反応させた後、1c (20.5 mL, 102 mmol) を添加し、0 で 3 時間反応させた。反応物を 5% の炭酸水素ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラム (石油エーテル / 酢酸エチル = 2 / 1) で精製することで、1d (32.6 g、収率 72%) を得た。MS m/z [M + H]⁺: 446.7.

40

【0132】

【化36】



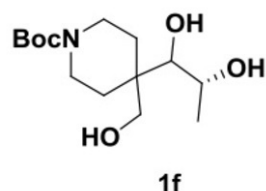
【0133】

50

氷水浴下でテトラヒドロフラン (600 mL) の 1 d (31.7 g, 71 mmol) の溶液に、水素化ホウ素リチウム (2.3 g, 107 mmol) をバッチで添加した。添加後、反応を室温で 16 時間行った。反応物を氷水浴で 0℃ まで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加して反応をクエンチし、酢酸エチルで 3 回抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮することで粗製の 1 e (30.2 g、収率 100%) を得て、これを直接次の工程に使用した。MS m/z $[M+H]^+$: 404.5, $[M-H]^-$: 402.4

【0134】

【化37】



10

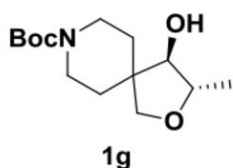
【0135】

1 e (59.0 g, 146 mmol) をテトラヒドロフラン (600 mL) に溶解させ、フッ化テトラブチルアンモニウム (35 g, 109 mmol) を添加し、室温で 16 時間撹拌した。反応溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで分配し、生成物がなくなるまで水相を抽出した。有機相を組み合わせ、飽和したブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで 1 f (24 g、収率 57%) を得た。 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 3.94 - 4.00 (m, 1H), 3.65 - 3.81 (m, 5H), 3.07 - 3.15 (m, 2H), 1.60 - 1.71 (m, 4H), 1.45 (s, 9H), 1.33 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H). MS m/z $[M+H]^+$: 290.3, $[M-H]^-$: 288.3.

20

【0136】

【化38】



30

【0137】

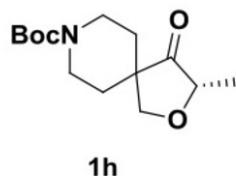
水素ナトリウム (2.3 g, 57.44 mmol) をテトラヒドロフラン (80 mL) に添加し、温度を -15℃ に下げ、1 f (8.3 g, 28.72 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を滴下し、その後、p-トルエンスルホニルクロリド (1.72 g, 9 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液を添加し、16 時間反応させた。反応溶液を -15℃ に冷却し、気泡が出なくなるまで飽和塩化アンモニウム溶液を滴下して、酢酸エチルで分配し、生成物がなくなるまで水相を抽出し、有機相を組み合わせ、飽和したブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで 1 g (5 g、収率 64%) を得た。 1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.08 - 4.14 (m, 1H), 3.01 - 3.80 (m, 7H), 1.68 - 1.81 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.26 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H).

40

【0138】

50

【化 3 9】



【0 1 3 9】

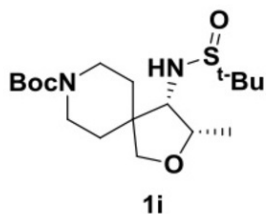
1 g (13.5 g, 49.7 mmol) をジクロロメタン (160 mL) に添加し、デスマーチンペルヨージナン (Dess - Martin periodinane) (42 g, 99 mmol) を -10 にてバッチで添加し、0 で16時間反応させた。エーテル (500 mL) を添加して多量の固形物を堆積させ、濾過し、エーテル (100 mL) で1回洗浄し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で1回洗浄し、その後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離することで、1 h (5.5 g、収率41%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.19 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.83 - 3.92 (m, 4H), 2.96 - 3.16 (m, 2H), 1.55 - 1.79 (m, 4H), 1.46 (s, 9H), 1.32 (d, J = 8.0 Hz, 3H) .

10

20

【0 1 4 0】

【化 4 0】



【0 1 4 1】

1 h (20.0 g, 274.3 mmol) と R - (+) - tert - ブチルスルフィナムイド (33.2 g, 274.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (350 mL) 溶液に溶解させ、テトラエチルチタネート (67.7 g, 297 mmol) を添加し、窒素で置換し、100 で20時間反応させた。 -25 に冷却後、メタノール (30 mL) を添加し、水素化ホウ素リチウム (5.97 g, 274.3 mmol) をバッチで添加した。添加後、 -10 で45分間反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を -10 で添加し、多量の固体を堆積させ、吸引濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、濾液を分配し、生成物がなくなるまで水相を再度酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和したブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、有機相を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで1 i (12.4 g、収率59%) を得た。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 4.15 - 4.19 (m, 1H), 3.63 - 3.88 (m, 4H), 3.30 - 3.44 (m, 2H), 2.92 (s, 1H), 1.80 (s, 2H), 1.60 (s, 2H), 1.44 (s, 9H), 1.25 (s, 9H), 1.20 (d, J = 8.0 Hz, 3H) . LCMS m/z [M + H]⁺: 375.3, [M - H]⁻: 373.5 .

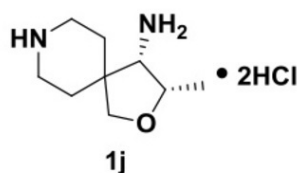
30

40

【0 1 4 2】

50

【化 4 1】



【0143】

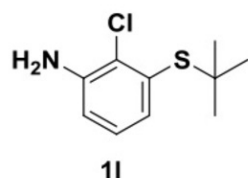
1i (12.0 g, 32.1 mmol) をメタノール (150 mL) に溶解させ、ジオキサン中の塩酸の溶液 (15 mL, 4 M) を添加し、温度を 40 に上昇させ、反応物を攪拌して 1 時間反応させ、反応を停止させた。反応溶液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮することで、1j (7.85 g、収率 100%) を得た。¹H NMR (DMSO、400 MHz): 9.25 (br, 2H), 8.38 (br, 3H), 4.20 - 4.23 (m, 1H), 3.81 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.46 (br, 1H), 3.14 - 3.23 (m, 2H), 2.84 - 2.92 (m, 2H), 1.69 - 2.01 (m, 4H), 1.22 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS m/z [M + H]⁺: 171.2.

10

【0144】

【化 4 2】

20



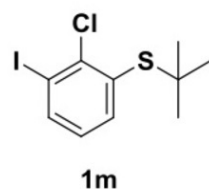
【0145】

1k (50 g, 0.3448 mol) を N, N - ジメチルホルムアミド (500 mL) に溶解させ、tert - ブチルメルカプタン (87 g, 0.9374 mol) と炭酸セシウム (224 g, 0.6696 mol) を添加し、窒素保護下で、温度を 120 に上昇させ、24 時間反応させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水でクエンチした。有機相を分離させ、飽和したブラインで 5 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、有機相を減圧下で濃縮することで、油状の生成物 1l を得て、この生成物を精製することなく次の工程で直接使用した。

30

【0146】

【化 4 3】



40

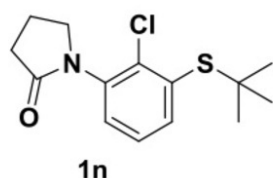
【0147】

1l (1 g, 4.65 mmol) を濃縮した塩酸 (2 mL) に添加し、亜硝酸ナトリウム (0.25 g, 5.26 mmol) の水溶液 (10 mL) を -5 で滴下し、30 分攪拌し、ヨウ化カリウム (1.08 g, 9.3 mmol) の水溶液 (10 mL) を -5 で滴下した。10 分後に反応を停止し、酢酸エチルを添加し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機相を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで 1m を得た (1 g、収率 66.7%)。

50

【 0 1 4 8 】

【 化 4 4 】



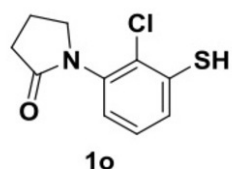
【 0 1 4 9 】

ヨウ化銅 (5 . 8 4 m g , 0 . 0 3 m m o l) と炭酸カリウム (1 6 9 . 6 m g , 1 . 2 m m o l) をトルエン (4 m L) に添加し、窒素で置換し、その後、N , N ' - ジメチルエチレンジアミン (5 . 4 m g , 0 . 0 6 m m o l) 、 1 m (2 0 0 m g , 0 . 6 1 m m o l) 、 および 2 - ピロリドン (6 4 . 7 m g , 0 . 7 6 m m o l) を添加し、16 時間還流した。酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機相を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで固形物 1 n を得た (6 . 1 m g , 収率 7 1 . 8 %) 。 ^1H NMR (DMSO、400 MHz) : 7 . 6 7 (d , J = 8 . 0 Hz , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 3 . 7 0 - 3 . 6 7 (m , 2 H) , 2 . 4 4 - 2 . 4 0 (t , J = 8 . 0 Hz , 2 H) , 2 . 1 6 - 2 . 1 3 (t , J = 8 . 0 Hz , 2 H) , 1 . 3 3 (s , 9 H) . LCMS m / z [M + H] ⁺ : 2 8 4 . 7 .

10

【 0 1 5 0 】

【 化 4 5 】



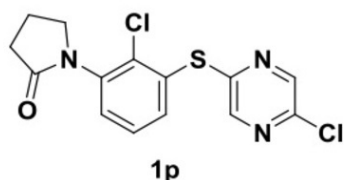
【 0 1 5 1 】

三塩化アルミニウム (4 2 4 m g , 3 . 3 m m o l) を無水ジクロロメタン (2 0 m L) に添加して10 分間攪拌し、1 n (3 0 0 m g , 1 m m o l) を添加し、3 時間後に反応溶液を氷水に注ぎ、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機相を減圧下で濃縮して油状の生成物 1 o (1 8 2 m g , 収率 8 0 %) を得た。LCMS m / z [M + H] ⁺ : 2 2 8 . 4

30

【 0 1 5 2 】

【 化 4 6 】



40

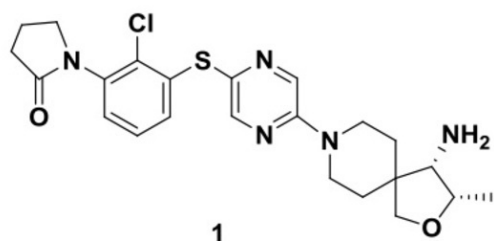
【 0 1 5 3 】

1 o (2 8 6 m g , 1 . 2 6 m m o l) をイソプロパノール (5 m L) に溶解させ、ジクロロピラジン (3 7 6 m g , 2 . 5 m m o l) とジイソプロピルアミン (3 2 3 m g , 2 . 5 m m o l) を加え、窒素で置換し、80 ° で一晩反応させた。冷却後、それを濃縮し、カラムクロマトグラフィーにかけることで、黄色の油状生成物 1 p (4 0 0 m g) を得た。LCMS m / z [M + H] ⁺ : 3 4 0 . 3 .

【 0 1 5 4 】

50

【化 4 7】



【 0 1 5 5】

10

1 p (4 1 3 m g , 1 . 2 2 m m o l) 、 1 j (4 1 7 m g , 2 . 5 m m o l) 、 お よ び N , N - ジ イ ソ プ ロ ピ ル エ チ ル ア ミ ン (3 1 7 m g , 2 . 5 m m o l) を N - メ チ ル ピ ロ リ ド ン (5 m L) に 溶 解 さ せ た 。 窒 素 で 置 換 し 、 1 0 0 で 一 晩 反 応 さ せ 、 溶 媒 を ス ピ ン ド ラ イ す る こ と に よ り ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 を 直 接 調 製 し 、 炭 酸 水 素 ナ ト リ ウ ム で 中 和 し 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン で 抽 出 し 、 乾 燥 お よ び 濃 縮 さ せ た 後 、 凍 結 乾 燥 さ せ る こ と で 、 標 的 生 成 物 1 (工 程 n お よ び o で 、 1 1 5 m g 、 収 率 2 0 %) を 得 た 。 ^1H NMR (DMSO、 4 0 0 M H z) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 2 7 (s , 1 H) , 7 . 3 0 - 7 . 2 2 (m , 2 H) , 6 . 8 2 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 9 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 8 9 (m , 2 H) , 3 . 6 9 - 3 . 6 7 (m , 3 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 8 (m , 2 H) , 2 . 9 2 - 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 4 3 (d , J = 8 . 0 H z , 2 H) , 2 . 1 5 (m , 2 H) , 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 6 6 (m , 1 H) , 1 . 5 7 - 1 . 5 4 (m , 3 H) , 1 . 0 9 (d , J = 4 . 0 H z , 3 H) . MS m / z [M + H] $^+$: 4 7 4 . 7 .

20

【 0 1 5 6】

実施例 2

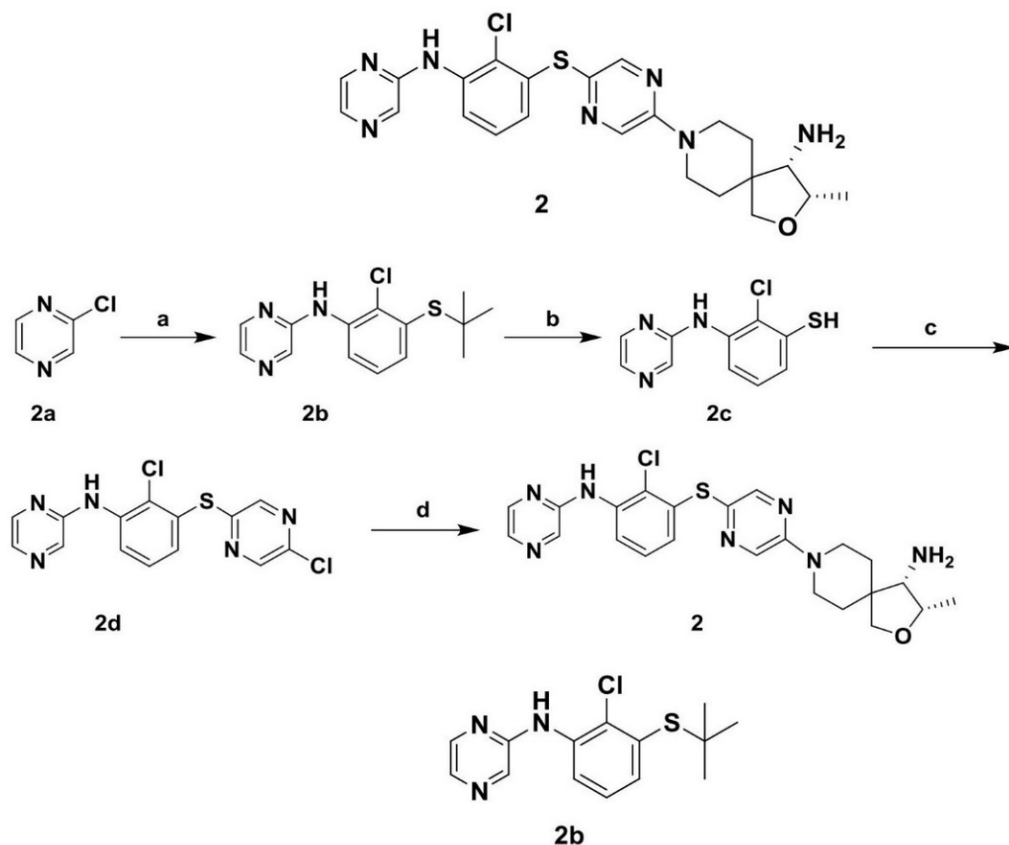
【 0 1 5 7】

30

40

50

【化 4 8】



10

20

【0158】

2a (1 g、4.65 mmol) と 11 (0.64 g、5.58 mmol) をトルエン (10 mL) に溶かした後、ナトリウム tert-ブトキシド (0.63 g、6.51 mmol) と 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 (28 mg) を加え、窒素で3回置換し (displaced)、トリス(ジベンジリデン-インデニルアセトン) ジパラジウム (39 mg) を加え、120 で1時間反応させた。20 に冷ました後、水と酢酸エチルを加えて分割した。水相を酢酸エチルで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機相を減圧下で濃縮して、カラムクロマトグラフィーにより 2b (660 mg、収率 48.5%) を得た。

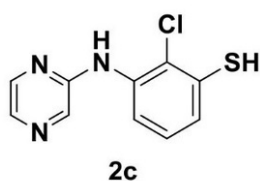
30

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.20 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.30 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 1.38 (s, 9H)。LCMS m/z [M + H]⁺: 294.1。

【0159】

40

【化 4 9】



【0160】

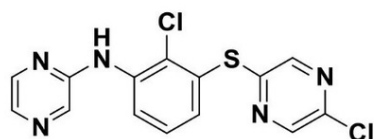
2b (0.44 g) を濃塩酸 (22 mL) に溶かし、50 で2時間反応させた。20

50

に冷ました後、反応物を炭酸水素ナトリウムにより中性にクエンチし、水相を酢酸エチルで3回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより分離することで、2c (193 mg、収率54.2%)を得た。
LCMS m/z [M+H]⁺: 238.0, [M-H]⁻: 236.0。

【0161】

【化50】



2d

10

【0162】

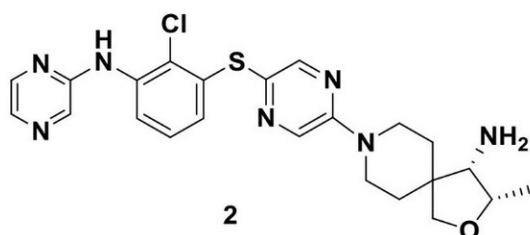
2c (160 mg、0.675 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶かし、次いで2,5-ジクロロピラジン (201 mg、1.35 mmol) と炭酸カリウム (279 mg、2.025 mmol) を加え、温度を80℃に上昇させ、2時間反応させた。反応物を20℃に冷まし、吸引により濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィーにより2d (62 mg、収率26.3%)を得た。

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.06 (s, 1H), 8.67 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.08 - 8.11 (m, 2H), 8.01 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.40 - 7.43 (m, 2H)。LCMS m/z [M+H]⁺: 350.0, [M-H]⁻: 348.0。

20

【0163】

【化51】



2

30

【0164】

2d (462 mg、1.83 mmol)、1j (622 mg、3.66 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (944 mg、7.32 mmol)、およびN-メチルピロリドン (10 mL) を反応フラスコに加え、120℃で一晩反応させた。オイルポンプで濃縮後、粗製生成物を直接調製し、濃縮することで標的生成物2 (150 mg、収率23%)を得た。

40

¹H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.97 (s, 1H), 8.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.09 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.76 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.59 (dd, J₁ = 4.0 Hz, J₂ = 2.0 Hz, 1H), 4.04 - 4.10 (m, 1H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 2.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 1.41 - 1.79 (m, 6H), 1.08 (d, J = 2.0 Hz, 3H)。MS m/z [M+H]⁺: 484.2。

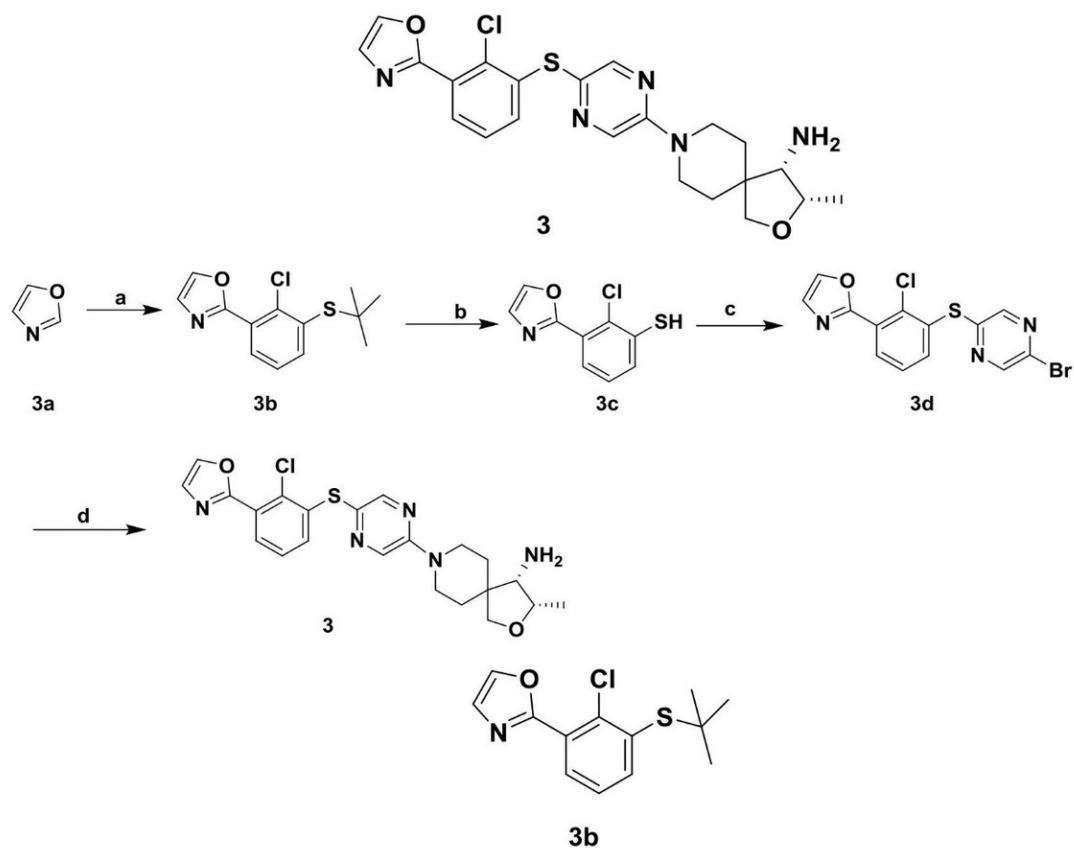
50

【 0 1 6 5 】

実施例 3

【 0 1 6 6 】

【 化 5 2 】



10

20

【 0 1 6 7 】

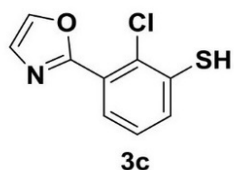
3 a (5 3 0 m g 、 7 . 6 8 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m L) に加え、続いて 1 m (5 g 、 1 5 . 3 6 m m o l) 、リチウム t e r t - ブトキシド (1 . 2 3 g 、 1 5 . 3 6 m m o l) 、およびヨウ化第 1 銅 (1 4 6 m g 、 0 . 7 6 8 m m o l) を加え、予め加熱した油浴に 1 4 0 で配し、2 0 分間反応させ、室温に冷まして水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで 3 b (9 8 0 m g 、 収率 4 9 %) を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 7 . 9 2 (d d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 8 (d d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 3 2 (m , 2 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

【 0 1 6 8 】

【 化 5 3 】



40

【 0 1 6 9 】

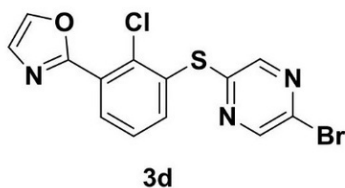
3 b (1 . 6 g 、 5 . 9 9 m m o l) をトルエン (3 2 m L) に溶かし、無水三塩化アルミニウム (3 . 2 g 、 2 3 . 9 7 m m o l) を加え、反応物を窒素保護下、室温で 1 時間攪拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出と分割を行い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固させることで、粗製の 3 c (2 . 1 g 、 収率 1 0

50

0 %) を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

【 0 1 7 0 】

【 化 5 4 】



【 0 1 7 1 】

10

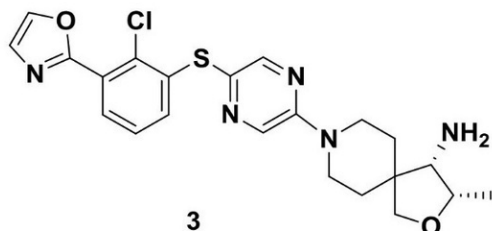
2, 5 - ジブロモピラジン (2 . 7 7 g、1 1 . 9 4 m m o l) をイソプロパノール (3 0 m L) に加え、窒素で保護し、温度を 8 8 °C に上昇させて攪拌し、(3 c / イソプロパノール / N , N - ジイソプロピルエチルアミン) (1 . 2 6 g、5 . 9 7 m m o l / 1 5 m L / 1 . 5 g、1 1 . 9 4 m m o l) を液滴でゆっくり加え、1 時間持続させた。温度を下げて反応物を濾過し、酢酸エチルですすぎ、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムにより精製することで 3 d (3 8 0 m g、収率 1 7 . 3 %) を得た。

¹ H NMR (C D C l ₃ , 4 0 0 M H z) : 8 . 4 5 (s , 1 H) , 8 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 6 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 3 4 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) 。

20

【 0 1 7 2 】

【 化 5 5 】



30

【 0 1 7 3 】

3 d (7 2 7 m g、1 . 9 3 7 5 m m o l)、1 j (1 . 1 g、3 . 9 4 7 m m o l)、およびリン酸カリウム (1 . 4 g、6 . 6 m m o l) をイソプロパノール (5 0 m L) に加え、窒素で置換し、9 5 °C で 1 6 時間攪拌した。減圧下で濃縮し、ジクロロメタンと水を加えて分割し、ジクロロメタンで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、カラムにより精製することで、標的生成物 3 (3 0 0 m g、収率 4 8 %) を得た。

¹ H NMR (D M S O , 4 0 0 M H z) : 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 4 6 (s , 1 H) , 7 . 3 6 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 6 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 3 2 (m , 3 H) , 2 . 9 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 1 . 7 4 - 1 . 4 3 (m , 6 H) , 1 . 0 7 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 L C M S m / z [M + H ⁺] : 4 5 8 . 3 。

40

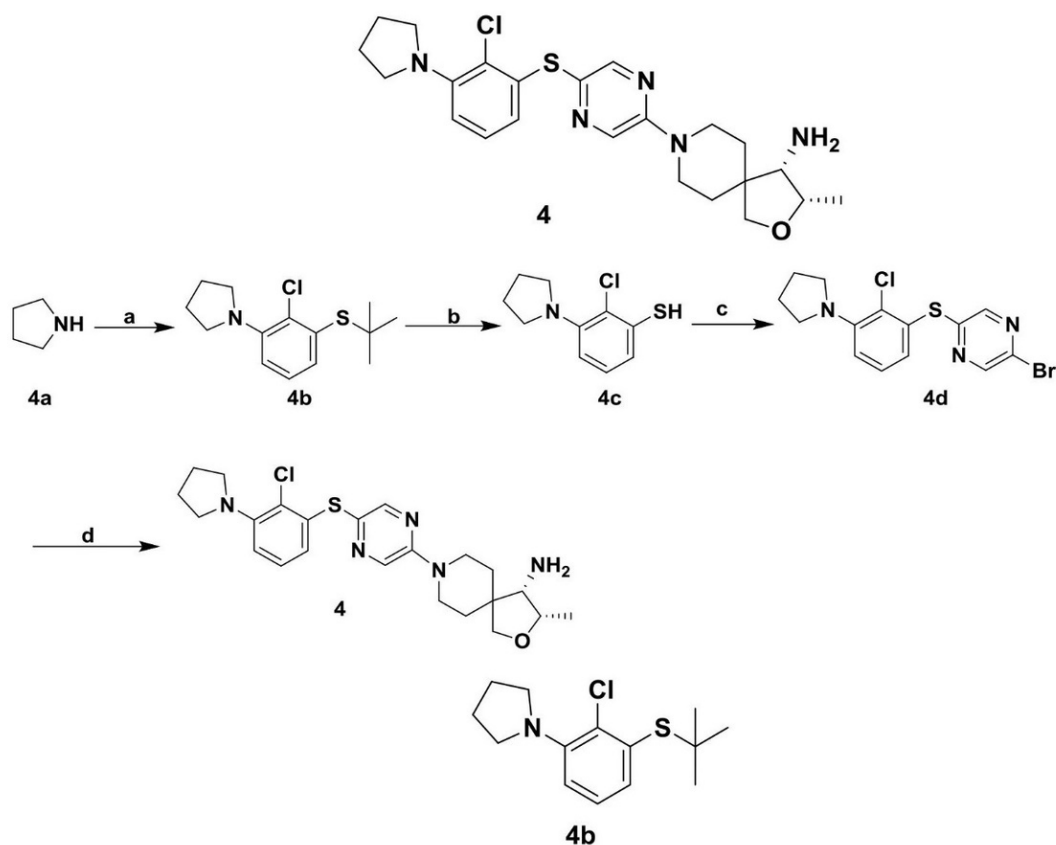
【 0 1 7 4 】

実施例 4

【 0 1 7 5 】

50

【化 5 6】



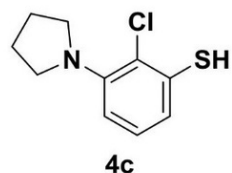
10

20

4 a (2 2 m g 、 0 . 3 1 m m o l) をキシレン (2 m L) に加え、続いて 1 m (1 0 0 m g 、 0 . 3 1 m m o l) 、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジイソプロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル (1 0 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l) 、 カリウム t e r t - ブトキシド (1 0 3 m g 、 0 . 9 3 m m o l) 、 および塩素 (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - d i I - プロポキシ - 1 , 1 ' - ビフェニル [2 - (2 - アミノエチル 30 フェニル)] パラジウム (I I) - メチル t e r t - ブチルエーテル (1 0 m g 、 0 . 0 3 1 m m o l) を加え、温度を 1 2 0 に上昇させ、1 8 時間反応させ、濃縮し、カラムに通すことで、4 b (4 1 m g 、 収率 5 0 %) を得た。

【 0 1 7 6 】

【化 5 7】



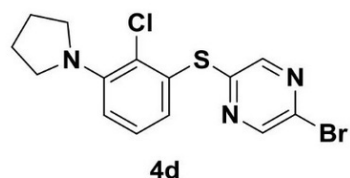
40

【 0 1 7 7 】

3 c の合成方法を使用して 4 c を得た。

【 0 1 7 8 】

【化 5 8】



【 0 1 7 9】

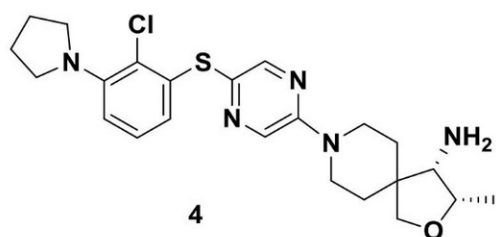
3 d の合成方法を使用して 4 d を得た。

10

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 3.39 (m, 4H), 1.96 (m, 4H)。

【 0 1 8 0】

【化 5 9】



20

【 0 1 8 1】

3 の合成方法を使用して標的生成物 4 を得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 8.40 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.02 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.26 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.68 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.49 - 3.26 (m, 7H), 2.92 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 2.10 (br s, 2H), 1.84 (m, 4H), 1.74 - 1.43 (m, 4H), 1.06 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3H)。LCMS m/z [M + H⁺]: 460.3。

30

【 0 1 8 2】

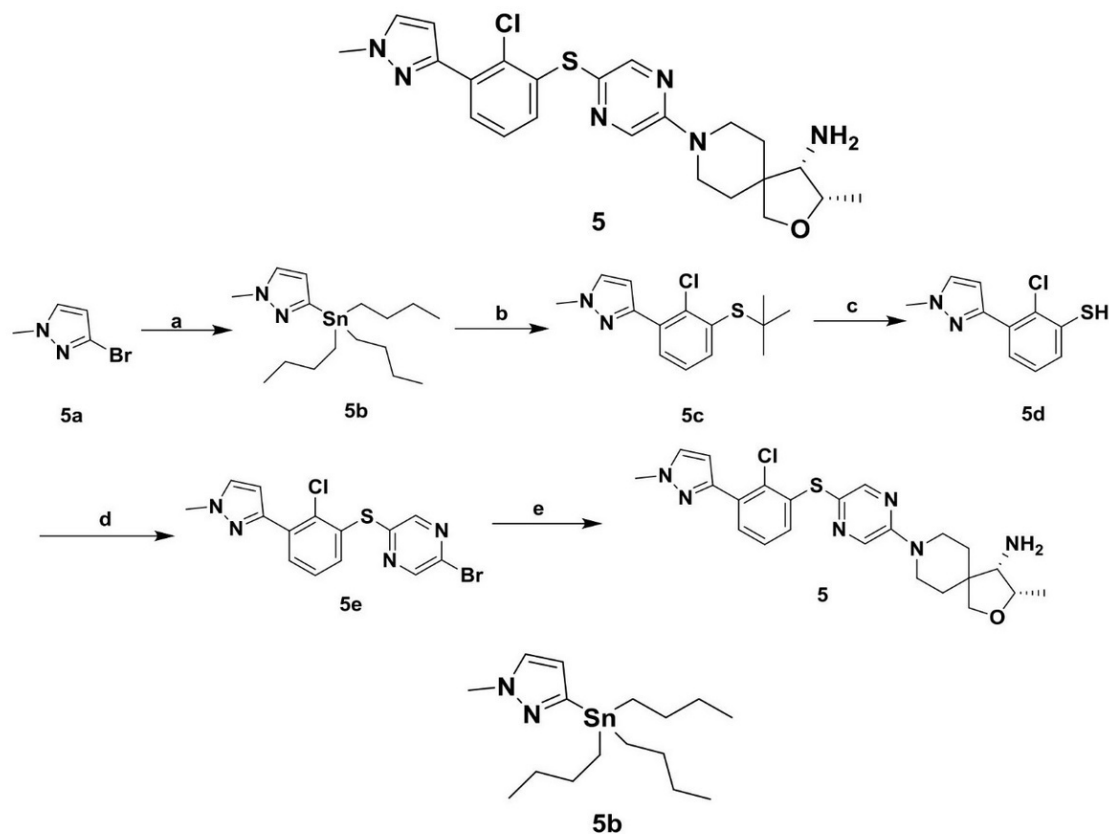
実施例 5

【 0 1 8 3】

40

50

【化 6 0】

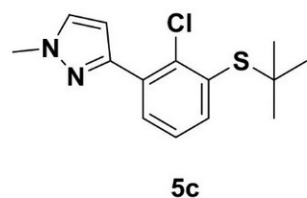


【0184】

5a (1 g、6.25 mmol) をトルエン (16 mL) に加え、続いてヘキサ - n - ブチルジチン (3.61 g、6.25 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (358 mg、0.312 mmol) を加え、温度を 115 に上昇させ、4.5 時間反応させ、カラムに通して濃縮することで、5b (489 mg、収率 21%) を得た。

【0185】

【化 6 1】

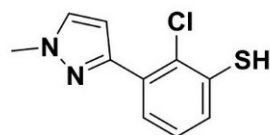


【0186】

5b (389 mg、1.046 mmol) をキシレン (16 mL) に加え、続いて 1m (340 mg、1.046 mmol) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (60 mg、0.0522 mmol) を加え、温度を 155 に上昇させ、2 時間反応させ、濃縮し、カラムに通すことで、5c (216 mg、収率 74%) を得た。

【0187】

【化 6 2】



5d

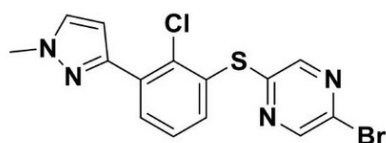
【 0 1 8 8 】

5c (100 mg、0.3571 mmol) をトルエン (3.4 mL) に溶かし、無水三塩化アルミニウム (218 mg、1.428 mmol) を加え、窒素保護下、室温で1時間攪拌し、氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出して分割し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させることで、粗製の5dを得た。

10

【 0 1 8 9 】

【化 6 3】



5e

20

【 0 1 9 0 】

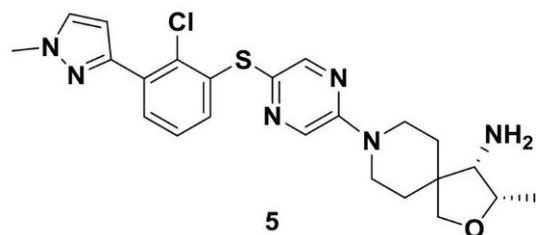
2,5-ジブロモピラジン (195 mg、0.7142 mmol) をイソプロパノール (3 mL) に溶かし、温度を窒素保護下で88℃に上昇させ、5d (0.3571 mmol) / イソプロパノール (1.6 mL) / N,N-ジイソプロピルエチルアミン (106 mg、0.7142 mmol) の混合物を0.5時間かけて液滴でゆっくり加え、88℃で16時間攪拌した。これを冷却し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムにより精製することで、5e (58 mg、収率43%) を得た。

30

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.45 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H)。

【 0 1 9 1 】

【化 6 4】



5

40

【 0 1 9 2 】

5e (500 mg、1.316 mmol)、1j (1.1 g、3.947 mmol)、およびリン酸カリウム (1.4 g、6.6 mmol) をイソプロパノール (50 mL) に加え、窒素で置換し、温度を95℃に上昇させ、16時間攪拌した。これを濃縮し、水を加

50

え、ジクロロメタンで2回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、酢酸エチルから結晶化することで、標的生成物5(300mg、収率48%)を得た。

^1H NMR(DMSO, 400MHz): 8.45(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.27(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.23(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.80(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 6.66(d, $J=4.0$ 10 Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.90(m, 5H), 3.67(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.46(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 3.39(m, 2H), 2.90(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 1.77-1.41(m, 6H), 1.07(d, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。LCMS m/z [M+H⁺]: 471.3。

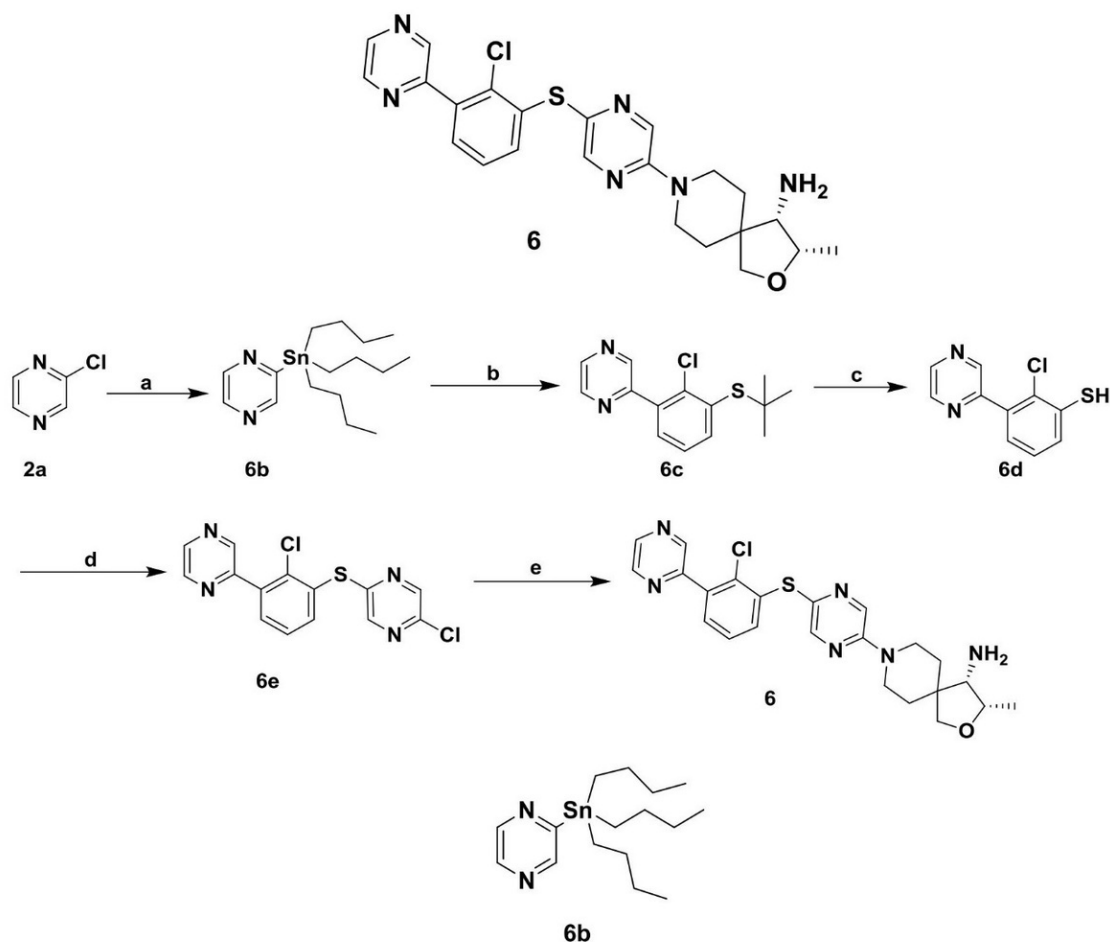
10

【0193】

実施例6

【0194】

【化65】



20

30

40

【0195】

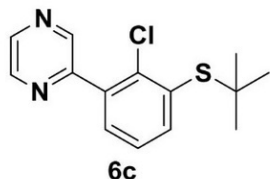
ジイソプロピルアミン(4.65g、46mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶かし、*n*-ブチルリチウム(18.4mL、46mmol)を氷水槽の下に加え、氷水槽の中で15分間反応させ、*N*-ブチルスズ水素(13.35g、46mmol)を液滴で加え、20分間反応させ続けた、-78℃に冷却し、2a(100mLのTHF中で5g、44mmol)を液滴でゆっくり加え、-78℃で4時間反応させ、温度を-40℃に上昇させ、フッ化カリウムの水溶液を液滴により加えることで反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムに通すことで、6b(7.4g、収率46%)を得た。

50

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.71 - 8.73 (m, 1H), 8.57 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.36 - 8.40 (m, 1H), 1.54 - 1.62 (m, 6H), 1.30 - 1.39 (m, 6H), 1.16 - 1.20 (m, 6H), 0.90 (t, $J = 8.0$ Hz, 9H)。

【0196】

【化66】



10

【0197】

6b (6.8 g、18.4 mmol) と 1m (5 g、15.3 mmol) をキシレン (50 mL) に溶かし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.78 g、1.3 mmol) を加え、窒素で置換し、温度を 150 に上昇させ、6 時間反応させ、冷却後、溶剤をスピン乾燥にかけ、カラムに通すことで、6c (4.2 g、収率 99%) を得た。

【0198】

20

【化67】



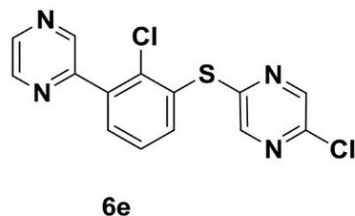
【0199】

6c (500 mg、1.8 mmol) をトルエン (5 mL) に溶かし、次いで三塩化アルミニウム (957 mg、7.2 mmol) を氷水槽の中複数ロットで加え、室温で 1 時間反応させた。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させることで 6d を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

30

【0200】

【化68】



40

【0201】

6d (280 mg、1.26 mmol)、ジクロロピラジン (376 mg、2.5 mmol)、およびジイソプロピルアミン (323 mg、2.5 mmol) をイソプロパノール (5 mL) に加え、窒素で 3 回置換し、温度を 80 に上昇させ、16 時間反応させた。冷却後、溶剤をスピン乾燥にかけ、カラムに通すことで 6e (400 mg、収率 95%) を得た。

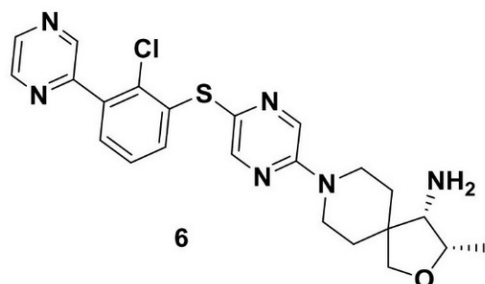
^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.95 (s, 1H), 8.71 - 8

50

. 7 2 (m , 1 H) , 8 . 6 1 (d , J = 4 . 0 H z 1 H) , 8 . 4 0 (s , 1 H) ,
8 . 1 8 (s , 1 H) , 7 . 7 8 - 7 . 8 0 (m , 1 H) , 7 . 6 8 - 7 . 7 0 (m , 1
H) , 7 . 4 7 - 7 . 5 1 (m , 1 H) 。

【 0 2 0 2 】

【 化 6 9 】



10

【 0 2 0 3 】

6 e (4 1 0 m g 、 1 . 2 2 m m o l) を N - メチルピロリドン (1 0 m L) に溶かし、
次いで 1 j (4 1 7 m g 、 2 . 5 m m o l) とジイソプロピルアミン (3 1 7 m g 、 2 .
5 m m o l) を加えた。窒素で 3 回置換し、温度を 1 0 0 に上昇させ、1 6 時間反応さ
せた。溶剤のスピン乾燥と凍結乾燥により、標的生成物 6 を直接調製した (1 2 0 m g 、
収率 2 1 %) 。 ^1H NMR (DMSO , 4 0 0 M H z) : 8 . 9 2 (s , 1 H)
, 8 . 7 9 - 8 . 8 0 (m , 1 H) , 8 . 7 1 - 8 . 7 2 (d , J = 4 . 0 H z 1 H)
, 8 . 4 6 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 7 . 3 6 - 7 . 4 3 (m , 2 H) , 7
. 0 0 - 7 . 0 2 (m , 1 H) , 4 . 0 6 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 3 . 8 9 - 3 . 9 1
(m , 2 H) , 3 . 6 9 (d , J = 1 2 . 0 H z 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 5 3 (m , 3
H) , 2 . 9 2 (d , J = 4 . 0 H z 1 H) , 1 . 7 5 - 1 . 8 0 (m , 1 H) , 1 .
6 3 - 1 . 6 9 (m , 1 H) , 1 . 4 8 - 1 . 5 7 (m , 2 H) , 1 . 4 1 (s , 2 H)
, 1 . 0 9 (d , J = 8 . 0 H z 3 H) 。

20

MS m / z [M + H] $^+$: 4 6 9 . 4 。

【 0 2 0 4 】

30

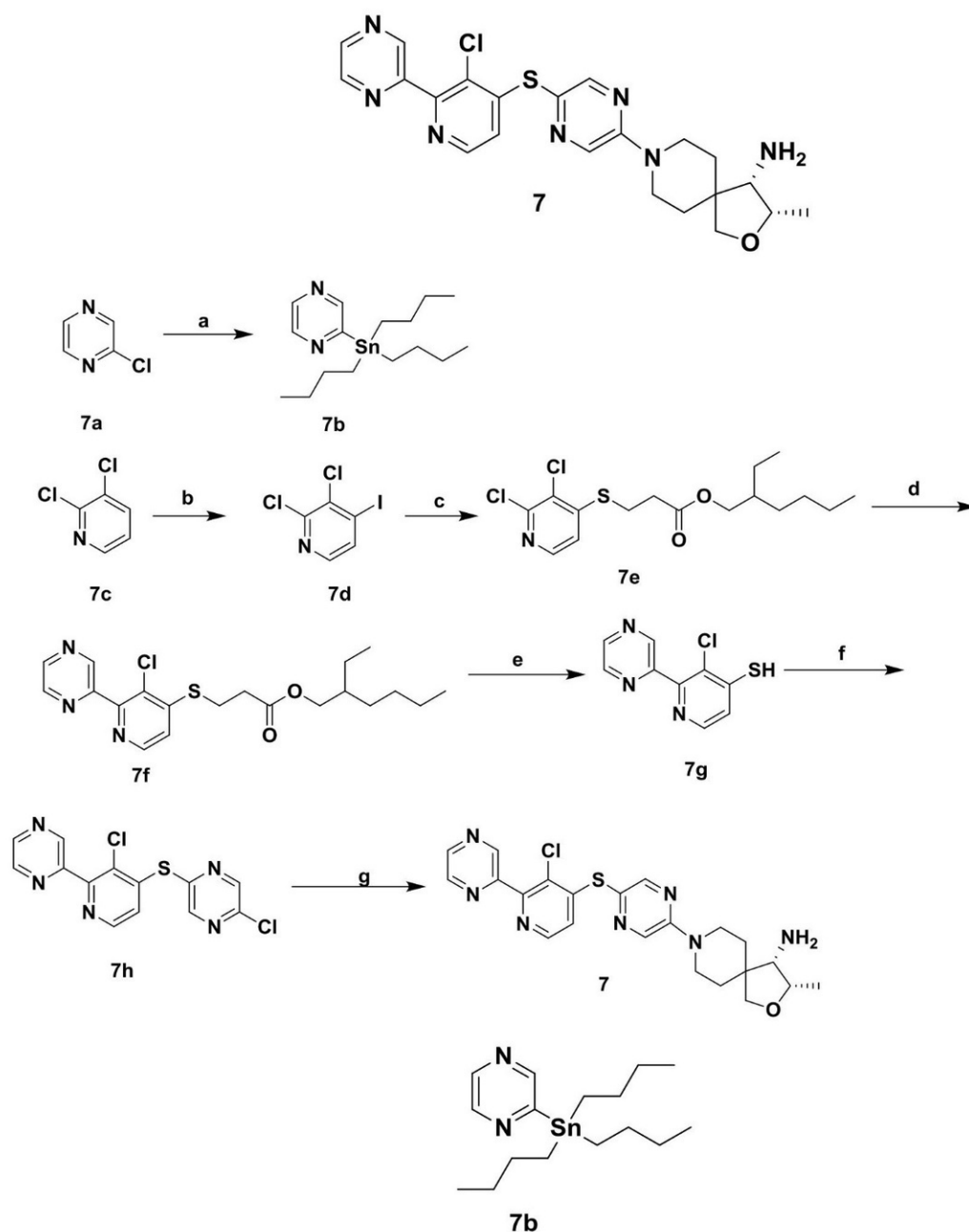
実施例 7

【 0 2 0 5 】

40

50

【化 7 0】



10

20

30

【0206】

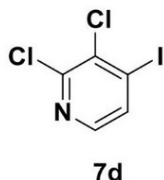
ジイソプロピルアミン (12 g、86 mmol) をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶かし、窒素で3回置換し、温度を氷塩槽の中 - 10 に低下させ、n - ブチルリチウム (36 mL、86 mmol) を加え、システム温度を - 10 で制御し、15分間攪拌し、次いでn - ブチルスズ水素 (26.6 g、86 mmol) を液滴で加え、温度を - 5 で制御し、追加後に - 10 で20分間反応させた。温度を再び - 80 に低下させ、7a (10 g、86 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を液滴で加え、- 80 で4時間攪拌し、飽和フッ化カリウム (10 mL) を加えて反応物をクエンチし、濾過し、分留し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固し、クロマトグラフィーにより精製することで、7b (9 g、収率28%) を得た。

40

【0207】

50

【化 7 1】



【0208】

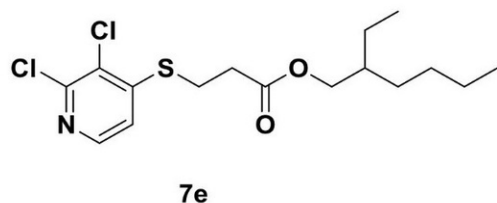
n - ブチルリチウム (27.6 mL、102 mmol) をエーテル (150 mL) に加え、システム温度を - 68 ℃ に低下させ、テトラメチルピペリジン (9.8 g、61.2 mmol) を液滴で加え、30 分間反応させ、7c (10 g、68 mmol) のテトラヒドロフラン溶液を液滴で加え、- 68 ℃ で2 時間反応させた。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで2 回抽出し、組み合わせた有機質相を濃縮することで、粗製の7d (15 g、収率 83 %) を得た。

10

^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 7.90 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.74 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H)。

【0209】

【化 7 2】



20

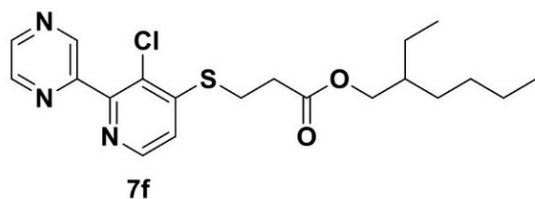
【0210】

7d (10.08 g、36.9 mmol) をジオキサンに溶かし、次いで3 - メルカプトプロピオン酸 - 2 - エチルヘキシルエステル (10.46 g、47.9 mmol) と4, 5 - ビスジフェニルホスフィン - 9, 9 - ジメチルキサンテン (0.533 g、0.92 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (14.31 g、110 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0.422 g、0.46 mmol) を加え、窒素で3 回置換し、システム温度を 108 ℃ に上昇させ、2 時間反応させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、7e (10 g、収率 74 %) を得た。 ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 8.14 (s, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.02 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1 H), 4.04 - 4.05 (m, 2 H), 3.27 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 2.74 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2 H), 1.53 - 1.60 (m, 1 H), 1.24 - 1.41 (m, 8 H), 0.86 - 0.90 (m, 6 H)。

30

【0211】

【化 7 3】



40

【0212】

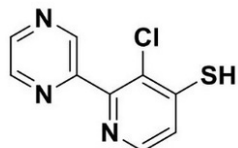
7b (6.50 g、17.5 mmol) と7e (5.30 g、14.5 mmol) をキシ

50

レンに溶かし、次いでヨウ化第 1 銅 (0 . 2 1 g 、 1 . 1 0 m m o l) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3 . 3 0 g 、 1 . 0 9 m m o l) を加え、窒素で 3 回置換し、温度を 1 5 8 に上昇させ、8 時間反応させた。温度を 1 2 0 に低下させ、反応を 1 6 時間継続させた。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで 2 回抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、7 f (1 . 5 g 、収率 2 5 . 4 %) を得た。

【 0 2 1 3 】

【 化 7 4 】



7g

10

【 0 2 1 4 】

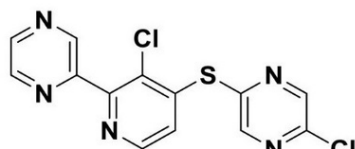
7 f (1 . 5 4 g 、 0 . 1 m m o l) をテトラヒドロフランに溶かし、システム温度を - 6 8 に低下させ、カリウム *tert* - ブトキシド (1 . 2 7 g 、 0 . 2 m m o l) のテトラヒドロフラン溶液を液滴で加え、温度は一晩で自然に室温となった。5 % 炭酸カリウム (2 0 m L) 水溶液を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、5 % の炭酸カリウム (2 0 m L) 水溶液を有機質相に加え、1 0 分間撹拌した。液相を分離し、水相を組み合わせ、2 N 塩酸で pH を 3 に調整し、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和ブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することで、7 g (8 0 0 m g 、収率 9 5 %) を得た。

20

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 9 . 1 1 (s , 1 H) , 8 . 7 4 - 8 . 7 5 (m , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 0 5 (d , $J = 4 . 0 \text{ H z}$, 1 H) 。

【 0 2 1 5 】

【 化 7 5 】



7h

30

【 0 2 1 6 】

7 g (8 0 0 m g 、 3 . 6 m m o l) をアセトニトリル (3 m L) に溶かし、次いで 2 , 5 - ジクロロピラジン (1 . 6 9 g 、 7 . 2 m m o l) と炭酸カリウム (9 9 0 m g 、 7 . 2 m m o l) を加え、窒素で 3 回置換し、システム温度を 8 5 に上昇させ、1 6 時間反応させた。ジクロロメタンを反応系に加え、濾過し、減圧下で濃縮することで、7 h (6 3 0 m g 、収率 4 6 %) を得た。

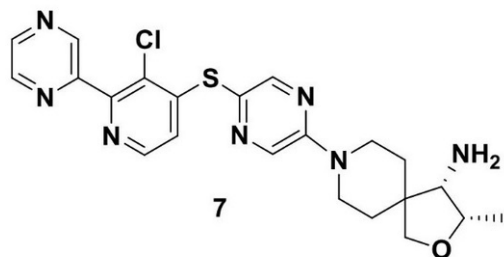
40

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 9 . 0 1 (d , $J = 1 . 6 \text{ H z}$, 1 H) , 8 . 7 4 - 8 . 7 5 (m , 1 H) , 8 . 7 1 (d , $J = 1 . 6 \text{ H z}$, 1 H) , 8 . 6 7 (d , $J = 2 . 4 \text{ H z}$, 1 H) , 8 . 6 2 (d , $J = 1 . 6 \text{ H z}$, 1 H) , 8 . 3 4 (d , $J = 4 . 8 \text{ H z}$, 1 H) , 7 . 3 6 (d , $J = 1 . 6 \text{ H z}$, 1 H) 。

【 0 2 1 7 】

50

【化 7 6】



10

【0218】

7 h (400 mg、1.05 mmol) と 1 j (529 mg、1.88 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に溶かし、次いでリン酸カリウム (1.8 g、8.49 mmol) を加え、窒素で3回置換し、システム温度を 88 に上昇させ、16時間反応させた。これを濾過し、濃縮することで、生成物 7 (81 mg、収率 16.3%) を得た。

^1H NMR ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$, 400 MHz): 9.01 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.40 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.04 - 4.07 (m, 1H), 3.89 (m, 2H), 3.67 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 3.47 - 3.49 (m, 3H), 2.91 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.50 - 1.78 (m, 6H), 1.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H)。LCMS m/z [$M + H^+$]: 470.3。

20

【0219】

実施例 8

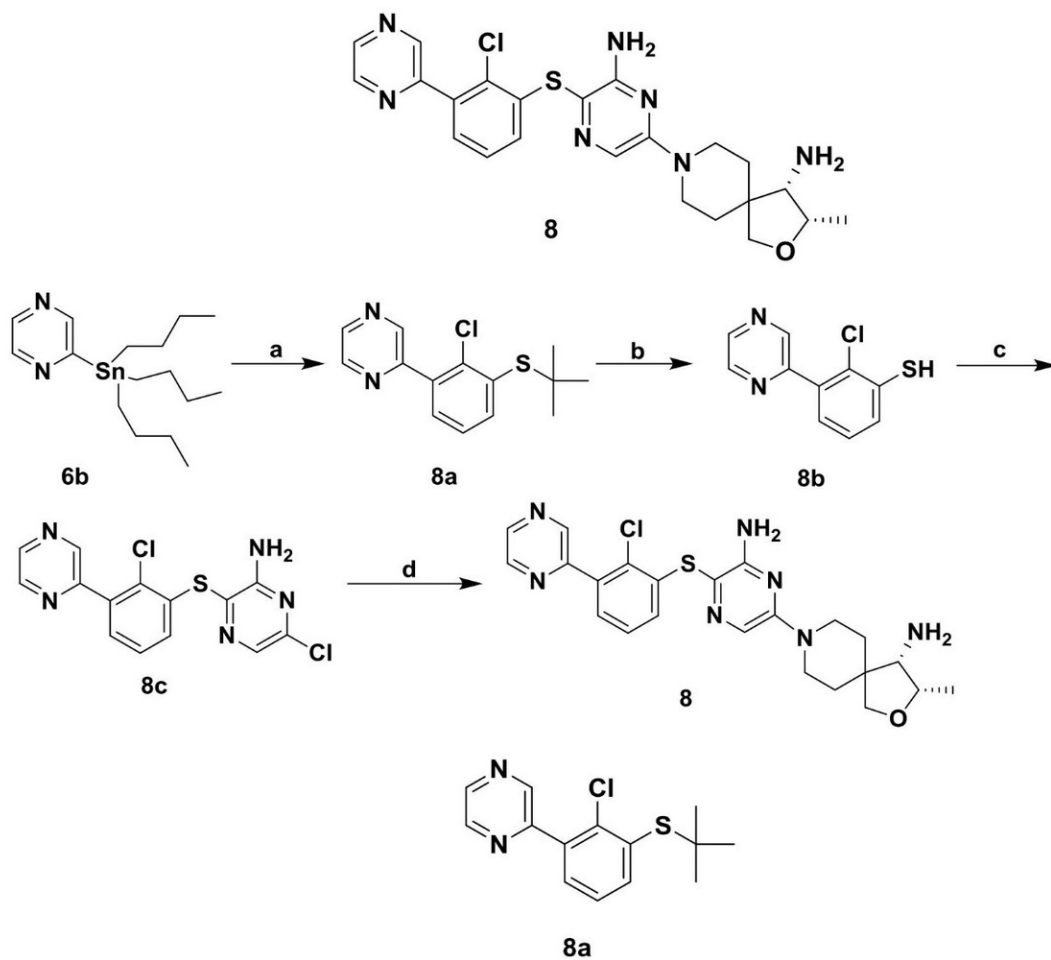
【0220】

30

40

50

【化 7 7】



10

20

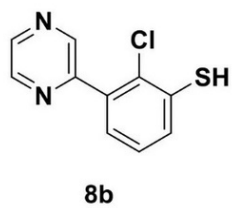
【 0 2 2 1】

6 c の合成方法に従い 8 a を合成した。

30

【 0 2 2 2】

【化 7 8】



8b

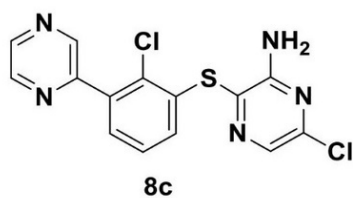
40

【 0 2 2 3】

6 d の合成方法に従い 8 b を合成した。

【 0 2 2 4】

【化 7 9】



8c

50

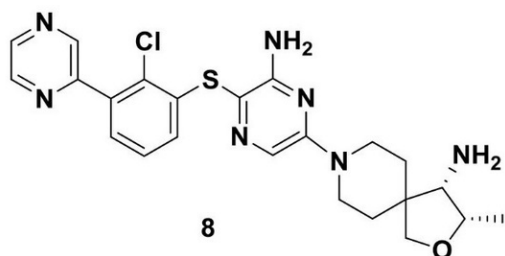
【 0 2 2 5 】

8 b (1 . 6 g 、 7 . 2 m m o l) をジオキサン (6 0 m L) に溶かし、次いで 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピラジン (1 . 2 5 g 、 7 . 2 m m o l) 、リン酸カリウム (1 . 9 g 、 1 0 . 8 m m o l) 、および 1 , 1 0 - o - フェナントロリン (2 1 6 m g 、 1 . 4 4 m m o l) を加え、窒素で 3 回置換し、最後にヨウ化第 1 銅 (2 2 8 m g 、 1 . 4 4 m m o l) を加え、窒素で 3 回置換した。温度を 1 0 0 に上昇させ、反応物を一晩還流した。室温に冷ました後、カラムに通して直接濃縮することで、8 c (6 2 4 m g 、収率 2 5 %) を得た。

【 0 2 2 6 】

【 化 8 0 】

10



【 0 2 2 7 】

20

7 の合成方法に従い 8 を合成した。

^1H NMR (DMSO , 4 0 0 M H z) : 8 . 8 8 (s , 1 H) , 8 . 7 7 (s , 1 H) , 8 . 2 5 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (s , 1 H) , 7 . 3 4 (m , 2 H) , 6 . 7 3 (m , 1 H) , 6 . 1 7 (b r s , 2 H) , 4 . 0 4 (m , 1 H) , 3 . 8 3 (m , 2 H) , 3 . 6 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 9 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 4 - 3 . 2 7 (m , 2 H) , 2 . 9 0 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 1 . 7 4 - 1 . 4 3 (m , 6 H) , 1 . 0 6 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) 。 L C M S m / z [M + H $^{+}$] : 4 8 4 . 1 。

【 0 2 2 8 】

実施例 9

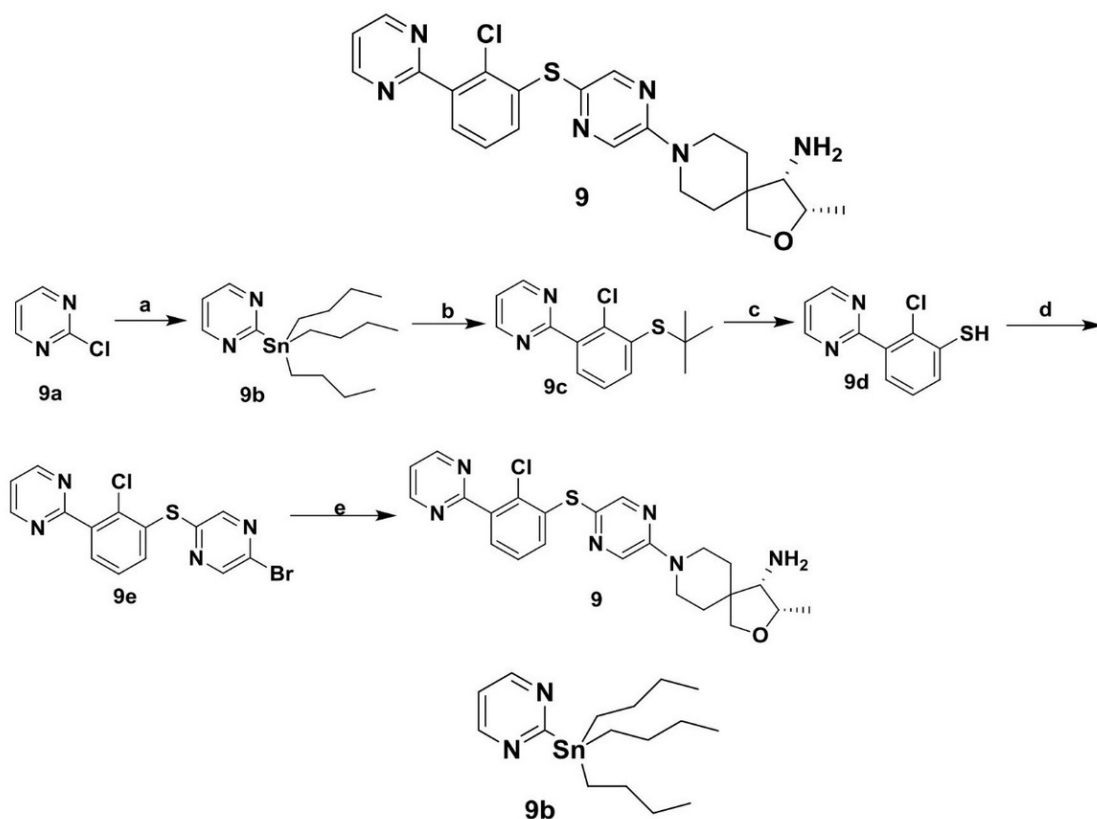
30

【 0 2 2 9 】

40

50

【化 8 1】



10

20

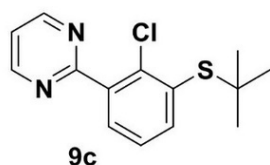
【0230】

温度を 0 に低下させ、リチウムジイソプロピルアミド溶液 (64 mL、0.064 mol、1 mol/L) をテトラヒドロフラン (100 mL) に液滴で加えた。トリブチルスズ水素 (18.6 g、0.064 mol) を -5 の制御温度で、液滴で加えた。添加後、温度を維持しながら 20 分間反応させ、反応物を -78 に冷まし、9a (7.0 g、0.061 mol) を 3 つのバッチに加え、温度を維持しながら 2 時間反応させた。温度を室温に上昇させ、塩化アンモニウムを加えて反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、クロマトグラフィーにより精製することで、9b (0.486 g、収率 2.1%) を得た。

30

【0231】

【化 8 2】



40

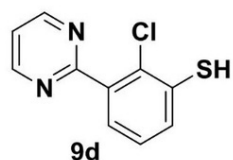
【0232】

9b (70 mg、0.189 mmol) をキシレン (2 mL) に溶かした後、1m (65 mg、0.1986 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (22 mg、0.0189 mmol)、およびヨウ化第 1 銅 (10 mg、0.0189 mmol) を加え、125 で 2 時間反応させた。温度を室温に低下させ、カラムに通して濃縮することで、9c (30 mg、収率 57%) を得た。

【0233】

50

【化 8 3】



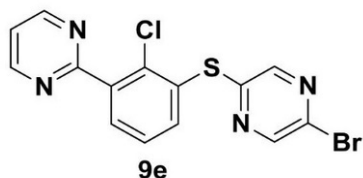
【 0 2 3 4】

6 d の合成方法に従い 9 d を合成した。

【 0 2 3 5】

10

【化 8 4】



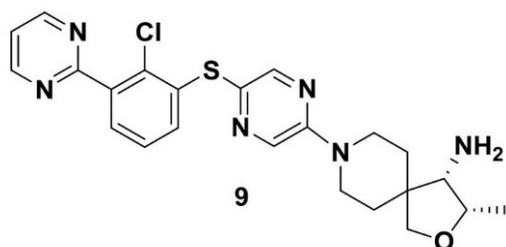
【 0 2 3 6】

8 c の合成方法に従い 9 e を合成した。

20

【 0 2 3 7】

【化 8 5】



30

【 0 2 3 8】

8 の合成方法に従い 9 を合成した。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz) : 8.96 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.43 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.95 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.05 (m, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.48 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 3.34 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 1.77 - 1.41 (m, 6H), 1.07 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3H)。LCMS m/z [$M + H^+$] : 469.2。

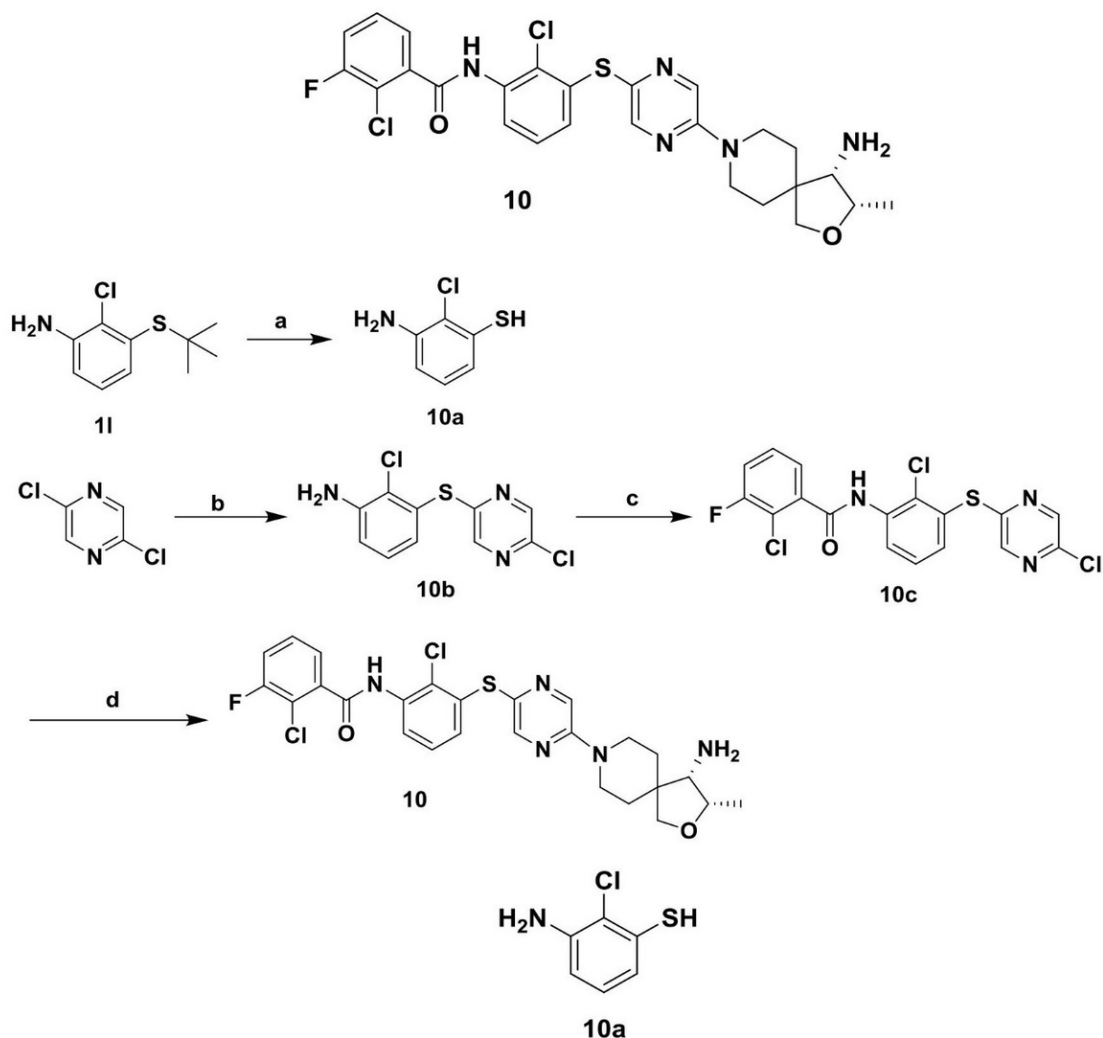
【 0 2 3 9】

40

実施例 10

【 0 2 4 0】

【化 8 6】



10

20

30

【0241】

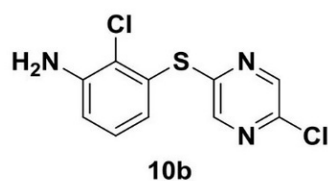
11 (20.0 g、93 mmol) を濃塩酸 (750 mL) に溶かし、温度を 55 に上昇させ、24 時間反応させた。これを減圧下で 150 mL に濃縮し、室温に冷まし、濾過し、乾燥することで 10a (10.0 g、収率 67%) を得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 6.84 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 6.66 (dd, $J_1 = 8.0\text{ Hz}$, $J_2 = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 6.53 (dd, $J_1 = 8.0\text{ Hz}$, $J_2 = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 5.37 (br, 2H), 5.30 (br, 1H)。MS m/z [$M - H$] $^-$: 157.9

【0242】

【化 8 7】

40



【0243】

10a (0.66 g、3.4 mmol) をジメチルスルホキシド (10 mL) に溶かし、次いで 2,5-ジクロロピラジン (0.5 g、3.4 mmol) と炭酸セシウム (2.2

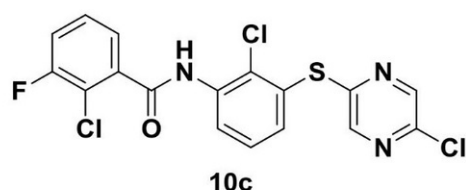
50

g、6.7 mmol)を加え、温度を80 に上昇させ、6時間反応させた。これを室温に冷却し、酢酸エチルで抽出し、水で3回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、10b (0.39 g、収率42%)を得た。

MS m/z [M - H]⁻ : 270.1

【0244】

【化88】



10

【0245】

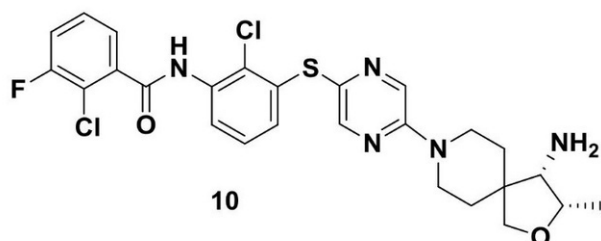
2-クロロ-3-フルオロ安息香酸(64 mg、0.37 mmol)を塩化チオニル(3 mL)に加え、還流させながら1.5時間攪拌し、濃縮することで塩化アシルを得た。次いでジクロロメタン(3 mL)、ピリジン(42 mg、0.53 mmol)、10b(50 mg、0.18 mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(10 mg、0.09 mmol)を加えた。室温で1時間攪拌し、水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、乾燥して濃縮することで粗製生成物10cを得て、これを次の工程に直接使用した。

20

LCMS m/z [M + H]⁺ : 429.0, [M - H]⁻ : 427.0

【0246】

【化89】



30

【0247】

10c(430 mg、1 mmol)と1j(187 mg、1.2 mmol)をN-メチルピロリドン(10 mL)に溶かし、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(645 mg、5 mmol)を加え、温度を120 に上昇させ、一晩攪拌した。オイルポンプで濃縮して、粗製生成物を直接調製した。10cを得た(260 mg、収率46%)。

¹H NMR(DMSO, 400 MHz): 10.41(s, 1H), 8.44(s, 1H), 8.27(s, 1H), 7.48-7.69(m, 4H), 7.28(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79(d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.04-4.10(m, 1H), 3.88-3.90(m, 2H), 3.67(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48(d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.38-3.43(m, 2H), 2.91(d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.52-1.77(m, 6H), 1.08(d, J = 4.0 Hz, 3H)。MS m/z [M + H]⁺ : 562.1。

40

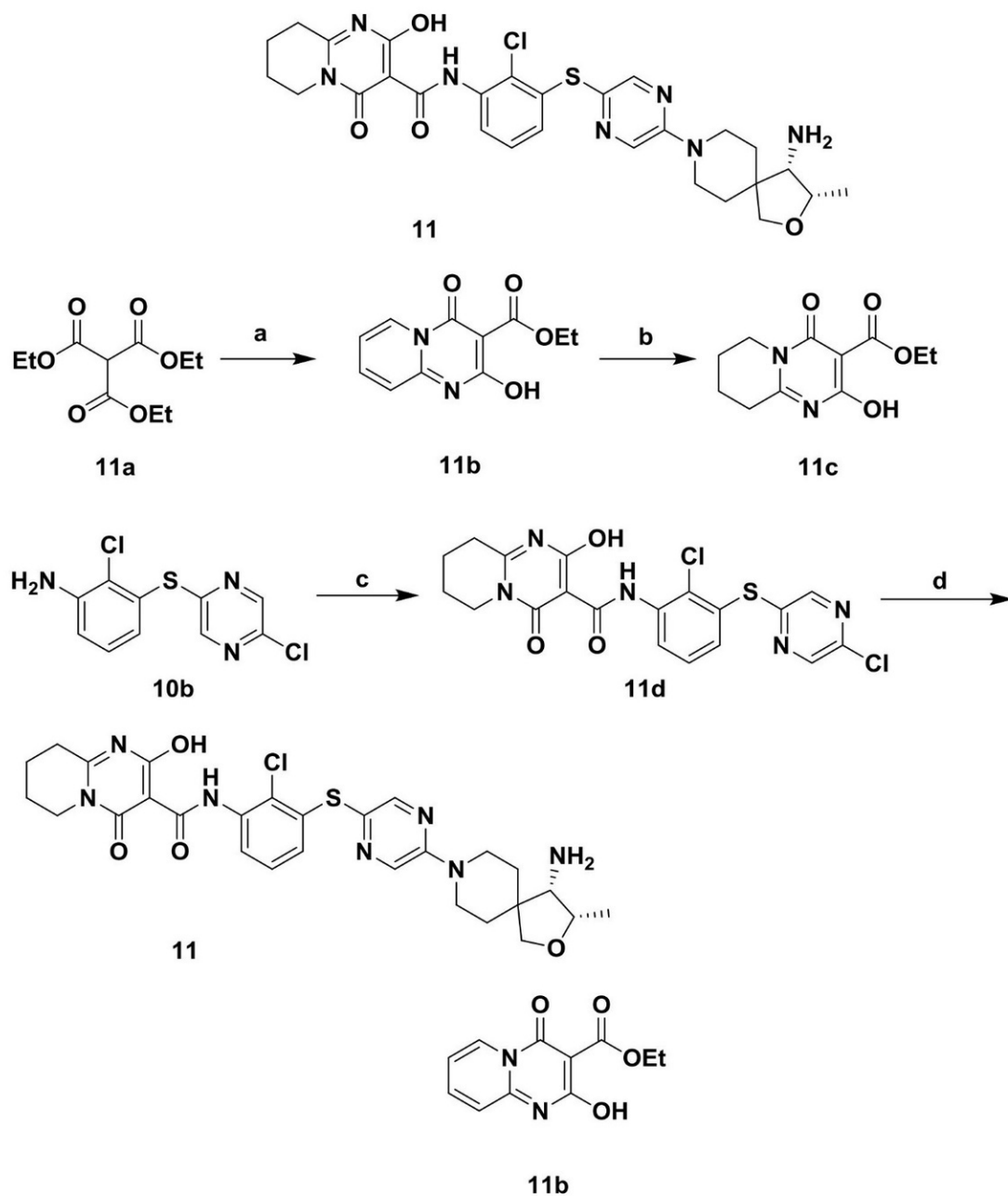
【0248】

実施例11

【0249】

50

【化 9 0】



10

20

30

40

50

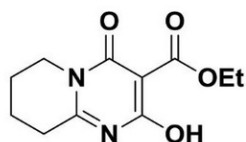
【0250】

2-アミノピリジン(10.0g、0.1mol)と11a(49.0g、0.2mol)をキシレン(100mL)に溶かして130℃に加熱し、16時間反応させた。これを室温に冷まして濾過し、濾過ケーキをメタノールで3回洗浄し、乾燥することで、11b(3.80g、収率15%)を得た。

^1H NMR(DMSO, 400MHz): 12.45(br, 1H), 8.89(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 8.16(t, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.34-7.38(m, 2H), 4.12(q, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 1.21(t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H)。MS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$: 235.5, $[\text{M}-\text{H}]^-$: 233.2

【0251】

【化 9 1】



11c

【0252】

窒素保護下で、11b (2.00 g、8.5 mmol) とパラジウム炭素 (0.2 g) をメタノール (20 mL) に溶かし、水素で置換し、標準の圧力と温度で3時間反応させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、11c (1.77 g、収率87%) を得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 12.29 (br, 1H), 4.06 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.64 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.71 - 1.83 (m, 4H), 1.17 (t, $J = 8.0$ Hz, 3H)。MS m/z $[M + H]^+$: 239.2, $[M - H]^-$: 237.2。

【0253】

【化 9 2】



11d

20

【0254】

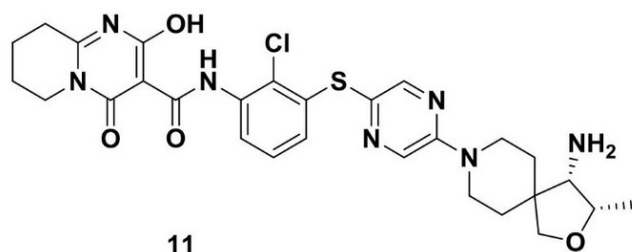
11c (275 mg、1.1 mmol) と10b (271 mg、1.0 mmol) をクロロベンゼン (6 mL) に溶かして130 に加熱し、5時間反応させた。これを室温に冷まして濾過し、乾燥することで11d (260 mg、収率56%) を得た。

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 14.74 (s, 1H), 12.31 (s, 1H), 8.66 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.48 (br, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 - 7.51 (m, 2H), 3.84 (br, 2H), 2.88 (t, $J = 8.0$ Hz, 2H), 1.78 - 1.90 (m, 4H)。MS m/z $[M - H]^-$: 462.3。

30

【0255】

【化 9 3】



11

40

【0256】

11d (200 mg、0.43 mmol)、1j (190 mg、0.79 mmol)、およびリン酸カリウム (0.34 mg、1.6 mmol) を、N-メチルピロリドン (8 mL) に加え、温度を120 に上昇させ、16時間攪拌した。反応溶液を室温に冷まし、逆相分取カラムで精製することで、11 (43 mg、収率17%) を得た。

50

^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 12.8 (br, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.30 (br, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 6.58 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 5.50 (br, 3H), 3.50 - 4.10 (m, 9H), 2.99 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.52 - 1.85 (m, 8H), 1.09 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3H)。MS m/z [$M + H$] $^+$: 598.6。

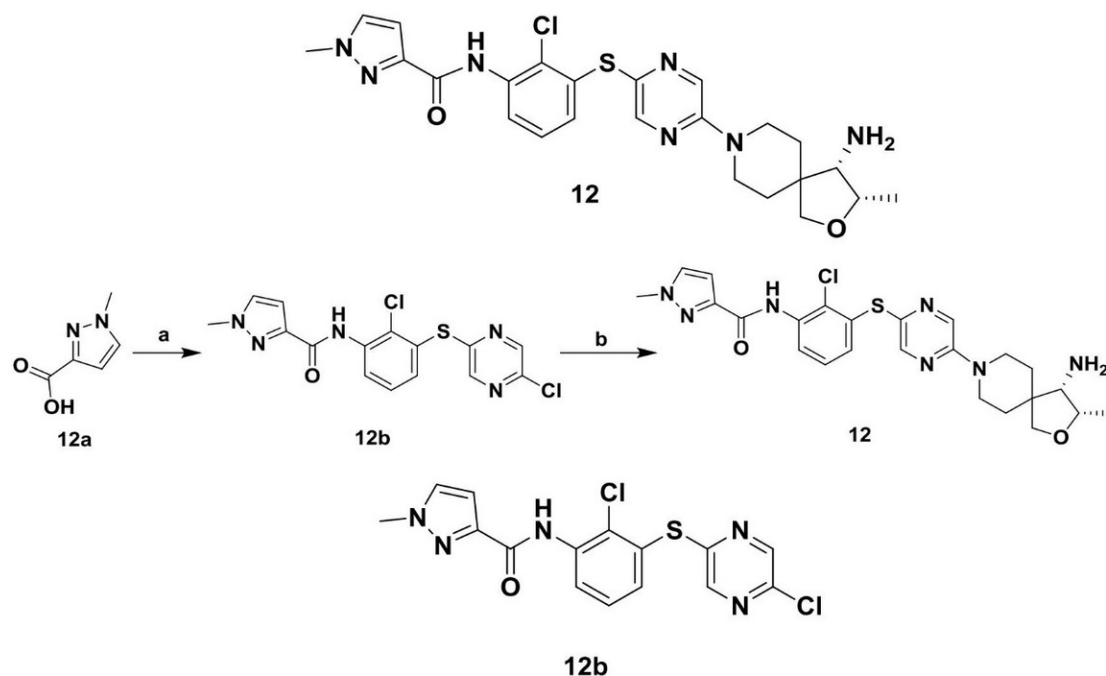
【0257】

実施例 12

【0258】

【化94】

10



20

30

【0259】

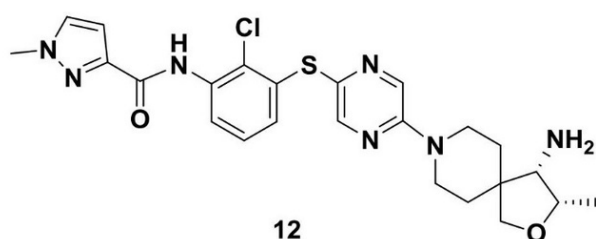
12a (279 mg、2.2 mmol) を塩化チオニル (5 mL) に加え、還流下で 1.5 時間攪拌し、濃縮することで塩化アシルを得た。ジクロロメタン (5 mL)、ピリジン (262 mg、3.32 mmol)、10b (300 mg、1.1 mmol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (68 mg、0.55 mmol) を塩化アシルに加え、室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させて濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより白色固形物 12b (250 mg、収率 59%) を得た。

LCMS m/z [$M + H$] $^+$: 379.9

【0260】

【化95】

40



【0261】

50

12b (250 mg、0.66 mol) を N - メチルピロリドン (5 mL) に加え、次いで 1j (224 mg、1.2 mol) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (340 mg、2.64 mol) を加え、120 で一晩撹拌した。これを減圧下で濃縮し、粗製生成物を直接調製することで、オフホワイト固形物 12 (140 mg、収率 41%) を得た。

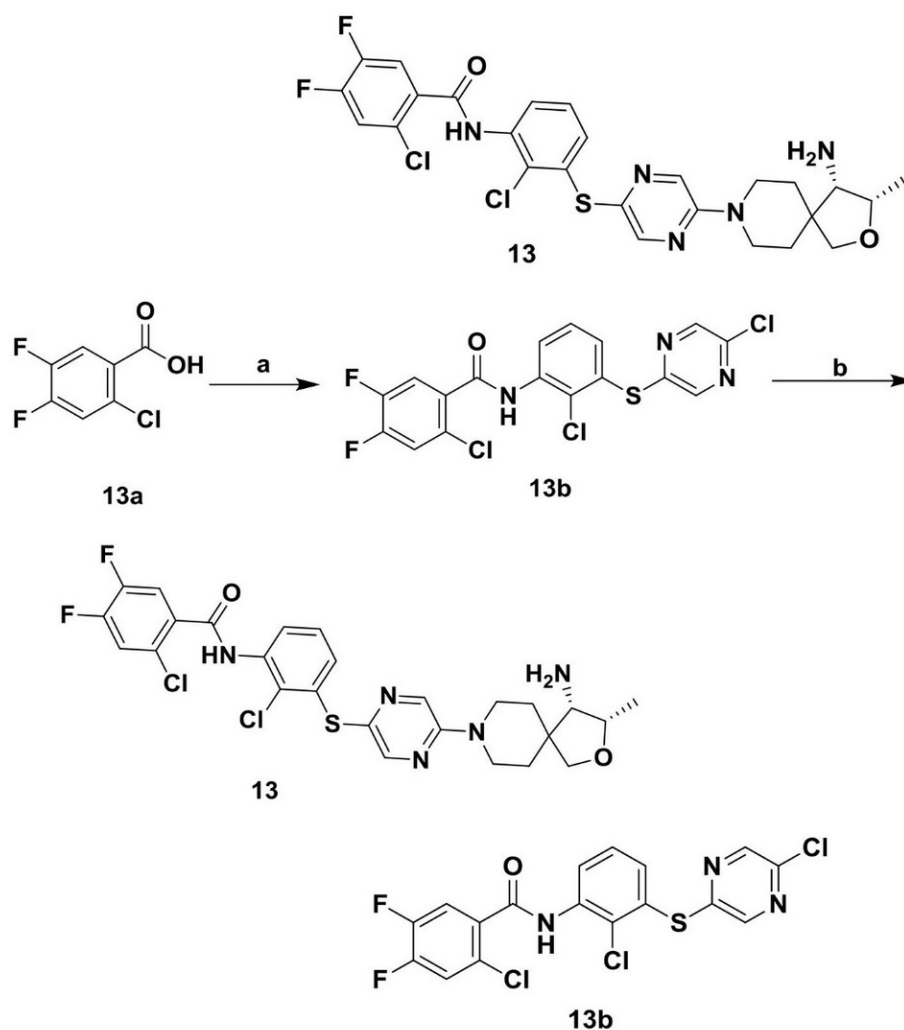
^1H NMR (DMSO, 400 MHz): 9.59 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 - 7.93 (m, 2H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.06 - 4.08 (m, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.85 - 3.93 (m, 2H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.38 - 3.46 (m, 2H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.24 - 1.76 (m, 6H), 1.08 (d, J = 4.0 Hz, 3H)。MS m/z [M + H]⁺: 514.2。

【0262】

実施例 13

【0263】

【化96】



【0264】

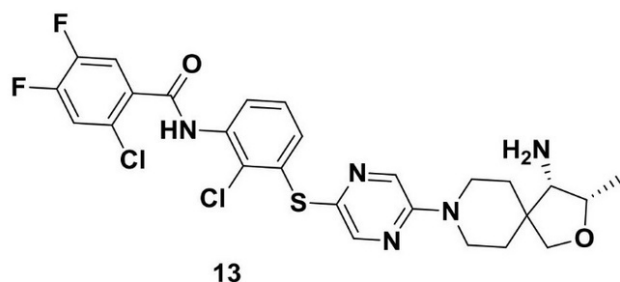
2 - クロロ - 4 , 5 - ジフルオロ安息香酸 (425 mg、2.2 mol) を塩化チオニル (5 mL) に加え、還流下で 1.5 時間撹拌し、減圧下で濃縮することで塩化アシルを得た。ジクロロメタン (5 mL)、ピリジン (262 mg、3.32 mol)、4 - ジメチ

ルアミノピリジン (6 8 m g 、 0 . 5 5 m o l) 、 および 1 0 b (3 0 0 m g 、 1 . 1 m o l) を塩化アシルに加え、室温で 1 時間撹拌した。これを水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィーにより白色固形物 1 3 b (2 7 0 m g 、 収率 5 4 . 9 %) を得た。

L C M S m / z [M + H] ⁺ : 4 4 6 . 0 , [M - H] ⁻ : 4 4 4 . 0

【 0 2 6 5 】

【 化 9 7 】



10

【 0 2 6 6 】

1 3 b (2 7 0 m g 、 0 . 6 1 m o l) を N - メチルピロリドン (5 m L) に溶かし、次いで 1 j (2 0 6 m g 、 1 . 2 1 m o l) と N , N - ジイソプロピルエチルアミン (3 1 5 m g 、 2 . 4 4 m o l) を加え、温度を 1 2 0 に上昇させ、一晩撹拌し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を直接調製することで、オフホワイト固形物 1 3 (1 0 0 m g 、 収率 2 1 %) を得た。

20

¹ H N M R (D M S O , 4 0 0 M H z) : 1 0 . 3 6 (s , 1 H) , 8 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 8 2 - 7 . 8 9 (m , 2 H) , 7 . 5 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 6 - 4 . 0 9 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 9 2 (m , 2 H) , 3 . 6 7 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 4 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 9 - 3 . 4 5 (m , 2 H) , 2 . 9 1 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 1 . 4 6 - 1 . 7 7 (m , 6 H) , 1 . 0 8 (d , J = 2 . 0 H z , 3 H) 。

M S m / z [M + H] ⁺ : 5 8 0 . 1 。

30

【 0 2 6 7 】

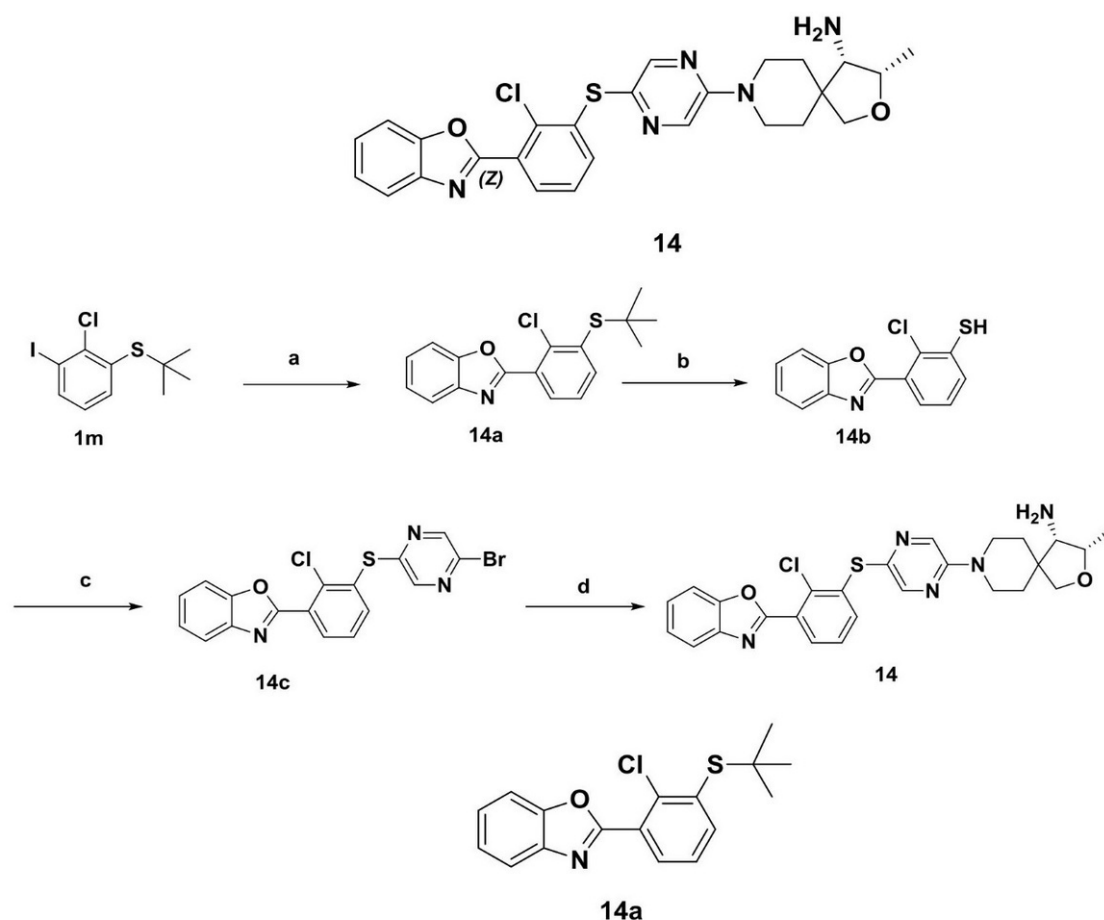
実施例 1 4

【 0 2 6 8 】

40

50

【化 9 8】



10

20

【0269】

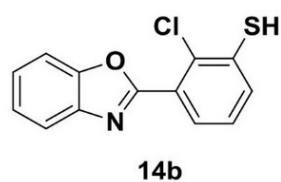
化合物ベンズオキサゾール（575 mg、4.82 mmol）、リチウムtert-ブトキシド（772 mg、9.64 mmol）、およびヨウ化第1銅（91.8 mg、0.482 mmol）を、100 mL三首フラスコに加え、1m（2 g、7.225 mmol）を加えてN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）に溶かし、窒素保護下で150℃に加熱し、1.5時間撹拌した。反応溶液を室温に冷まし、水50 mLを加えた。これを酢酸エチルで抽出し、有機質相を水で3回洗浄した。その後乾燥させて濃縮し、カラムに通すことで、14a（300 mg、収率20%）を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 8.03 - 8.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.83 - 7.86 (m, 2H), 7.61 - 7.64 (m, 1H), 7.37 - 7.41 (m, 3H), 1.39 (s, 9H)。

【0270】

【化 9 9】



40

【0271】

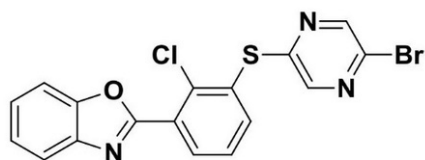
14a（100 mg、0.315 mmol）と無水三塩化アルミニウム（167.8 mg、1.26 mmol）を、50 mLの三首フラスコに加え、トルエン（3 mL）を加え、室温で15時間撹拌した。水20 mLを加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機質相を乾燥

50

させ、スピン乾燥にかけることで、14bを得た。これを次の工程に直接使用した。

【0272】

【化100】



14c

10

【0273】

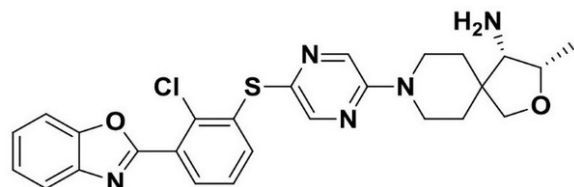
2,5-ジブロモピラジン(3g、13.2mmol)を50mLの三首フラスコに加え、イソプロパノール(15mL)を加え、温度を60℃に上昇させた。14b(580mg、2.20mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(568.6mg、4.40mmol)を液滴で加え、反応物を一晩撹拌した。水と酢酸エチルで抽出した後、有機質相を乾燥し、濃縮し、カラムに通すことで14c(230mg、収率25%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.46 (s, 1H), 8.18 - 8.22 (m, 2H), 7.82 - 7.86 (m, 2H), 7.61 - 7.63 (m, 1H), 7.46 - 7.50 (t, 1H), 7.39 - 7.42 (m, 2H)。

20

【0274】

【化101】



14

30

【0275】

14d(230mg、0.55mmol)、イソプロパノール(10mL)、1j(173mg、0.71mmol)、およびリン酸カリウム(700mg、3.3mmol)を50mLの三首フラスコに加え、反応物を95℃に加熱し、18時間撹拌した。反応溶液を室温に冷まし、水30mLを加え、ジクロロメタンで抽出し、有機質相を濃縮した。粗製生成物をカラムに通すことで、14(30mg、収率11%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400MHz): 8.29 - 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.87 - 7.88 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.80 - 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.70 - 7.72 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 - 7.50 (m, 2H), 7.35 - 7.38 (t, 1H), 7.10 - 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.22 - 4.25 (m, 1H), 4.22 - 4.25 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 2H), 3.87 - 3.89 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.71 - 3.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.36 - 3.44 (m, 2H), 3.01 - 3.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.69 - 1.85 (m, 5H), 1.21 - 1.23 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。MS m/z [M - H⁺]: 508.04。

40

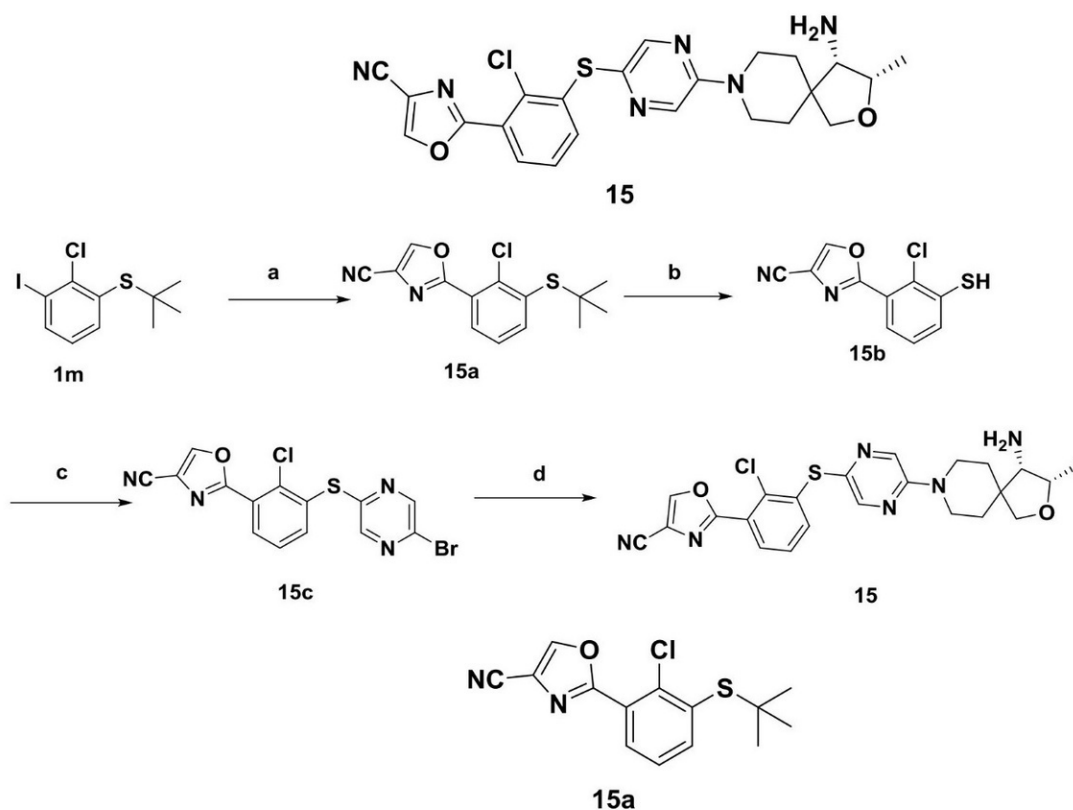
【0276】

実施例15

50

【 0 2 7 7 】

【 化 1 0 2 】



10

20

【 0 2 7 8 】

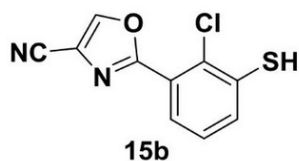
化合物 4 - オキサゾールカルボニトリル (1 . 0 g 、 1 0 . 6 3 m m o l) 、 酢酸パラジウム (2 . 8 6 g 、 1 2 . 8 m m o l) 、 2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2 ' , 6 ' - ジメトキシ - ビフェニル (2 1 8 m g 、 0 . 5 3 m m o l) 、 1 , 8 - ジアザピシクロウンデカ - 7 - エン (3 . 2 4 g 、 2 1 . 2 6 m m o l) を、 1 0 0 m L の三首フラスコに加え、 1 m (3 . 5 0 g 、 1 2 . 8 m m o l) を加えた。これを N , N - ジメチルホルムアミドに溶かし、窒素保護下で 1 3 0 に加熱し、 4 8 時間撹拌した。反応溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加えた。これをジクロロメタンで抽出し、有機質相を水で 3 回洗浄し、濃縮し、カラムに通すことで、 1 5 a (6 3 0 m g 、 収率 2 0 %) を得た。

30

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 8 . 3 1 (s , 1 H) , 7 . 8 8 - 7 . 9 0 (d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$ 1 H) , 7 . 8 3 - 7 . 8 5 (d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$ 1 H) , 7 . 3 5 - 7 . 3 9 (t , 1 H) , 1 . 3 6 (s , 9 H) 。

【 0 2 7 9 】

【 化 1 0 3 】



40

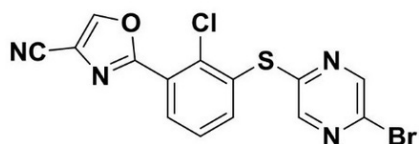
【 0 2 8 0 】

1 5 a (6 3 0 m g 、 2 . 1 5 m m o l) と無水三塩化アルミニウム (1 . 2 0 g 、 8 . 6 1 m m o l) を、 5 0 m L の三首フラスコに加え、トルエン (8 m L) を加え、室温で 5 時間撹拌した。水 2 0 m L を加えた後、これを酢酸エチルで抽出し、有機質相を乾燥させ、スピン乾燥にかけることで、 1 5 b を得た。これを次の工程に直接使用した。

50

【 0 2 8 1 】

【 化 1 0 4 】



15c

【 0 2 8 2 】

10

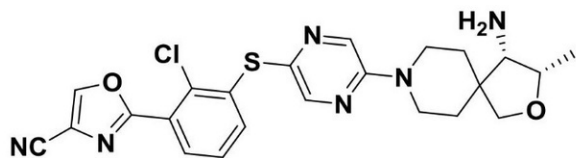
2, 5 - ジブロモピラジン (3 . 0 g 、 1 2 . 9 m m o l) を 5 0 m L の 三 首 フ ラ ス コ に 加 え 、 イ ソ プ ロ パ ノ ール (1 5 m L) を 加 え 、 温 度 を 6 0 に 上 昇 さ せ て 攪 拌 し た 。 1 5 b (5 0 9 m g 、 2 . 1 5 m m o l) と N , N - ジ イ ソ プ ロ ピ ル エ チ ル ア ミ ン (5 5 6 m g 、 4 . 3 m m o l) を 液 滴 で 加 え 、 攪 拌 し て 一 晩 反 応 さ せ 、 水 3 0 m L を 加 え た 後 、 酢 酸 エ チ ル で 抽 出 し た 。 有 機 質 相 を 乾 燥 さ せ 、 濃 縮 し 、 カ ラ ム に 通 す こ と で 1 5 c (2 2 0 m g 、 収 率 2 5 %) を 得 た 。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 8 . 4 9 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 8 . 0 9 - 8 . 1 1 (d , J = 8 . 0 H z 1 H) , 7 . 8 7 - 7 . 8 9 (d , J = 8 . 0 H z 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 5 3 (t , 1 H) 。

20

【 0 2 8 3 】

【 化 1 0 5 】



15

30

【 0 2 8 4 】

1 5 c (2 2 0 m g 、 0 . 5 6 m m o l) 、 イ ソ プ ロ パ ノ ール (1 0 m L) 、 1 j (1 7 6 m g 、 0 . 7 1 m m o l) 、 お よ び リ ン 酸 カ リ ウ ム (7 0 0 m g 、 3 . 3 m m o l) を 、 5 0 m L の 三 首 フ ラ ス コ に 加 え 、 9 5 に 加 熱 し 、 攪 拌 し 、 1 8 時 間 反 応 さ せ た 。 反 応 溶 液 を 室 温 に 冷 ま し 、 水 3 0 m L を 加 え 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン で 抽 出 し 、 濃 縮 し 、 カ ラ ム に 通 す こ と で 1 5 (1 6 m g 、 収 率 6 %) を 得 た 。

^1H NMR (CDCl_3 , 4 0 0 M H z) : 8 . 3 4 (s , 1 H) , 8 . 3 0 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (s , 1 H) , 7 . 7 7 - 7 . 7 9 (d , J = 8 . 0 H z 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 2 9 (t , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 7 (d , J = 8 . 0 H z 1 H) , 4 . 2 0 - 4 . 2 6 (m , 1 H) , 3 . 9 3 - 4 . 0 3 (m , 2 H) , 3 . 8 5 - 3 . 8 7 (d , J = 8 . 0 H z 1 H) , 3 . 7 2 - 3 . 7 5 (d , J = 1 2 . 0 H z 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 5 7 (m , 1 H) , 3 . 4 0 - 3 . 4 6 (m , 1 H) , 3 . 0 4 - 3 . 0 5 (d , J = 4 . 0 H z 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 9 4 (m , 1 H) , 1 . 7 1 - 1 . 8 2 (m , 3 H) , 1 . 5 2 (s , 2 H) , 1 . 2 7 - 1 . 2 9 (d , J = 8 . 0 H z 3 H) 。 M S m / z [M - H $^+$] : 4 8 3 . 4 。

40

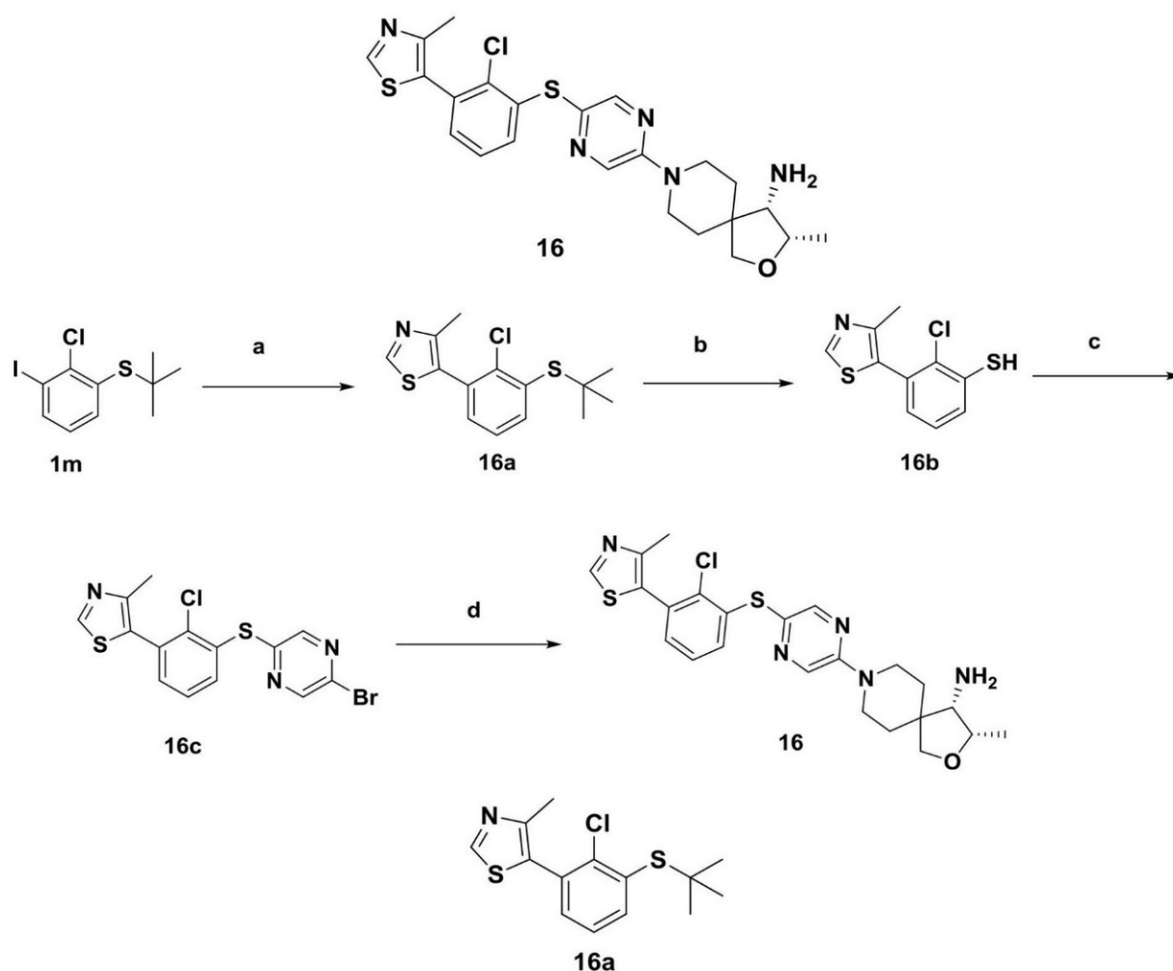
【 0 2 8 5 】

実施例 1 6

【 0 2 8 6 】

50

【化 1 0 6】



10

20

【 0 2 8 7】

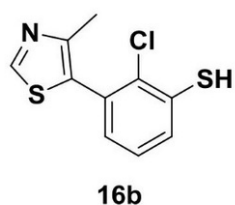
4 - メチルチアゾール (4 5 5 m g 、 4 . 6 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L) 、 1 m (1 . 2 5 g 、 1 3 . 8 m m o l) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (2 6 2 m g 、 0 . 7 6 m m o l) 、 および炭酸セシウム (2 . 4 2 g 、 7 . 6 m m o l) を、 1 0 0 m L の一つ口フラスコに加えた。反応は 1 1 0 で一晩行った。後処理のため、まず反応溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、カラムにより精製することで、 1 6 a (5 0 0 m g 、 収率 4 4 %) を得た。
 ^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 7 2 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 5 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 8 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) , 1 . 3 7 (s , 9 H) 。

30

40

【 0 2 8 8】

【化 1 0 7】



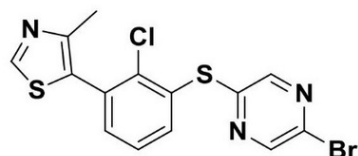
50

【 0 2 8 9 】

3 6 b (5 0 0 m g 、 1 . 6 8 m m o l) をアセトニトリル (0 . 5 m L) に溶かし、濃塩酸 (1 2 M 、 5 m L) を加え、1 1 0 で5時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて2回抽出し、飽和ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固することで得たものを、次の反応工程に直接使用した。

【 0 2 9 0 】

【 化 1 0 8 】



16c

10

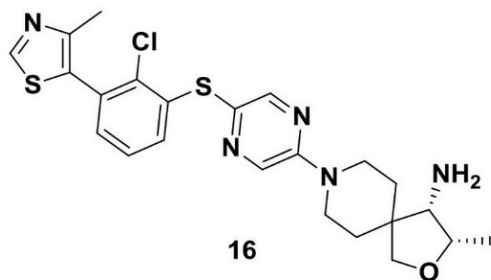
【 0 2 9 1 】

2 , 5 - ジブロモピラジン (4 5 4 m g 、 3 . 5 m m o l) をイソプロパノール (1 0 m L) に加え、窒素で保護し、7 0 に加熱した。N , N - ジイソプロピルエチルアミン (6 7 1 m g 、 2 . 8 2 m m o l) と 1 6 b をイソプロパノールに溶かしたものを1時間かけてゆっくり液滴で加え、次いで温度を一晩かけて8 0 に上昇させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムにより精製することで1 6 c (1 0 0 m g 、 収率 1 7 . 8 %) を得た。¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 7 8 (s , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 7 . 6 3 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 4 - 7 . 2 9 (m , 2 H) , 2 . 3 1 (s , 3 H) 。

20

【 0 2 9 2 】

【 化 1 0 9 】



16

30

【 0 2 9 3 】

化合物 1 6 c (1 0 0 m g 、 0 . 2 5 m m o l) を 1 0 0 m L の一口フラスコに加え、次いで 1 j (6 1 m g 、 0 . 2 5 m m o l) と N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) 、続いてリン酸カリウム (3 1 8 m g 、 1 . 5 m m o l) を加え、1 1 0 に加熱して2時間反応させた。水 2 0 m L を加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和ブラインで3回洗浄した。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥にかけ、プレートを (2 回) 掻き取ることで、1 6 (3 5 m g 、 収率 2 8 %) を得た。

40

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D C l 3) 8 . 7 8 (s , 1 H) , 8 . 2 4 (d d , J = 2 1 . 5 , 1 . 1 H z , 2 H) , 7 . 2 0 - 7 . 1 0 (m , 2 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 2 5 - 4 . 1 4 (m , 1 H) , 4 . 0 2 - 3 . 8 8 (m , 2 H) , 3 . 8 3 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 7 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 3 - 3 . 3 1 (m , J = 2 2 . 8 , 1 3 . 0 , 9 . 2 , 3 . 5 H z , 2 H) , 3 . 0 0 (t , J = 1 5 . 4 H z , 1 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 9 7 - 1 . 7 3 (m , 4 H) , 1 . 2 6 (s , 3 H) 。 L C M S m / z [M + H ⁺] : 4 8 8 . 4 。

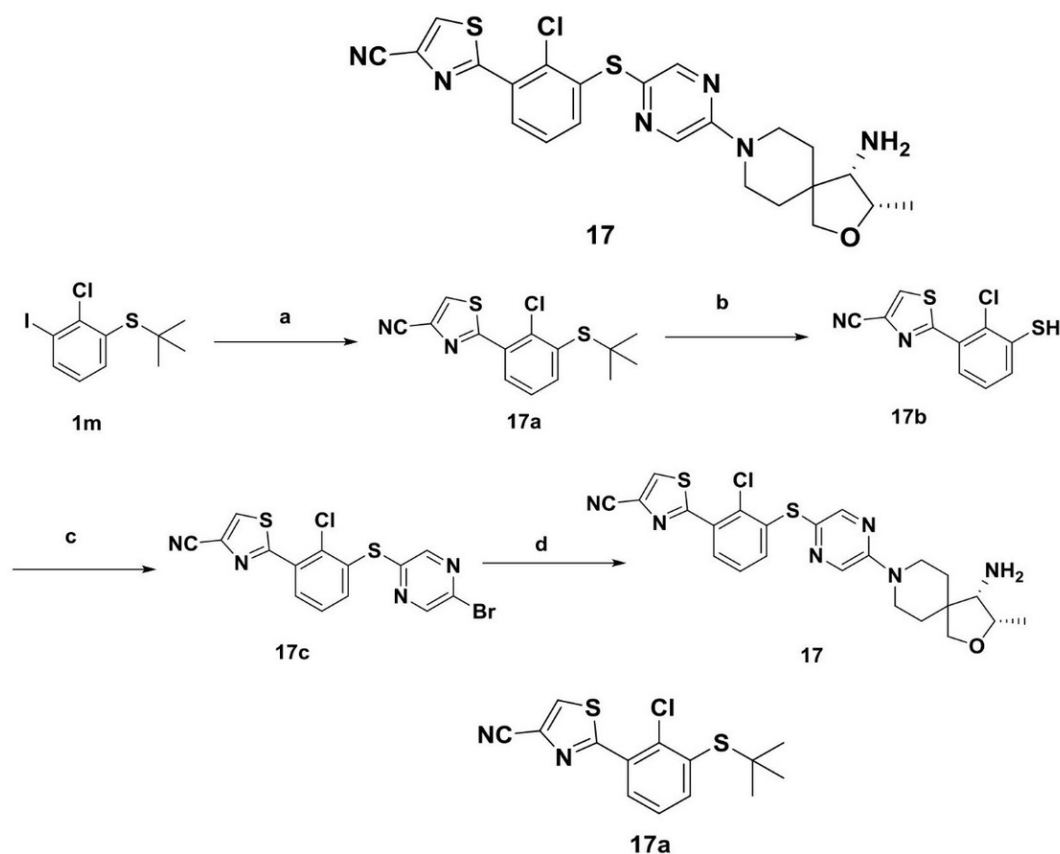
50

【 0 2 9 4 】

実施例 1 7

【 0 2 9 5 】

【 化 1 1 0 】



10

20

【 0 2 9 6 】

4 - シアノチアゾール (6 0 0 m g 、 5 . 5 m m o l) 、 1 , 4 - ジオキサン (3 0 m L) 、 1 m (1 . 5 g 、 4 . 6 m m o l) 、 2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル (3 0 0 m g 、 0 . 9 2 m m o l) 、 および炭酸セシウム (3 . 0 g 、 9 . 2 m m o l) を、 1 0 0 m L の一つ口フラスコに加えた。 4 0 で 5 時間、反応を行った。後処理のため、まず反応水溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、カラムにより精製することで、 1 7 a (6 3 0 m g 、 収率 4 4 %) を得た。

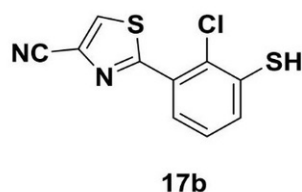
30

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 1 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 7 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

【 0 2 9 7 】

【 化 1 1 1 】

40



【 0 2 9 8 】

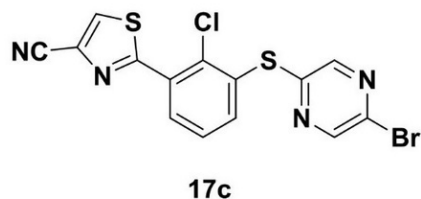
1 7 b (6 3 0 m g 、 2 . 0 m m o l) をトルエン (2 0 m L) に溶かし、無水三塩化ア

50

ルミニウムを加え、室温で5時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて2回抽出し、飽和ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固することで得たものを、次の反応工程に直接使用した。

【0299】

【化112】



10

【0300】

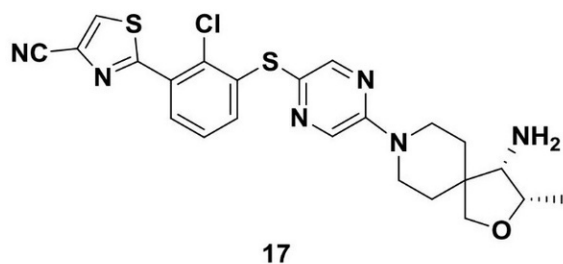
2,5-ジブロモピラジン(387mg、3.0mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(571mg、2.4mmol)をアセトニトリル(5mL)に加え、窒素で保護し、17bのアセトニトリル溶液を1時間継続して液滴に加え、室温で1時間反応させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、カラム精製により17c(70mg、収率14.3%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.95(s, 1H), 8.50(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.24(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.82(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.64(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.49(t, J = 7.6Hz, 1H)。

【0301】

【化113】



30

【0302】

化合物17d(70mg、0.17mmol)を100mLの一口フラスコに加え、続いて1j(42mg、0.17mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)、次いでリン酸カリウム(216mg、1.0mmol)を加え、80℃に加熱して2時間反応させた。水20mLを加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和ブラインで3回洗浄した。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、スピン乾燥にかけ、勢いよく混ぜる(beat)ことで(石油エーテル：酢酸エチル = 30 : 1)、17(56mg、収率66.0%)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.91(s, 1H), 8.28(d, J = 1.2Hz, 1H), 8.21(d, J = 1.2Hz, 1H), 7.34(dd, J = 7.6, 1.2Hz, 1H), 7.23(d, J = 7.6Hz, 1H), 7.10(dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 4.23-4.14(m, 1H), 4.00-3.88(m, 2H), 3.82(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.70(d, J = 8.8Hz, 1H), 3.55-3.34(m, 2H), 3.01(d, J = 4.6Hz, 1H), 1.94-1.85(m, 1H), 1.80-1.69(m, 3H), 1.25(s, 3H)。MS m/z [M+H]⁺ : 499.4。

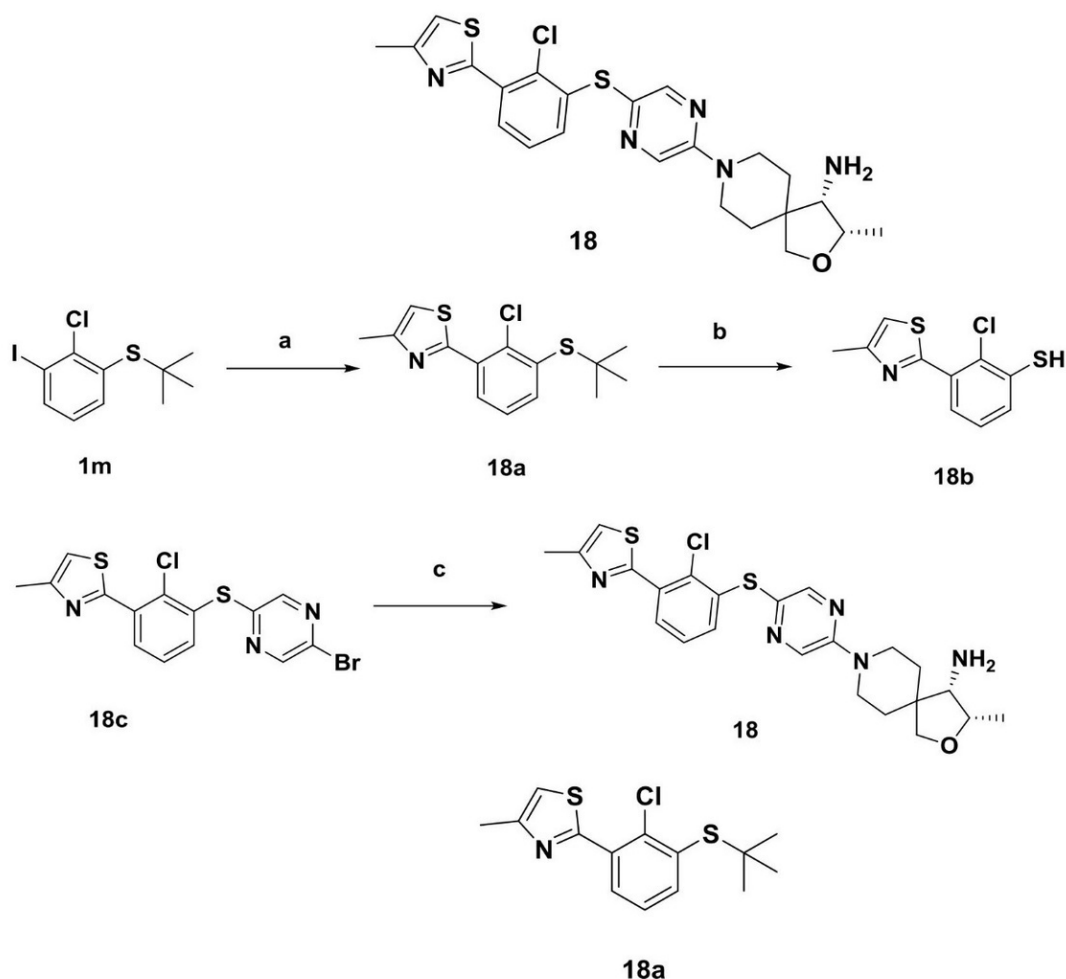
【0303】

50

実施例 18

【 0 3 0 4 】

【 化 1 1 4 】



10

20

30

【 0 3 0 5 】

4 - メチルチアゾール (1 . 1 g 、 1 1 . 0 m m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m L) 、 1 m (3 . 0 g 、 9 . 2 m m o l) 、 トリフルオロ酢酸銅 (5 3 1 m g 、 1 . 8 4 m m o l) 、 およびリチウム *tert* - ブトキシド (1 . 4 8 g 、 1 8 . 4 m m o l) を、 1 0 0 m L の一つ口フラスコに加えた。窒素下、 1 3 0 で一晩、反応を行った。後処理のため、先ず反応水溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムにより精製することで、 1 8 a (1 . 0 g 、 収率 3 6 . 6 %) を得た。

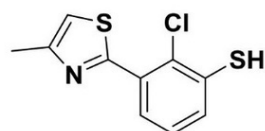
40

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 1 4 (d d , $J = 8 . 0 , 1 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d d , $J = 7 . 6 , 1 . 6$ H z , 1 H) , 7 . 3 1 (d d , $J = 9 . 6 , 6 . 0$ H z , 1 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 2 . 5 3 (s , 3 H) , 1 . 3 6 (s , 9 H) 。

【 0 3 0 6 】

50

【化 1 1 5】



18b

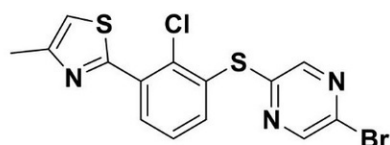
【0 3 0 7】

18a (1.0 g、3.3 mmol) をトルエン (30 mL) に溶かし、無水三塩化アルミニウムを加え、室温で5時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて2回抽出し、飽和ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固することを得たものを、次の反応工程に直接使用した。

10

【0 3 0 8】

【化 1 1 6】



18c

20

【0 3 0 9】

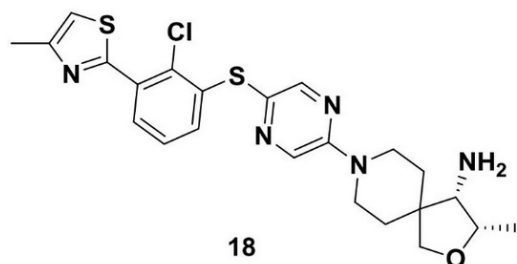
2, 5 - ジブロモピラジン (2.38 g、10 mmol) と N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.0 g、8.0 mmol) をアセトニトリル (20 mL) に加え、窒素で保護し、18b のアセトニトリル溶液を1時間ゆっくり液滴で加え、次いで室温で5時間反応させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムにより精製することで、18c (100 mg、収率 6.3%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.45 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.29 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.09 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 2.54 (s, 3H)。

【0 3 1 0】

【化 1 1 7】



18

40

【0 3 1 1】

化合物 18c (100 mg、0.25 mmol) を 100 mL の一口フラスコに加え、続いて 1j (61 mg、0.25 mmol)、N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL)、次いでリン酸カリウム (318 mg、1.5 mmol) を加え、80 に加熱して2時間反応させた。水 20 mL を加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和ブラインで3回洗浄し

50

た。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、スピン乾燥にかけ、カラムに通すことで 18 (50 mg、収率 41%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.24 (d, $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.96 (dd, $J = 8.0, 1.6 \text{ Hz}$, 1H), 7.22 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 4.30 - 4.18 (m, 1H), 4.10 - 3.94 (m, 2H), 3.91 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.73 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 1H), 3.45 - 3.23 (m, 2H), 3.12 (d, $J = 4.0 \text{ Hz}$, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.96 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 1H), 1.87 - 1.74 (m, 3H), 1.32 (d, $J = 6.4 \text{ Hz}$, 3H)。MS m/z [$M + H$] $^+$: 488.3。

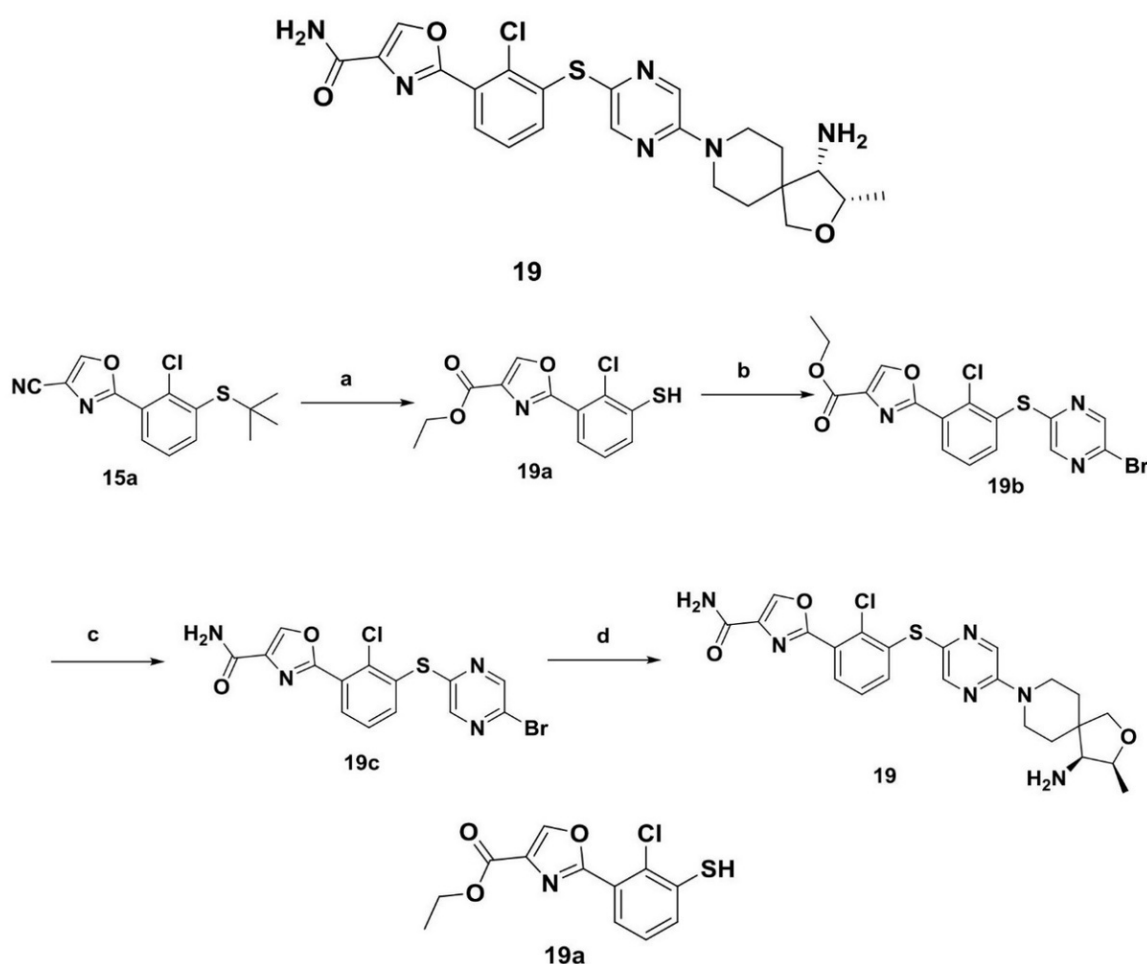
10

【0312】

実施例 19

【0313】

【化118】



20

30

40

【0314】

硫酸 (13 mL) を、15a (2.0 g、6.83 mmol) のエタノール溶液 (30 mL) にゆっくり加え、加熱し、還流した。反応の完了後、反応物を室温に冷まし、酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水で抽出した。有機質相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、粗製生成物をカラムにより精製することで、淡黄色固形物 19a (0.5 g、収率 26.3%) を得た。

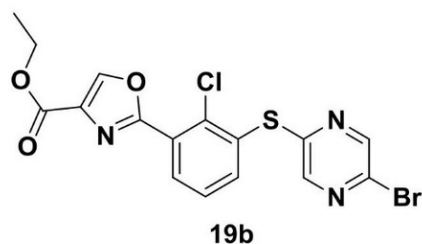
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.48 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.23 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H), 4.02 (s, 1H)

50

, 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

【0315】

【化119】



10

【0316】

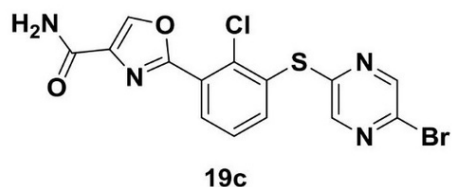
2,5-ジブロモピラジン(1.68g、7.05mmol)をイソプロパノール(20mL)に溶かし、N₂保護下で80℃に加熱した。この溶液に、19a(0.5g、1.73mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.58mL、3.52mmol)をイソプロパノール(20mL)に溶かした溶液を2時間かけて液滴で加えた。追加の完了後、1時間反応させた。次いで反応混合物を濃縮し、カラムにより精製することで、白色固形物19b(0.229g、収率29.5%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.45(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.16(d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.10(dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.80(dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.44(t, J = 7.6 Hz, 1H), 4.44(q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

【0317】

【化120】



30

【0318】

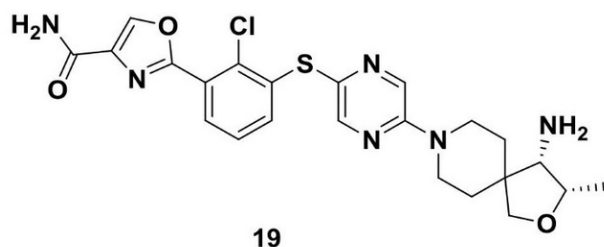
アンモニア(3mL、28%水溶液)を、19b(229mg、0.52mmol)をテトラヒドロフラン/メタノール(2.0mL/3.0mL)に溶かした溶液に加え、室温で2日間撹拌した。反応の完了後、反応混合物を水で希釈し、沈殿物を濾過し、乾燥することで、19c(128mg、収率92%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) 8.46(s, 1H), 8.36(s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.05(d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46(t, J = 8.0 Hz, 1H)。

40

【0319】

【化121】



50

【0320】

19c (128 mg、0.31 mmol)、1j (0.083 g、0.342 mmol)、およびリン酸カリウム (0.396 g、1.86 mmol) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) に加え、窒素下、50 で一晩撹拌した。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機質相を乾燥して濃縮し、プレートを掻き取りにより精製することで、19 (70 mg、収率 44.8%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, MeOD- d_4) 8.58 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 14.4$ Hz, 2H), 7.84 (dd, $J = 7.6, 1.2$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.2$ Hz, 1H), 4.37 - 4.19 (m, 3H), 4.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.87 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.43 - 3.24 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.71 (m, 1H), 1.34 - 1.32 (m, 4H)。LC-MS [M+H]⁺: m/z = 501.2.

10

【0321】

実施例 20

【0322】

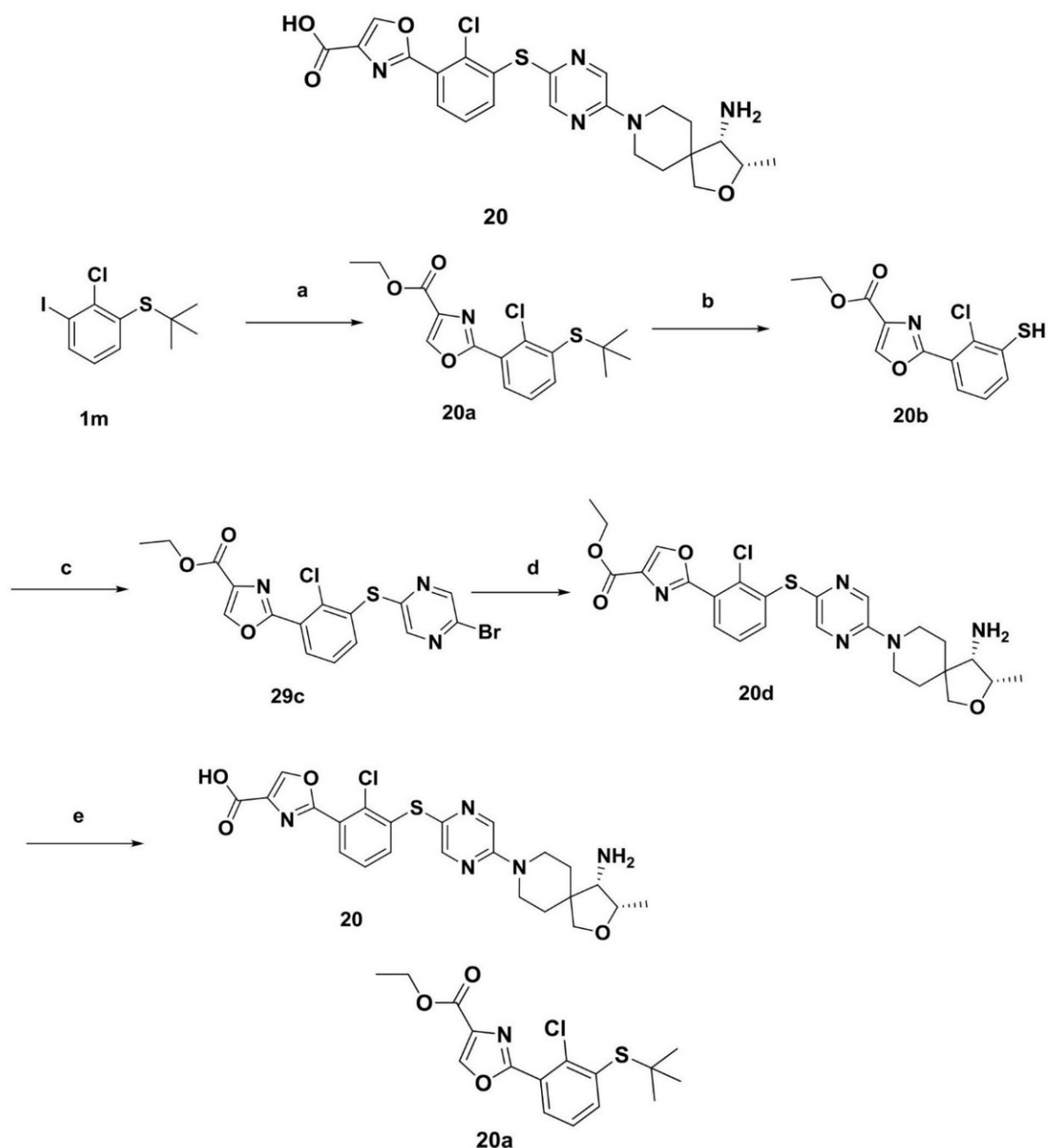
20

30

40

50

【化 1 2 2】



10

20

30

【0 3 2 3】

エチル 4 - オキサゾールカルボキシレート (1.0 g、7.08 mmol)、1m (2.3 g、7.08 mmol)、酢酸パラジウム (0.079 g、0.35 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル (0.25 g、0.71 mmol)、および炭酸セシウム (4.65 g、14.17 mmol) を、1, 4 - ジオキサン溶液 25 mL に加え、加熱し、窒素保護下、110 で一晩反応させた。反応混合物をダイアトマイトに通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより精製することで、黄褐色固形物 20a (1.0 g、41.4%) を得た。

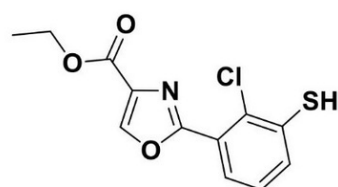
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.36 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.81 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.43 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.41 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.36 (s, 9H)。

50

【 0 3 2 4 】

【 化 1 2 3 】



20b

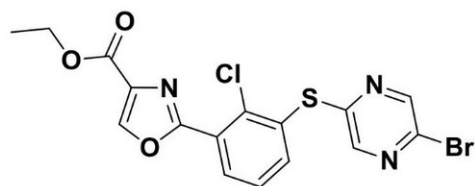
【 0 3 2 5 】

10

三塩化アルミニウム (1 . 5 7 g 、 1 1 . 7 8 m m o l) を、0 で 2 0 a (1 . 0 g 、 2 . 9 5 m m o l) をトルエン (3 0 m L) に溶かした溶液にゆっくり加え、反応混合物を窒素保護下、室温で 4 時間撹拌した。反応の完了後、反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機質相を生理食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、有機質相を減圧下で濃縮して、2 0 b を得た。これをさらに精製することなく、次の反応工程に直接使用することができる。

【 0 3 2 6 】

【 化 1 2 4 】



20c

20

【 0 3 2 7 】

2 , 5 - ジブロモピラジン (6 . 7 2 g 、 2 8 . 2 m m o l) をイソプロパノール (2 0 m L) に溶かし、窒素保護下で 8 0 に加熱した。この溶液に、2 0 b (2 . 0 g 、 6 . 9 2 m m o l) と N , N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 3 2 8 m L 、 1 4 . 0 8 m m o l) をイソプロパノール (2 0 m L) に溶かした溶液を 2 時間かけて液滴で加え、反応を 1 時間継続した。反応の完了後、反応混合物を濃縮して精製することで、白色固形物 2 0 c (0 . 9 5 0 g 、 収率 3 0 . 6 %) を得た。

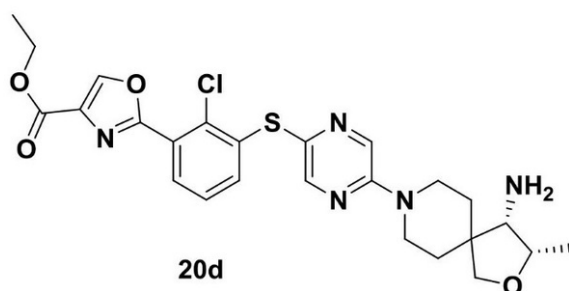
30

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 4 5 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 1 H) , 8 . 1 6 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 4 . 4 4 (q , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 1 . 4 1 (t , J = 7 . 2 H z , 3 H) 。

【 0 3 2 8 】

40

【 化 1 2 5 】



20d

50

【 0 3 2 9 】

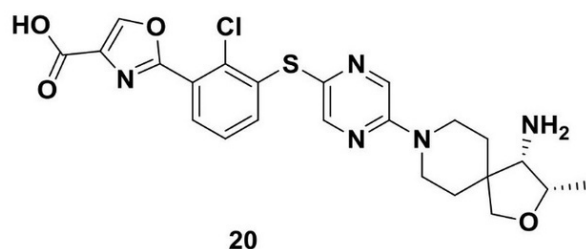
20c (215 mg、0.49 mmol)、1j (0.12 g、0.49 mmol)、およびリン酸カリウム (0.57 g、2.71 mmol) を、乾燥 N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) に加え、窒素保護下、80 で一晩反応させた。反応の完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、水で希釈して、酢酸エチルで抽出した。有機質相を乾燥して濃縮し、プレートの掻き取りにより精製することで、20d (108 mg、収率 45%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.20 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 4.42 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 4.21 - 4.18 (m, 1H), 4.02 - 3.91 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.47 - 3.29 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 1.94 - 1.70 (m, 4H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.26 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。

10

【 0 3 3 0 】

【 化 1 2 6 】



20

【 0 3 3 1 】

20d (0.1 g、0.189 mmol) と水酸化リチウム (0.032 g、0.76 mmol) を、メタノール / 水 (0.5 mL / 2.0 mL) の混合物に加え、室温で 4 時間反応させた。反応の完了後、反応混合物を水 (2 mL) で希釈し、1 N 塩酸により pH を 7 に調整した。固形物を濾過して水で洗浄し、次いで少量の冷たいメタノール / ジクロロメタン (1 / 20) 溶液で洗浄し、固形物を乾燥することで、20 (76 mg、収率 80%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOD}-d_4$) 8.29 - 8.27 (m, 3H), 7.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.29 - 4.23 (m, 1H), 4.13 - 4.06 (m, 2H), 3.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.75 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.4 - 3.36 (m, 2H), 3.05 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 1.91 - 1.69 (m, 4H), 1.39 - 1.30 (m, 2H), 1.25 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H)。LC-MS $[\text{M} + \text{H}]^+$: $m/z = 501.2$ 。

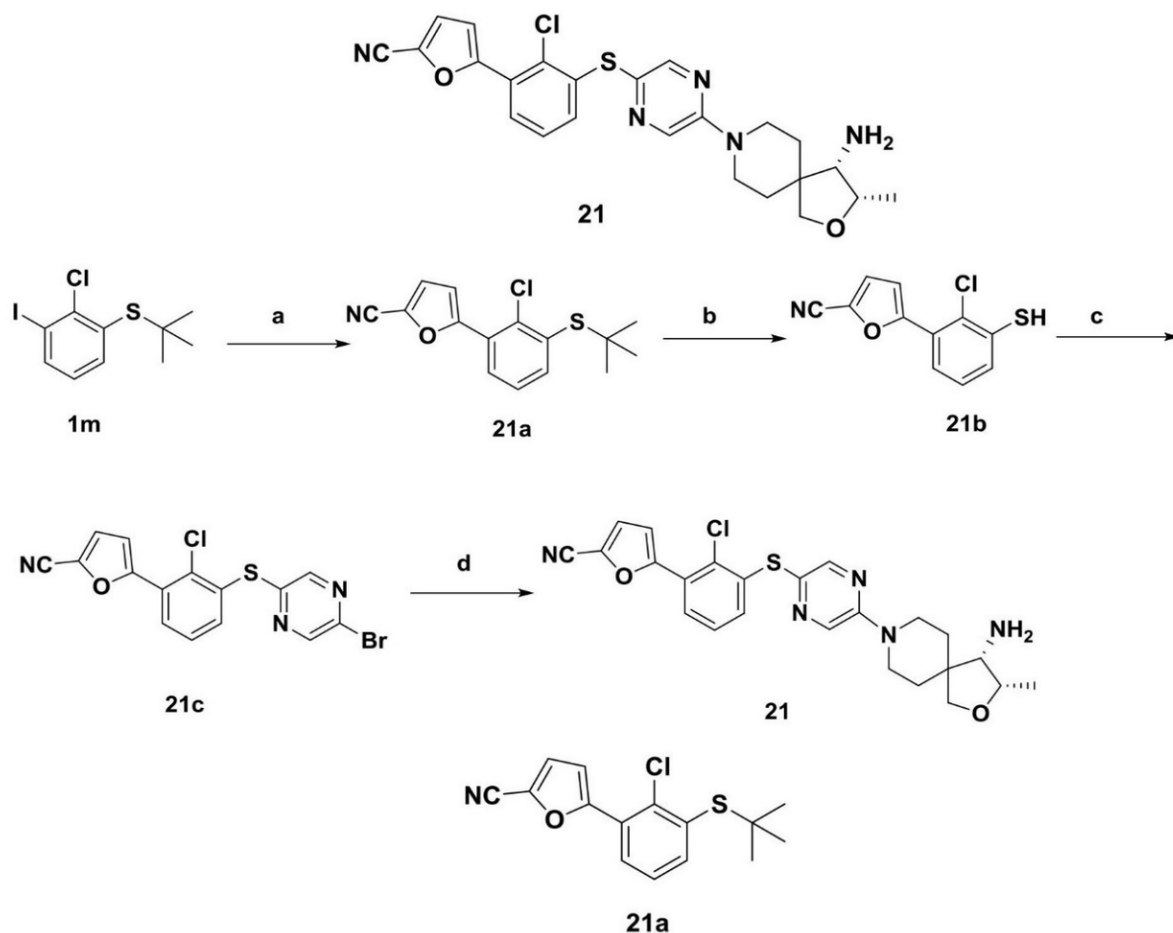
40

【 0 3 3 2 】

実施例 21

【 0 3 3 3 】

【化 1 2 7】



【0 3 3 4】

2 - シアノフラン (1 m L)、N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m L)、1 m (1 . 0 g、3 . 1 m m o l)、酢酸パラジウム (6 7 m g、0 . 3 m m o l)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ビフェニル (2 1 0 m g、0 . 6 m m o l)、および炭酸セシウム (1 . 9 8 g、6 . 1 m m o l) を、1 0 0 m L の一つ口ボトルに加えた。4 0 °C で 5 時間、反応を行った。後処理のため、先ず反応溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加え、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムにより精製することで、2 1 a (5 0 0 m g、収率 5 9 %) を得た。

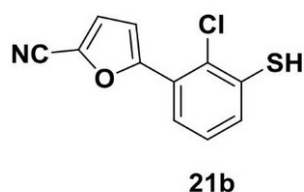
30

^1H NMR (4 0 0 M H z , CDCl_3) 8 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 8 2 (d d , $J = 7 . 6 , 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 5 1 (d d , $J = 7 . 6 , 1 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 7 . 3 7 (t , $J = 7 . 6 \text{ Hz}$, 1 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

【0 3 3 5】

40

【化 1 2 8】



【0 3 3 6】

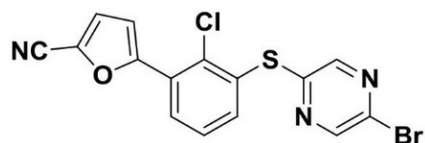
2 1 a (5 0 0 m g、2 . 1 m m o l) をトルエン (3 0 m L) に溶かし、無水塩化アル

50

ミニウムを加え、室温で 3 時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて 2 回抽出し、飽和ブラインで 1 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで 21b を得た。これを次の反応工程に直接使用した。

【0337】

【化129】



21c

10

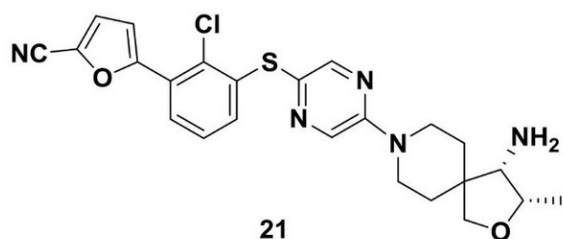
【0338】

2,5-ジブロモピラジン(1.6g、6.7mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(670mg、5.4mmol)をアセトニトリル(20mL)に加え、窒素で保護し、21bのアセトニトリル溶液を約1時間ゆっくり液滴で加え、次いで室温で5時間反応させた。水をゆっくり加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、精製することで、21c(180mg、収率21%)を得た。

【0339】

20

【化130】



21

30

【0340】

化合物21c(180mg、0.45mmol)を100mLの一口フラスコに加え、続いて1j(110mg、0.45mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)、次いでリン酸カリウム(572mg、2.7mmol)を加え、80℃に加熱して2時間反応させた。水20mLを加え、酢酸エチルで2回抽出し、飽和ブラインで3回洗浄した。有機質相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、精製することで、21(40mg、収率18%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) 8.25 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.22 (d, $J = 10.4\text{ Hz}$, 3H), 6.98 (d, $J = 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.26 - 4.13 (m, 1H), 4.01 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8\text{ Hz}$, 1H), 3.57 - 3.30 (m, 2H), 3.00 (d, $J = 4.4\text{ Hz}$, 1H), 1.97 - 1.82 (m, 1H), 1.80 - 1.64 (m, 3H), 1.24 (s, 3H)。MS m/z [$M + H$] $^+$: 482.2。

40

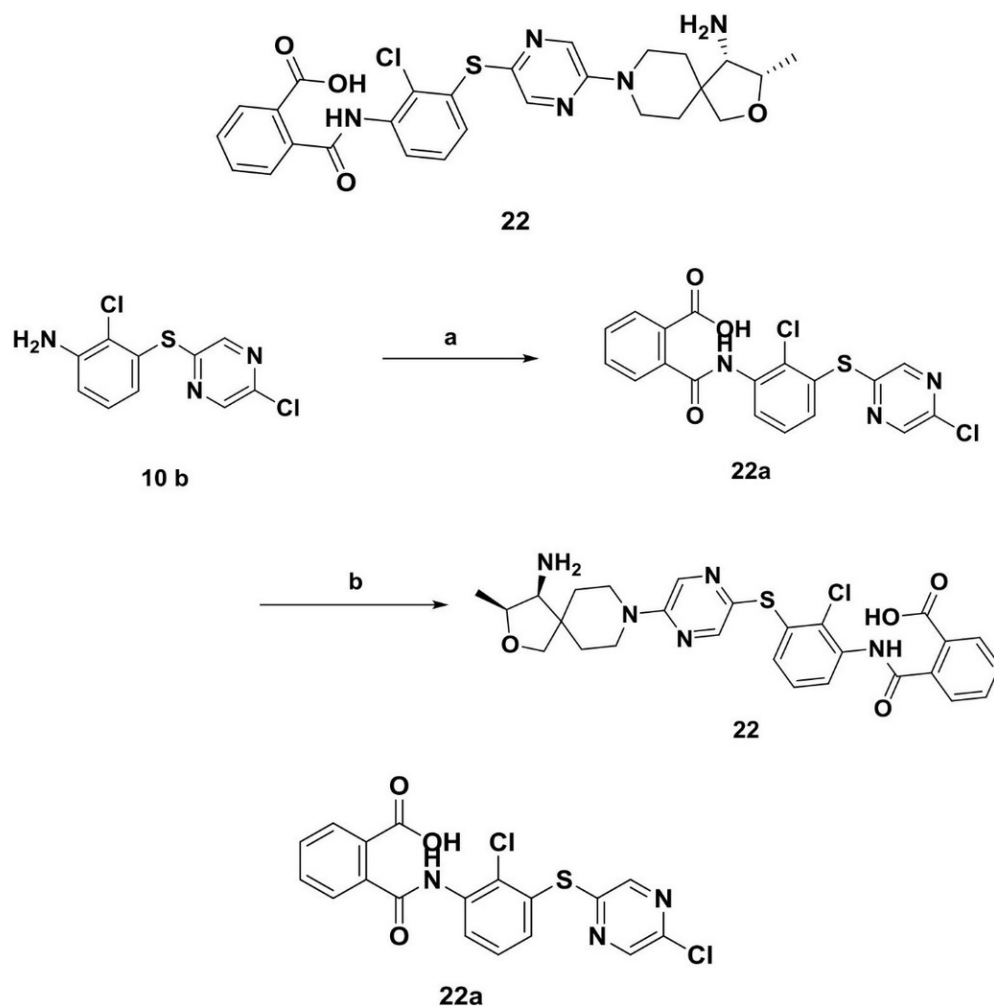
【0341】

実施例22

【0342】

50

【化 1 3 1】



10

20

30

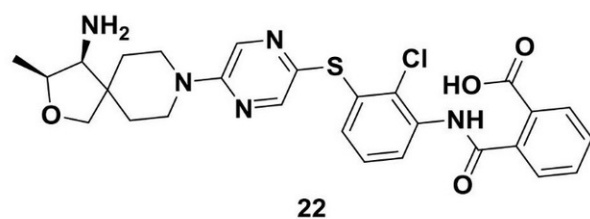
【 0 3 4 3】

10 b (200 mg、0.74 mmol) と無水フタル酸 (180 mg、1.2 mmol) を酢酸 (2 mL) に加え、密封管の中、140 で5時間反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固し、精製することで、22 a (250 mg、収率80.6%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.40 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 - 7.93 (m, 2H), 7.85 - 7.77 (m, 3H), 7.48 (m, 2H)。

【 0 3 4 4】

【化 1 3 2】



40

【 0 3 4 5】

22 a (250 mg、0.6 mmol)、リン酸カリウム (764 mg、3.6 mmol) 50

)、および 1 j (1 4 5 m g 、 0 . 6 m m o l) を、 N , N - ジメチルホルムアミド 1 0 m L に加え、 8 0 に加熱し、 5 時間反応させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、精製することで、 2 2 (3 0 m g 、収率 9 . 1 %) を得た。

^1H NMR (DMSO , 4 0 0 M H z) : 8 . 2 5 (s , 1 H) , 7 . 7 9 - 7 . 6 3 (m , 3 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 0 (m , 2 H) , 7 . 2 0 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 7 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 4 . 1 7 - 4 . 1 0 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 3 . 9 7 (m , 2 H) , 3 . 8 1 - 3 . 7 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 6 0 - 3 . 5 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 2 5 - 3 . 2 2 (m , 1 H) , 3 . 1 7 - 3 . 1 4 (m , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 4 8 (m , 4 H) , 1 . 1 5 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) 。 MS m / z [M + H] ⁺ : 5 5 4 . 2 。

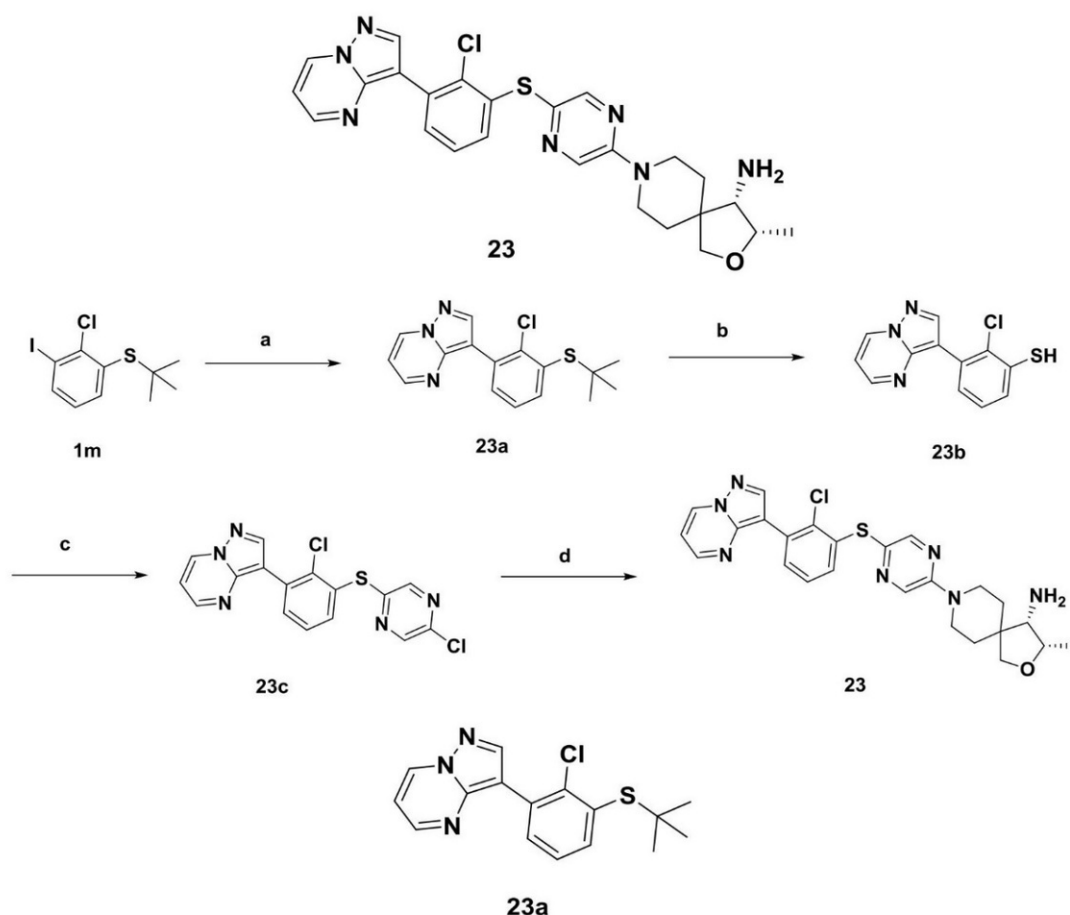
10

【 0 3 4 6 】

実施例 2 3

【 0 3 4 7 】

【 化 1 3 3 】



20

30

40

【 0 3 4 8 】

ピラゾロ [1 , 5 - A] ピリミジン (5 4 7 m g 、 4 . 6 m m o l) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 、 1 m (1 . 5 g 、 4 . 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (1 0 3 m g 、 0 . 4 6 m m o l) 、 塩化リチウム (1 9 0 m g 、 4 . 6 m m o l) 、 および炭酸カリウム (6 4 0 m g 、 4 . 6 m m o l) を、 3 0 m L の密封管に加えた。窒素保護下、 1 2 0 で 5 時間、反応を行った。後処理のため、先ず反応溶液を室温に冷まし、水 5 0 m L を加えた。これを酢酸エチルで 3 回抽出し、有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、精製することで、固形物 2 3 a (4 0 0 m g 、収率 2 5 . 6 %) を得た。

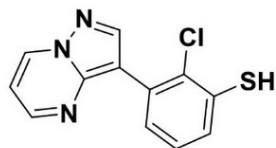
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 3 (d d , J = 7 . 2 , 1 . 6

50

H z , 1 H) , 8 . 5 5 (d , J = 2 . 4 H z , 2 H) , 7 . 8 1 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 5 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 3 (t , J = 7 . 8 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , J = 7 . 2 , 4 . 0 H z , 1 H) , 1 . 3 8 (s , 9 H) 。

【 0 3 4 9 】

【 化 1 3 4 】



23b

10

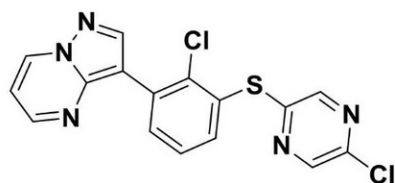
【 0 3 5 0 】

2 3 a (4 0 0 m g 、 1 . 3 m m o l) をトルエン (1 0 m L) に溶かし、無水塩化アルミニウム (3 3 5 m g 、 2 . 5 2 m m o l) を加え、室温で3時間反応させた。水と酢酸エチルを加えて2回抽出し、飽和ブラインで1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固することで、2 3 bを得た。これを次の反応工程に直接使用した。

20

【 0 3 5 1 】

【 化 1 3 5 】



23c

30

【 0 3 5 2 】

2 , 5 - ジクロロピラジン (2 5 7 m g 、 1 . 3 8 m m o l) 、 2 3 b (3 3 0 m g 、 1 . 2 6 m m o l) 、 および炭酸カリウム (3 5 0 m g 、 2 . 5 2 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド / アセトニトリル (1 0 / 1 0 m L) に溶かし、窒素で保護し、80℃で5時間反応させた。水を加えて酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムにより精製することで、2 3 c (6 0 m g 、 収率 1 3 %) を得た。

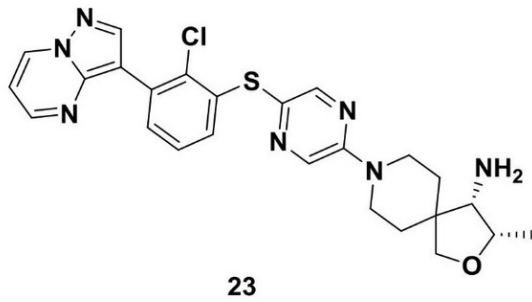
40

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 4 (d d , J = 7 . 2 , 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 5 8 (d d , J = 4 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 5 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 6 6 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 4 4 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 6 . 9 2 (d d , J = 7 . 2 , 4 . 0 H z , 1 H) 。

【 0 3 5 3 】

50

【化 1 3 6】



10

【 0 3 5 4】

化合物 23 c (6 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) を 1 0 0 m L の 一 つ 口 フ ラ ス コ に 加 え 、 続
いて 1 j (1 1 0 m g 、 0 . 1 6 m m o l) 、 N , N - ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド (5 m L)
、 次 い で リ ン 酸 カ リ ウ ム (2 0 3 m g 、 0 . 9 6 m m o l) を 加 え 、 8 0 に 加 熱 し て 2
時 間 反 応 さ せ た 。 水 2 0 m L を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル で 2 回 抽 出 し 、 有 機 質 相 を 飽 和 プ ラ イ ン
で 3 回 洗 浄 し た 。 こ れ を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム で 乾 燥 し 、 濃 縮 し 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー に
よ り 精 製 す る こ と で 、 2 3 (2 0 m g 、 収 率 2 4 . 5 %) を 得 た 。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 7 3 (d d , J = 7 . 2 , 1 . 6
H z , 1 H) , 8 . 5 7 - 8 . 4 9 (m , 2 H) , 8 . 2 1 (d , J = 1 1 . 6 H z , 2
H) , 7 . 6 2 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 2 2 (t , J = 7 . 6 H
z , 1 H) , 6 . 9 9 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 2 H z , 1 H) , 6 . 8 8 (d d , J =
7 . 2 , 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 9 - 4 . 2 1 (m , 1 H) , 4 . 1 5 - 3 . 9 1 (m , 3 H) , 3 . 7 4 (d , J = 9 . 0 H z , 1 H) , 3 . 3 6 - 3 . 2 0 (m , 2 H)
 , 2 . 0 4 - 1 . 9 6 (m , 1 H) , 1 . 9 0 - 1 . 7 5 (m , 3 H) , 1 . 3 7 (d ,
J = 6 . 4 H z , 3 H) 。 M S m / z [M + H] ⁺ : 5 0 8 . 3

20

【 0 3 5 5】

実施例 2 4

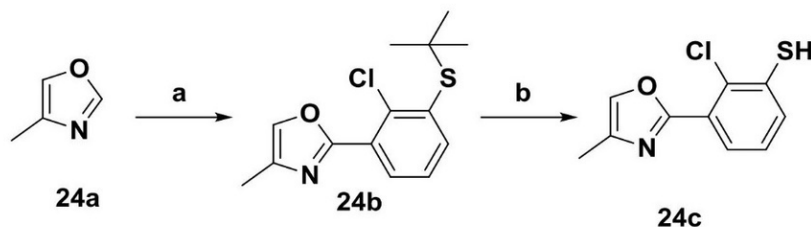
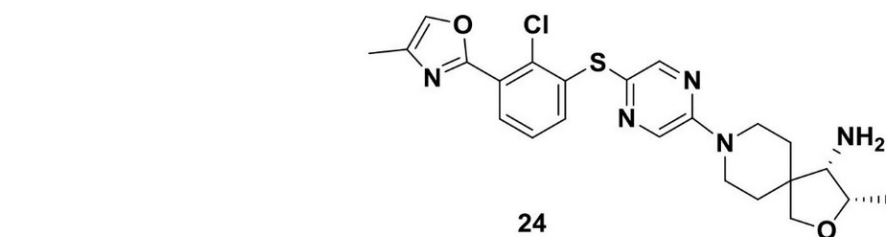
【 0 3 5 6】

30

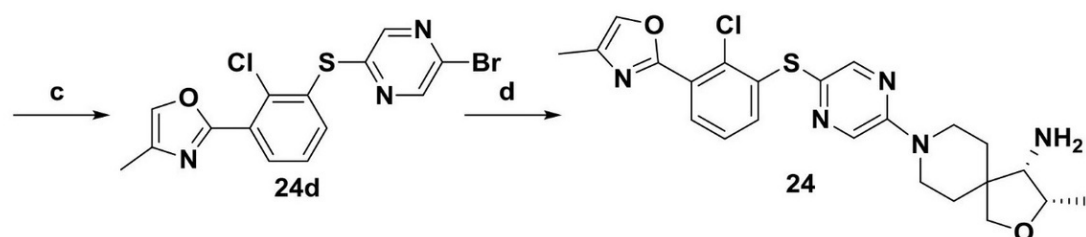
40

50

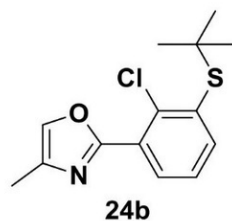
【化 1 3 7】



10



20



30

【 0 3 5 7】

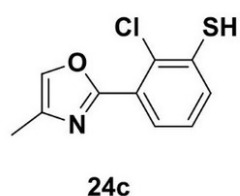
24a (1.0 g、12.0 mmol) を N - Nジメチルホルムアミド (24 mL) に加え、続いて 1m (5.9 g、18.0 mmol)、ヨウ化第1銅 (457 mg、2.4 mmol)、およびリチウム tert - ブトキシド (1.15 g、14.4 mmol) を加えた。窒素保護下で、温度を 145 に上昇させ、3 時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出して分割し、飽和塩水溶液で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムにより乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、24b (2.3 g、収率 67%) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.87 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.27 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

【 0 3 5 8】

【化 1 3 8】



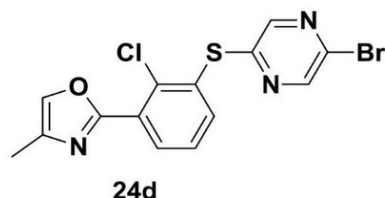
50

【 0 3 5 9 】

24b (2.0 g、7.1 mmol) をトルエン (40 mL) に溶かし、無水三塩化アルミニウム (5.68 g、42.6 mmol) を加え、窒素で保護し、反応物を室温で3時間撹拌した。反応物を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出して分割し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固することで、粗製生成物 24c を得て、これを次の反応に直接使用した。

【 0 3 6 0 】

【 化 1 3 9 】



10

【 0 3 6 1 】

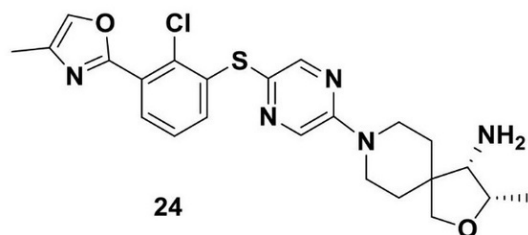
2,5-ジブロモピラジン (5.06 g、21.3 mmol) と N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.84 mL、14.2 mmol) をイソプロパノール (50 mL) に溶かした。窒素保護下で、温度を 70 に上昇させ、24c (1.6 g、7.1 mmol) をイソプロパノール (15 mL) に溶かした溶液を、1時間かけてゆっくり液滴に加え、温度を 80 に上昇させ、16時間撹拌した。反応物を室温に冷まし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムにより精製することで、24d (600 mg、収率 22%) を得た。

20

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.42 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H)。

【 0 3 6 2 】

【 化 1 4 0 】



30

【 0 3 6 3 】

24d (600 mg、1.57 mmol)、1j (495 mg、2.04 mmol)、およびリン酸カリウム (2.0 g、9.41 mmol) をイソプロパノール (20 mL) に加え、窒素で置換し、温度を 95 に上昇させ、36時間撹拌した。反応物を室温に冷まし、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、標的生成物 24 (349 mg、収率 47%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): 8.21 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.13 - 4.17 (m, 1H), 3.84 - 3.94 (m, 2H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.40 - 3.47 (m, 1H), 3.30 - 3.36 (m, 1H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 2.24 (s

50

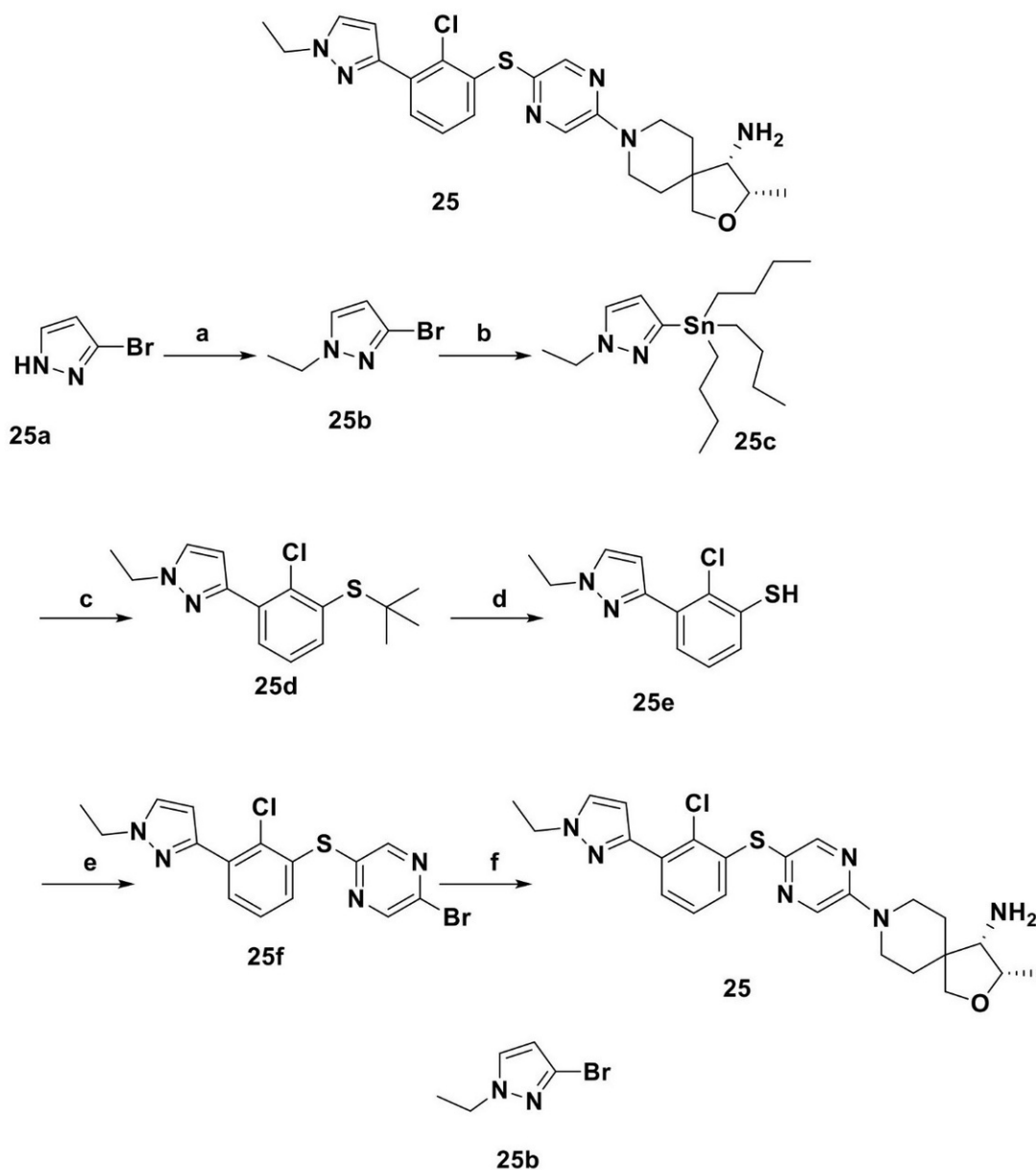
, 3 H), 1.81 - 1.88 (m, 1 H), 1.62 - 1.75 (m, 3 H), 1.19 - 1.21 (m, 5 H)。LCMS m/z [M + H⁺]: 472.2。

【0364】

実施例 25

【0365】

【化141】



【0366】

25a (4.8 g、32.66 mmol) を N - N ジメチルホルムアミド (160 mL) に添加し、炭酸水素ナトリウム (1.96 g、48.99 mmol) を、氷水浴下でバッチに添加し、30 分間攪拌し、その後、ヨードエタン (8.15 g、52.26 mmol) を添加し、室温で 3 時間反応させた。反応物を、氷水浴下で飽和塩化アンモニウム水溶液を添加することによってクエンチし、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、25b (4.3 g、収率 75%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.25 (m, 1 H), 6.19 (m,

10

20

30

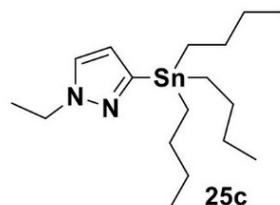
40

50

1 H), 4.08 (m, 2 H), 1.41 (m, 3 H).

【0367】

【化142】



10

【0368】

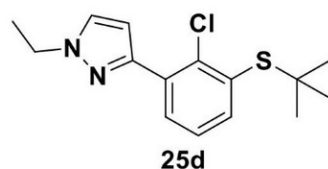
25b (4.3 g、24.56 mmol) をトルエン (125 mL) に添加し、その後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.42 g、1.23 mmol)、ヘキサ-n-ブチルニスズ (14.25 g、24.56 mmol) を添加した。窒素保護下では、温度を 110 に上げ、16 時間反応させた。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、25c (2.6 g、収率 27%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.30 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 4.24 (m, 2 H), 1.58 (m, 6 H), 1.47 (m, 3 H), 1.32 (m, 6 H), 1.07 (m, 6 H), 0.89 (m, 9 H).

20

【0369】

【化143】



30

【0370】

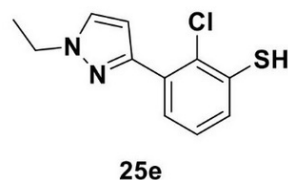
25c (2.5 g、6.49 mmol) をキシレン (65 mL) に添加し、その後、1 m (1.8 g、6.49 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (376 mg、0.33 mmol)、および窒素保護下で 155 に加熱し、2 時間反応させた。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、25d (1.65 g、収率 85%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 7.76 (dd, J = 6.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.62 (dd, J = 7.6, 2.0 Hz, 1 H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.26 (m, 1 H), 6.73 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 4.22 (m, 2 H), 1.53 (m, 3 H), 1.35 (s, 9 H).

40

【0371】

【化144】



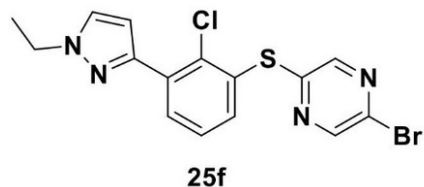
【0372】

50

25d (1.55 g、5.26 mmol) を、トルエン (50 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (2.8 g、21.03 mmol) を氷水浴下で添加し、窒素によって保護し、反応物を室温で4時間撹拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物25e (1.25 g、収率100%) を得て、これを次の反応工程で直接使用した。

【0373】

【化145】



10

【0374】

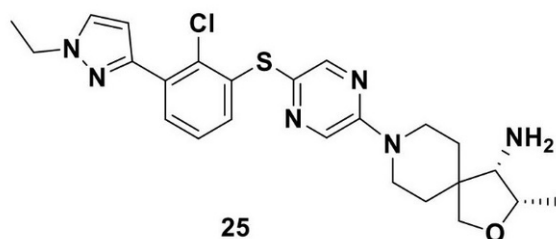
2,5-ジブロモピラジン (5 g、21.03 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に溶解し、窒素保護下で65℃に加熱し、25e (1.25 g、5.26 mmol) / イソプロパノール (10 mL) / N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.36 g、10.52 mmol) の混合物を1時間かけてゆっくりと滴下し、65℃で1時間撹拌し続けた。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、カラムにより精製すると、25f (500 mg、収率25%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.44 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.35 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 4.23 (m, 2H), 1.53 (m, 3H).

【0375】

【化146】



30

【0376】

25f (450 mg、1.14 mmol)、1j (360 mg、1.48 mmol)、およびリン酸カリウム (1.45 g、6.85 mmol) を、イソプロパノール (12 mL) に添加し、窒素保護下で95℃で48時間撹拌した。減圧下で濃縮することで、標的の生成物25 (200 mg、収率36%) を得た。

40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.18 (d, $J = 16.9$ Hz, 2H), 7.59 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.13 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.72 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 4.27 - 4.09 (m, 3H), 3.88 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 2.96 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.69 (m, 3H), 1.51 (m, 4H), 1.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H). LCMS m/z [$M + H$] $^+$: 485.2.

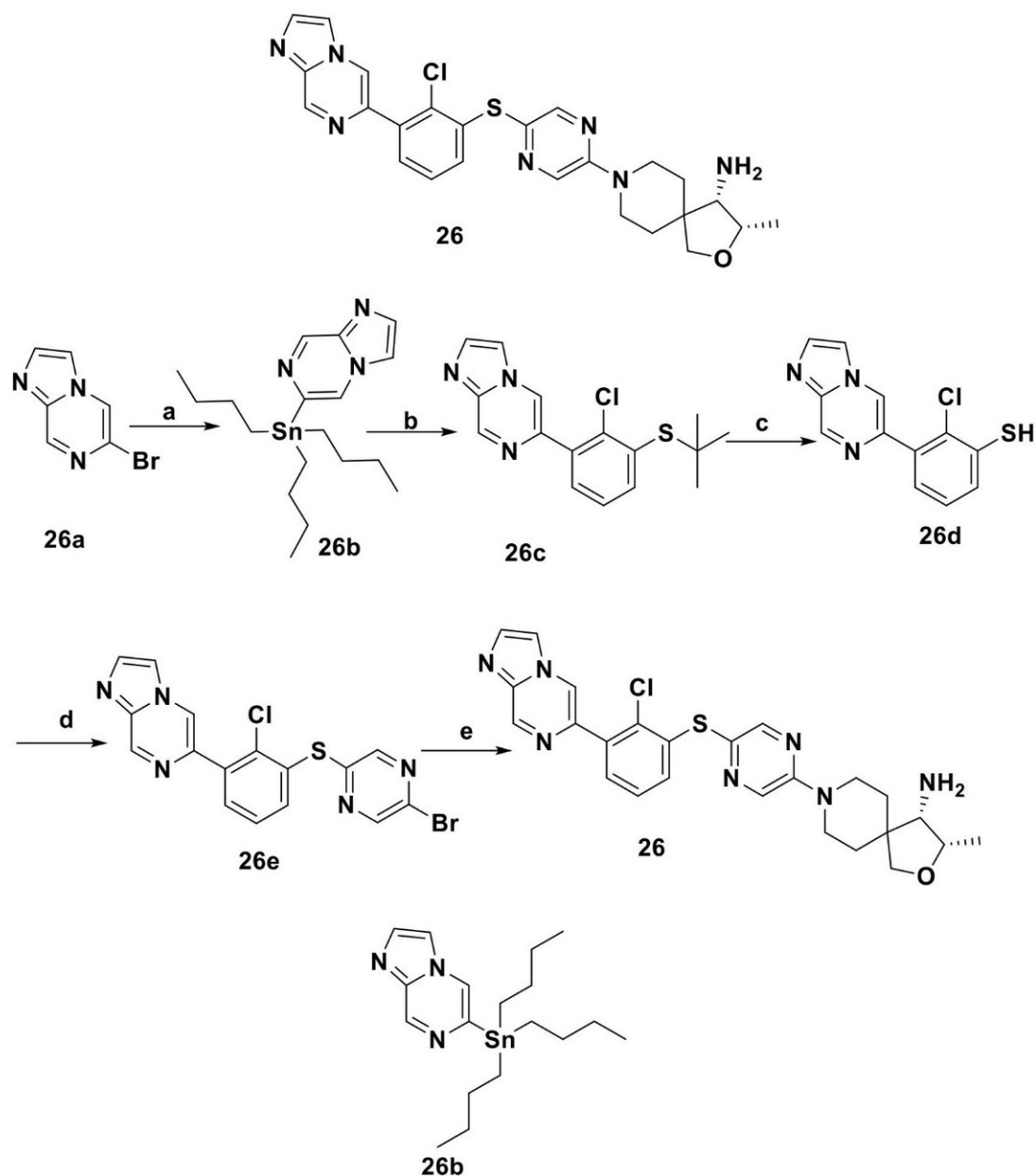
【0377】

50

実施例 26

【 0 3 7 8 】

【 化 1 4 7 】



10

20

30

【 0 3 7 9 】

26a (5.0 g、25.25 mmol) を 1,4-ジオキサン (150 mL) に添加し、その後、炭酸ナトリウム (8.0 g、75.75 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (1.16 g、1.26 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシ-ビフェニル (1.04 g、2.53 mmol)、およびヘキサ-n-ブチルニズ (17.6 g、30.30 mmol) を添加した。窒素保護下で温度を 110 に上げ、16 時間反応させた。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、26b (4.05 g、収率 39%) を得た。

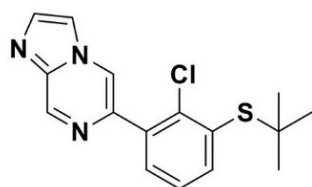
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.25 (brs, 1H), 7.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.75 (brs, 1H), 7.62 (s, 1H), 1.58 (m, 6H), 1.36 (m, 6H), 1.19 (m, 6H), 0.91 (m, 9H).

50

【 0 3 8 0 】

【 化 1 4 8 】



26c

10

【 0 3 8 1 】

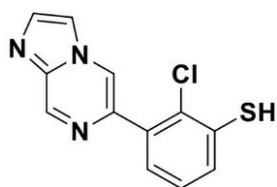
26b (4.0 g、9.78 mmol) をキシレン (50 mL) に添加し、その後、1 m (2.8 g、9.78 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (566 mg、0.49 mmol)、および窒素保護下で 155 に加熱し、2 時間反応させた。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、26c (3.0 g、収率 96%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.20 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.65 (dd, $J = 7.7$, 1.6 Hz, 1H), 7.36 (m, 1H), 1.38 (s, 9H).

20

【 0 3 8 2 】

【 化 1 4 9 】



26d

30

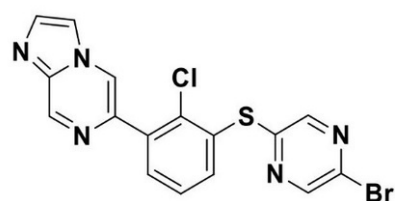
【 0 3 8 3 】

26c (2.8 g、8.81 mmol) をトルエン (45 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (4.7 g、35.24 mmol) をバッチに添加し、窒素下で保護し、攪拌し、および室温で 4 時間反応させた。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固させて、粗製生成物 26d を得て、これを次の反応工程で直接使用した。

【 0 3 8 4 】

【 化 1 5 0 】

40



26e

【 0 3 8 5 】

50

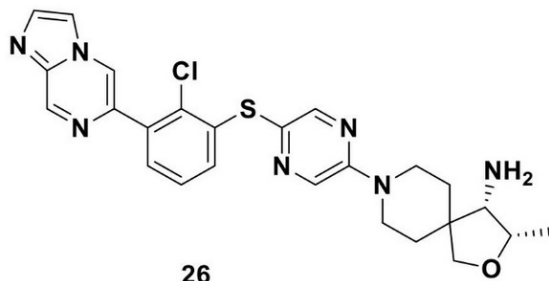
2, 5 - ジブロモピラジン (8 . 4 g、35 . 24 mmol) をイソプロパノール (60 mL) に溶解し、窒素保護下で、温度を 65 に上げ、26d (2 . 2 g、8 . 81 mmol) / イソプロパノール (15 mL) / N, N - ジイソプロピルエチルアミン (2 . 27 g、17 . 62 mmol) の混合物溶液を 1 時間かけてゆっくりと滴下し、65 で 1 時間攪拌し続けた。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮乾固させ、カラムによって精製することで、26e (700 mg、収率 20 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9 . 20 (s, 1H), 8 . 48 (m, 2H), 8 . 14 (d, $J = 1 . 3$ Hz, 1H), 7 . 88 (br s, 1H), 7 . 76 (m, 3H), 7 . 47 (t, $J = 7 . 6$ Hz, 1H) .

【 0386 】

10

【 化 151 】



20

【 0387 】

26e (700 mg、1 . 67 mmol)、1j (528 mg、2 . 17 mmol)、およびリン酸カリウム (2 . 13 g、10 . 02 mmol) をイソプロパノール (36 mL) に添加し、窒素で置換し、温度を 95 に上げ、20 時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮することで、標的の生成物 26 (310 mg、収率 36 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9 . 09 (s, 1H), 8 . 39 (s, 1H), 8 . 15 (d, $J = 21 . 3$ Hz, 2H), 7 . 76 (d, $J = 17 . 1$ Hz, 2H), 7 . 36 (d, $J = 7 . 3$ Hz, 1H), 7 . 14 (t, $J = 7 . 8$ Hz, 1H), 6 . 94 (d, $J = 7 . 7$ Hz, 1H), 4 . 12 (m, 1H), 3 . 84 (m, 2H), 3 . 74 (m, 1H), 3 . 62 (m, 1H), 3 . 36 (m, 2H), 2 . 93 (m, 1H), 1 . 86 - 1 . 77 (m, 1H), 1 . 64 (m, 4H), 1 . 16 (d, $J = 6 . 3$ Hz, 3H) . LCMS m/z [$M + H$]⁺ : 508 . 2 .

30

【 0388 】

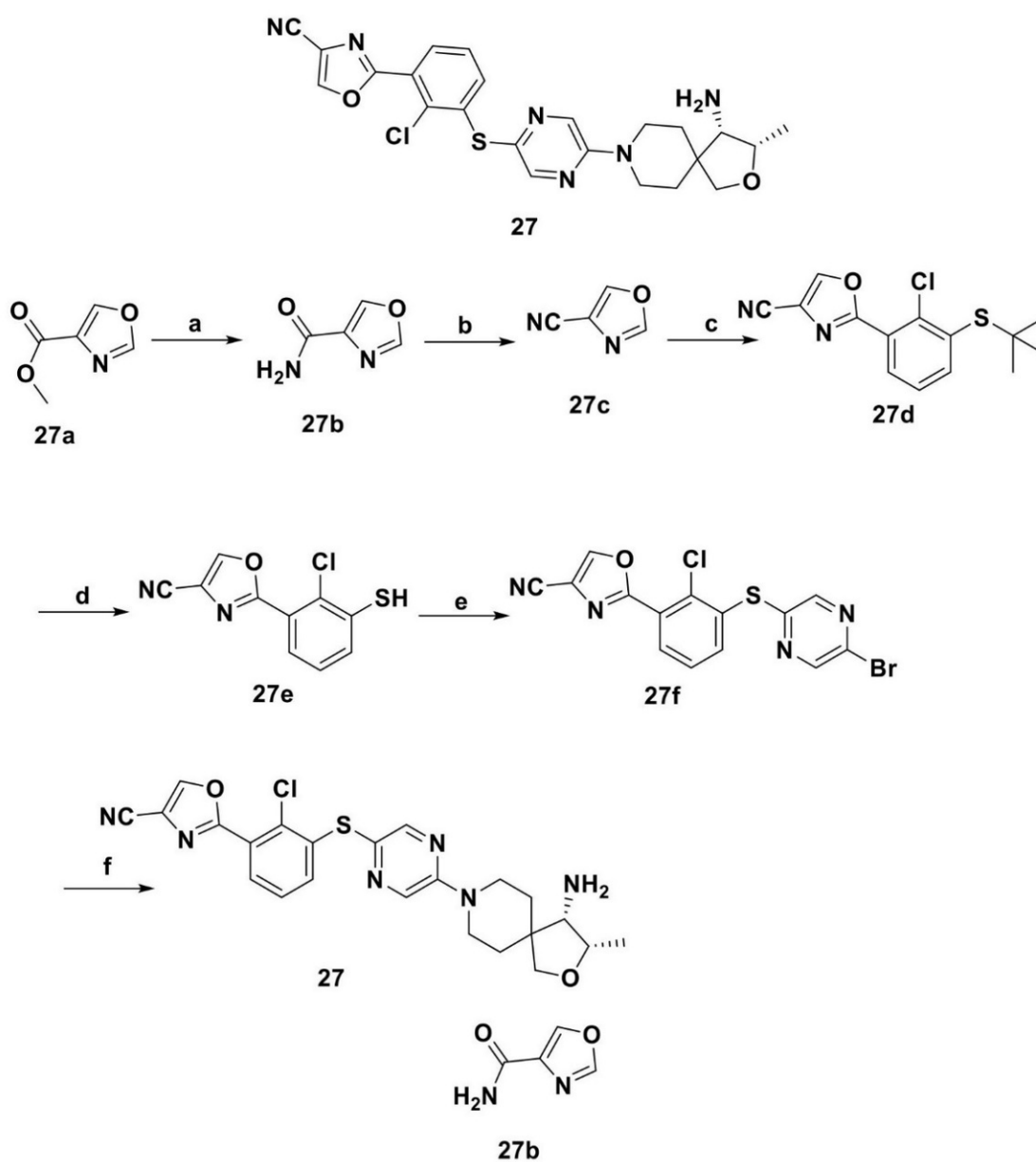
実施例 27

【 0389 】

40

50

【化 1 5 2】



10

20

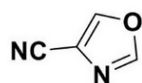
30

【0 3 9 0】

27a (73.0 g、0.51 mol) をメタノール (800 mL) に添加し、その後、アンモニア (160 mL) を添加し、室温で 48 時間反応させた。減圧下で濃縮することで、黄色固形物 (64.0 g、収率 96%) として 27b を得た。

【0 3 9 1】

【化 1 5 3】



27c

【0 3 9 2】

27b (56.0 g、0.5 mol) をテトラヒドロフラン (700 mL) に添加し、その後、ピリジン (79.1 g) を添加し、TFFA (136.5 g) を氷水浴下でゆっく

50

りと滴下し、次いで、室温で3時間撹拌した。酢酸エチルを添加し、水、希塩酸、および飽和ブラインでそれぞれ1回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって27c(34.0g、収率72%)を得た。

【0393】

【化154】



10

【0394】

27c(30g、0.318mol)をジオキサン(50mL)に添加し、1m(104g、0.318mol)、パラジウムアセテート(6.92g、0.0318mol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニル(11.14g、0.0318mol)、炭酸セシウム(209.3g、0.637mol)を添加し、110℃に加熱し、窒素保護下で16時間撹拌した。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、27d(15g、収率15.9%)を得た。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.35 (s, 1H), 7.95 - 7.88 (m, 2H), 7.41 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 1.41 (s, 9H).

【0395】

【化155】



30

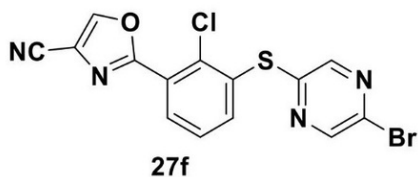
【0396】

27d(10.0g、34.13mmol)をトルエン(150mL)に溶解し、無水三塩化アルミニウム(27.3g、204.78mmol)を添加し、窒素で保護し、室温で撹拌し、4時間反応させた。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物27eを得て、これを次の反応工程で直接使用した。

【0397】

【化156】

40



【0398】

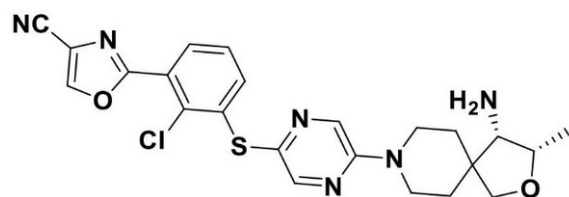
2,5-ジプロモピラジン(20.3g、85.33mmol)および27d(8.0g、34.13mmol)を、アセトニトリル(150mL)に添加し、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.82g、68.26mmol)を添加し、窒素で保

50

護し、室温で2時間撹拌した。減圧下で濃縮し、カラムによって精製することで、27e (2.5 g、2工程で収率18.0%)を得た。

【0399】

【化157】



27

10

【0400】

27e (2.5 g、6.35 mmol)、1j (1.85 g、7.62 mmol)、およびリン酸カリウム (8.09 g、38.10 mmol) を、N-Nジメチルホルムアミド (50 mL) に添加し、窒素保護下で、70℃で4時間撹拌した。水を添加し、固形物を沈殿させ、濾過することで固形物を得て、カラムに通すことで、標的の生成物27 (1.1 g、収率37%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.34 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 1H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 4.27 * 4.21 (m, 1H), 3.98 - 3.97 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.30 (s, 5H). LCMS m/z [$M + H^+$]: 483.2.

20

【0401】

実施例28

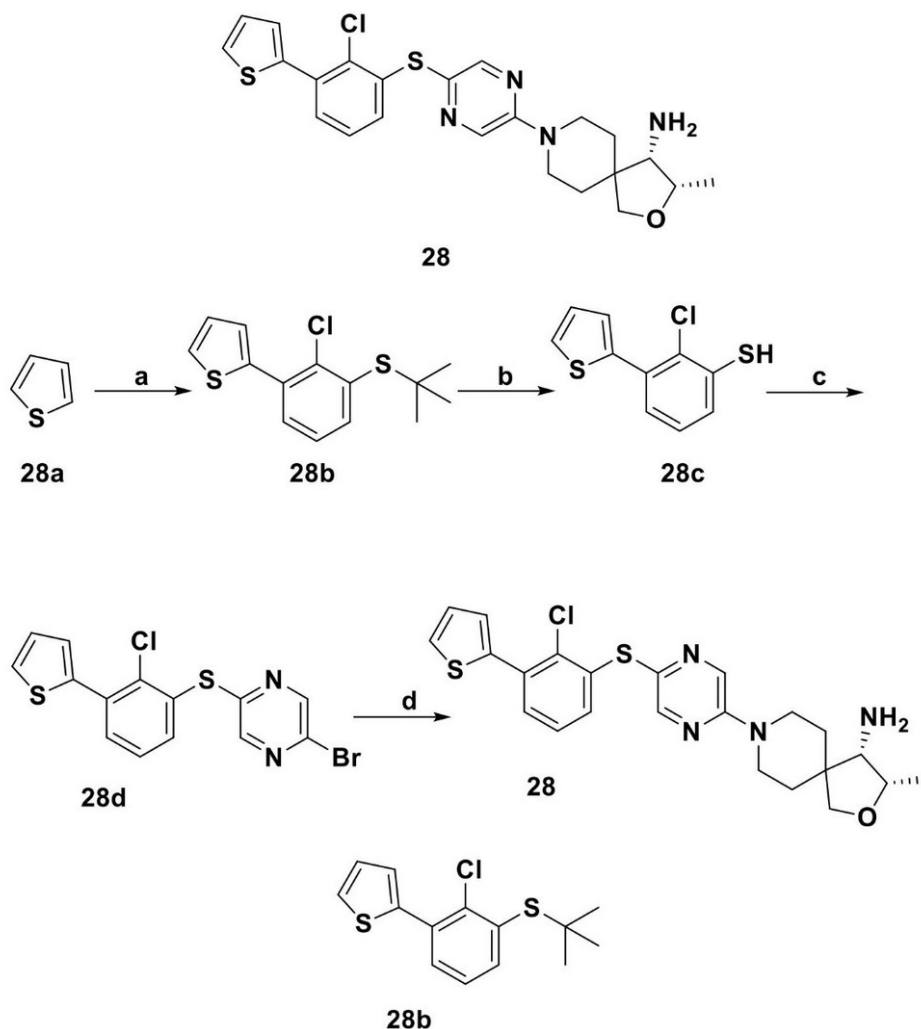
【0402】

30

40

50

【化 1 5 8】



10

20

30

【0 4 0 3】

28a (3.87 g、45.92 mmol) を N - Nジメチルホルムアミド (50 mL) に添加し、その後、1m (3.0 g、9.18 mmol)、パラジウムアセテート (207 mg、0.92 mmol)、2 - (ジシクロヘキシルホスフィノ) ピフェニル (644 mg、1.84 mmol)、および炭酸セシウム (5.97 g、18.36 mmol) を添加し、窒素保護下で温度を 110 に上げ、16 時間反応させた。反応物を室温に冷まし、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和ブラインで 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、28b (1.8 g、収率 69%) を得た。

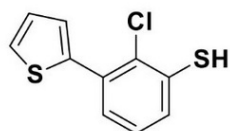
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.15 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.43 (s, 9H)。

【0 4 0 4】

50

【化 1 5 9】



28c

【 0 4 0 5】

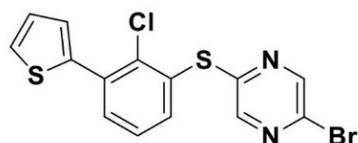
28b (1.2 g、4.23 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (3.4 g、25.35 mmol) を添加し、窒素で保護し、反応物を室温で 3 時間撹拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物 28c を得て、これを次の反応工程で直接使用した。

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO) 7.45 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.02 (s, 1H).

【 0 4 0 6】

【化 1 6 0】



28d

20

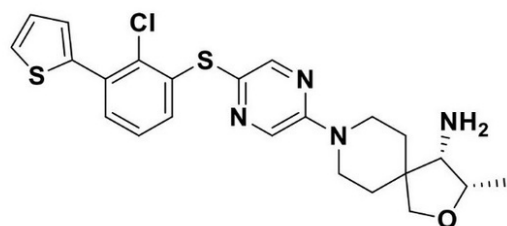
【 0 4 0 7】

2, 5 - ジブロモピラジン (2.52 g、10.58 mmol) をイソプロパノール (25 mL) に溶解し、窒素保護下で温度を 80 に上げ、28c (960 mg、4.23 mmol) / イソプロパノール (25 mL) / N, N - ジイソプロピルエチルアミン (1.1 g、8.46 mmol) の混合物溶液を 1 時間かけてゆっくりと滴下し、80 で 2 時間撹拌し続けた。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムによって精製することで、28d (810 mg、収率 50%) を得た。LCMS m/z [$M + H^+$]: 383.0.

30

【 0 4 0 8】

【化 1 6 1】



28

40

【 0 4 0 9】

28d (810 mg、2.12 mmol)、1j (620 mg、2.54 mmol)、およびリン酸カリウム (2.70 g、12.72 mmol) を、N - Nジメチルホルムアミド (10 mL) に添加し、窒素で置換し、100 で 16 時間撹拌した。水を添加し、固

50

形物を沈殿させ、濾過することで固形物を得て、逆相カラムに通すことで、標的の生成物 28 (150 mg、収率 15%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 8.34 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.80 - 7.78 (m, 2H), 7.27 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.19 - 7.17 (m, 1H), 4.27 - 4.21 (m, 1H), 3.98 - 3.97 (m, 2H), 3.84 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 3.74 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.55 - 3.44 (m, 2H), 3.04 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 1.95 - 1.74 (m, 6H), 1.30 (s, 3H). LCMS m/z [$\text{M} + \text{H}^+$]: 473.2.

10

【0410】

実施例 29

20

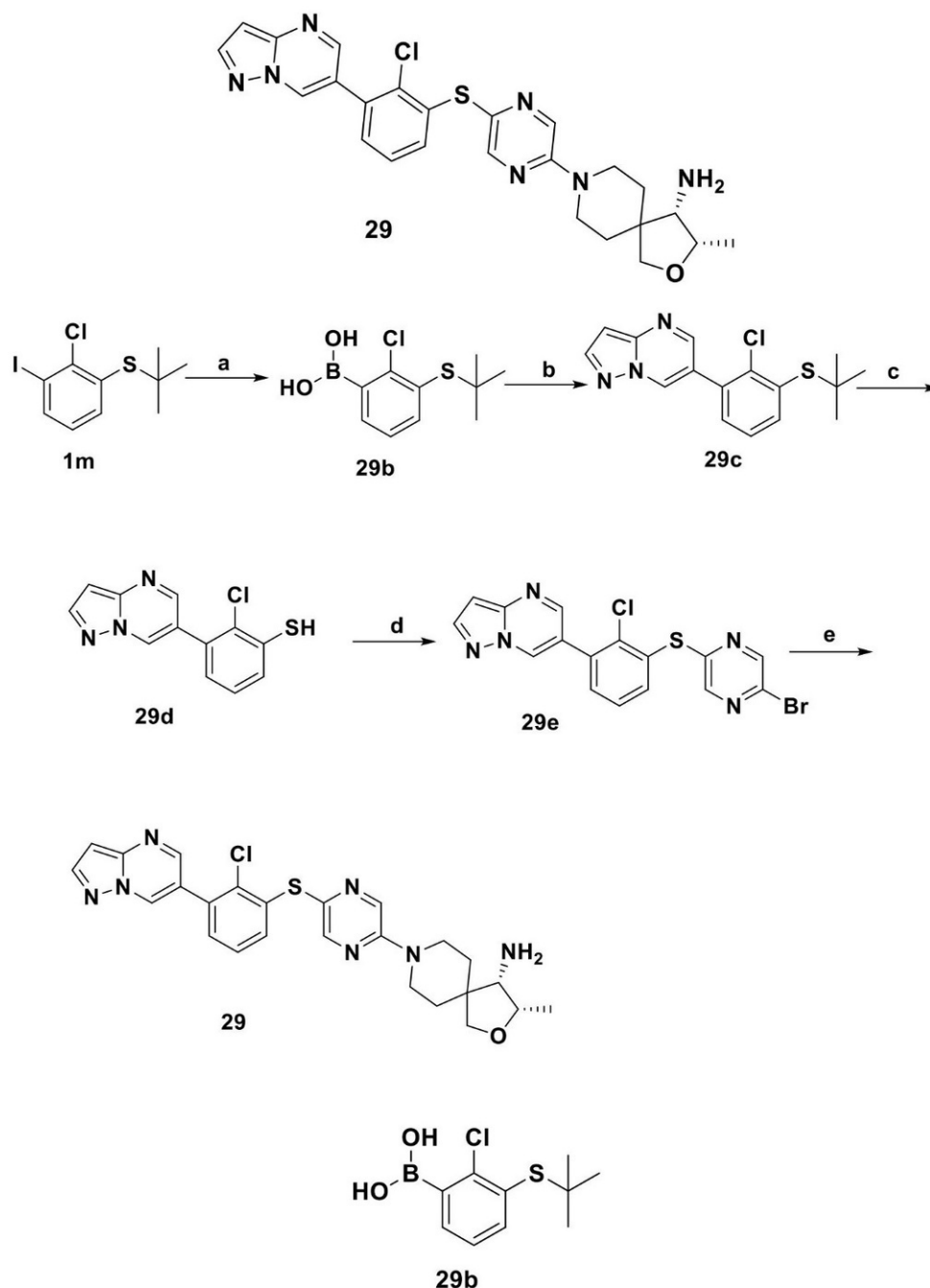
30

40

50

【0411】

【化 1 6 2】



10

20

30

【0 4 1 2】

1m (3.0 g、9.2 mmol)を、ポランテトラヒドロフラン複合体 (19.98 mL、19.98 mmol) に添加し、その後、マグネシウムフレーク (magnesium flakes) (0.225 g、9.2 mmol) を添加し、マグネシウムフレークが消えるまで超音波処理下で反応させた。その後、水をゆっくりと滴下し、温度を100に上げ、2時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、希塩酸を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、ジクロロメタンおよび石油エーテルと勢いよく混ぜることで、白色固形物 29b (1.8 g、80%) を得た。

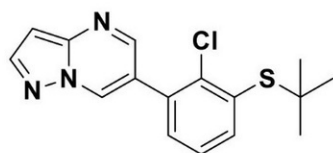
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.95 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.76 (dd, $J = 7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

50

【 0 4 1 3 】

【 化 1 6 3 】



29c

10

【 0 4 1 4 】

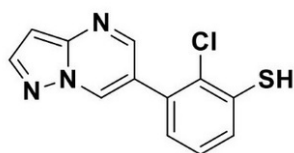
29b (0.737 g、3.02 mmol) をジオキサン (15 mL) に添加し、その後、水 (5 mL)、6-プロモピラゾロ [1,5-A] ピリミジン (0.6 g、3.02 mmol)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0.349 g、0.302 mmol)、炭酸カリウム (1.253 g、9.06 mmol) を添加し、110 に加熱し、窒素保護下で16時間撹拌した。室温に冷まし、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和ブラインで1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、29c (0.82 g、収率85%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.74 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.2, 2.2 Hz, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 6.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 1.39 (s, 9H).

【 0 4 1 5 】

【 化 1 6 4 】



29d

30

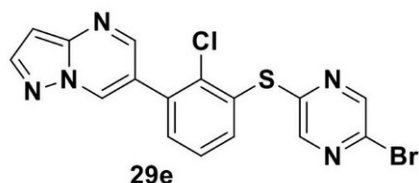
【 0 4 1 6 】

29c (0.82 g、2.58 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (1.376 g、10.32 mmol) を氷水浴下で添加し、窒素で保護し、反応物を室温で4時間撹拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物29dを得て、これを次の反応工程で直接使用した。

【 0 4 1 7 】

【 化 1 6 5 】

40



29e

【 0 4 1 8 】

2,5-ジプロモピラジン (2.455 g、10.32 mmol) をイソプロパノール (20 mL) に溶解し、窒素保護下で温度を80 に上げ、29d (2.58 mmol) /

50

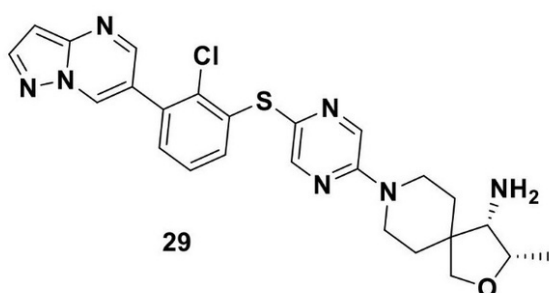
イソプロパノール (3 0 m L) / N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 7 m L 、 1 0 . 3 2 m m o l) の混合物を 2 時間かけてゆっくりと滴下し、 8 0 で 1 時間攪拌し続けた。減圧下で室温に冷まし、カラムによって精製することで、 2 9 e (3 0 9 m g 、 収率 3 1 %) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 7 (d d , J = 2 . 2 , 0 . 8 H z , 1 H) , 8 . 5 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 4 8 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d d , J = 7 . 5 , 2 . 0 H z , 1 H) , 7 . 5 7 - 7 . 4 2 (m , 2 H) , 6 . 7 7 (d d , J = 2 . 3 , 0 . 7 H z , 1 H) .

【 0 4 1 9 】

10

【 化 1 6 6 】



20

【 0 4 2 0 】

2 9 e (2 0 0 m g 、 0 . 4 7 8 m m o l) 、 1 j (1 3 9 m g 、 0 . 5 7 3 m m o l) 、 リン酸カリウム (4 0 6 m g 、 1 . 9 1 2 m m o l) を、 N - N ジメチルホルムアミド (1 0 m L) に添加し、温度を 8 0 に上げ、窒素保護下で 4 時間攪拌した。室温に冷まし、水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、標的の生成物 2 9 (1 6 9 m g 、 収率 6 8 %) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 4 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 5 7 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 1 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 7 . 2 5 - 7 . 1 3 (m , 2 H) , 7 . 0 4 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 8 H z , 1 H) , 6 . 7 5 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 1 5 (m , 1 H) , 4 . 0 8 - 3 . 8 7 (m , 2 H) , 3 . 8 2 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 7 0 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 2 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 0 1 (d , J = 4 . 5 H z , 1 H) , 1 . 9 4 - 1 . 8 7 (m , 1 H) , 1 . 8 4 - 1 . 6 4 (m , 3 H) , 1 . 3 8 (b r s , 2 H) , 1 . 2 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) . L C M S m / z [M + H ⁺] : 5 0 8 . 3 .

30

【 0 4 2 1 】

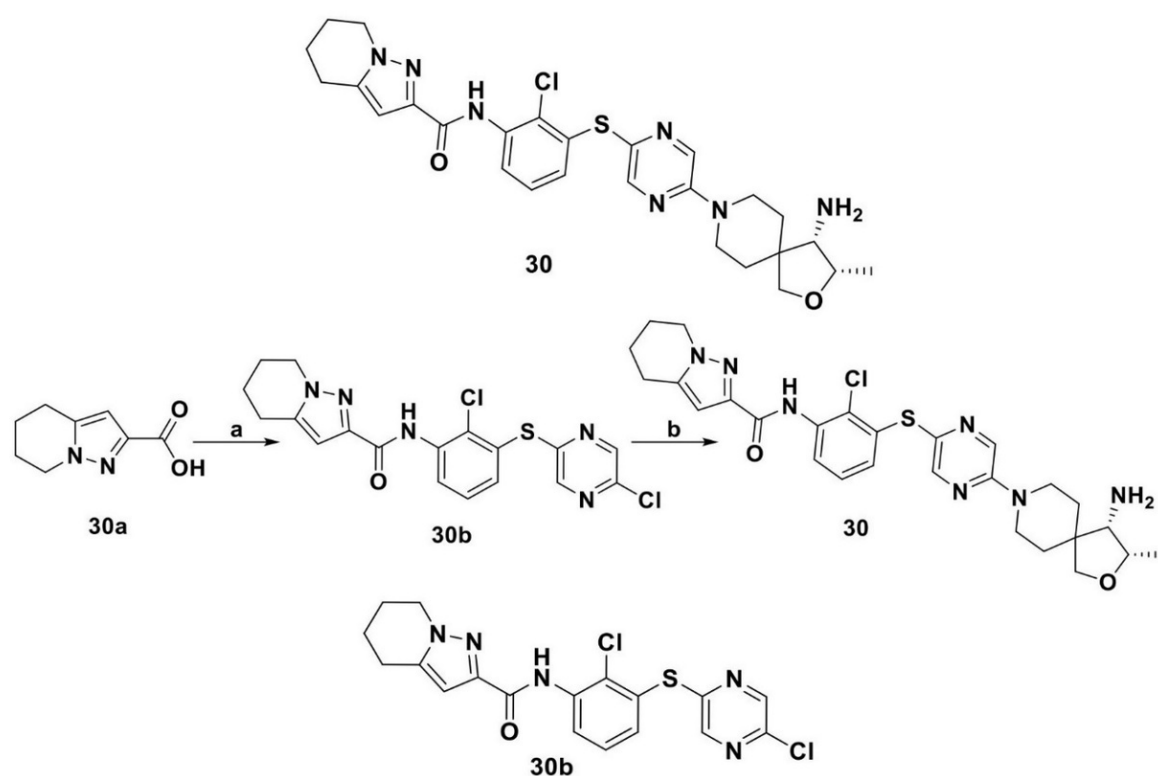
実施例 3 0

40

【 0 4 2 2 】

50

【化 1 6 7】



10

20

【0 4 2 3】

30a (41.5 mg、0.25 mmol) をジクロロメタン (3.0 mL) に溶解し、2 滴の N - N ジメチルホルムアミドを添加し、その後、塩化オキサリル (1.0 mL) を氷水浴にゆっくりと添加し、反応物を窒素保護下で、室温で 4 時間撹拌した。減圧下で濃縮することで、塩化アシルを得た。ジクロロメタン (3.0 mL)、10b (68.0 mg、0.25 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.164 mL、1.0 mmol) を塩化アシルに添加し、室温で 2 時間撹拌した。減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーに通すことで、白色固形物 30b (21.0 mg、20% の収率) を得た。

30

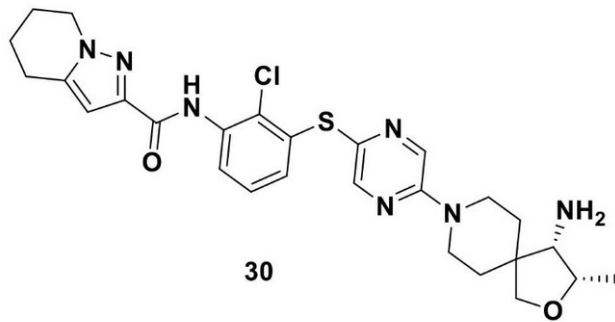
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 9.44 (s, 1H), 8.74 (dd, $J = 8.2, 1.6$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 7.7, 1.7$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.19 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.85 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.16 - 1.98 (m, 2H), 1.97 - 1.82 (m, 2H)。

【0 4 2 4】

40

50

【化 1 6 8】



10

【 0 4 2 5】

30b (83.0 mg、0.198 mmol) を N - Nジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解し、その後、1j (57.8 mg、0.237 mmol) およびリン酸カリウム (168.1 mg、0.792 mmol) を溶解し、温度を 80 に上げ、窒素保護下で 4 時間撹拌した。室温に冷まし、水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、標的の生成物 30 (40 mg、37% の収率) をカラム上で得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 9.39 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 8.3, 1.3 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.79 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.20 (t, J = 6.1 Hz, 3H), 4.01 - 3.85 (m, 2H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.54 - 3.28 (m, 2H), 3.01 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 2.84 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.14 - 2.01 (m, 2H), 1.97 - 1.83 (m, 3H), 1.82 - 1.63 (m, 3H), 1.50 - 1.27 (m, 1H), 1.25 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H). LCMS m/z [M + H⁺]: 554.3.

20

【 0 4 2 6】

30

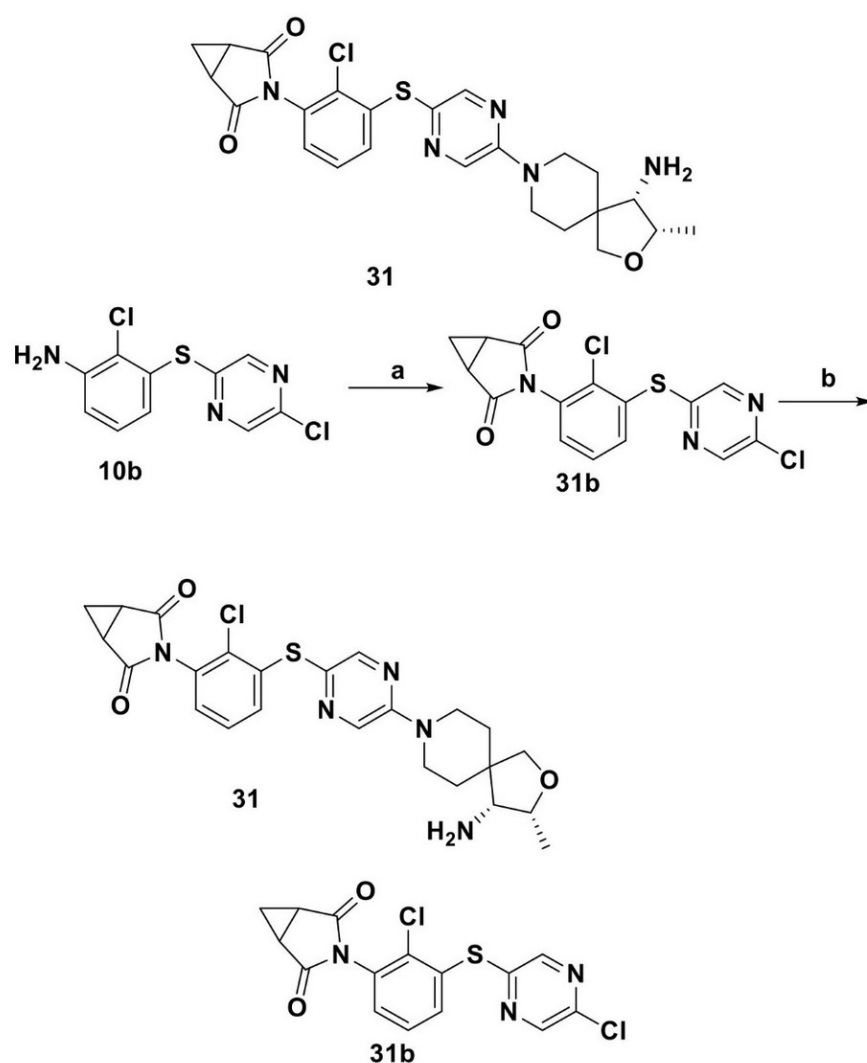
実施例 31

【 0 4 2 7】

40

50

【化 1 6 9】



10

20

30

【0 4 2 8】

ジクロロエタン (10 mL) に 10b (400 mg、1.48 mmol) を溶かした溶液に、3-オキサビシクロ[3.1.0]ヘキサン-2,4-ジオン (200 mg、1.67 mmol) を添加し、窒素保護下で、温度を 100 に上げて 1.5 時間反応させた。室温に冷まし、N,N'-カルボニルジイミダゾール (360 mg、2.22 mmol) を添加し、窒素保護下で温度を 100 に上げ、4 時間反応させた。室温に冷まし、一晩撹拌した。減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーに通すことで、淡黄色固形物 31b (300 mg、46% の収率) を得た。

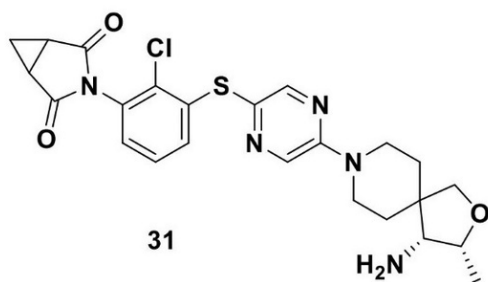
40

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.42 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.79 - 7.76 (m, 1H), 7.48 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 2H), 1.94 - 1.91 (m, 1H), 1.75 - 1.71 (m, 1H)。

【0 4 2 9】

50

【化 1 7 0】



10

【 0 4 3 0】

31b (250 mg、0.68 mmol)、1j (196 mg、0.81 mmol)、リン酸カリウム (864 mg、4.07 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に添加した。窒素保護下で、温度を 80 に上げ、4 時間撹拌した。水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、標的の生成物 31 (50 mg、収率 18%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 8.27 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.24 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 2H), 4.25 - 4.23 (m, 1H), 4.02 - 3.95 (m, 2H), 3.87 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.73 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 3.06 - 3.05 (m, 1H), 2.74 - 2.68 (m, 2H), 1.97 - 1.95 (m, 2H), 1.81 - 1.72 (m, 4H), 1.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H). LCMS m/z [$M + H^+$]: 500.3.

【 0 4 3 1】

実施例 32

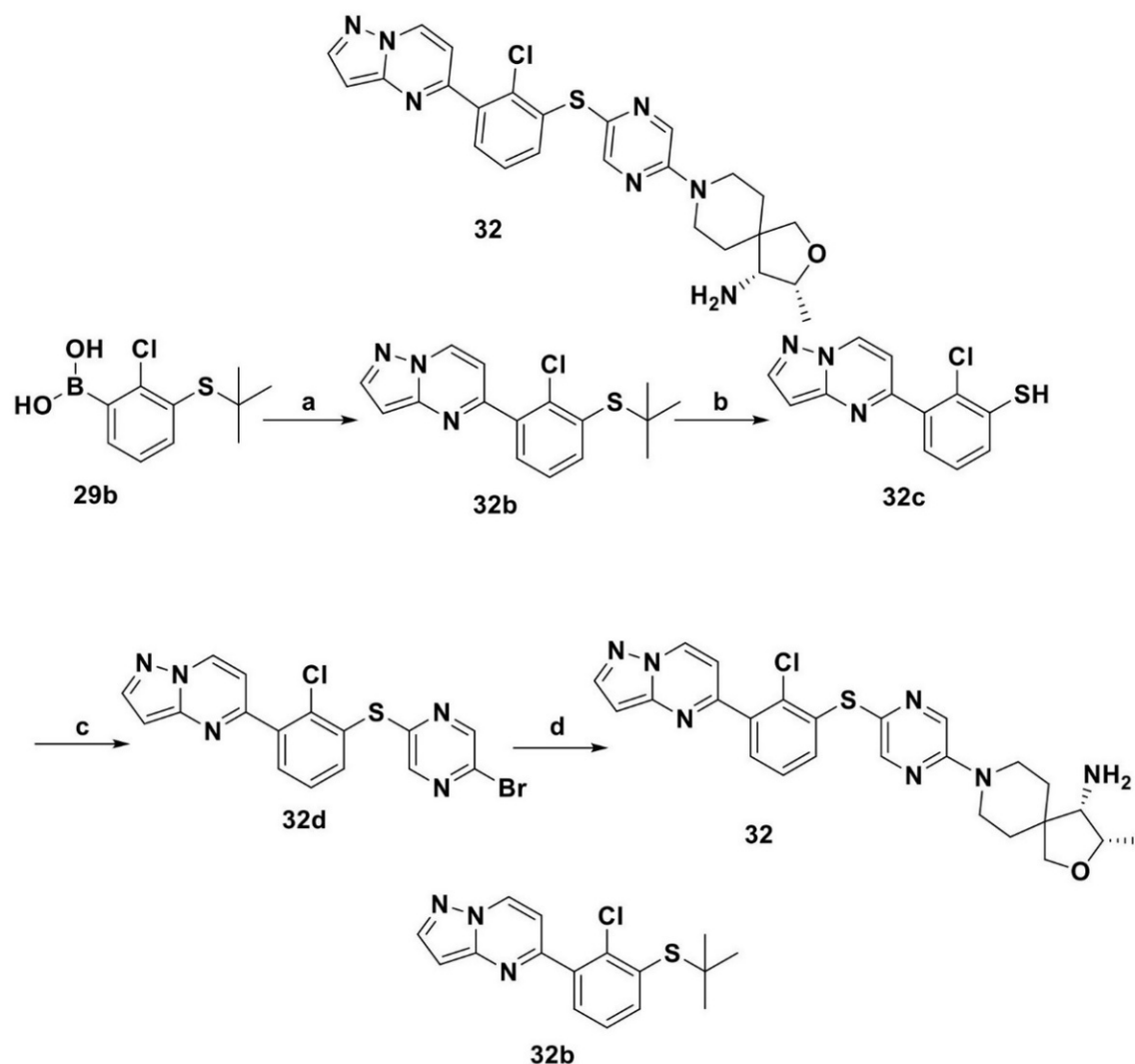
【 0 4 3 2】

30

40

50

【化 1 7 1】



10

20

30

【0 4 3 3】

29b (0.584 g, 2.393 mmol) をジクロロエタン (10 mL) に添加し、その後、水 (10 mL)、5-クロロピラゾロ[1,5-a]ピリミジン (0.3676 g, 2.393 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセニル]二塩化パラジウム (0.0875 g, 0.1197 mmol)、および炭酸ナトリウム (1.268 g, 11.965 mmol) を添加し、窒素保護下で温度を 95 に上げ、16 時間撹拌した。室温に冷まし、水を添加し、酢酸エチルで抽出し、有機相を飽和ブラインで 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、32b (0.678 g、収率 89%) を得た。

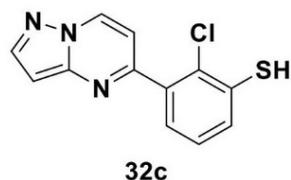
40

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.71 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.16 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.77 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.37 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.78 - 6.73 (m, 1H), 1.37 (s, 9H).

【0 4 3 4】

50

【化 1 7 2】

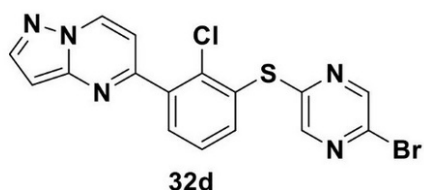


【 0 4 3 5】

3 2 b (0 . 6 8 g、2 . 1 4 m m o l) をトルエン (2 0 m L) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (1 . 1 4 g、1 0 . 3 2 m m o l) を氷水浴下で添加し、窒素保護下で反応物を室温で4時間撹拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物 3 2 c を得て、これを次の反応で直接使用した。

【 0 4 3 6】

【化 1 7 3】



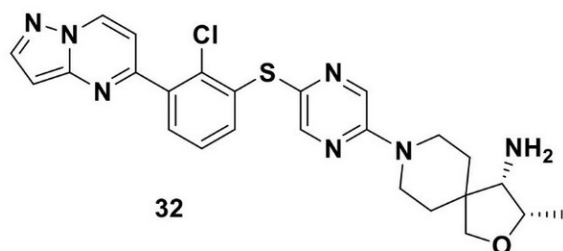
【 0 4 3 7】

2 , 5 - ジブロモピラジン (2 . 0 4 g、8 . 5 6 m m o l) をイソプロパノール (1 0 m L) に溶解し、窒素保護下で温度を 8 0 に上げ、3 2 c (2 . 1 4 m m o l) / イソプロパノール (2 5 m L) / N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 . 4 1 4 m L、8 . 5 6 m m o l) の混合物溶液を2時間かけてゆっくりと滴下し、8 0 で1時間撹拌し続けた。室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムによって精製することで、3 2 d (0 . 2 g、収率 2 2 %) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 7 3 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 8 . 4 6 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 9 (d , J = 2 . 3 H z , 1 H) , 8 . 1 5 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 7 7 (d d d , J = 1 2 . 0 , 7 . 7 , 1 . 6 H z , 2 H) , 7 . 4 8 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 7 . 1 6 (d , J = 7 . 3 H z , 1 H) , 6 . 7 8 (d , J = 2 . 2 H z , 1 H) .

【 0 4 3 8】

【化 1 7 4】



【 0 4 3 9】

3 2 d (2 0 0 m g、0 . 4 7 8 m m o l)、1 j (1 3 9 m g、0 . 5 7 3 m m o l)、およびリン酸カリウム (4 0 6 m g、1 . 9 1 2 m m o l) を、N - N ジメチルホルム

アミド (10 mL) に添加し、窒素保護下で 80 で 4 時間撹拌した。室温に冷まし、水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、標的の生成物 32 (143 mg、収率 57%) を得た。

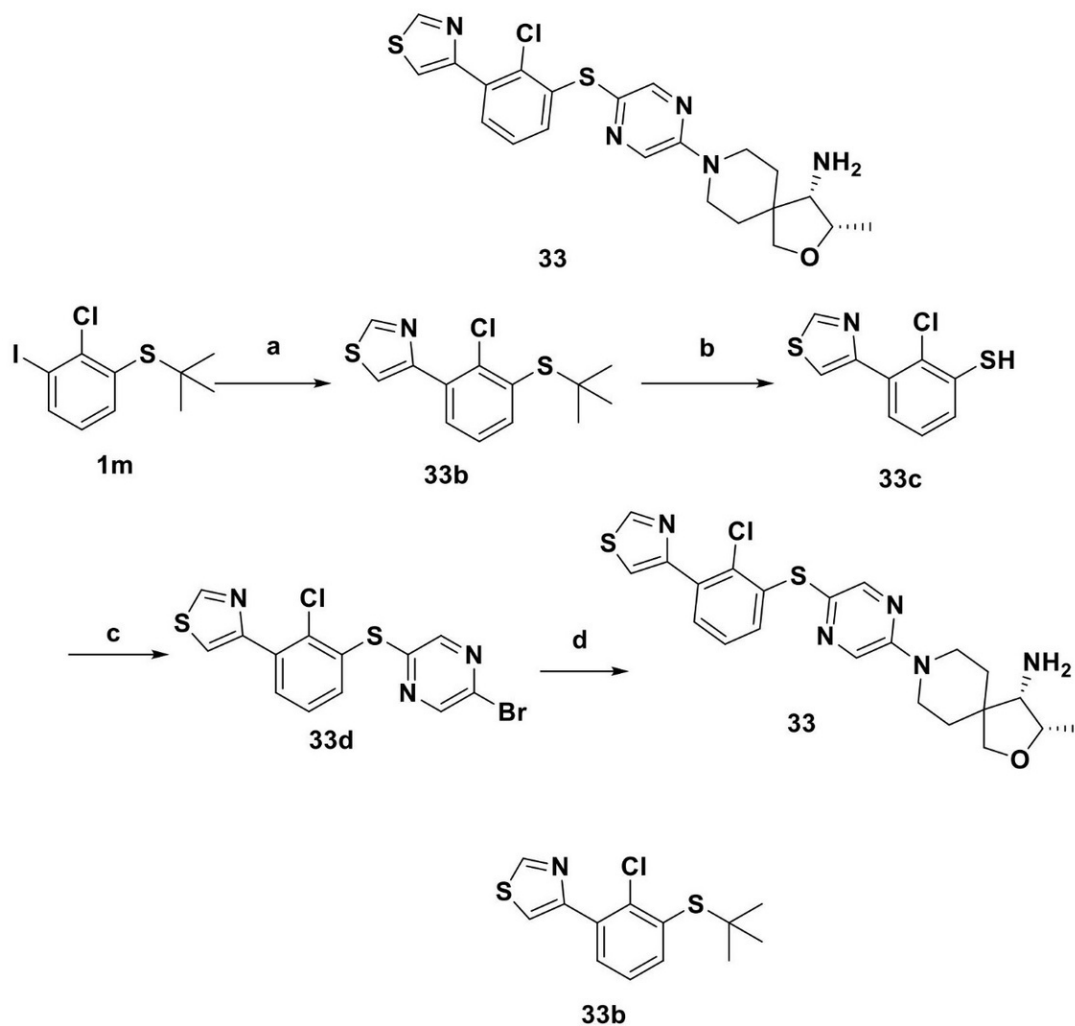
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.45 (dd, $J = 7.6, 1.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.09 (dd, $J = 8.0, 1.6$ Hz, 1H), 6.76 (dd, $J = 2.3, 0.7$ Hz, 1H), 4.25 - 4.15 (m, 1H), 4.04 - 3.87 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.70 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.96 - 1.84 (m, 1H), 1.82 - 1.64 (m, 3H), 1.25 (m, 4H), 1.13 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H). LCMS m/z [M + H⁺]: 508.3.

【0440】

実施例 33

【0441】

【化175】



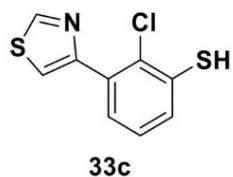
【0442】

チアゾール (300 mg、3.5 mmol)、1m (1.4 g、4.23 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル (123.5 mg、0.35 mmol)、パラジウムアセテート (158 mg、0.70 mmol)、炭酸セシウム (2.27 g、7.0 mmol) を、ジオキサン (10 mL) に添加した。それを窒素で 3 回置換し、反

応物を 110 で一晩撹拌した。反応溶液を室温に冷まし、50 mL の水を添加し、混合物を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、カラムによって精製することで、油の生成物 33b (350 mg、収率：35.2%) を得た。

【0443】

【化176】



10

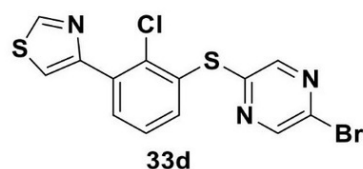
【0444】

33b (350 mg、1.23 mmol) をアセトニトリル (0.5 mL) に溶解し、濃塩酸 (12 M、5 mL) を添加し、110 で 5 時間反応させた。水 (10 mL) を添加した後に、酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、これを次の反応で直接使用した。

【0445】

20

【化177】



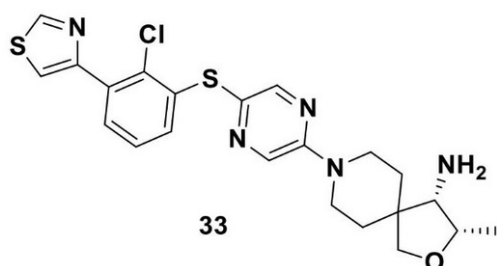
【0446】

2,5-ジブロモピラジン (454 mg、3.5 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に添加し、窒素によって保護し、温度を 80 に上げ、イソプロパノール中の N,N-ジイソプロピルエチルアミン (671 mg、2.82 mmol) および 33c をゆっくりと添加し、1 時間かけて継続的に滴下し、その後、温度を一晩かけて 80 に上げた。水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させた。カラムクロマトグラフィーによって精製することで、33d (120 mg) を得た。

30

【0447】

【化178】



40

【0448】

化合物 33d (50 mg、0.13 mmol) および 1j (25.5 mg、0.15 mmol)

50

o 1) に、N, N - ジメチルホルムアミド (2 m L) を添加し、その後、リン酸カリウム (1 6 6 . 5 m g 、 0 . 7 8 m m o l) を添加し、1 1 0 に加熱し、2 時間反応させた。2 0 m L の水を添加し、酢酸エチル (2 0 m L) で 2 回抽出し、飽和ブライン (2 0 m L) で 3 回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウム (5 . 0 g) で乾燥させ、遠心脱水し、順相カラムに通し、プレートを掻き取り、3 3 (3 5 m g 、 2 8 % の収率) を得た。

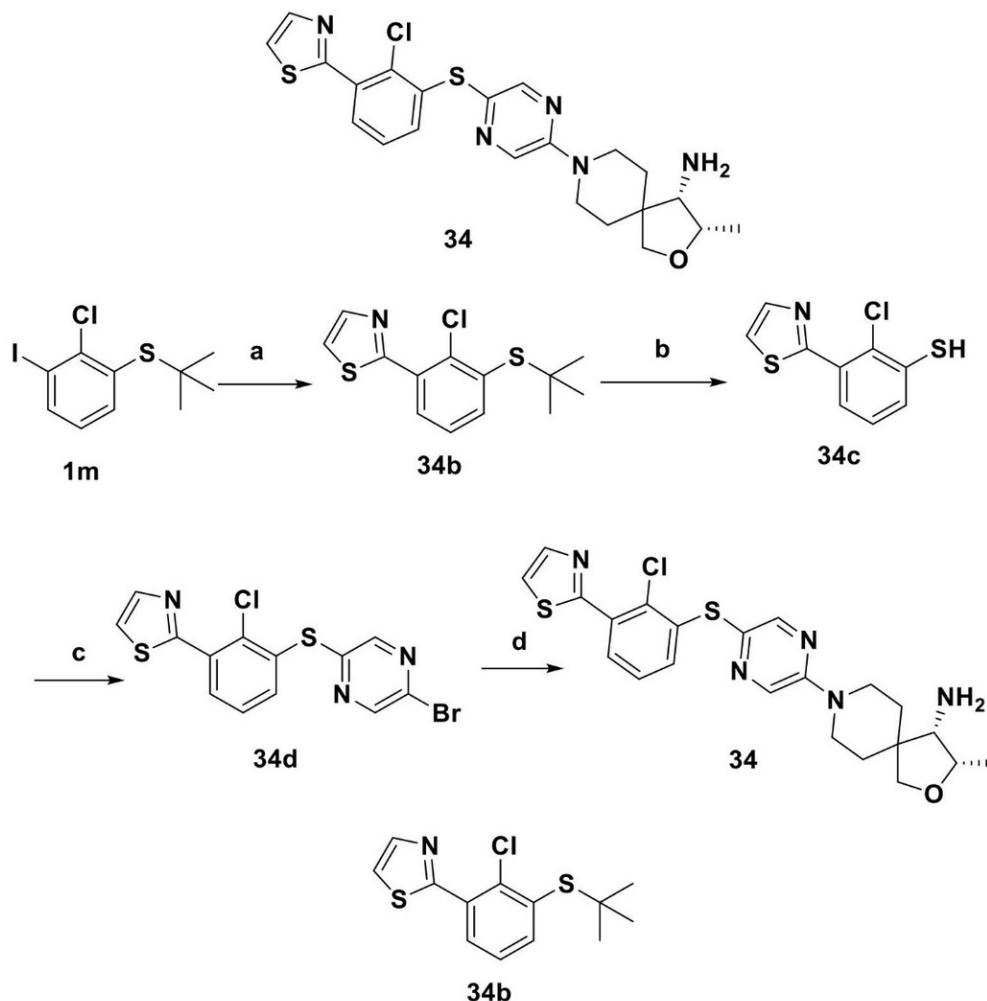
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 8 . 9 2 (s , 1 H) , 8 . 2 9 - 9 . 2 4 (m , 2 H) , 8 . 0 9 (m , 1 H) , 7 . 3 5 - 6 . 3 4 (m , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 1 9 (m , 1 H) , 7 . 0 6 - 7 . 0 4 (m , 1 H) , 4 . 2 8 - 4 . 2 4 (m , 1 H) , 4 . 0 3 - 3 . 9 8 (m , 2 H) , 3 . 9 2 - 3 . 8 9 (m , 1 H) , 3 . 7 7 - 3 . 7 4 (m , 1 H) , 3 . 5 3 - 3 . 5 2 (m , 1 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 5 (m , 1 H) , 3 . 1 2 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 0 5 - 1 . 9 7 (m , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 8 (m , 2 H) , 1 . 3 0 (s , 3 H) . L C M S m / z [M + H] ⁺ : 4 8 8 . 4 .

【 0 4 4 9 】

実施例 3 4

【 0 4 5 0 】

【 化 1 7 9 】



【 0 4 5 1 】

チアゾール (1 7 5 m g 、 1 . 8 m m o l) 、 3 4 a (5 0 0 m g 、 1 . 5 m m o l) 、 ヨウ化第一銅 (5 8 m g 、 0 . 3 m m o l) 、 および炭酸セシウム (1 g 、 3 m m o l) を、ジオキサン (5 m L) に添加した。1 4 0 で 4 8 時間反応させた。反応溶液を室温

1) および 1 j (20 mg、0.086 mmol) に添加し、その後、リン酸カリウム (99 mg、0.47 mmol) を添加し、110 に加熱し、2 時間反応させた。室温に冷まし、20 mL の水を添加し、酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で 3 回洗浄し、有機相を硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、カラムによって精製することで、34 (12 mg、収率 32.5%) を得た。

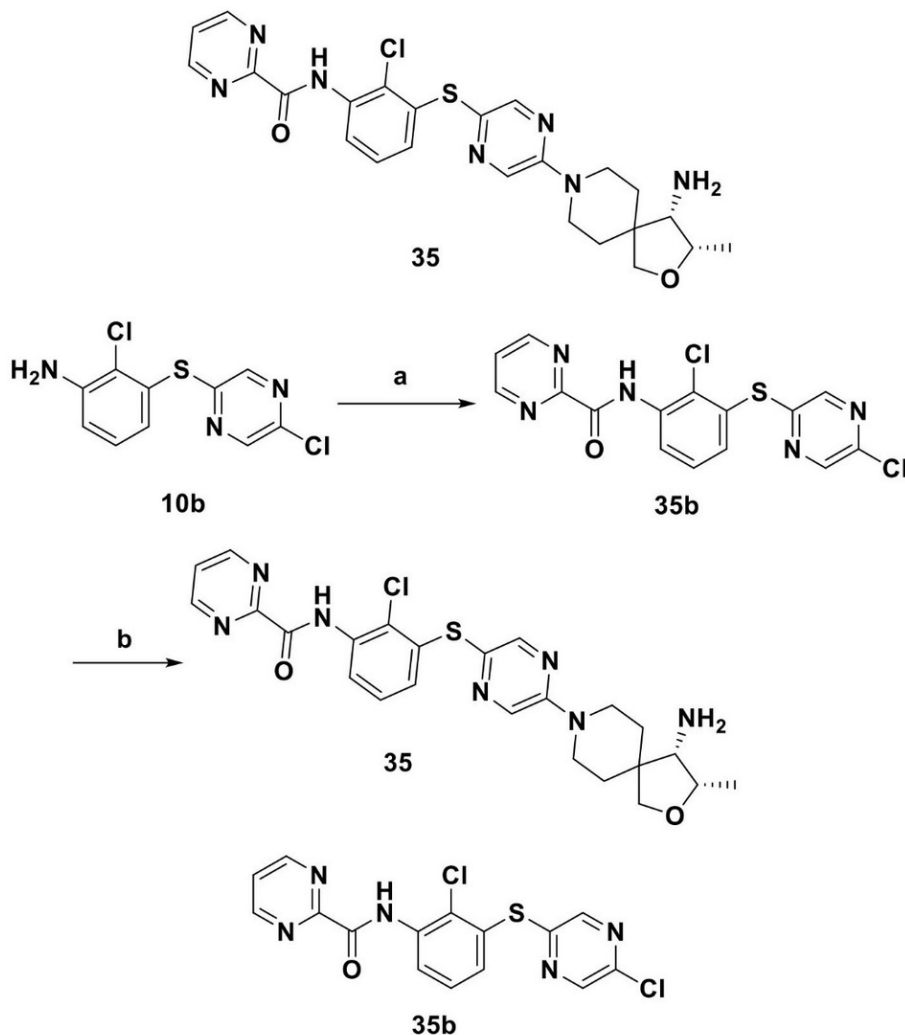
^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.15 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 - 7.85 (m, 2H), 7.41 - 7.40 (m, 1H), 7.14 - 7.10 (m, 1H), 6.97 - 6.65 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.73 - 3.71 (m, 1H), 3.61 - 3.59 (m, 1H), 3.40 - 3.25 (m, 2H), 2.92 - 2.90 (m, 1H), 1.82 - 1.62 (m, 4H), 1.15 (s, 3H). LCMS m/z [M + H]⁺: 474.2.

【0458】

実施例 35

【0459】

【化183】



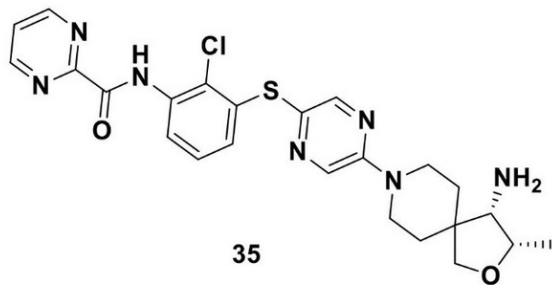
【0460】

ジクロロエタン (5 mL) を 10b (50 mg、0.18 mmol)、ピリミジン - 2 - カルボン酸 (27 mg、0.22 mmol)、および N, N - カルボニルジイミダゾール (44 mg、0.27 mmol) を添加した。130 で 48 時間反応させた。室温に冷

まし、水（20 mL）を添加し、酢酸エチル（20 mL）で2回抽出し、飽和ブライン（20 mL）で1回洗浄し、硫酸ナトリウム（5.0 g）で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、カラムによって精製することで、35b（90 mg）を得た。

【0461】

【化184】



10

【0462】

化合物35b（110 mg、0.29 mmol）および1j（79 mg、0.32 mmol）に、N,N-ジメチルホルムアミド（5 mL）を添加し、その後、リン酸カリウム（370 mg、1.78 mmol）を添加し、110 に加熱し、2時間反応させた。室温に冷まし、20 mLの水を添加し、酢酸エチル（20 mL）で2回抽出し、飽和ブライン（20 mL）で1回洗浄し、硫酸ナトリウム（5.0 g）で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、カラムによって精製することで、35（30 mg、収率：20.1%）を得た。

20

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD） 8.97 - 8.96（m, 2H）, 8.29 - 8.17（m, 1H）, 8.20 - 8.16（m, 2H）, 7.67 - 7.65（m, 1H）, 7.21 - 7.17（m, 1H）, 6.73 - 6.70（m, 1H）, 4.19 - 1.13（m, 1H）, 4.05 - 3.97（m, 2H）, 3.82 - 3.80（m, 1H）, 3.66 - 3.64（m, 1H）, 3.41 - 3.25（m, 3H）, 2.96 - 2.95（m, 1H）, 1.80 - 1.57（m, 4H）, 1.15（s, 3H）. LCMS m/z [M+H]⁺: 512.2.

30

【0463】

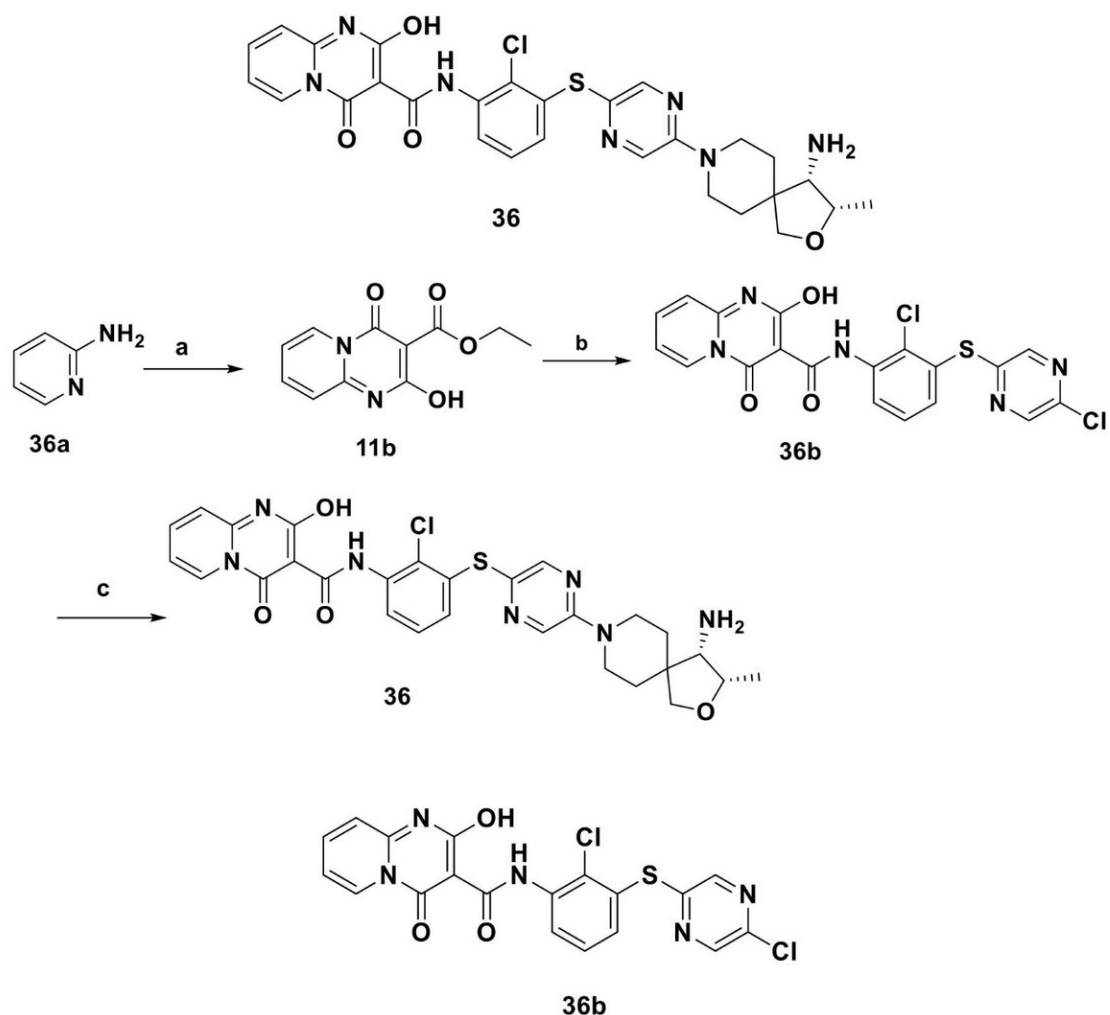
実施例36

【0464】

40

50

【化 1 8 5】



10

20

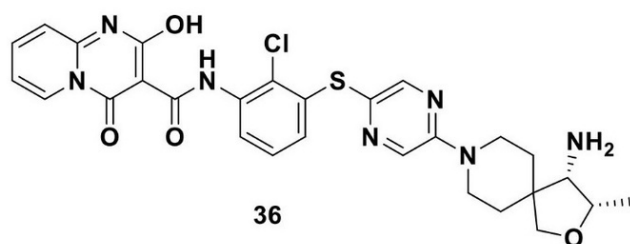
30

【0 4 6 5】

クロロベンゼン (15 mL) を、11b (100 mg、0.41 mmol) および 2-クロロ-3-((5-クロロピラジン-2-イル)メルカプト)アニリン (133 mg、0.49 mmol) に添加した。130 で一晩放置した。冷ました後、酢酸エチル (15 mL) を添加し、固形物を沈殿させ、36b (110 mg、収率 49%) を濾過により得た。

【0 4 6 6】

【化 1 8 6】



40

【0 4 6 7】

36b (60 mg、0.13 mmol) および 1j (26 mg、0.15 mmol) に、ジメチルスルホキシド (15 mL) を添加し、その後、リン酸カリウム (166 mg、0

50

． 7 8 m m o l) を添加し、 8 0 に加熱して一晩反応させた。室温に冷まして、飽和ブライン (7 5 m L) を添加し、 3 0 分間攪拌し、濾過することで固形物を得た。カラム精製後、 3 6 (6 0 m g 、 収率 : 7 6 %) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 1 3 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 6 1 - 9 . 5 9 (m , 1 H) , 8 . 4 8 - 8 . 4 2 (m , 2 H) , 8 . 2 2 - 8 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 5 5 - 7 . 5 1 (m , 1 H) , 6 . 9 4 - 6 . 9 2 (m , 1 H) , 6 . 7 4 - 6 . 7 1 (m , 1 H) , 6 . 4 7 - 6 . 4 4 (m , 1 H) , 4 . 0 9 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 3 . 9 2 - 3 . 8 4 (m , 2 H) , 3 . 6 8 - 3 . 6 6 (m , 1 H) , 3 . 4 9 - 3 . 4 2 (m , 3 H) , 2 . 9 1 - 2 . 9 0 (m , 1 H) , 2 . 0 2 - 1 . 9 7 (m , 1 H) , 1 . 7 8 - 1 . 4 5 (m , 4 H) , 1 . 2 3 (s , 3 H) . L C M S m / z [M + H] ⁺ : 5 9 4 . 3 .

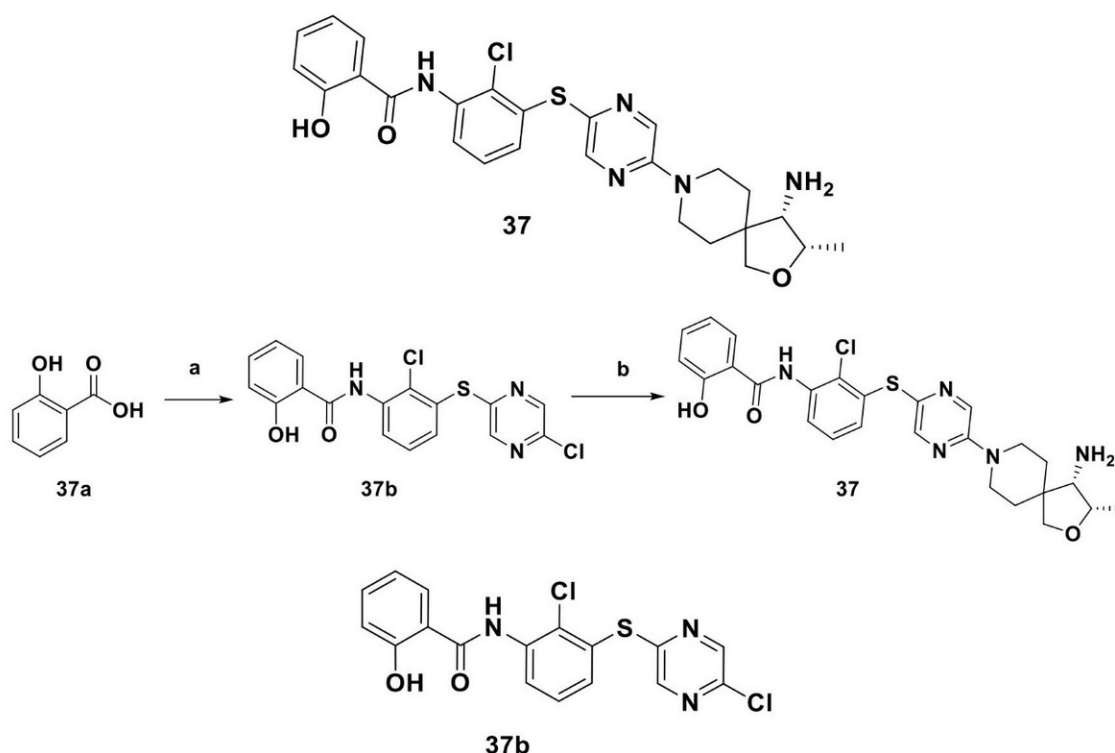
10

【 0 4 6 8 】

実施例 3 7

【 0 4 6 9 】

【 化 1 8 7 】



20

30

【 0 4 7 0 】

3 7 a (6 9 . 0 m g 、 0 . 5 m m o l) を乾燥テトラヒドロフラン (2 . 0 m L) に添加し、塩化オキサリル (0 . 1 2 7 m L 、 1 . 7 5 m m o l) を滴下し、混合物を窒素下で 3 時間還流した。減圧下で脱溶媒和した。得られた油を乾燥テトラヒドロフラン (1 . 0 m L) に溶解し、テトラヒドロフラン溶液 (3 . 0 m L) 中の 1 0 b (1 3 6 . 0 m g 、 0 . 5 m m o l) をゆっくりと添加し、窒素下で 2 時間還流し、酢酸エチル / 石油エーテル (0 ~ 3 0 %) でシリカゲルカラム上で濃縮することで、 3 7 b (1 7 5 . 0 m g 、 収率 8 9 %) を得た。

40

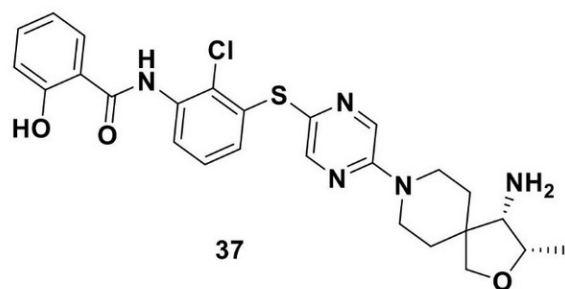
^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 1 . 7 4 (s , 1 H) , 8 . 7 2 (s , 1 H) , 8 . 6 4 (d d , J = 8 . 3 , 1 . 5 H z , 1 H) , 8 . 4 2 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 8 . 1 7 (d , J = 1 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 1 (d d , J = 8 . 1 , 1 . 3 H z , 1 H) , 7 . 5 8 - 7 . 5 1 (m , 2 H) , 7 . 4 7 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 7 . 1 1 (d d , J = 8 . 4 , 0 . 9 H z , 1 H) , 7 . 0 5

50

- 6 . 9 7 (m , 1 H) .

【 0 4 7 1 】

【 化 1 8 8 】



10

【 0 4 7 2 】

3 6 の合成方法に従って標的の生成物 3 7 を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 4 6 (d , J = 1 . 1 H z , 1 H) , 8 . 3 8 (d d , J = 8 . 2 , 1 . 2 H z , 1 H) , 8 . 2 8 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 9 9 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 8 H z , 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 2 6 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 8 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 9 3 - 6 . 9 3 (m , 1 H) , 6 . 8 2 (t , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 6 . 6 7 (d d , J = 8 . 0 , 1 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 1 - 4 . 0 8 (m , 1 H) , 4 . 0 7 - 3 . 9 2 (m , 2 H) , 3 . 7 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 5 0 - 3 . 2 8 (m , 2 H) , 3 . 0 8 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 1 . 8 9 - 1 . 6 5 (m , 2 H) , 1 . 6 6 - 1 . 4 6 (m , 2 H) , 1 . 1 4 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) . L C M S [M + H] ⁺ : m / z = 5 2 6 . 3 .

20

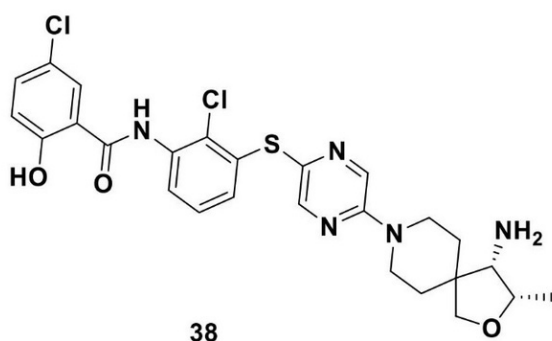
【 0 4 7 3 】

実施例 3 8

【 0 4 7 4 】

【 化 1 8 9 】

30



40

【 0 4 7 5 】

3 6 の合成方法に従って標的の生成物 3 8 を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 5 2 - 8 . 3 8 (m , 2 H) , 8 . 2 7 (d , J = 1 . 2 H z , 1 H) , 7 . 8 0 (d , J = 3 . 0 H z , 1 H) , 7 . 2 8 - 7 . 0 9 (m , 2 H) , 6 . 7 4 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 6 . 6 3 (d d , J = 7 . 9 , 1 . 3 H z , 1 H) , 4 . 2 6 - 3 . 9 8 (m , 3 H) , 3 . 8 4 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 6 4 (d , J = 8 . 9 H z , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 1 8 (m , 3 H) , 1 . 8 7 - 1 . 4 9 (m , 4 H) , 1 . 1 9 (d , J = 6

50

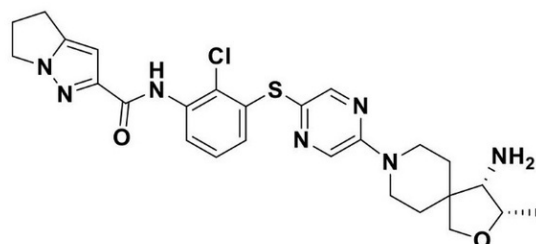
. 5 H z , 3 H) . L C M S [M + H] ⁺ : m / z = 5 6 0 . 2 .

【 0 4 7 6 】

実施例 3 9

【 0 4 7 7 】

【 化 1 9 0 】



39

10

【 0 4 7 8 】

3 6 の合成方法に従って標的の生成物 3 9 を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 9 . 4 3 (s , 1 H) , 8 . 2 6 (m , 1 H) , 8 . 2 3 (s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 7 . 2 (t , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 8 2 (m , 1 H) , 4 . 2 6 - 4 . 2 0 (m , 3 H) , 4 . 0 0 - 3 . 9 0 (m , 2 H) , 3 . 8 5 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 3 . 7 3 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 3 . 5 3 - 3 . 4 6 (s , 1 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 6 (s , 1 H) , 3 . 0 3 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 2 . 9 8 (t , J = 1 0 . 0 H z , 2 H) , 2 . 7 3 - 2 . 6 6 (m , 2 H) , 1 . 9 5 - 1 . 8 8 (m , 1 H) , 1 . 8 3 - 1 . 6 9 (m , 3 H) , 1 . 2 8 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) . L C M S m / z [M + H] ⁺ : 5 4 0 . 3

20

【 0 4 7 9 】

実施例 4 0

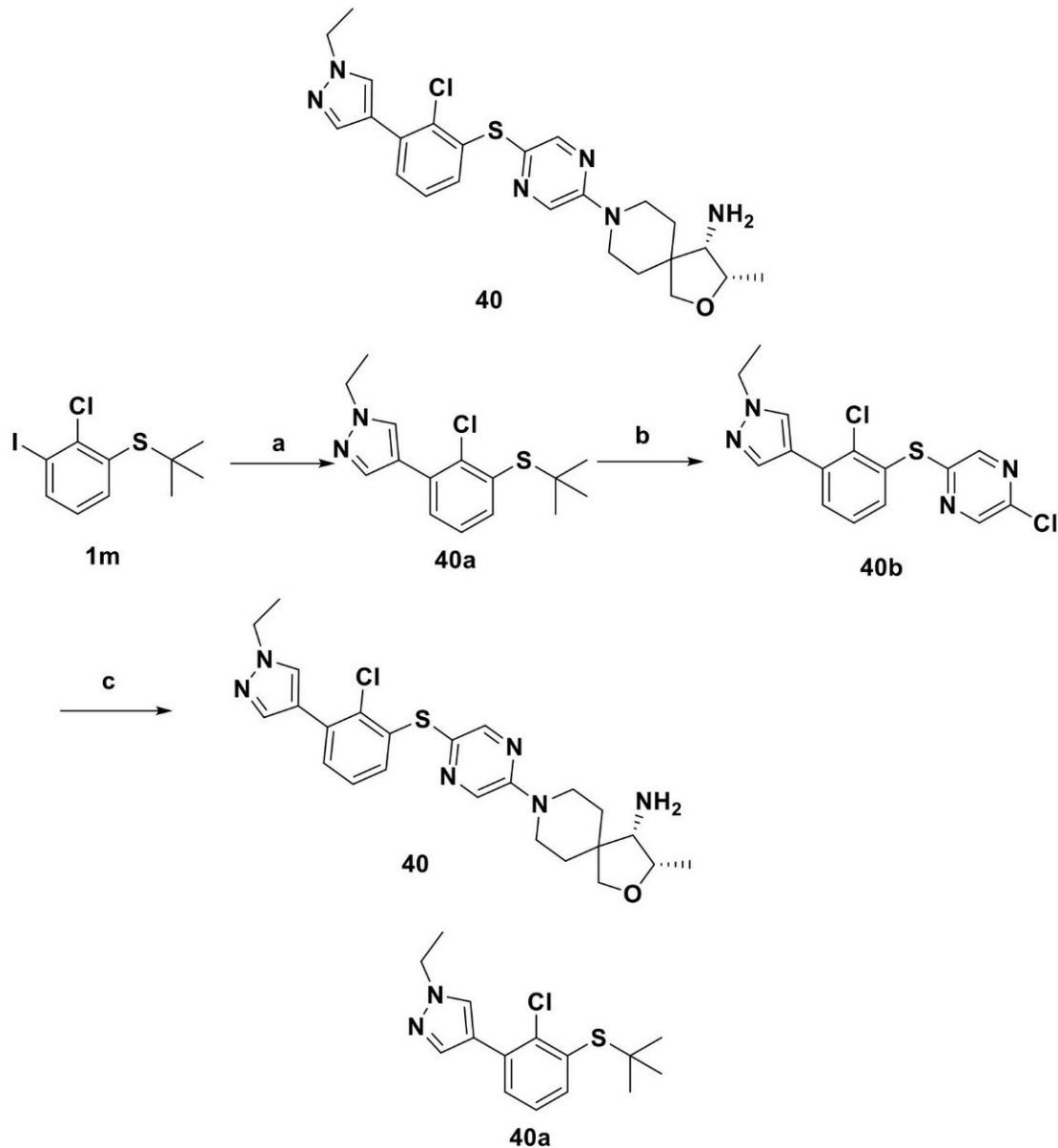
【 0 4 8 0 】

30

40

50

【化 1 9 1】



10

20

30

40

50

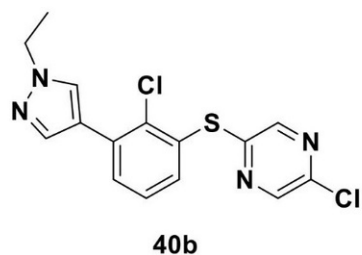
【0 4 8 1】

1m (100 mg、0.3 mmol)、1-エチル-1H-ピラゾール-4-ボロン酸ピナコールエステル (101.9 mg、0.45 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (17.68 mg、0.01 mmol)、炭酸カリウム (126.7 mg、0.918 mmol) を、トルエン (5 mL)、水 (1 mL)、およびエタノール (1 mL) の混合溶液に添加した。100 で16時間反応させた。反応溶液を室温に冷まし、50 mLの水を添加し、酢酸エチル (50 mL) で3回抽出し、有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (20 mL) で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濃縮し、カラムによって精製することで、40a (65 mg、74%の収率) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.85 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.61 - 7.59 (m, 1H), 7.49 - 7.47 (m, 1H), 7.28 - 7.24 (m, 1H), 7.06 - 7.04 (m, 1H), 4.30 - 4.24 (m, 2H), 1.60 - 1.56 (m, 3H), 1.40 (s, 9H).

【0 4 8 2】

【化 1 9 2】



10

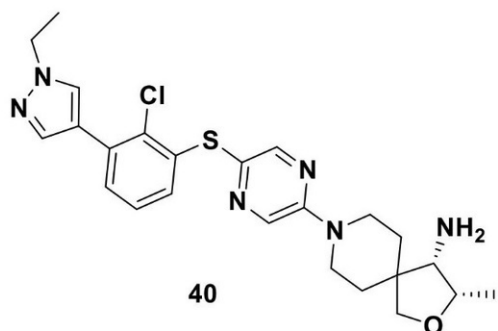
【0 4 8 3】

4 0 a (6 5 m g 、 0 . 2 2 m m o l) をアセトニトリル (0 . 5 m L) に溶解し、濃塩酸 (1 2 M 、 5 m L) を添加し、1 2 0 で 5 時間反応させた。室温に冷まし、2 0 m L の水を添加し、酢酸エチル (2 0 m L) で 2 回抽出し、飽和ブライン (2 0 m L) で 1 回洗浄し、硫酸ナトリウム (5 . 0 g) で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物を得た。粗製生成物をジオキサン (5 m L) に溶解し、2 - クロロ - 5 - ブロモピラジン (4 3 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 4 , 5 - ビスジフェニルホスフィン - 9 , 9 - ジメチルキサンテン (1 3 m g 、 0 . 0 2 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (1 0 m g 、 0 . 0 1 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (9 m g 、 0 . 7 m m o l) を添加し、窒素保護下で 1 0 0 で 1 6 時間反応させた。5 0 m L の水を添加し、酢酸エチル (5 0 m L) で 3 回抽出し、有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム (5 . 0 g) で乾燥させ、カラムによって精製することで、4 0 b (5 5 m g 、 収率 : 3 0 %) を得た。

20

【0 4 8 4】

【化 1 9 3】



30

【0 4 8 5】

4 0 b (5 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) および 1 j (2 5 . 5 m g 、 0 . 1 5 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L) に溶解し、リン酸カリウム (1 6 6 . 5 m g 、 0 . 7 8 m m o l) を添加し、1 1 0 に加熱し、2 時間反応させた。室温に冷まし、5 0 m L の水を添加し、酢酸エチル (5 0 m L) で 3 回抽出し、有機相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム水溶液 (2 0 m L) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウム (5 . 0 g) で乾燥させ、カラムによって精製することで、4 0 (2 0 m g 、 収率 2 6 %) を得た。

40

^1H NMR (4 0 0 M H z , C D C l ₃) : 8 . 1 3 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 6 6 (s , 1 H) , 7 . 1 6 (s , 1 H) , 7 . 0 3 - 6 . 9 9 (m , 1 H) , 6 . 7 7 - 6 . 7 5 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 0 8 (m , 4 H) , 3 . 8 3 - 3 . 8 0 (m , 2 H) , 3 . 7 4 - 3 . 7 2 (m , 1 H) , 3 . 6 1 - 3 . 5 9 (m , 1 H) , 3 . 3 8 - 3 . 2 6 (m , 1 H) . 4 . 1 6 - 4 . 0 8 (m , 4 H) , 2 . 9 2 - 2 . 9 1 (m , 1 H) , 1 . 8 0 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 6 8 - 1 . 6 1 (m , 1 H) , 1 . 4 6 - 1 . 4 2 (m , 3 H) , 1 . 1 4 (s , 9 H

50

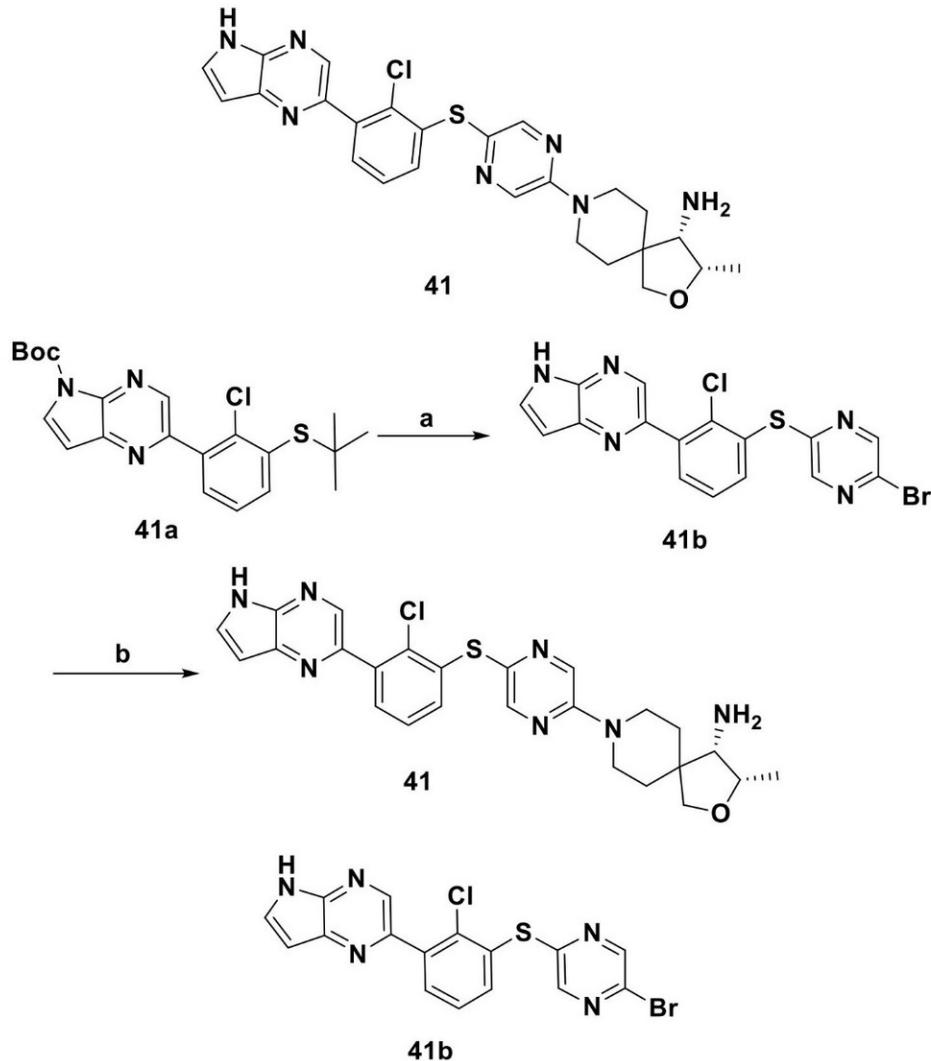
) . L C M S $m/z [M+H]^+$: 485 . 3 .

【 0 4 8 6 】

実施例 4 1

【 0 4 8 7 】

【 化 1 9 4 】



【 0 4 8 8 】

41a (0.83 g、2.0 mmol) を濃塩酸 (10 mL) に添加し、反応が完了するまで還流下で撹拌した。減圧下で濃縮することで黄色固形物を得て、粗製生成物および N,N - ジイソプロピルエチルアミン (1.32 mL、8.0 mmol) をイソプロパノール (20 mL) に溶解し、80 に加熱し、イソプロパノール (15 mL) 中の 2,5 - ジブロモピラジン (1.9 g、8.0 mmol) の溶液を 2 時間かけて添加し、1 時間撹拌した。濃縮し、カラム (石油エーテル / 酢酸エチル : 0 ~ 25 %) に通すことで、41b (0.27 g、収率 : 32 %) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) : 12.27 (s, 1H), 8.78 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 1.4$ Hz, 1H), 8.05 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.75 (dd, $J = 7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.58 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.73 (dd, $J = 3.5, 1.7$ Hz, 1H) .

【 0 4 8 9 】

10

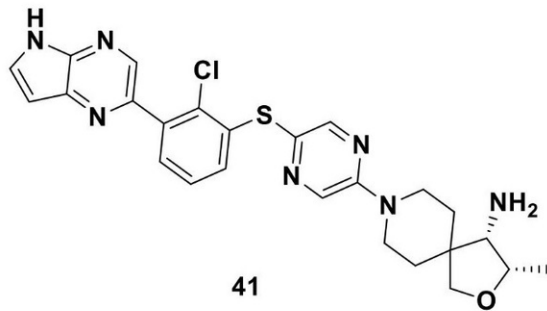
20

30

40

50

【化 1 9 5】



10

【0 4 9 0】

N, N - ジメチルホルムアミド (5 m L) を、 4 1 b (0 . 0 7 5 g 、 0 . 1 7 9 m m o l) 、 1 j (0 . 0 4 8 g 、 0 . 1 9 7 m m o l) 、 およびリン酸カリウム (0 . 1 5 2 g 、 0 . 7 1 6 m m o l) に添加し、 7 0 ~ 7 5 で 1 時間攪拌した。カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン : メタノール = 1 0 0 % ~ 1 0 : 1) を介して濃縮することで、 4 1 (5 0 m g 、 収率 : 5 5 %) を得た。

^1H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) : 1 2 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 5 0 (s , 1 H) , 8 . 4 7 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 7 . 9 9 (d , J = 3 . 1 H z , 1 H) , 7 . 4 3 (d d , J = 7 . 6 , 1 . 6 H z , 1 H) , 7 . 3 8 (t , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 6 . 9 7 (d d , J = 7 . 8 , 1 . 7 H z , 1 H) , 6 . 7 2 (d , J = 3 . 5 H z , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 0 5 (m , 1 H) , 4 . 0 1 - 3 . 8 5 (m , 2 H) , 3 . 7 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 3 . 5 2 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 2 . 9 5 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 1 . 8 7 - 1 . 7 4 (m , 1 H) , 1 . 7 4 - 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 6 3 - 1 . 4 4 (m , 2 H) , 1 . 1 1 (d , J = 6 . 4 H z , 3 H) , 1 . 0 5 (d , J = 1 0 . 0 H z , 2 H) . L C M S : [M + H] + = 5 0 8 . 3 .

20

【0 4 9 1】

実施例 4 2

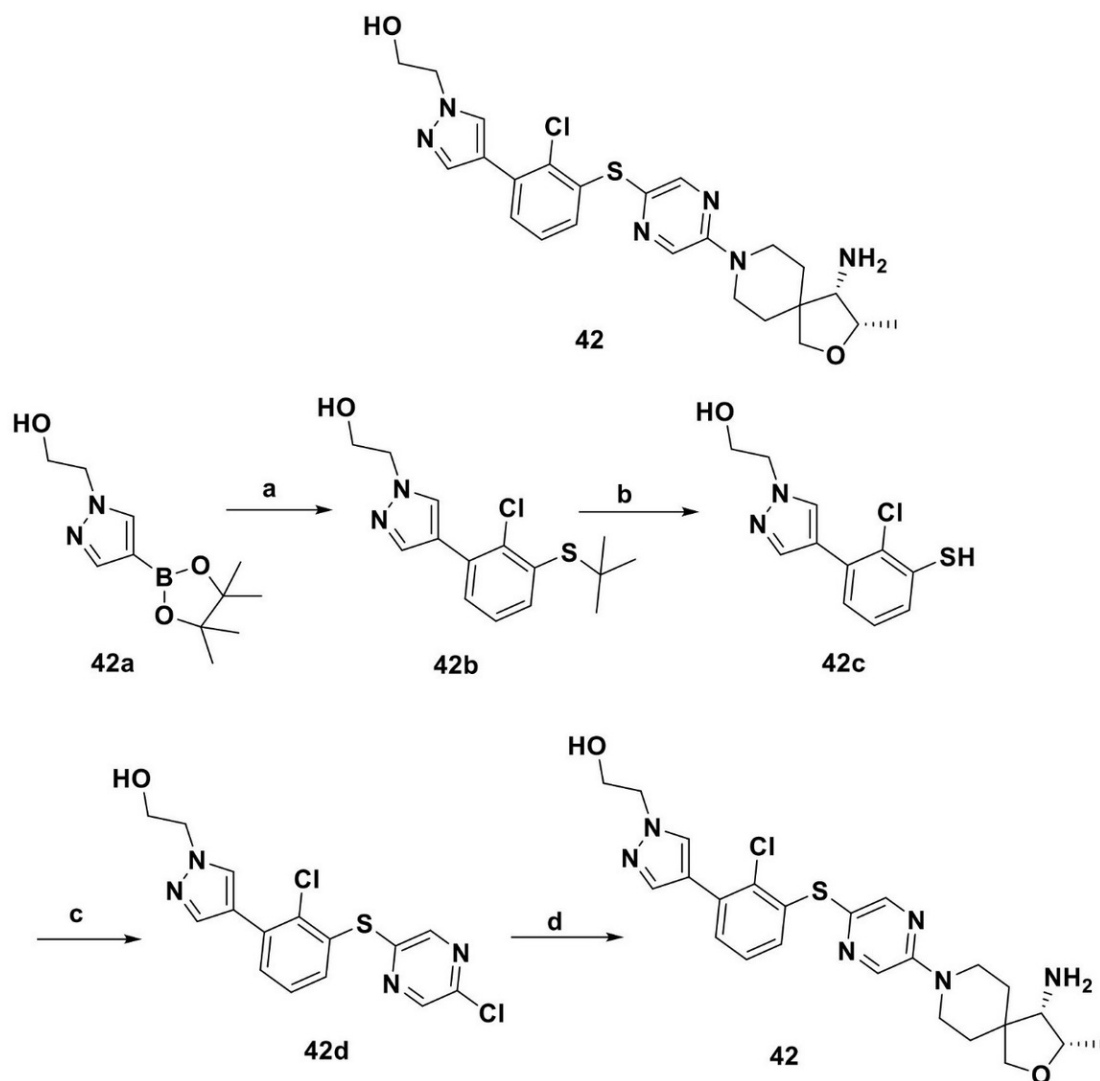
30

【0 4 9 2】

40

50

【化 1 9 6】



10

20

30

【 0 4 9 3】

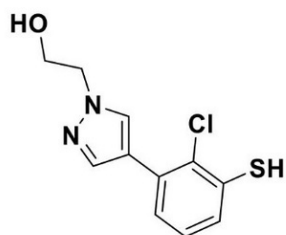
1 m (326 mg、1.0 mmol)、42a (238.1 mg、1.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (115 mg、0.1 mmol)、および炭酸カリウム (400 mg、3.0 mmol) を、ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) に溶解し、窒素で3回置換し、110 で16時間撹拌した。濃縮し、カラム (石油エーテル：酢酸エチル = 100% ~ 10 : 1) を通すことで、42b (270 mg、収率 : 87.1%) を得た。

【 0 4 9 4】

40

50

【化 1 9 7】



42c

10

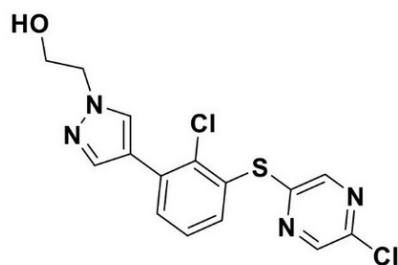
【 0 4 9 5】

濃塩酸（5 mL、12 M）を42b（260 mg）に添加し、窒素で3回置換し、80℃で2時間撹拌した。室温に冷まし、反応物を0～10℃で飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチル（20 mL × 6）で抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮することで42cを得て、これを次の工程で直接使用した。

LCMS m/z $[M+H]^+$: 255.2.

【 0 4 9 6】

【化 1 9 8】



42d

20

【 0 4 9 7】

42c（160 mg、0.8 mmol）、2-クロロ-5-ブロモピラジン（152 mg、0.8 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（36.6 mg、0.04 mmol）、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（46.2 mg、0.08 mmol）、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（310 mg、2.4 mmol）を、ジオキサン（10 mL）に溶解し、窒素で3回置換し、110℃で16時間撹拌した。濃縮し、カラム（石油エーテル：酢酸エチル = 100%～10：1）に通すことで、42d（180 mg、収率：77%）を得た。

30

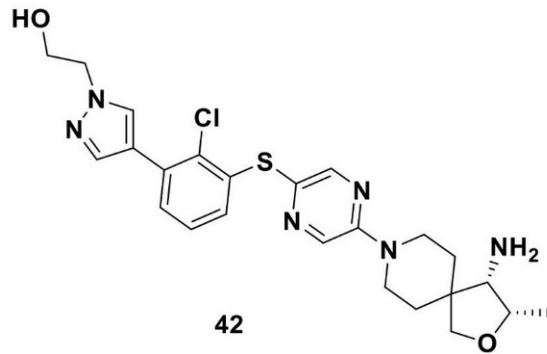
MS m/z $[M+H]^+$: 367.1.

【 0 4 9 8】

40

50

【化 1 9 9】



10

【 0 4 9 9】

ジメチルスルホキシド (5 mL) を、42 d (180 mg、0.49 mmol)、1 j (131 mg、0.54 mmol)、およびリン酸カリウム (636 mg、3.0 mmol) に添加し、80 ~ 85 で16時間撹拌した。室温に冷まし、反応溶液を10%のブライン (50 mL) に注ぎ、5分間撹拌し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン：メタノール = 100% ~ 10 : 1) によって精製することで、42 (30 mg、収率：12.2%) を得た。

¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.24 (dd, 1H), 7.10 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.84 (dd, 1H), 4.29 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.19 - 4.16 (m, 1H), 4.04 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.93 - 3.88 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 1H), 3.43 - 3.32 (m, 2H), 2.98 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 1.85 - 1.83 (m, 1H), 1.75 - 1.67 (m, 3H), 1.23 (d, J = 8.0 Hz, 3H). LCMS m/z [M + H]⁺: 501.2.

20

【 0 5 0 0】

実施例 43

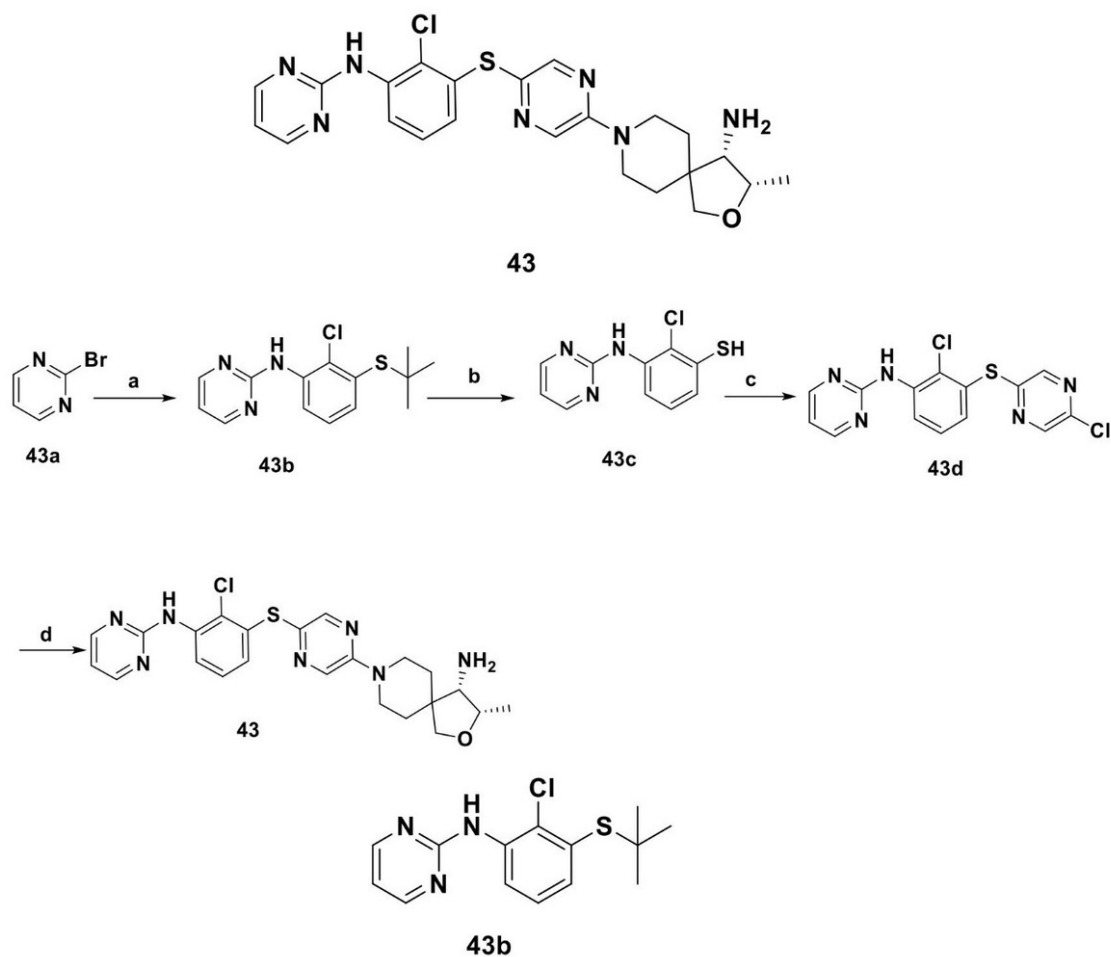
30

【 0 5 0 1】

40

50

【化 2 0 0】



10

20

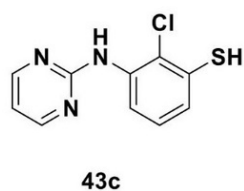
【0502】

43a (1.59 g、10 mmol)、11 (2.15 g、10 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(228 mg、0.25 mmol)、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(288 mg、0.5 mmol)、およびナトリウム *tert*-ブトキシド(1.44 g、15 mmol)を、トルエン(20 mL)に添加し、窒素で3回置換し、110 で16時間撹拌した。カラム(石油エーテル:酢酸エチル=100%~10:1)に通すことで、43b(2.5 g、収率:85.0%)を得た。

30

【0503】

【化 2 0 1】



40

【0504】

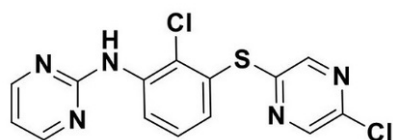
濃塩酸(5 mL、12 M)を43b(500 mg)に添加した。それを窒素で3回置換し、80 で2時間撹拌した。室温に冷まし、反応物を0~10 で飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチル(100 mL×3)で抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮することで43cを得て、これを次の工程で直接使用した。

50

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.46 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.33 (dd, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H).

【0505】

【化202】



43d

10

【0506】

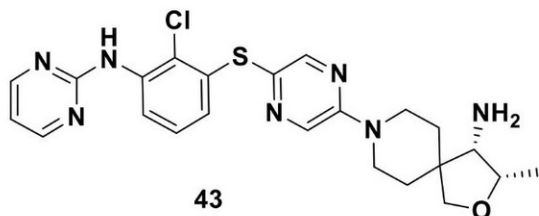
ジオキサン(4.5 mL)を、43c(237 mg、1.0 mmol)、2-クロロ-5-ブロモピラジン(190 mg、1.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(46 mg、0.05 mmol)、4,5-ビス-ジフェニルホスフィノ-9,9-ジメチルキサンテン(57 mg、0.1 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(390 mg、3.0 mmol)に添加した。それを窒素で3回置換し、110 で16時間撹拌した。カラム(石油エーテル：酢酸エチル = 100% ~ 10:1)に通すことで、43d(250 mg、収率：71.4%)を得た。

20

LCMS m/z [M+H]⁺: 350.2.

【0507】

【化203】



43

30

【0508】

ジメチルスルホキシド(5 mL)を、43d(200 mg、0.57 mmol)、1j(153 mg、0.63 mmol)、およびリン酸カリウム(726 mg、6.0 mmol)に添加し、80 ~ 85 で16時間撹拌した。反応溶液を10%のブライン(50 mL)に注ぎ、5分間撹拌し、酢酸エチル(50 mL x 3)で抽出した。ジクロロメタン：メタノール = 100% ~ 10:1で順相シリカゲルカラムに通して、170 mgの固形物を得て、逆相カラム(水/アセトニトリル = 100% ~ 60%)に通すことで、43(40 mg、収率：14.5%)を得た。

^1H NMR (CDCl₃, 400 MHz): 8.47 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.7 (s, 1H), 7.17 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (t, J = 4.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.27 - 4.24 (m, 1H), 4.12 - 3.95 (m, 3H), 3.75 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 3.29 - 3.20 (m, 3H), 2.0 - 1.98 (m, 1H), 1.90 - 1.74 (m, 3H), 1.38 (d, J = 4.0 Hz, 3H). LCMS m/z [M+H]⁺: 484.3.

40

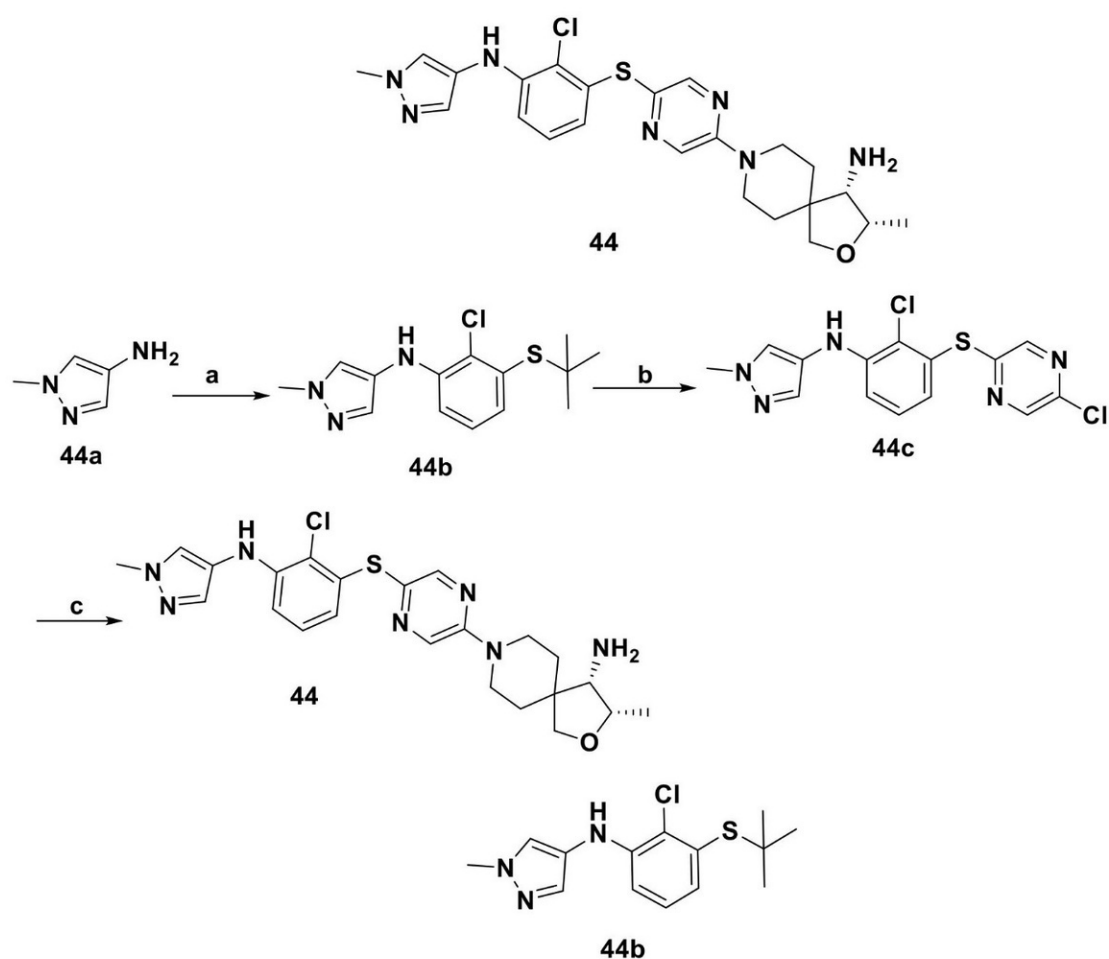
【0509】

実施例44

【0510】

50

【化 2 0 4】



10

20

【 0 5 1 1】

トルエン (3 mL) を、1 m (100 mg、0.3 mmol)、44a (45 mg、0.46 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]二塩化パラジウム (22 mg、0.03 mmol) およびナトリウム *tert*-ブトキシド (59 mg、0.6 mmol) に添加し、100 で16時間反応させた。反応溶液を室温に冷まし、50 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL) で2回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で1回洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムによって精製することで、44b (150 mg、52%の収率) を得た。

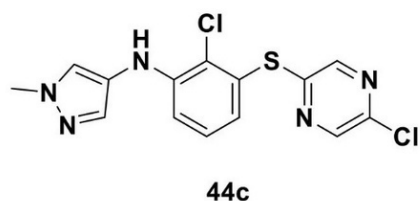
30

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): 7.49 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.09 - 7.05 (m, 2H), 6.35 - 6.33 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 1.39 (m, 9H)。

【 0 5 1 2】

【化 2 0 5】

40



【 0 5 1 3】

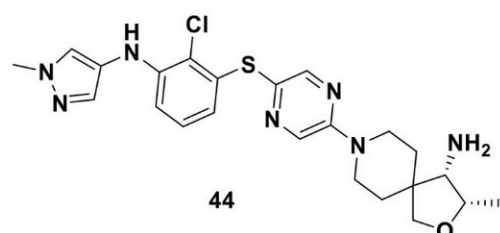
50

44b (150 mg、0.50 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に溶解し、濃塩酸 (12 M、6 mL) を添加し、120 で5時間反応させた。20 mLの水を添加し、酢酸エチル (20 mL) で2回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で1回洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させた。粗製生成物をジオキサン (5 mL) に溶解し、2-クロロ-5-プロモピラジン (99 mg、0.50 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィン)-9,9-ジメチルキサンテン (29.3 mg、0.05 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (46.5 mg、0.05 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (196.7 mg、1.52 mmol) を順次添加し、窒素により保護し、100 で16時間反応させた。室温に冷まし、水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL) で2回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で1回洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムによって精製することで、44c (100 mg、収率：56%) を得た。

10

【0514】

【化206】



20

【0515】

化合物44c (100 mg、0.25 mmol) および1j (74 mg、0.30 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に添加し、その後、リン酸カリウム (322 mg、1.52 mmol) を添加し、110 に加熱し、2時間反応させた。室温に冷まし、水 (20 mL) を添加し、酢酸エチル (20 mL) で2回抽出し、飽和ブライン (20 mL) で1回洗浄し、硫酸ナトリウム (5.0 g) で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮乾固させ、カラムによって精製することで、44 (20 mg、収率14%) を得た。

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.06 - 8.05 (s, 2H), 7.32 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 6.84 - 6.80 (s, 1H), 6.54 - 6.54 (s, 1H), 6.34 - 6.32 (m, 1H), 4.12 - 4.06 (m, 1H), 3.79 (m, 3H), 3.72 - 3.70 (m, 1H), 3.60 - 3.58 (m, 1H), 3.38 - 3.19 (m, 3H), 2.91 - 2.90 (m, 1H), 1.81 - 1.66 (m, 4H), 1.15 (m, 3H). $\text{LCMS } m/z [M+H]^+$: 486.3.

【0516】

40

生物活性評価

選択的にSHP2活性を阻害する本発明の化合物の能力を評価した。本明細書に記載される本発明の化合物の阻害特性は、以下の実験によって実証することができる。

【0517】

SHP2アロステリック阻害実験

【0518】

SHP2は、ビス-チロシル-リン酸化ペプチドおよびSrc相同性2(SH2)ドメインの活性化を介してアロステリックに活性化される。続いて、活性化の工程は、結果として自己阻害界面の放出をもたらし、次にSHP2タンパク質チロシンホスファターゼ(PTP)を活性化し、これを基質認識および反応触媒作用のために使用することができる。

50

。代替的な基質 D i F M U P を用いた高速蛍光モードによって、S H P 2 触媒活性をモニタリングする。

【 0 5 1 9 】

平底、低エッジ、および非結合表面を有する 3 8 4 ウェル黒色ポリスチレンプレート (C o r n i n g 、 C a t # 3 5 7 5) において、2 5 μ l の最終量の以下の緩衝液条件：6 0 m M の H E P E S 、p H 7 . 2 、7 5 m M の N a C l 、7 5 m M の K C l 、1 m M の E D T A 、0 . 0 5 % の P - 2 0 、5 m M の D T T で、ホスファターゼ反応を室温で行った。

【 0 5 2 0 】

以下の実験を行って、本発明の (0 . 0 0 0 3 ~ 1 0 0 μ M の濃度の) 化合物による S H P 2 阻害をモニタリングした： 10

【 0 5 2 1 】

その実験では、0 . 5 n M の S H P 2 を、0 . 5 μ M のペプチド I R S 1 _ p Y 1 1 7 2 (d P E G 8) p Y 1 2 2 2 (配列：H₂N - L N (p Y) I D L D L V (d P E G 8) L S T (p Y) A S I N F Q K - アミド) (配列番号：1) (W O 2 0 1 6 / 2 0 3 4 0 6 A 1) とインキュベートする。2 5 で 3 0 ~ 6 0 分間インキュベートした後、代替的な基質 D i F M U P (I n v i t r o g e n 、c a t # D 6 5 6 7) を反応物に添加し、2 5 で 3 0 分間インキュベートした。その後、5 μ L の 1 6 0 μ M b p V (P h e n) 溶液 (E n z o L i f e S c i e n c e s c a t # A L X - 2 7 0 - 2 0 4) を添加することによって、反応物を注意深く希釈した。3 4 0 n m と 4 5 0 n m の励起波長と発光波長をそれぞれ有するマイクロプレートリーダー (V A R I O S K A N L U X 、T h e r m o) を使用して、蛍光シグナルをモニタリングした。対照ベースの正規化に基づいて正規化した I C 5 0 回帰曲線を使用して、阻害用量反応曲線を分析する。本発明の実施形態で列挙された化合物の I C 5 0 を、表 1 に列挙する。 20

【 0 5 2 2 】

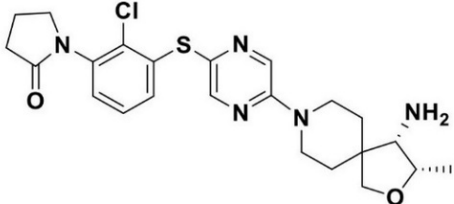
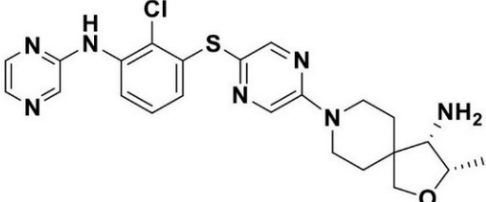
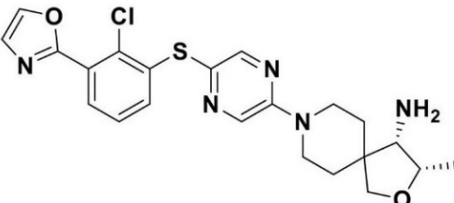
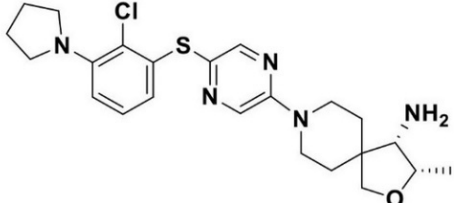
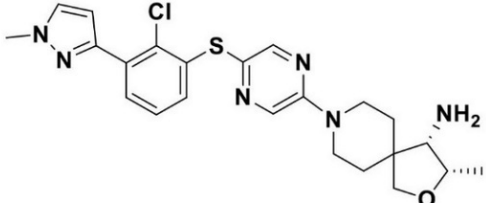
30

40

50

【表 2 - 1】

表 1 SHP2を阻害する化合物の IC₅₀ 値

例示的な 実施形態	化学構造	IC ₅₀ (nM)
1		7.69
2		2.71
3		1.26
4		7.88
5		2.12

【 0 5 2 3 】

10

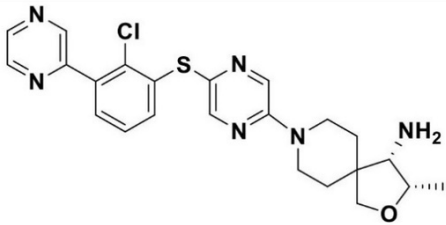
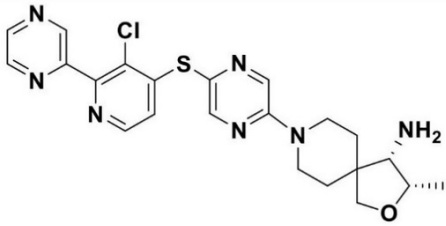
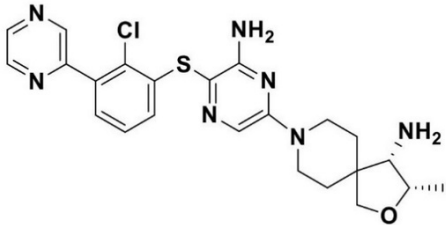
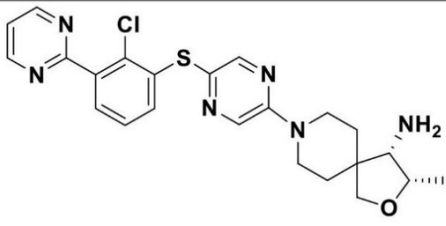
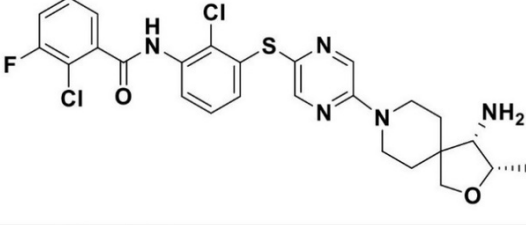
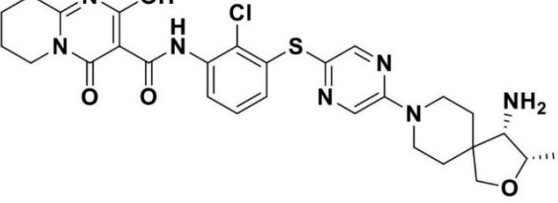
20

30

40

50

【表 2 - 2】

6		1.31
7		41.61
8		5.12
9		6.61
10		5.10
11		0.31

【 0 5 2 4 】

10

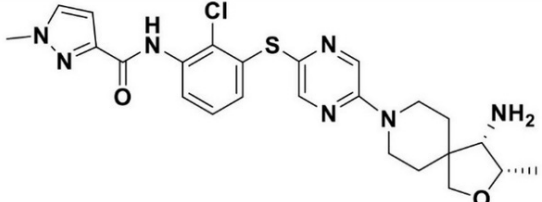
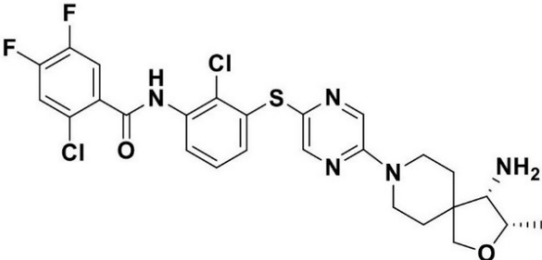
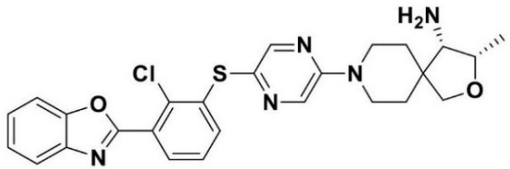
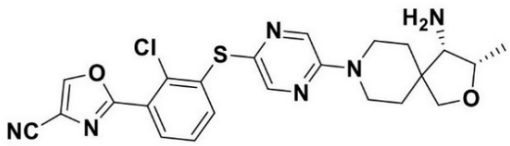
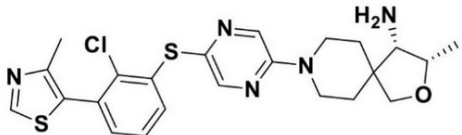
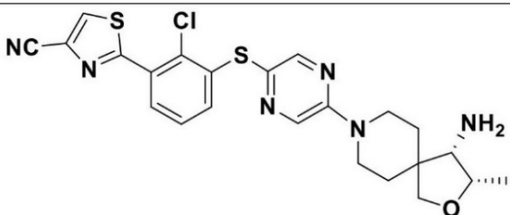
20

30

40

50

【表 2 - 3】

12		3.59
13		5.88
14		9.24
15		4.06
16		4.90
17		4.35

【 0 5 2 5 】

10

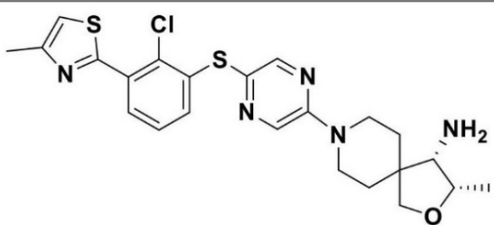
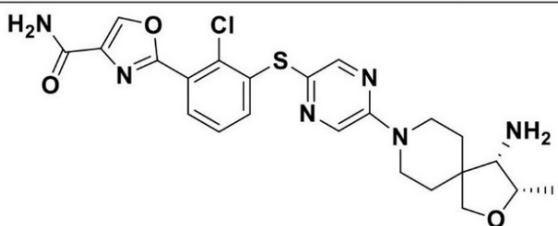
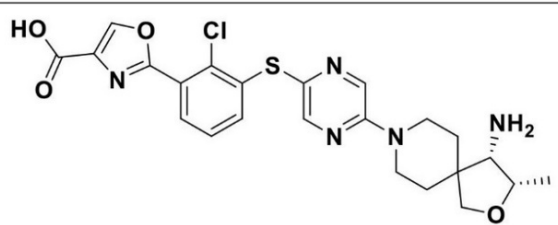
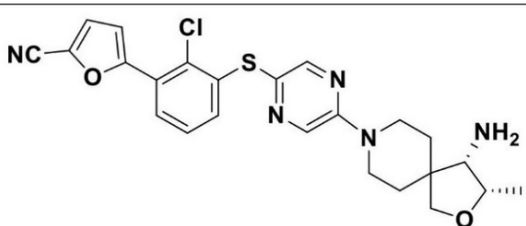
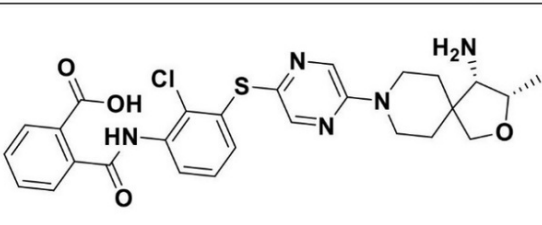
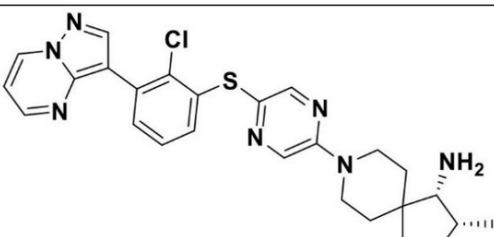
20

30

40

50

【表 2 - 4】

18		7.93
19		1.95
20		1.27
21		6.01
22		1.72
23		3.28

【 0 5 2 6 】

10

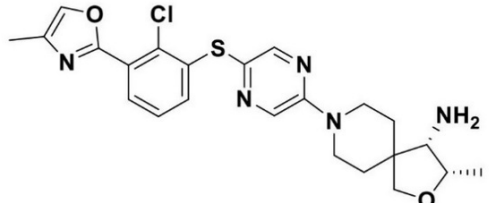
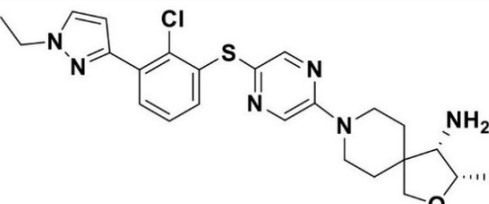
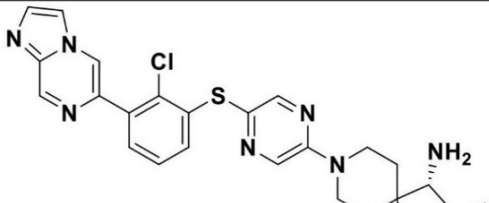
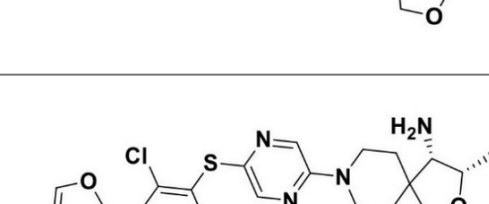
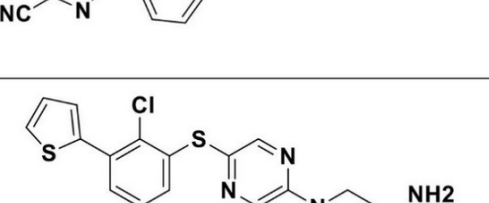
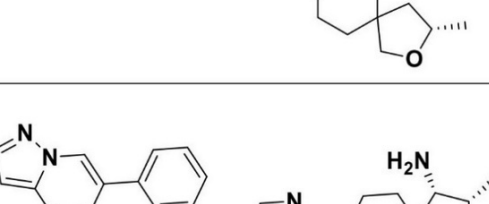
20

30

40

50

【表 2 - 5】

24		2.41
25		1.74
26		6.33
27		3.51
28		9.40
29		6.62

【 0 5 2 7 】

10

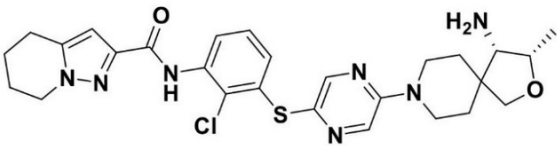
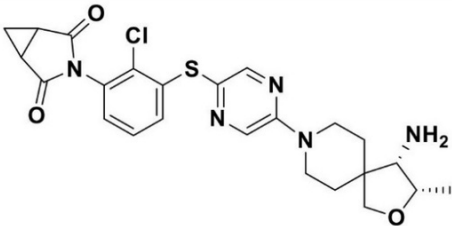
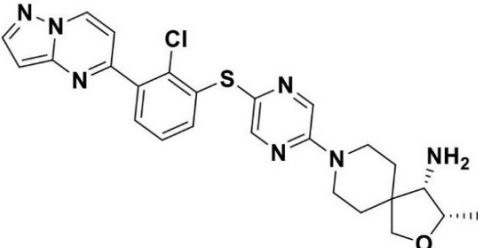
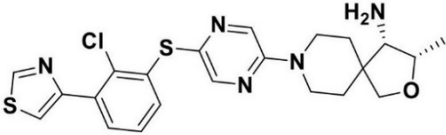
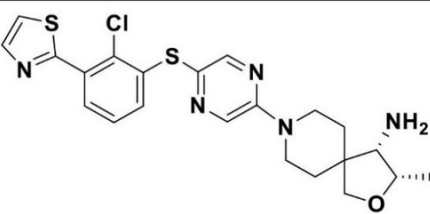
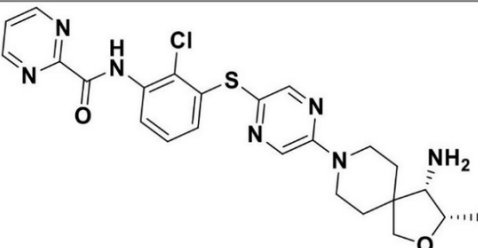
20

30

40

50

【表 2 - 6】

30		6.45
31		7.91
32		2.82
33		2.62
34		5.34
35		2.91

【 0 5 2 8 】

10

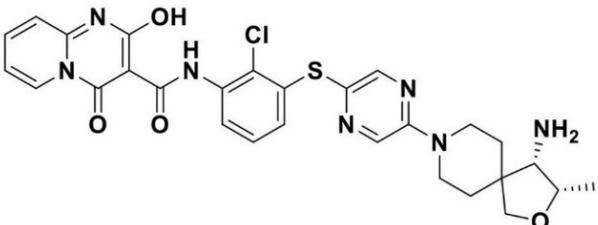
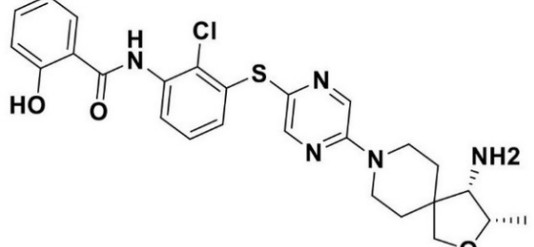
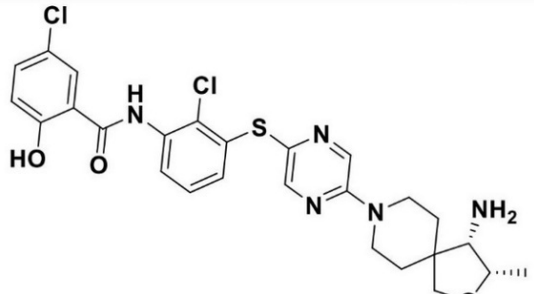
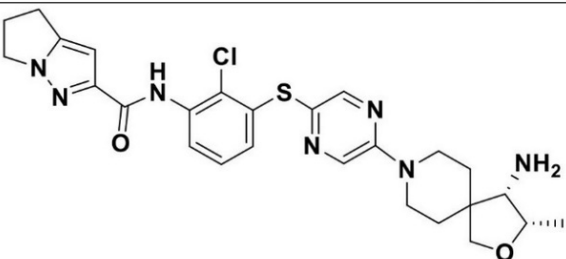
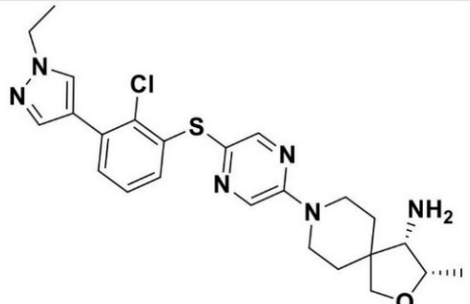
20

30

40

50

【表 2 - 7】

36		6.42
37		9.01
38		9.41
39		8.3
40		4.4

10

20

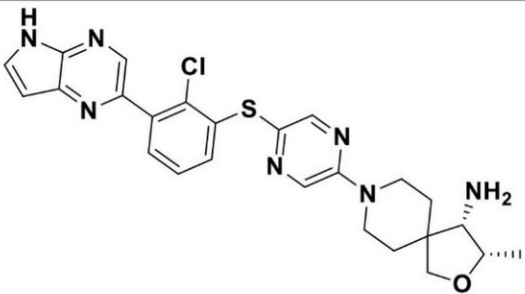
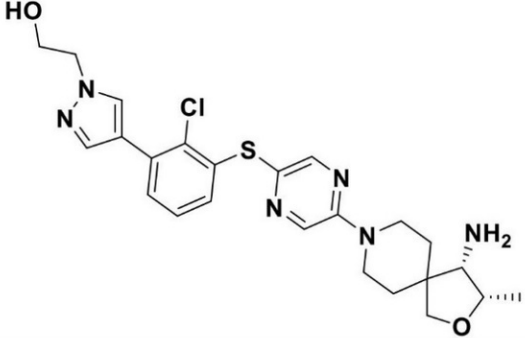
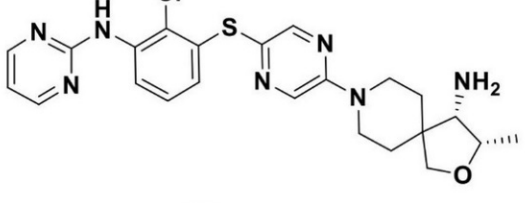
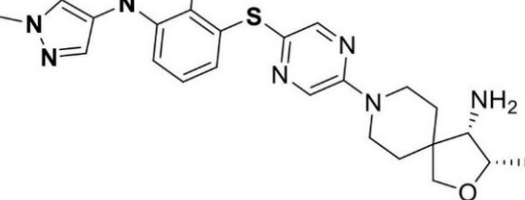
30

40

【 0 5 2 9 】

50

【表 2 - 8】

41		6.2
42		3.4
43		7.5
44		7.3

【0530】

表 1 の実験データを WO 2 0 1 6 / 2 0 3 4 0 6 A 1 の化合物の活性データと比較することによって、本発明の新規なピラジン誘導体は、WO 2 0 1 6 / 2 0 3 4 0 6 A 1 の化合物（例えば、表 9 の化合物 9 6）と比較して大幅に優れた S H P 2 阻害活性を有することが明らかになる。

【0531】

本発明の具体的な実施形態が上に記載されてきた。本発明が上記の具体的な実施形態に限定されず、当業者は、本発明の実体に影響を与えない、請求項の範囲内で様々な変形または変更を行うことができることを理解されたい。

10

20

30

40

50

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2020/077391
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i 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) C07D401, C07D491, C07D471, C07D498, C07D241, C07D403, A61K31, A61P35 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS(STN), REGISTRY(STN); 吡嗪, 蛋白酪氨酸磷酸酶2, SHP2, 肿瘤, 癌, pyrazine +, protein, tyrosine, phosphatase, tumor, cancer search according to the structure of the general formula compounds of claims 1-3, 7 and 14		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 2018013597 A1 (REVO-N REVOLUTION MEDICINES, INC. et al.) 15 January 2018 (2018-01-15) claims 1, 47, 48, 53 and 58	1-18, 21, 23
Y	CN 105916845 A (NOVARTIS AG) 31 August 2016 (2016-08-31) embodiment 1	1-18, 21, 23
Y	CN 107922388 A (NOVARTIS AG) 17 April 2018 (2018-04-17) claim 1	1-18, 21, 23
A	CN 109311848 A (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 05 February 2019 (2019-02-05) entire document	1-18, 21, 23
A	WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO., LTD. et al.) 27 September 2018 (2018-09-27) entire document	1-18, 21, 23
A	WO 2017216706 A1 (NOVARTIS AG) 21 December 2017 (2017-12-21) entire document	1-18, 21, 23
<input checked="" 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 "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 29 May 2020		Date of mailing of the international search report 08 June 2020
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

International application No.

PCT/CN2020/077391

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2018130928 A1 (NOVARTIS AG et al.) 19 July 2018 (2018-07-19) entire document	1-18, 21, 23

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2020/077391

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **19, 20, 22**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
[1] Claims 19, 20 and 22 relate to a method for the treatment and prevention of diseases, which method falls within the circumstances defined in PCT Rule 39.1(IV).
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077391

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2018013597	A1	15 January 2018	US	10590090	B2	17 March 2020
				AU	2017296289	A1	31 January 2019
				EP	3484856	A1	22 May 2019
				EC	SP19010079	A	30 April 2019
				CA	3030167	A1	18 January 2018
				JP	2019527728	A	03 October 2019
				TW	201808931	A	16 March 2018
				DO	P2019000005	A	15 May 2019
				KR	20190026893	A	13 March 2019
				CO	2019000613	A2	19 February 2019
				BR	112019000494	A2	24 April 2019
				MX	2019000548	A	30 October 2019
				SG	11201900157R	A	27 February 2019
				US	2019210977	A1	11 July 2019
				CN	109983001	A	05 July 2019
				CL	2019000090	A1	21 June 2019
				IL	264186	D0	28 February 2019
				PH	12019500056	A1	14 October 2019
				PE	20190624	A1	26 April 2019
				CR	20190063	A	27 May 2019
				WO	2018013597	A4	05 April 2018
WO	2018013597	A1	15 January 2018	US	10590090	B2	17 March 2020
				AU	2017296289	A1	31 January 2019
				EP	3484856	A1	22 May 2019
				EC	SP19010079	A	30 April 2019
				CA	3030167	A1	18 January 2018
				JP	2019527728	A	03 October 2019
				TW	201808931	A	16 March 2018
				DO	P2019000005	A	15 May 2019
				KR	20190026893	A	13 March 2019
				CO	2019000613	A2	19 February 2019
				BR	112019000494	A2	24 April 2019
				MX	2019000548	A	30 October 2019
				SG	11201900157R	A	27 February 2019
				US	2019210977	A1	11 July 2019
				CN	109983001	A	05 July 2019
				CL	2019000090	A1	21 June 2019
				IL	264186	D0	28 February 2019
				PH	12019500056	A1	14 October 2019
				PE	20190624	A1	26 April 2019
				CR	20190063	A	27 May 2019
				WO	2018013597	A4	05 April 2018
CN	105916845	A	31 August 2016	PT	3094628	T	21 November 2018
				EP	3094628	B1	08 August 2018
				PH	12016501336	A1	15 August 2016
				DO	P2016000177	A	30 September 2016
				CA	2935695	A1	23 July 2015
				IL	246436	A	31 October 2019
				PE	00112017	A1	25 March 2017
				JP	6534389	B2	26 June 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077391

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		IL 246436 D0	31 August 2016
		TW 201612170 A	01 April 2016
		AU 2015207757 A1	07 July 2016
		AP 201609299 A0	30 June 2016
		SI 3094628 T1	30 November 2018
		AU 2015207757 B8	11 May 2017
		DK 3094628 T3	03 December 2018
		ES 2695242 T3	02 January 2019
		SV 2016005245 A	21 November 2016
		KR 20160103137 A	31 August 2016
		CR 20160328 A	10 November 2016
		MA 39282 A1	29 June 2018
		HR P20181832 T1	11 January 2019
		NZ 721598 A	31 August 2018
		PH 12016501336 B1	15 August 2016
		PE 20170011 A1	25 March 2017
		EP 3094628 A1	23 November 2016
		GT 201600147 A	27 November 2018
		PL 3094628 T3	31 January 2019
		RS 57757 B1	31 December 2018
		TW 1657083 B	21 April 2019
		JP 2017502993 A	26 January 2017
		SG 11201605272S A	30 August 2016
		UY 35957 A	31 August 2015
		LT 3094628 T	25 October 2018
		AR 100033 A1	07 September 2016
		CN 105916845 B	12 November 2019
		US 2017015680 A1	19 January 2017
		CL 2016001790 A1	30 December 2016
		AU 2015207757 A8	11 May 2017
		EA 201691442 A1	30 December 2016
		US 10336774 B2	02 July 2019
		EA 031573 B1	31 January 2019
		AU 2015207757 B2	06 April 2017
		US 10077276 B2	18 September 2018
		TN 2016000268 A1	06 October 2017
		HU E039869 T2	28 February 2019
		MA 39282 B1	31 October 2018
		MX 356895 B	19 June 2018
		US 2018201623 A1	19 July 2018
		WO 2015107495 A1	23 July 2015
CN 105916845 A	31 August 2016	PT 3094628 T	21 November 2018
		EP 3094628 B1	08 August 2018
		PH 12016501336 A1	15 August 2016
		DO P2016000177 A	30 September 2016
		CA 2935695 A1	23 July 2015
		IL 246436 A	31 October 2019
		PE 00112017 A1	25 March 2017
		JP 6534389 B2	26 June 2019
		IL 246436 D0	31 August 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077391

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
		TW 201612170 A	01 April 2016
		AU 2015207757 A1	07 July 2016
		AP 201609299 A0	30 June 2016
		SI 3094628 T1	30 November 2018
		AU 2015207757 B8	11 May 2017
		DK 3094628 T3	03 December 2018
		ES 2695242 T3	02 January 2019
		SV 2016005245 A	21 November 2016
		KR 20160103137 A	31 August 2016
		CR 20160328 A	10 November 2016
		MA 39282 A1	29 June 2018
		HR P20181832 T1	11 January 2019
		NZ 721598 A	31 August 2018
		PH 12016501336 B1	15 August 2016
		PE 20170011 A1	25 March 2017
		EP 3094628 A1	23 November 2016
		GT 201600147 A	27 November 2018
		PL 3094628 T3	31 January 2019
		RS 57757 B1	31 December 2018
		TW I657083 B	21 April 2019
		JP 2017502993 A	26 January 2017
		SG 11201605272S A	30 August 2016
		UY 35957 A	31 August 2015
		LT 3094628 T	25 October 2018
		AR 100033 A1	07 September 2016
		CN 105916845 B	12 November 2019
		US 2017015680 A1	19 January 2017
		CL 2016001790 A1	30 December 2016
		AU 2015207757 A8	11 May 2017
		EA 201691442 A1	30 December 2016
		US 10336774 B2	02 July 2019
		EA 031573 B1	31 January 2019
		AU 2015207757 B2	06 April 2017
		US 10077276 B2	18 September 2018
		TN 2016000268 A1	06 October 2017
		HU E039869 T2	28 February 2019
		MA 39282 B1	31 October 2018
		MX 356895 B	19 June 2018
		US 2018201623 A1	19 July 2018
		WO 2015107495 A1	23 July 2015
CN 107922388 A	22 December 2016	US 2018186770 A1	05 July 2018
		EP 3310774 A1	25 April 2018
		JP 2018517752 A	05 July 2018
		US 10287266 B2	14 May 2019
		WO 2016203406 A1	22 December 2016
CN 109311848 A	05 February 2019	WO 2017211303 A1	14 December 2017
		SG 11201810983P A	30 January 2019
		KR 20190015756 A	14 February 2019
		PH 12018550202 A1	21 October 2019
		AU 2017276457 B2	03 October 2019

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2020/077391

Patent document cited in search report				Publication date (day/month/year)		Patent family member(s)		Publication date (day/month/year)	
				CA	3026784	A1	14 December 2017		
				EP	3464272	A4	24 April 2019		
				JP	2019521181	A	25 July 2019		
				EA	201990001	A1	31 May 2019		
				EP	3464272	A1	10 April 2019		
				US	2019127378	A1	02 May 2019		
				AU	2017276457	A1	24 January 2019		
				MX	2018015297	A	12 August 2019		
WO	2018172984	A1	27 September 2018	AU	2018239542	A1	14 November 2019		
				CA	3057582	A1	27 September 2018		
				EA	201992253	A1	31 March 2020		
				SG	11201908820V	A	30 October 2019		
				TW	I664175	B	01 July 2019		
				KR	20190140931	A	20 December 2019		
				EP	3601239	A1	05 February 2020		
				CO	2019011678	A2	17 January 2020		
				TW	201840553	A	16 November 2018		
WO	2017216706	A1	21 December 2017	US	2020002330	A1	02 January 2020		
				BR	112018075663	A2	09 April 2019		
				KR	20190017960	A	20 February 2019		
				MX	2018015625	A	06 March 2019		
				CN	109415360	A	01 March 2019		
				EA	201990019	A1	31 May 2019		
				CA	3023216	A1	21 December 2017		
				AU	2017283769	A1	31 January 2019		
				JP	2019518033	A	27 June 2019		
				EP	3468972	A1	17 April 2019		
				AU	2017283769	B2	15 August 2019		
WO	2018130928	A1	19 July 2018	JP	2020504136	A	06 February 2020		
				CA	3048340	A1	19 July 2018		
				AU	2018207464	A1	20 June 2019		
				EP	3568204	A1	20 November 2019		
				IL	267617	D0	29 August 2019		
				US	2019343836	A1	14 November 2019		
				CN	110730678	A	24 January 2020		
				KR	20190104530	A	10 September 2019		

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077391

A. 主题的分类 C07D 401/14(2006.01)i; C07D 401/04(2006.01)i; C07D 491/107(2006.01)i; C07D 471/10(2006.01)i; C07D 498/10(2006.01)i; C07D 241/20(2006.01)i; C07D 403/12(2006.01)i; C07D 403/04(2006.01)i; A61K 31/497(2006.01)i; A61K 31/4985(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 35/02(2006.01)i 按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类		
B. 检索领域 检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号) C07D401, C07D491, C07D471, C07D498, C07D241, C07D403, A61K31, A61P35 包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献 在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用)) CNKI, CNABS, DWPI, SIPOABS, CAPLUS (STN), REGISTRY (STN); 吡嗪, 蛋白酪氨酸磷酸酶2, SHP2, 肿瘤, 癌, pyrazine, protein, tyrosine, phosphatase, tumor, cancer根据权利要求1-3、7和14的通式化合物的结构进行检 索		
C. 相关文件		
类 型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求
Y	WO 2018013597 A1 (REV0-N REVOLUTION MEDICINES INC等) 2018年 1月 15日 (2018 - 01 - 15) 权利要求1、47、48、53和58	1-18, 21, 23
Y	CN 105916845 A (诺华股份有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 实施例1	1-18, 21, 23
Y	CN 107922388 A (诺华股份有限公司) 2018年 4月 17日 (2018 - 04 - 17) 权利要求1	1-18, 21, 23
A	CN 109311848 A (北京加科思新药研发有限公司) 2019年 2月 5日 (2019 - 02 - 05) 全文	1-18, 21, 23
A	WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD等) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 全文	1-18, 21, 23
A	WO 2017216706 A1 (NOVARTIS AG) 2017年 12月 21日 (2017 - 12 - 21) 全文	1-18, 21, 23
<input checked="" type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。		
* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件		
国际检索实际完成的日期		国际检索报告邮寄日期
2020年 5月 29日		2020年 6月 8日
ISA/CN的名称和邮寄地址		受权官员
中国国家知识产权局 (ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088		张春艳
传真号 (86-10)62019451		电话号码 62086303

PCT/ISA/210 表(第2页) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077391

G. 相关文件		
类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
A	WO 2018130928 A1 (NOVARTIS AG等) 2018年 7月 19日 (2018 - 07 - 19) 全文	1-18, 21, 23

10

20

30

40

50

国际检索报告

国际申请号

PCT/CN2020/077391

第II栏

某些权利要求被认为是不能检索的意见(续第1页第2项)

根据条约第17条(2)(a)，对某些权利要求未做国际检索报告的理由如下：

1. ☒ 权利要求： 19, 20, 22
因为它们涉及不要求本单位进行检索的主题，即：
[1] 权利要求19, 20和22涉及疾病的治疗和预防方法，这属于PCT实施细则第39.1(IV)的范畴。
2. ☐ 权利要求：
因为它们涉及国际申请中不符合规定的要求的部分，以致不能进行任何有意义的国际检索，具体地说：
3. ☐ 权利要求：
因为它们是从属权利要求，并且没有按照细则6.4(a)第2句和第3句的要求撰写。

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077391

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
WO 2018013597 A1	2018年 1月 15日	US 10590090 B2	2020年 3月 17日
		AU 2017296289 A1	2019年 1月 31日
		EP 3484856 A1	2019年 5月 22日
		EC SP19010079 A	2019年 4月 30日
		CA 3030167 A1	2018年 1月 18日
		JP 2019527728 A	2019年 10月 3日
		TW 201808931 A	2018年 3月 16日
		DO P2019000005 A	2019年 5月 15日
		KR 20190026893 A	2019年 3月 13日
		CO 2019000613 A2	2019年 2月 19日
		BR 112019000494 A2	2019年 4月 24日
		MX 2019000548 A	2019年 10月 30日
		SG 11201900157R A	2019年 2月 27日
		US 2019210977 A1	2019年 7月 11日
		CN 109983001 A	2019年 7月 5日
		CL 2019000090 A1	2019年 6月 21日
		IL 264186 D0	2019年 2月 28日
		PH 12019500056 A1	2019年 10月 14日
		PE 20190624 A1	2019年 4月 26日
		CR 20190063 A	2019年 5月 27日
		WO 2018013597 A4	2018年 4月 5日
WO 2018013597 A1	2018年 1月 15日	US 10590090 B2	2020年 3月 17日
		AU 2017296289 A1	2019年 1月 31日
		EP 3484856 A1	2019年 5月 22日
		EC SP19010079 A	2019年 4月 30日
		CA 3030167 A1	2018年 1月 18日
		JP 2019527728 A	2019年 10月 3日
		TW 201808931 A	2018年 3月 16日
		DO P2019000005 A	2019年 5月 15日
		KR 20190026893 A	2019年 3月 13日
		CO 2019000613 A2	2019年 2月 19日
		BR 112019000494 A2	2019年 4月 24日
		MX 2019000548 A	2019年 10月 30日
		SG 11201900157R A	2019年 2月 27日
		US 2019210977 A1	2019年 7月 11日
		CN 109983001 A	2019年 7月 5日
		CL 2019000090 A1	2019年 6月 21日
		IL 264186 D0	2019年 2月 28日
		PH 12019500056 A1	2019年 10月 14日
		PE 20190624 A1	2019年 4月 26日
		CR 20190063 A	2019年 5月 27日
		WO 2018013597 A4	2018年 4月 5日
CN 105916845 A	2016年 8月 31日	PT 3094628 T	2018年 11月 21日
		EP 3094628 B1	2018年 8月 8日
		PH 12016501336 A1	2016年 8月 15日
		DO P2016000177 A	2016年 9月 30日
		CA 2935695 A1	2015年 7月 23日
		IL 246436 A	2019年 10月 31日
		PE 00112017 A1	2017年 3月 25日
		JP 6534389 B2	2019年 6月 26日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077391

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		IL 246436 D0	2016年 8月 31日
		TW 201612170 A	2016年 4月 1日
		AU 2015207757 A1	2016年 7月 7日
		AP 201609299 A0	2016年 6月 30日
		SI 3094628 T1	2018年 11月 30日
		AU 2015207757 B8	2017年 5月 11日
		DK 3094628 T3	2018年 12月 3日
		ES 2695242 T3	2019年 1月 2日
		SV 2016005245 A	2016年 11月 21日
		KR 20160103137 A	2016年 8月 31日
		CR 20160328 A	2016年 11月 10日
		MA 39282 A1	2018年 6月 29日
		HR P20181832 T1	2019年 1月 11日
		NZ 721598 A	2018年 8月 31日
		PH 12016501336 B1	2016年 8月 15日
		PE 20170011 A1	2017年 3月 25日
		EP 3094628 A1	2016年 11月 23日
		GT 201600147 A	2018年 11月 27日
		PL 3094628 T3	2019年 1月 31日
		RS 57757 B1	2018年 12月 31日
		TW 1657083 B	2019年 4月 21日
		JP 2017502993 A	2017年 1月 26日
		SG 112016052725 A	2016年 8月 30日
		UY 35957 A	2015年 8月 31日
		LT 3094628 T	2018年 10月 25日
		AR 100033 A1	2016年 9月 7日
		CN 105916845 B	2019年 11月 12日
		US 2017015680 A1	2017年 1月 19日
		CL 2016001790 A1	2016年 12月 30日
		AU 2015207757 A8	2017年 5月 11日
		EA 201691442 A1	2016年 12月 30日
		US 10336774 B2	2019年 7月 2日
		EA 031573 B1	2019年 1月 31日
		AU 2015207757 B2	2017年 4月 6日
		US 10077276 B2	2018年 9月 18日
		TN 2016000268 A1	2017年 10月 6日
		HU E039869 T2	2019年 2月 28日
		MA 39282 B1	2018年 10月 31日
		MX 356895 B	2018年 6月 19日
		US 2018201623 A1	2018年 7月 19日
		WO 2015107495 A1	2015年 7月 23日
CN 105916845 A	2016年 8月 31日	PT 3094628 T	2018年 11月 21日
		EP 3094628 B1	2018年 8月 8日
		PH 12016501336 A1	2016年 8月 15日
		DO P2016000177 A	2016年 9月 30日
		CA 2935695 A1	2015年 7月 23日
		IL 246436 A	2019年 10月 31日
		PE 00112017 A1	2017年 3月 25日
		JP 6534389 B2	2019年 6月 26日
		IL 246436 D0	2016年 8月 31日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077391

检索报告引用的专利文件	公布日 (年/月/日)	同族专利	公布日 (年/月/日)
		TW 201612170 A	2016年 4月 1日
		AU 2015207757 A1	2016年 7月 7日
		AP 201609299 A0	2016年 6月 30日
		SI 3094628 T1	2018年 11月 30日
		AU 2015207757 B8	2017年 5月 11日
		DK 3094628 T3	2018年 12月 3日
		ES 2695242 T3	2019年 1月 2日
		SV 2016005245 A	2016年 11月 21日
		KR 20160103137 A	2016年 8月 31日
		CR 20160328 A	2016年 11月 10日
		MA 39282 A1	2018年 6月 29日
		HR P20181832 T1	2019年 1月 11日
		NZ 721598 A	2018年 8月 31日
		PH 12016501336 B1	2016年 8月 15日
		PE 20170011 A1	2017年 3月 25日
		EP 3094628 A1	2016年 11月 23日
		GT 201600147 A	2018年 11月 27日
		PL 3094628 T3	2019年 1月 31日
		RS 57757 B1	2018年 12月 31日
		TW 1657083 B	2019年 4月 21日
		JP 2017502993 A	2017年 1月 26日
		SG 11201605272S A	2016年 8月 30日
		UY 35957 A	2015年 8月 31日
		LT 3094628 T	2018年 10月 25日
		AR 100033 A1	2016年 9月 7日
		CN 105916845 B	2019年 11月 12日
		US 2017015680 A1	2017年 1月 19日
		CL 2016001790 A1	2016年 12月 30日
		AU 2015207757 A8	2017年 5月 11日
		EA 201691442 A1	2016年 12月 30日
		US 10336774 B2	2019年 7月 2日
		EA 031573 B1	2019年 1月 31日
		AU 2015207757 B2	2017年 4月 6日
		US 10077276 B2	2018年 9月 18日
		TN 2016000268 A1	2017年 10月 6日
		HU E039869 T2	2019年 2月 28日
		MA 39282 B1	2018年 10月 31日
		MX 356895 B	2018年 6月 19日
		US 2018201623 A1	2018年 7月 19日
		WO 2015107495 A1	2015年 7月 23日
CN 107922388 A	2016年 12月 22日	US 2018186770 A1	2018年 7月 5日
		EP 3310774 A1	2018年 4月 25日
		JP 2018517752 A	2018年 7月 5日
		US 10287266 B2	2019年 5月 14日
		WO 2016203406 A1	2016年 12月 22日
CN 109311848 A	2019年 2月 5日	WO 2017211303 A1	2017年 12月 14日
		SG 11201810983P A	2019年 1月 30日
		KR 20190015756 A	2019年 2月 14日
		PH 12018550202 A1	2019年 10月 21日
		AU 2017276457 B2	2019年 10月 3日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2020/077391

检索报告引用的专利文件				公布日 (年/月/日)		同族专利		公布日 (年/月/日)	
				CA	3026784	A1		2017年 12月 14日	
				EP	3464272	A4		2019年 4月 24日	
				JP	2019521181	A		2019年 7月 25日	
				EA	201990001	A1		2019年 5月 31日	
				EP	3464272	A1		2019年 4月 10日	
				US	2019127378	A1		2019年 5月 2日	
				AU	2017276457	A1		2019年 1月 24日	
				MX	2018015297	A		2019年 8月 12日	
WO	2018172984	A1	2018年 9月 27日	AU	2018239542	A1		2019年 11月 14日	
				CA	3057582	A1		2018年 9月 27日	
				EA	201992253	A1		2020年 3月 31日	
				SG	11201908820V	A		2019年 10月 30日	
				TW	1664175	B		2019年 7月 1日	
				KR	20190140931	A		2019年 12月 20日	
				EP	3601239	A1		2020年 2月 5日	
				CO	2019011678	A2		2020年 1月 17日	
				TW	201840553	A		2018年 11月 16日	
WO	2017216706	A1	2017年 12月 21日	US	2020002330	A1		2020年 1月 2日	
				BR	112018075663	A2		2019年 4月 9日	
				KR	20190017960	A		2019年 2月 20日	
				MX	2018015625	A		2019年 3月 6日	
				CN	109415360	A		2019年 3月 1日	
				EA	201990019	A1		2019年 5月 31日	
				CA	3023216	A1		2017年 12月 21日	
				AU	2017283769	A1		2019年 1月 31日	
				JP	2019518033	A		2019年 6月 27日	
				EP	3468972	A1		2019年 4月 17日	
				AU	2017283769	B2		2019年 8月 15日	
WO	2018130928	A1	2018年 7月 19日	JP	2020504136	A		2020年 2月 6日	
				CA	3048340	A1		2018年 7月 19日	
				AU	2018207464	A1		2019年 6月 20日	
				EP	3568204	A1		2019年 11月 20日	
				IL	267617	DO		2019年 8月 29日	
				US	2019343836	A1		2019年 11月 14日	
				CN	110730678	A		2020年 1月 24日	
				KR	20190104530	A		2019年 9月 10日	

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00	
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	15/00 (2006.01)	A 6 1 P	15/00	
A 6 1 P	31/00 (2006.01)	A 6 1 P	31/00	
A 6 1 P	37/00 (2006.01)	A 6 1 P	37/00	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519	
C 0 7 D	519/00 (2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1
A 6 1 K	31/4985 (2006.01)	A 6 1 K	31/4985	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,N
E,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,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,K
G,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,N
I,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,
TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

0 5 , 5 0 7

(72)発明者

ワン, クイフォン

中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンズー スージョウ スージョウ・インダストリアル・パーク
ルオシュイ・ロード 3 8 8 ビルディング・ディー ルーム 5 0 5 , 5 0 7

(72)発明者

ジャン, タオ

中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンズー スージョウ スージョウ・インダストリアル・パーク
ルオシュイ・ロード 3 8 8 ビルディング・ディー ルーム 5 0 5 , 5 0 7

(72)発明者

マー, モンナン

中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンズー スージョウ スージョウ・インダストリアル・パーク
ルオシュイ・ロード 3 8 8 ビルディング・ディー ルーム 5 0 5 , 5 0 7

(72)発明者

リユー, ジンチャン

中華人民共和国 2 1 5 0 0 0 ジアンズー スージョウ スージョウ・インダストリアル・パーク
ルオシュイ・ロード 3 8 8 ビルディング・ディー ルーム 5 0 5 , 5 0 7

F ターム (参考)

4C050 AA04 BB07 CC16 EE01 FF02 GG04 HH02 HH03 HH04

4C072 MM08 UU01

4C084 AA19 NA05 ZA011 ZA012 ZA361 ZA362 ZA511 ZA512 ZA811 ZA812
ZB261 ZB262 ZB321 ZB322 ZC411

4C086 AA01 AA02 AA03 CB22 GA16 MA01 MA04 MA17 MA21 MA23
MA28 MA31 MA32 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA56 MA63 NA14
ZA02 ZA36 ZA51 ZA81 ZB07 ZB11 ZB26 ZB32 ZC20 ZC41