

(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

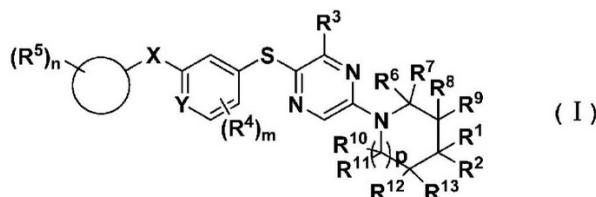
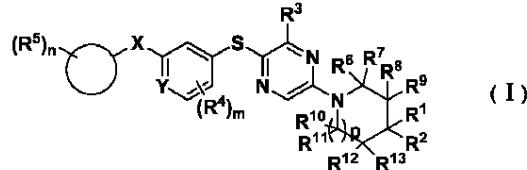
(21)出願番号	特願2021-551865(P2021-551865)	(71)出願人	521387888
(86)(22)出願日	令和2年3月2日(2020.3.2)		スージョウ ゲンハウス ファーマシュー
(85)翻訳文提出日	令和3年10月29日(2021.10.29)		ティカル シーオー . , エルティディー
(86)国際出願番号	PCT/CN2020/077391		中華人民共和国 215000 ジアンス
(87)国際公開番号	WO2020/177653		－ スージョウ スージョウ・インダスト
(87)国際公開日	令和2年9月10日(2020.9.10)		リアル・パーク ルオシュイ・ロード 3
(31)優先権主張番号	201910160960.7		88 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)		05, 507
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		100082072
(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	弁理士 清原 義博 スン , ハイフォン 中華人民共和国 215000 ジアンス － 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 88 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】

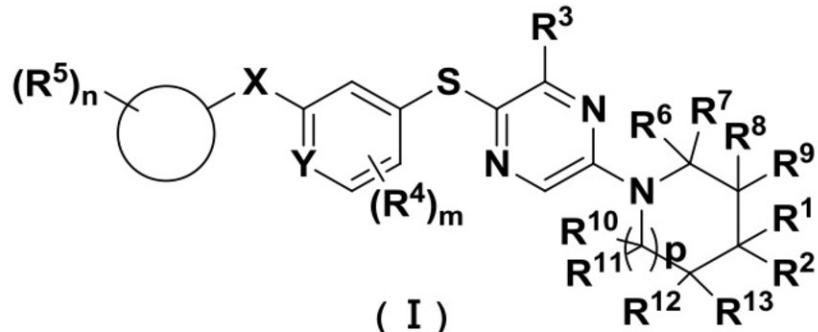
なし

## 【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、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、隨意に、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<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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

R<sup>3</sup>はH、D、-NH<sub>2</sub>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CR<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-8員のヘテロシクリル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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隨意に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、

R<sup>4</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CONHR<sup>14</sup>、または-NHCOR<sup>15</sup>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、R<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、または5-10員のヘテロアリールから隨意に選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-N

50

O<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルの1-3つで随意に置換され、

【化2】



は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリール、C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>架橋シクリルまたはスピロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、

R<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、アミノアシル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>は2つの隣接するR<sub>5</sub>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<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、またはC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、

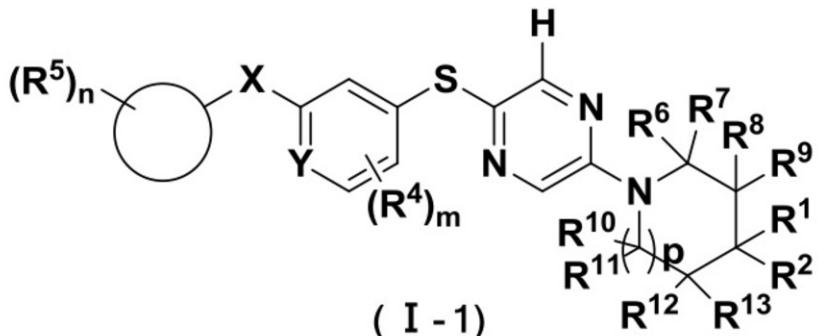
10

20

30

40

【化3】



10

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、X、Y、m、n、p、および

【化4】



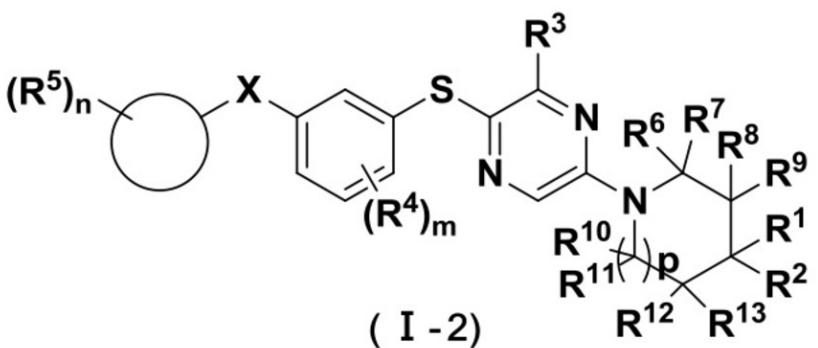
は、請求項1に示された通りに定義されることを特徴とする、請求項1に記載の式(I)の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、エステル、異性体、溶媒和物、プロドラッグ、あるいは同位体標識。

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<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、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<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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 - N H<sub>2</sub>、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルアミノ、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ、 C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、 C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルコキシ、 3 - 12 員のヘテロシクリル、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> アリール、 5 - 10 員のヘテロアリールは、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルアミノ、ハロゲン、 - N H<sub>2</sub>、 - C N 、 - N O<sub>2</sub> 、 - O H 、ヒドロキシ置換された C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルアミノ、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ、 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキルアミノ、 C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、 5 - 10 員のヘテロアリール、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> 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 、 N H 、または C ( O ) から選択され；あるいは、 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、 R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> 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、 - O H 、 - N H<sub>2</sub> 、 - C N 、 N O<sub>2</sub> 、ハロゲン、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルコキシ、 C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub> シクロアルキル、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> 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 、 N H 、 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

#### 【請求項 5】

R<sub>1</sub> および R<sub>2</sub> は、 5 - 6 員の複素環基を形成し、前記複素環基は、 N 、 N H 、 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、 - O H 、 - N H<sub>2</sub> 、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキルアミノ、 C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub> 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。20

#### 【請求項 6】

#### 【化 7】



30

は、 C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub> 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 、 N H 、 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。40

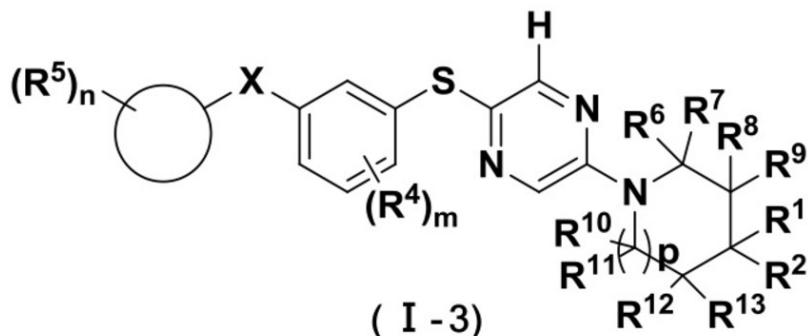
#### 【請求項 7】

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<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、隨意に、前記5 - 6員のヘテロシクリルは、ハロゲン、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシの1 - 3つによって置換され、

## 【化 9】



20

は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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)から隨意に選択された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<sup>4</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、R<sup>4</sup>は独立してH、D、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3 - 12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>5</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>5</sup>は独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3 - 12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>5</sup>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、隨意に、前記3 - 6員の飽和または不飽和環の環基は、-O-H、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、または5 - 10員のヘテロアリールの1 - 3つによって置換す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<sup>5</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され、または、2つの隣接するR<sup>5</sup>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<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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11】**

R<sup>1</sup>とR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>3</sup>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<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、またはハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノから選択され、

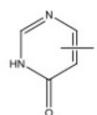
R<sup>4</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、D、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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10】**



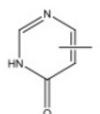
は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリール、3-12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5-10員のヘテロアリールおよび3-12員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O)のいずれかから選択される1-3のヘテロ原子または基を含み、好ましくは、前記3-12員のヘテロシクリルは、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチロラクタミル、バレロラクタミル、カプロラクタミル、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11】**



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12】**



40

50

のいずれかであり、

R<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、3-6員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>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、隨意に、前記5-6員の飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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。

#### 【請求項12】

R<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、5-6員の飽和環基、好ましくは、シクロヘキサン、シクロヘキサエン、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、隨意に、前記5-6員の飽和環基は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、メチル、メトキシの1-3つによって置換され、

R<sub>3</sub>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<sub>0</sub>から選択され、ここで、R<sub>0</sub>はH、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

R<sub>4</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>4</sub>は独立して、H、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、またはC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

#### 【化13】



は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、隨意に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<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され、または2つの隣接するR<sub>5</sub>によって形成される5-6員の飽和環から選択され、隨意に、前記5-6員の飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシの1-3つによって置換され、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ま

10

20

30

40

50

たは C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> 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、プロドラング、あるいは同位体標識。

**【請求項 13】**

R<sub>1</sub> と R<sub>2</sub> はシクロペタン、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<sub>2</sub>、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<sub>3</sub> 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<sub>0</sub> から選択され、ここで、R<sub>0</sub> は H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、

R<sub>4</sub> はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>4</sub> は独立して、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、または C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシから選択され、

**【化 14】**

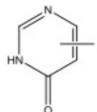


10

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 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】**



30

40

のいずれか 1 つから選択され、

R<sub>5</sub> はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub> はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CONH<sub>2</sub>、-COOH、-CN、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、ヒドロキシ置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、アミノ置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、-NH<sub>2</sub> から選択され、または任意の 2 つの隣接する R<sub>5</sub> はシクロヘキサンあるいはシクロペタンを形成し、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub> はすべて H であり、

m は 1 であり、

50

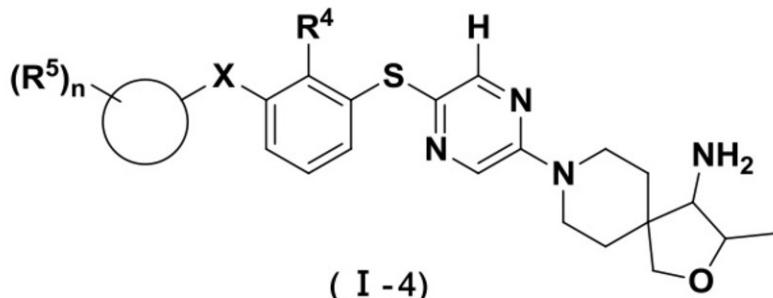
nは1または2または3であり、

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】**



10

20

30

40

50

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、-NO<sub>2</sub>、-CONHR14、または-NHCOR15、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルの1-3つで随意に置換され、

**【化17】**



は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリール、C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>架橋シクリルまたはスピロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、-NO<sub>2</sub>、アミノアシル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員

のヘテロアリール、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>は任意の2つの隣接するR<sub>5</sub>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、隨意に、前記3 - 6員の飽和または不飽和環は、-O-H、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>4</sub>はH、D、ハロゲン、-CN、非置換またはハロゲン置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルから選択され。

**【化18】**

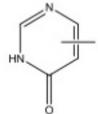


は、フェニル、ナフチル、5 - 10員のヘテロアリール、または3 - 12員のヘテロシクリルから選択され。20

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)のいずれかから隨意に選択された1 - 3のヘテロ原子または基を含み、

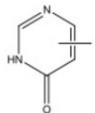
好ましくは、前記5 - 6員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1, 2 - a]ピラジニル、4, 7 - ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、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】**



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、40

**【化20】**



から選択され、

R<sub>5</sub> はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub> はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、アミノアシル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>の1つ以上で置換され；または、R<sub>5</sub> は任意の2つの隣接するR<sub>5</sub>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、隨意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>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

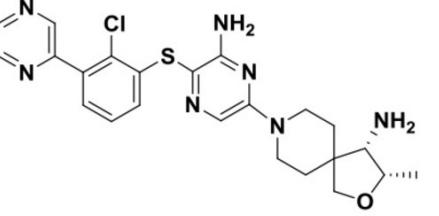
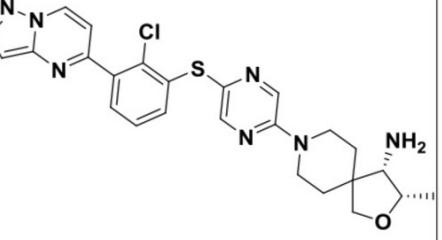
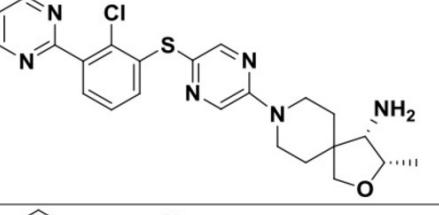
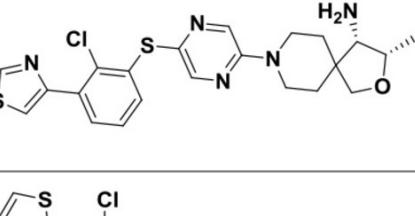
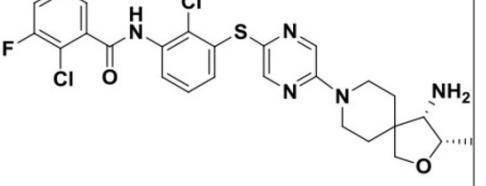
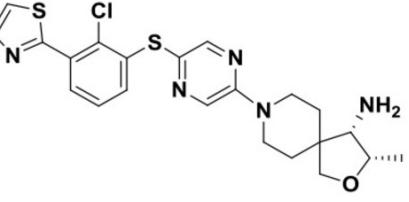
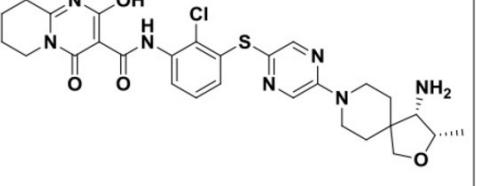
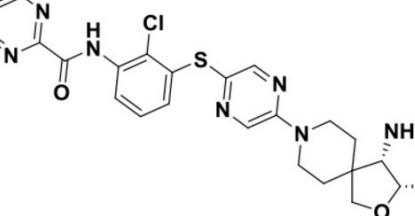
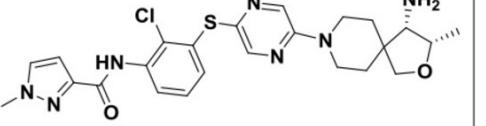
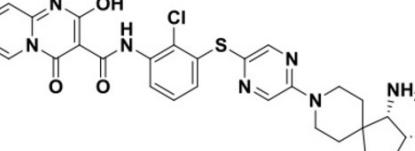
【請求項16】

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。

【表 1 - 1】

		10
		20
		30
		40
		50

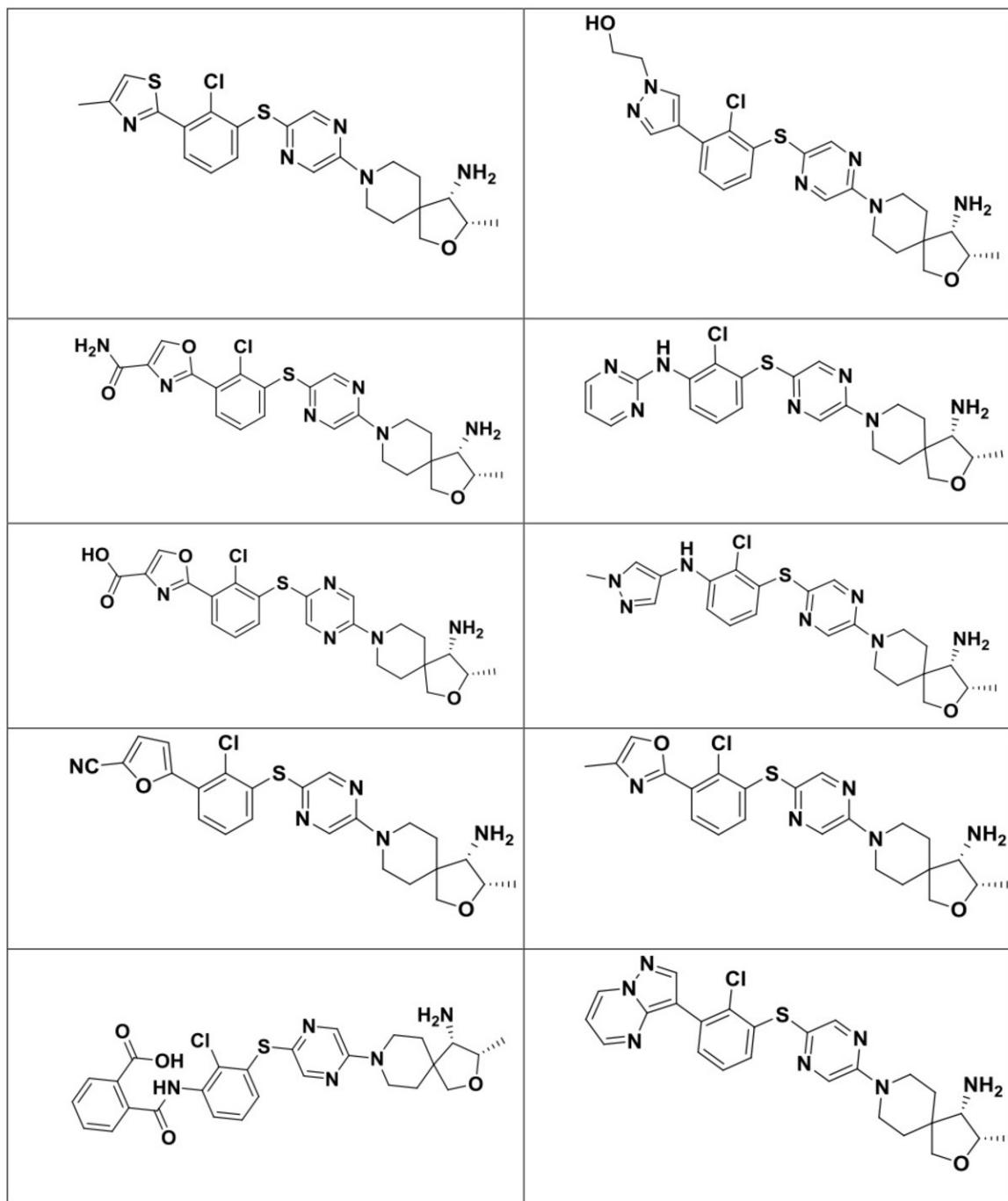
【表1-2】

【表 1 - 3】

		10
		20
		30
		40
		50

【表 1 - 4】



40

20

30

40

50

## 【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

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。

20

【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 S H P 2 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示されている。SHP2阻害剤とマイトジエン活性化プロテインキナーゼ（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、マイトジエ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。

10

20

30

40

#### 【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。

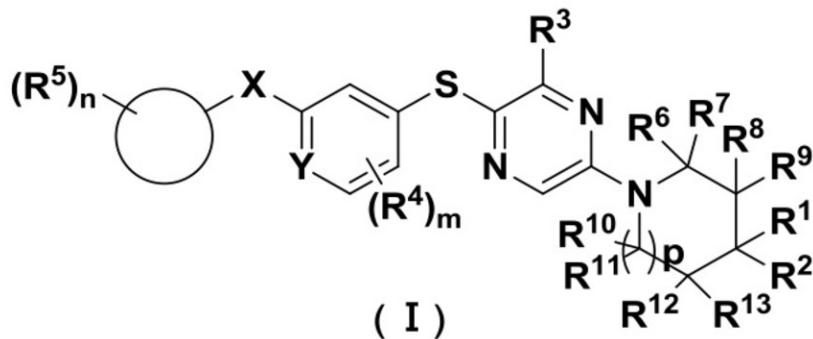
#### 【課題を解決するための手段】

#### 【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、

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-

50

C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され；または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、隨意に、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<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0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、

R<sup>3</sup>はH、D、-NH<sub>2</sub>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CR<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、

、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、3-8員のヘテロシクリル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0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隨意に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、

R<sup>4</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CONHR<sup>1</sup><sub>4</sub>、または-NHCOR<sup>1</sup><sub>5</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0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<sup>1</sup><sub>4</sub>およびR<sup>1</sup><sub>5</sub>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0アリール、または5-10員のヘテロアリールから隨意に選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0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、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキルの1-3つで隨意に置換され、

【0008】

【化2】



は、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0アリール、5-10員のヘテロアリール、C<sub>4</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>4架橋シクリルまたはスピロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>4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、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>4架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、隨意に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、

R<sup>5</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>0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、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>1</sub>2シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>1</sub>0アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリ

50

ル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>は2つの隣接するR<sub>5</sub>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、隨意に、前記3 - 6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は、H、D、ハロゲン、-C<sub>N</sub>、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、3 - 12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、3 - 12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5 - 10員のヘテロアリール、またはC<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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。

#### 【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。

#### 【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。

#### 【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】

10

20

30

40

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、WO 2016 / 203406 A1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び/または処置に使用することができる。  
10

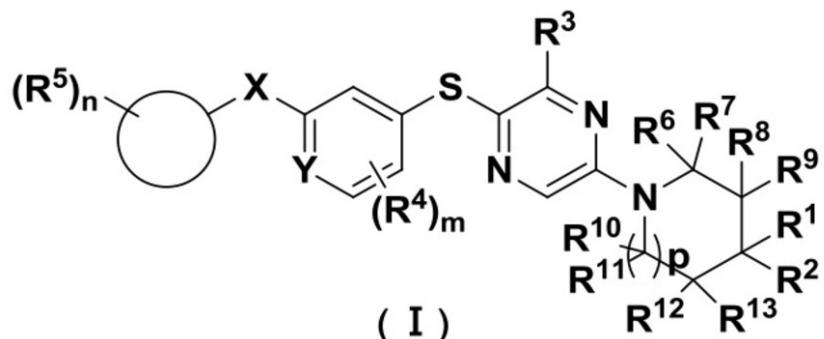
【発明を実施するための形態】

【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

R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリールから選択され；または、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、隨意に、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<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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

R<sup>3</sup>はH、D、-NH<sub>2</sub>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CR<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-8員のヘテロシクリル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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隨意に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、

R<sup>4</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>4</sup>はそれぞれ独立して、H、D  
50

、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CONHR<sup>14</sup>、または-NHCOR<sup>15</sup>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>14</sup>およびR<sup>15</sup>はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、または5-10員のヘテロアリールから隨意に選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルの1-3つで隨意に置換され、

10

【0019】

【化4】



は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリール、C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>架橋シクリルまたはスピロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>架橋ヘテロシクリルまたはスピロヘテロシクリルは、隨意に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

R<sup>5</sup>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>5</sup>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、アミノアシル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールの1つ以上で置換され；または、R<sup>5</sup>は2つの隣接するR<sup>5</sup>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、隨意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルオキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、またはC<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリールの1つ以上によって置換され、

40

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】

「C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>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、「C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>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、「C<sub>1</sub> - 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。10 20

#### 【0023】

「C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ」という用語は、単独でまたは組み合わせて、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル-O-を表し、ここで「C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>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(-OCH<sub>3</sub>)、エトキシ(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、n-プロポキシ(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、イソプロポキシ(-OCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))<sub>2</sub>、n-ブトキシ(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、sec-ブトキシ(-OCH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、イソブトキシ(-OCH<sub>2</sub>CH(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>))<sub>2</sub>)、tert-ブトキシ(-OCC(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)、n-ペンチルオキシ(-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)、ネオペンチルオキシ(-OCH<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)などが挙げられる。30

#### 【0024】

「C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>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单環式または多環式のシクロアルキルを指す。

#### 【0025】

「C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>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、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル-O-を指し、ここで、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルは上で定義したとおりである。

#### 【0026】

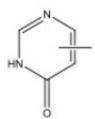
「3-12員のヘテロシクリル」は、3-12、とりわけ5-12、より具体的には5-7の炭素原子およびヘテロ原子またはヘテロ原子含有基を含む、飽和または部分的に不飽和の单環式環または多環式複素環基を指し、前記ヘテロ原子またはヘテロ原子含有基は、N、NH、O、C(O)、S(O)<sub>m</sub>(ここで、mは0、1、または2である)から選択され、前記3-12員の複素環基は、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ビペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、1,1-ジオキソチオモルホリニル、ブチ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

40

50

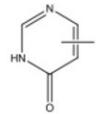
## 【化5】



などを含み、好ましくは、前記3-12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】

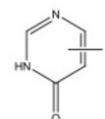


10

を含み、より好ましくは、前記3-12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。

30

## 【0031】

「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】

「C<sub>6</sub>-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

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

【0034】

「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、シクロヘキシリ、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などである。10

【0035】

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

【0036】

【化8】



20

に結合しているか、またはNHは

【0037】

【化9】



に結合しており、好ましくは、C(=O)は30

【0038】

【化10】



に結合している。

【0039】

「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(-NH<sub>2</sub>)、2級アミノ(-NH-)、または3級アミノ基40

【0040】

【化11】



を意味する。

【0041】

「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>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C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルによって置換され、ここで、「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>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、「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>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-ヘキシリルアミノ、2-ヘキシリルアミノ、3-ヘキシリルアミノ、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、「C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>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】

「C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>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C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルによって置換されており、「C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>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. Bergé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+(C<sub>1</sub>-6アルキル)<sub>4</sub>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

#### 【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。40

#### 【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

10

20

30

40

50

ポリエステルを含む有機エステルを指す。

【0047】

「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。

【0048】

「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14(14C)原子と交換して得られる同位体誘導体を指す。

【0049】

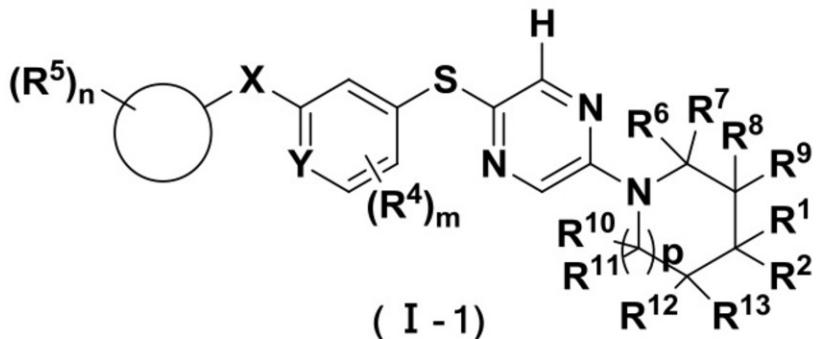
本発明で使用される用語は、上のように定義される。当業者であれば、上記の用語を先行技術と組み合わせて理解することができ、以下では、本発明の内容および用語の定義に基づいて、用語をさらに説明する。

【0050】

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:

【0051】

【化12】



式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、X、Y、m、n、p、および

【0052】

【化13】



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。

【0053】

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:

【0054】

10

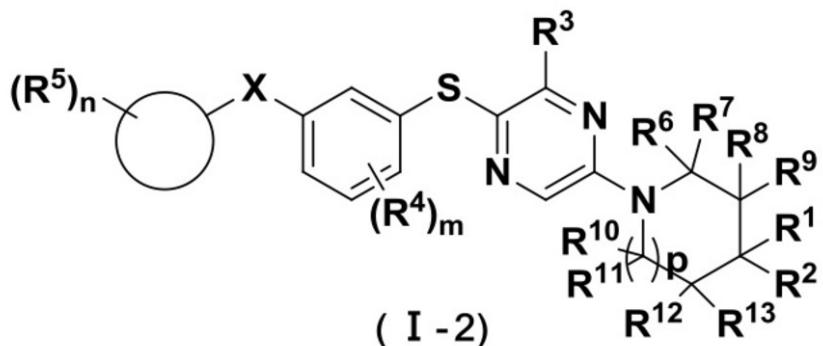
20

30

40

50

【化14】



10

式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup>、X、m、n、p、および

【0055】

【化15】



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<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルコキシ、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、-OH、ヒドロキシ置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、5-10員のヘテロアリール、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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

【0056】

より好ましい実施形態では、上記化合物のR<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシの1-3つによって置

40

50

換される。

【0057】

好ましい実施形態では、上記化合物中の

【0058】

【化16】



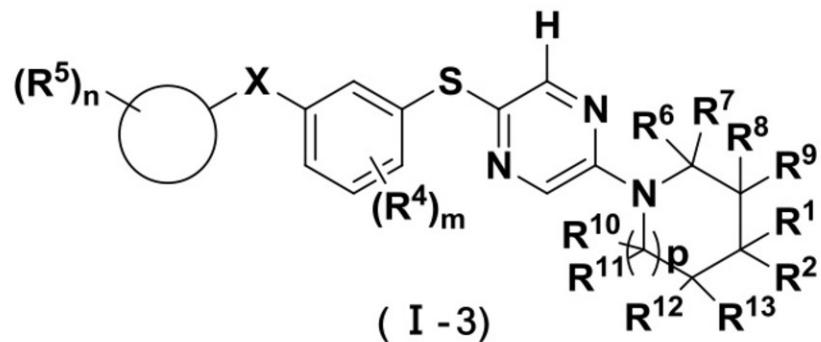
は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>アリール、5 - 10員のヘテロアリール、または3 - 12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5 - 10員のヘテロアリールまたは3 - 12員のヘテロシクリルは、N、NH、O、S、C(O)、S(O)からの1 - 3のヘテロ原子または基を含む。 10

【0059】

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、

【0060】

【化17】



式中、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>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、隨意に、前記5 - 6員のヘテロシクリルは、-OH、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシの1 - 3つによって置換され。 30

【0061】

【化18】



は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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)から隨意に選択される1 - 3のヘテロ原子または基を含む。 40

【0062】

好ましい実施形態では、上記化合物におけるR<sup>4</sup>は、それぞれ同一であるか、または異なり、独立してH、D、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、3 - 12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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。

【0063】

好ましい実施形態では、上記化合物におけるR<sup>5</sup>は、それぞれ同一であるか、または異なる 50

り、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、R<sub>5</sub>は2つの隣接するR<sub>5</sub>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、隨意に、前記3-6員の飽和または不飽和環の環基は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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】

好みしい実施形態では、上記化合物のR<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され；または、2つの隣接するR<sub>5</sub>は、5-6員の飽和環基を形成することができ、隨意に、前記5-6員の飽和環基は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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】

好みしい実施形態では、上記化合物におけるR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、隨意に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、-NH<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、

R<sub>3</sub>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<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は、H、D、-OH、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、またはハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノから隨意に選択され、

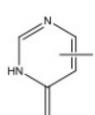
30

R<sub>4</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>4</sub>はそれぞれ独立して、H、D、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、または5-10員のヘテロアリールから選択され、好みしくは、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】

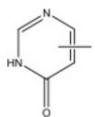


のいずれかであり、より好みしくは、前記3-12員のヘテロシクリルは、ブチルラクタミル、ピロリジニル、スクシンイミド、または、

50

【0067】

【化20】



のいずれかであり、

【0068】

【化21】

10



は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、置換基または非置換基：C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、3 - 6員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>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、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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、

R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub> - C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>12</sub>シクロアルコキシ、3 - 12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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。

【0069】

もっと好ましい実施形態では、上記の化合物中のR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、5 - 6員の飽和環基、好ましくは、シクロヘキサン、シクロヘキサエン、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、隨意に、前記5 - 6員の飽和環基は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、NO<sub>2</sub>、ハロゲン、メチル、メトキシの1 - 3つによって置換され、

R<sub>3</sub>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<sup>0</sup>から選択され、ここで、R<sup>0</sup>は隨意にH、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

R<sub>4</sub>はそれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>4</sub>は独立して、H、-NH<sub>2</sub>、ハロゲン、-CN、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキルアミノ、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

【0070】

20

30

40

50

## 【化22】



は、C<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>6</sub> - C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、およびR<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、または2つの隣接するR<sub>5</sub>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、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシの1 - 3つによって置換され、R<sub>6</sub>、R<sub>7</sub>、R<sub>8</sub>、R<sub>9</sub>、R<sub>10</sub>、R<sub>11</sub>、R<sub>12</sub>、R<sub>13</sub>は独立して、H、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>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。

10

20

20

30

## 【0071】

より好ましい実施形態では、上記化合物のR<sub>1</sub>およびR<sub>2</sub>は、シクロ pentan、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 pentan、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<sub>2</sub>、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<sub>3</sub>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<sub>0</sub>から選択され、ここで、R<sub>0</sub>は随意にH、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

R<sub>4</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>4</sub>は独立して、H、ハロゲン、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル、またはC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルコキシから選択され、

30

30

40

40

## 【0072】

## 【化23】



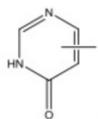
は、フェニル、ナフチル、5 - 10員のヘテロアリール、または5 - 12員のヘテロシクリルから選択され、ここで、前記5 - 6員のヘテロアリールは、N、NH、O、Sから随意に選択される1 - 3のヘテロ原子を含み、好ましくは、前記5 - 6員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1, 2, 3 - トリアゾリル、1, 2, 4 - トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、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

50

、前記 5 - 1 2 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<sup>5</sup> はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sup>5</sup> はそれぞれ独立して、H、ハロゲン、-CONH<sub>2</sub>、-COOH、-CN、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシ置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、アミノ置換されたC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され、または、シクロヘキサンあるいはシクロヘキサンを形成する任意の 2 つの隣接する R<sup>5</sup> から選択され、

R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>、R<sup>8</sup>、R<sup>9</sup>、R<sup>10</sup>、R<sup>11</sup>、R<sup>12</sup>、R<sup>13</sup> 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、

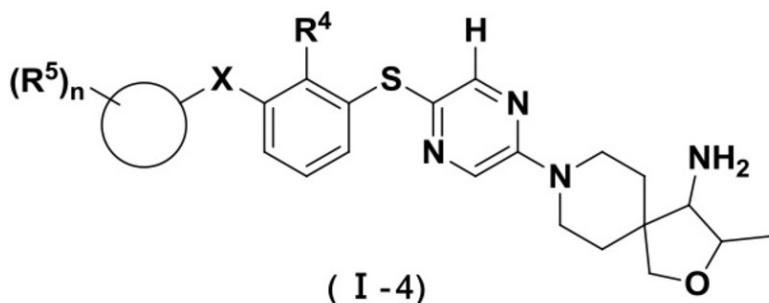
p は 1 である。

【 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<sup>4</sup> は H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、-CONHR<sup>14</sup>、または-NHCOR<sup>15</sup>、置換基または非置換基：-NH<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sup>14</sup> および R<sup>15</sup> はそれぞれ独立して、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、または 5-10 員のヘテロアリールから隨意に選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルの 1-3 つで隨意に置換される。

【 0 0 7 6 】

10

20

30

40

50

## 【化26】



は、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>アリール、5-10員のヘテロアリール、C<sub>4</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>架橋シクリルまたはスピロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>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、

R<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、アミノアシル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、3-12員のヘテロシクリル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、ヒドロキシ-C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>-アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、5-10員のヘテロアリール、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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<sub>5</sub>は2つの隣接するR<sub>5</sub>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<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>シクロアルキル、ハロゲン化C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub>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であり、

## 【0077】

好ましい実施形態では、R<sub>4</sub>はH、D、ハロゲン、-CNから選択され、

## 【0078】

30

## 【化27】



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、

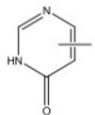
好ましくは、前記5-6員のヘテロアリール環は、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾチエニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、インダゾリル、インドロ[1,2-a]ピラジニル、4,7-ジアザインドール、ピラゾロピリミジニル、イミダゾピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、イソキサゾロピリミジニル、イミダゾピラジニル、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】

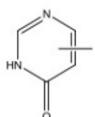


10

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、

R<sub>5</sub>はそれぞれ同一であるか、または異なり、および、R<sub>5</sub>はそれぞれ独立して、H、D、ハロゲン、-CN、-COOH、-CHO、-OH、-NO<sub>2</sub>、アミノアシリル、置換基または非置換基：C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキルアミノ、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシ、-NH<sub>2</sub>から選択され、前記置換は、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、ハロゲン、-NH<sub>2</sub>、-CN、-OH、-NO<sub>2</sub>の1つ以上で置換され；または、R<sub>5</sub>は2つの隣接するR<sub>5</sub>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、隨意に、前記3-6員の飽和または不飽和環は、-OH、-NH<sub>2</sub>、-CN、ハロゲン、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>アルコキシの1-3つによって置換される。

【0081】

30

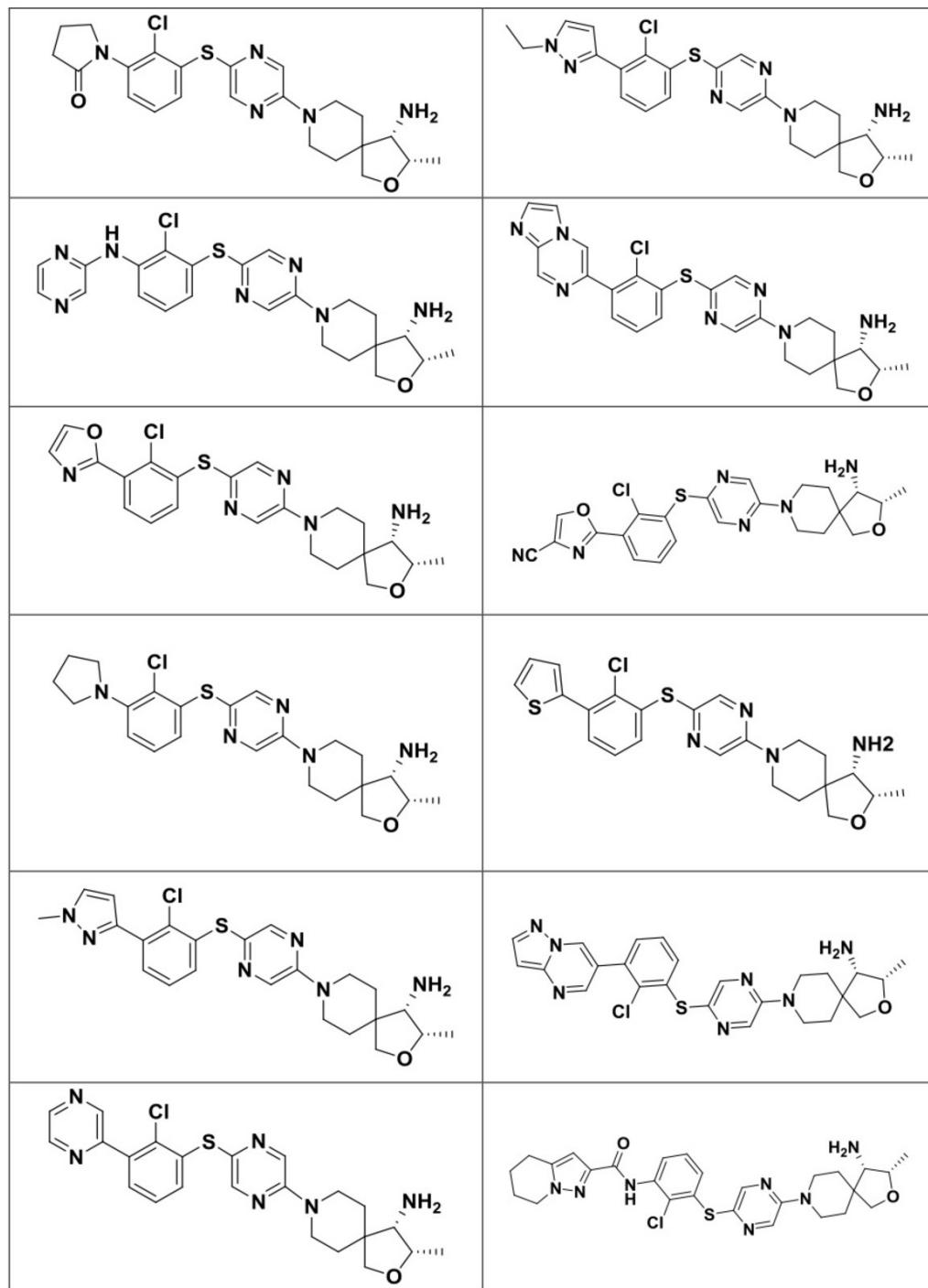
より好ましい実施形態では、式(I-4)で示される構造は、同じ側で反転しているテトラヒドロフラン環上の置換されたメチル基とアミノ基を有する。より好ましい実施形態では、前記式(I)の化合物は、以下のものから選択される：

【0082】

40

50

【表 1 - 1】

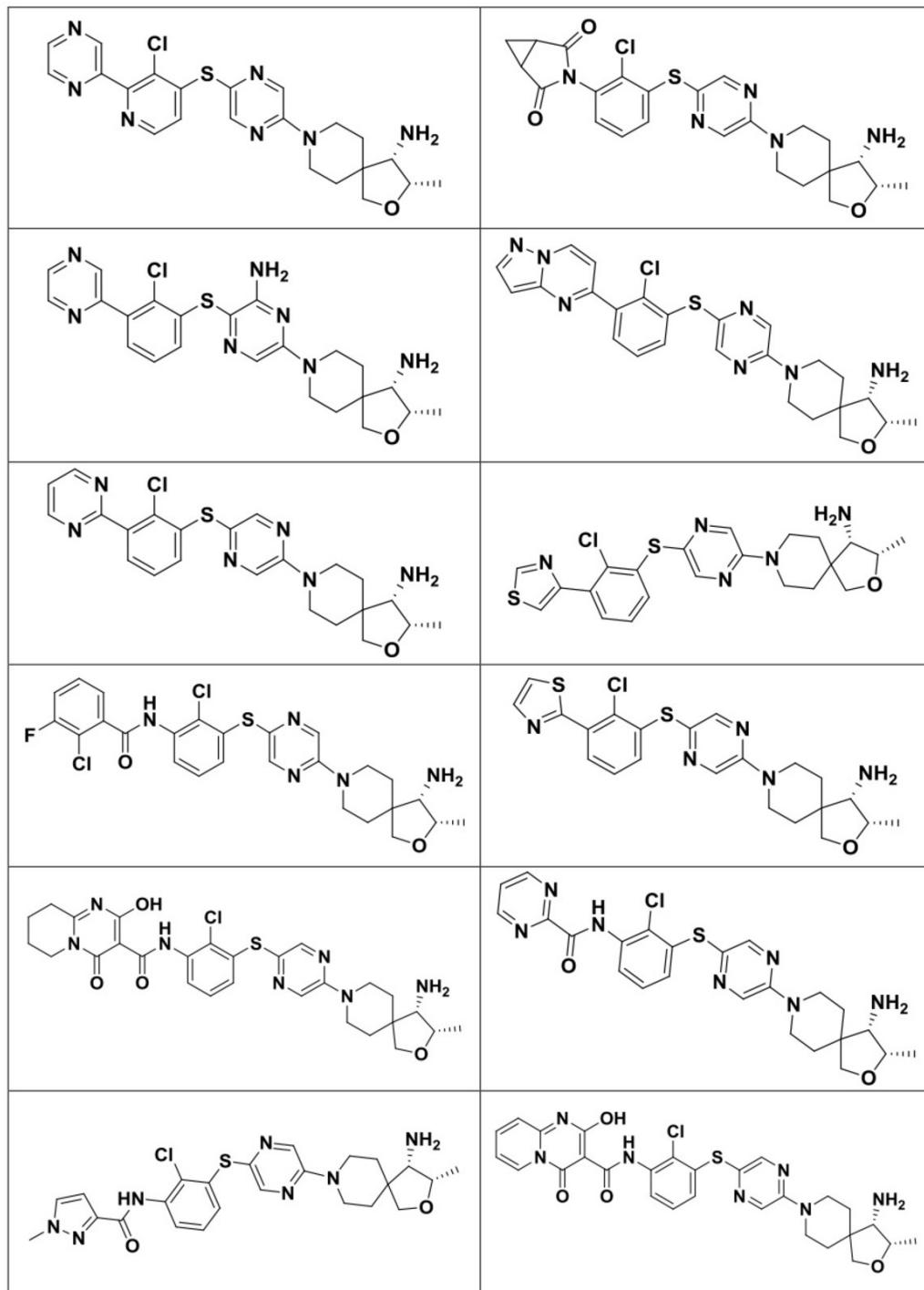


40

【0 0 8 3】

50

【表 1 - 2】



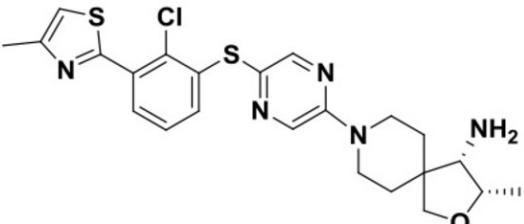
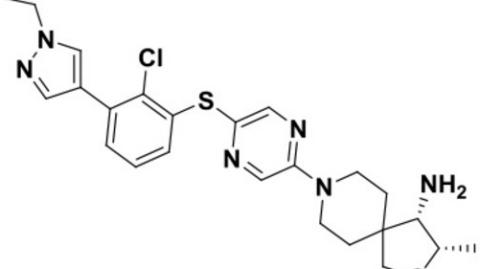
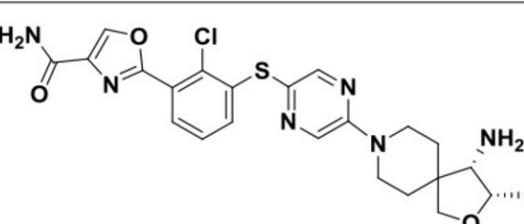
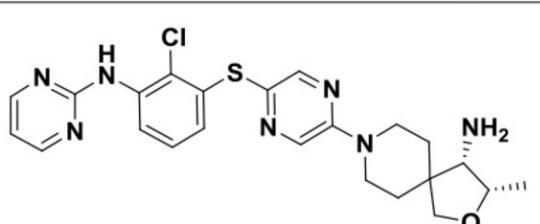
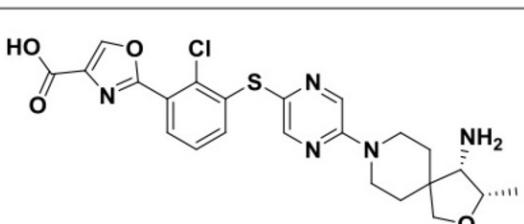
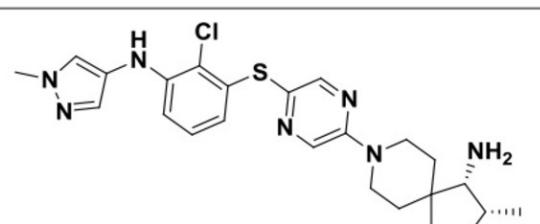
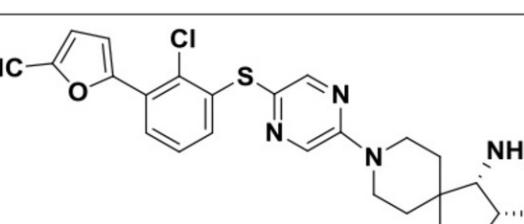
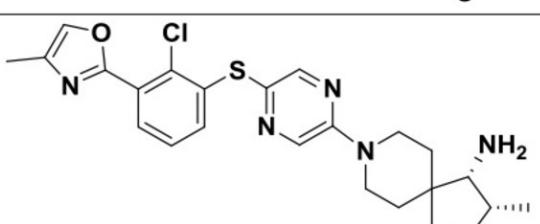
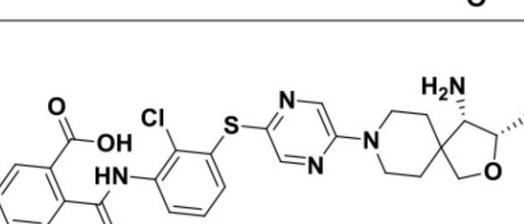
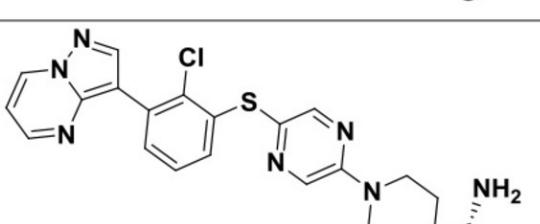
【0 0 8 4】

【表 1 - 3】

		10
		20
		30
		40

【0 0 8 5】

【表 1 - 4】

		10
		20
		30
		40
		50

## 【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、

- 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剤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。

10

20

30

40

#### 【 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。

#### 【 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、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。

#### 【 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（Glico's solution）、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。

10

20

30

40

50

#### 【 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 1 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的予防および/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的予防および/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

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。

20

【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。

【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。

40

【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：

(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。

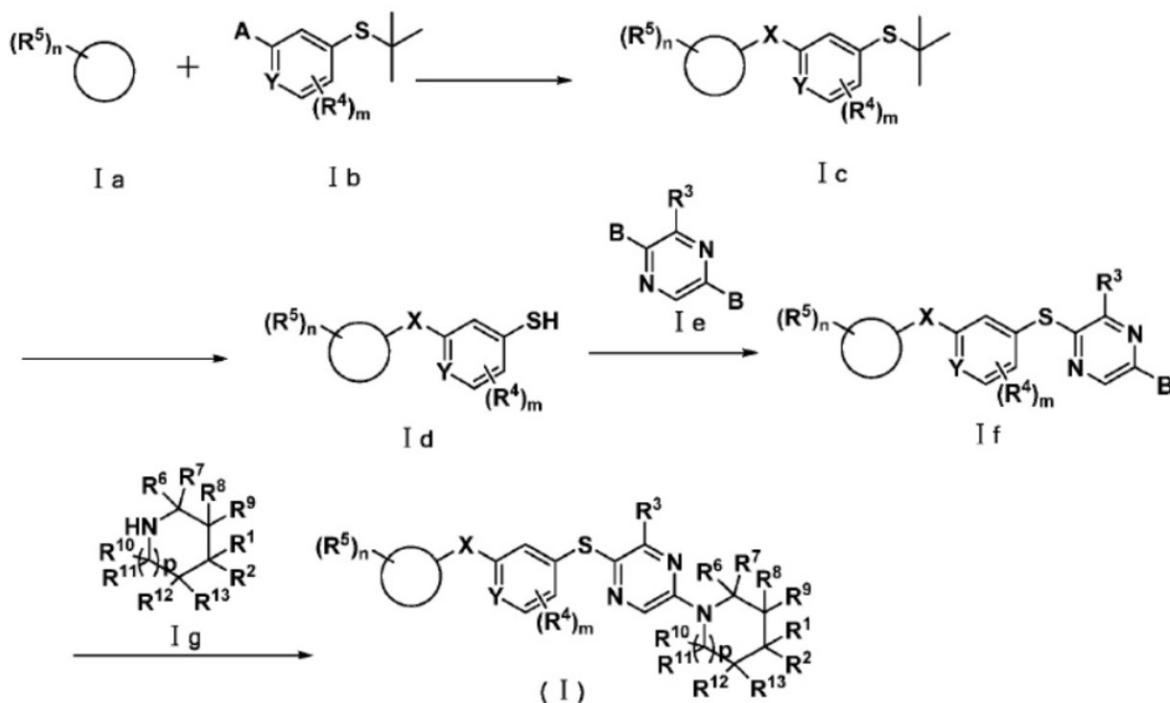
50

## 【 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 】



## 【 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。

## 【 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。

## 【 0 1 1 6 】

本発明はさらに、化合物Icの調製のための別な方法を提供し、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 】

10

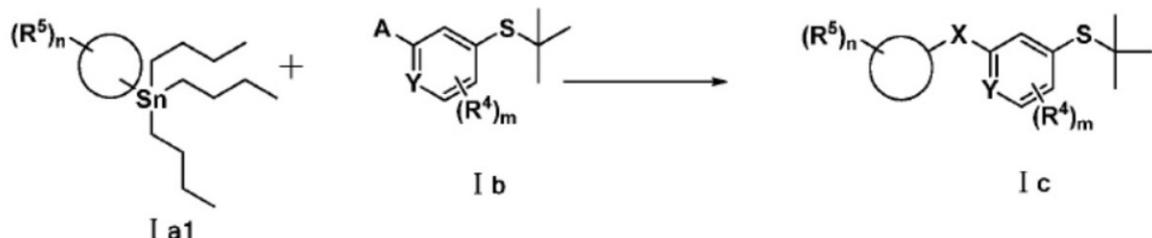
20

30

40

50

## 【化31】



である。

10

## 【0118】

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Ihは化合物Iiと反応して化合物Ijを生成し、ここで、化合物Ii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Ijは化合物Ikと反応して化合物Ilを生成し、化合物Il中のXは-CO NH-である、

(3) 化合物Ilは化合物Igと反応して化合物(I)を生成する。

## 【0119】

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

## 【0120】

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。

30

## 【0121】

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、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。

## 【0122】

反応の合成経路は以下のとおりである：

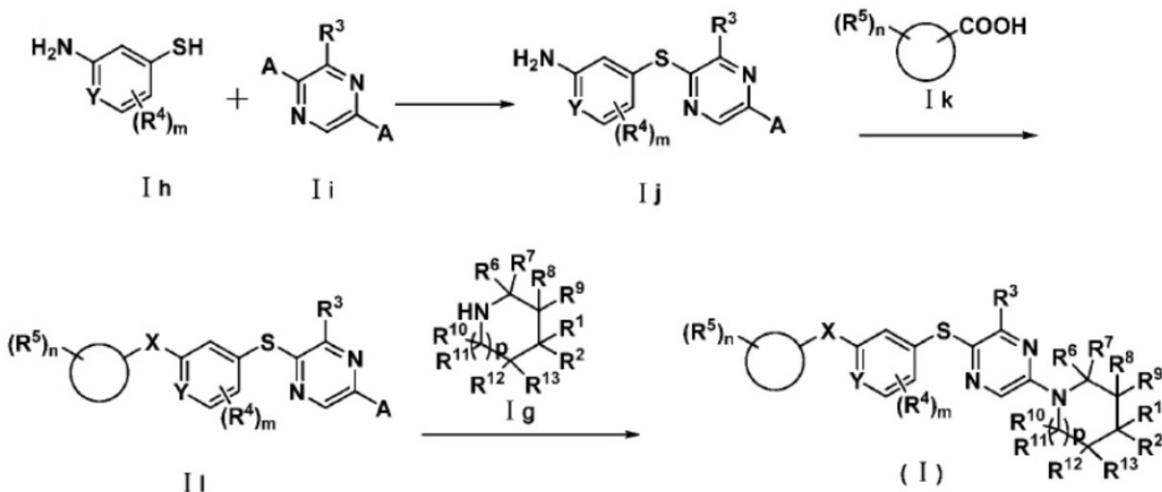
## 【0123】

30

40

50

【化32】



【0124】

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。

【0125】

実施例1

【0126】

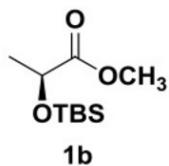
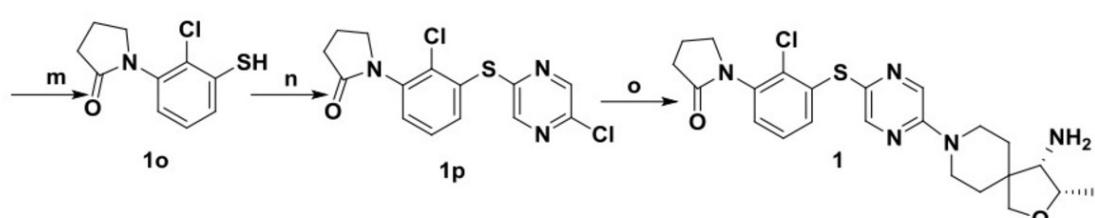
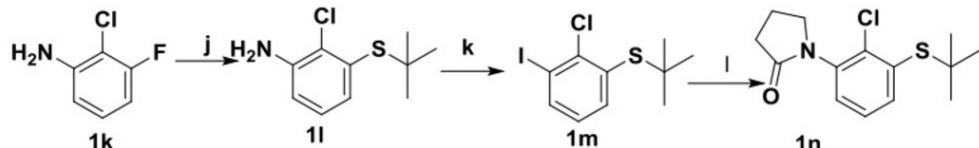
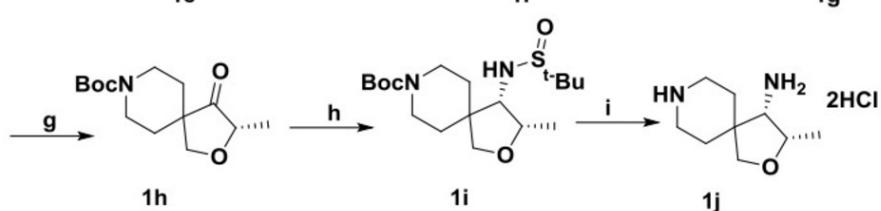
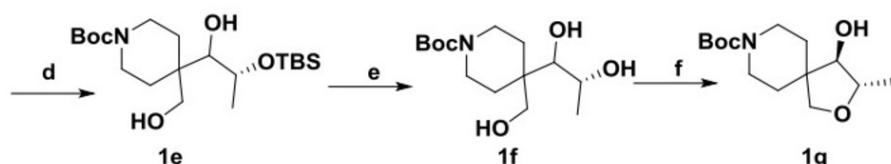
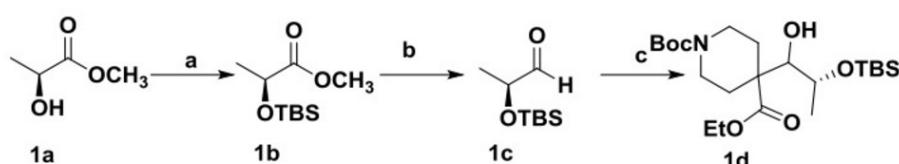
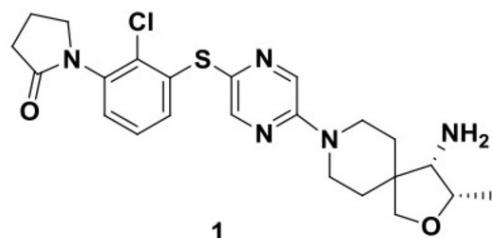
20

30

40

50

## 【化33】



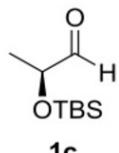
## 【0127】

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。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、400 MHz) : δ = 4.32 (q, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.71 (s, 3 H), 1.39 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 0.89 (s, 9 H), 0.09 (s, 9 H) 50

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

【0128】

【化34】



【0129】

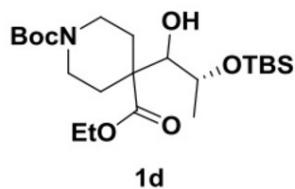
氷水浴中のジクロロメタン (600 mL) 中の 1b (120 g, 0.55 mol) の溶液に、ジイソブチルアルミニウムハイドライド (367 mL, 0.55 mol, 1.5 M のトルエン溶液) を滴下して、16 時間反応させた。メタノール (100 mL) を滴下して反応をクエンチし、珪藻土を添加してよく攪拌した。濾過後、濾液をジクロロメタンで希釈し、水で3回洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラム（石油エーテル / 酢酸エチル = 10 / 1 溶出）で精製することで、1c (56 g、収率 54 %) を得た。<sup>1H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

10

20

【0130】

【化35】



【0131】

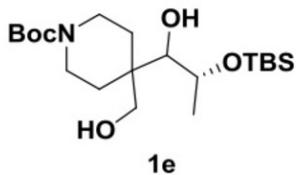
窒素保護下で、ジイソプロピルアミン (23.4 mL, 166 mmol) を無水テトラヒドロフラン (220 mL) に溶解させ、-20℃に冷却し、n-ブチリルリチウム (64 mL, 160 mmol, 2.5 M の n-ヘキサン溶液) を滴下し、1時間反応させた後、無水テトラヒドロフラン (50 mL) 中の N-tert-butylsilylboron - 4 - ピペリジンカルボン酸エチル (27.5 g, 107 mmol) の溶液を滴下し、温度を 0℃ に上昇させ、1時間反応させた後、1c (20.5 mL, 102 mmol) を添加し、0℃で3時間反応させた。反応物を 5 % 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]<sup>+</sup> : 446.7.

30

40

【0132】

【化36】



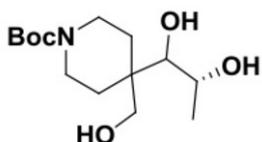
【0133】

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）をバッヂで添加した。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]<sup>+</sup> : 404.5, [M - H]<sup>-</sup> : 402.4

【0134】

【化37】



1f

10

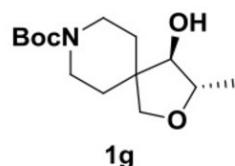
【0135】

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時間攪拌した。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。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、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]<sup>+</sup> : 290.3, [M - H]<sup>-</sup> : 288.3.

20

【0136】

【化38】



1g

30

【0137】

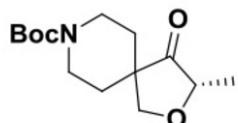
水素ナトリウム（2.3 g, 57.44 mmol）をテトラヒドロフラン（80 mL）に添加し、温度を-15に下げ、1 f（8.3 g, 28.72 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液を滴下し、その後、p-トルエンスルホニルクロリド（1.72 g, 9 mmol）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液を添加し、16時間反応させた。反応溶液を-15に冷却し、気泡が出なくなるまで飽和塩化アンモニウム溶液を滴下して、酢酸エチルで分配し、生成物がなくなるまで水相を抽出し、有機相を組み合わせて飽和したブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーで1 g（5 g、収率64%）を得た。<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>、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39】



1h

## 【0139】

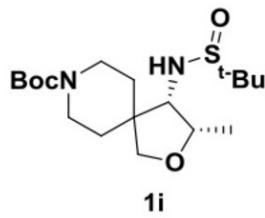
1 g (13.5 g, 49.7 mmol) をジクロロメタン (160 mL) に添加し、デスマーチンペルヨージナン (Dess-Martin periodinane) (42 g, 99 mmol) を -10 にてバッチで添加し、0 で 16 時間反応させた。エーテル (500 mL) を添加して多量の固体を堆積させ、濾過し、エーテル (100 mL) で 1 回洗浄し、濾液を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で 1 回洗浄し、その後、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって分離すること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

10

20

## 【0140】

## 【化40】



1i

## 【0141】

30

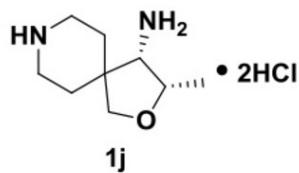
1 h (20.0 g, 274.3 mmol) と R-(+)-tert-ブチルスルフィンアミド (33.2 g, 274.3 mmol) を、テトラヒドロフラン (350 mL) 溶液に溶解させ、テトラエチルチタネート (67.7 g, 297 mmol) を添加し、窒素で置換し、100 で 20 時間反応させた。-25 に冷却後、メタノール (30 mL) を添加し、水素化ホウ素リチウム (5.97 g, 274.3 mmol) をバッチで添加した。添加後、-10 で 45 分間反応させた。飽和塩化アンモニウム水溶液を -10 で添加し、多量の固体を堆積させ、吸引濾過し、濾過ケーキを酢酸エチルで洗浄し、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。<sup>1H NMR</sup> (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : δ 4.15 - 4.19 (m, 1 H), 3.63 - 3.88 (m, 4 H), 3.30 - 3.44 (m, 2 H), 2.92 (s, 1 H), 1.80 (s, 2 H), 1.60 (s, 2 H), 1.44 (s, 9 H), 1.25 (s, 9 H), 1.20 (d, J = 8.0 Hz, 3 H). LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup>: 375.3, [M - H]<sup>-</sup>: 373.5.

40

## 【0142】

50

## 【化41】

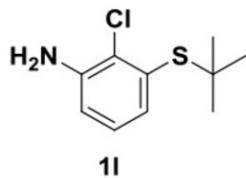


## 【0143】

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 °C 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。<sup>1</sup>H NMR (DMSO、400 MHz) : δ = 9.25 (br, 2 H), 8.38 (br, 3 H), 4.20 - 4.23 (m, 1 H), 3.81 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.62 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.46 (br, 1 H), 3.14 - 3.23 (m, 2 H), 2.84 - 2.92 (m, 2 H), 1.69 - 2.01 (m, 4 H), 1.22 (d, J = 8.0 Hz, 3 H). LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 171.2.

## 【0144】

## 【化42】



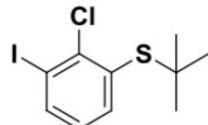
1l

## 【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 °C 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。

## 【0146】

## 【化43】



1m

40

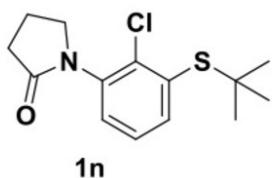
## 【0147】

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 °C 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 °C 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

【0148】

【化44】

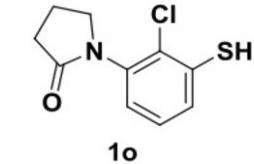


【0149】

ヨウ化銅 (5.84 mg, 0.03 mmol) と炭酸カリウム (169.6 mg, 1.2 mmol) をトルエン (4 mL) 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 mg, 0.06 mmol)、1m (200 mg, 0.61 mmol)、および2-ピロリドン (64.7 mg, 0.76 mmol) 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体物 1nを得た (6.1 mg, 収率 71.8%)。<sup>1</sup>H NMR (DMSO、400 MHz) : δ 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.46 - 7.42 (m, 2H), 3.70 - 3.67 (m, 2H), 2.44 - 2.40 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.16 - 2.13 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)。LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 284.7.

【0150】

【化45】

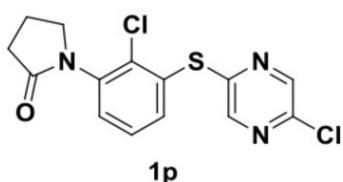


【0151】

三塩化アルミニウム (424 mg, 3.3 mmol) を無水ジクロロメタン (20 mL) に添加して10分間攪拌し、1n (300 mg, 1 mmol) 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 1o (182 mg, 収率 80%)を得た。LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 228.4

【0152】

【化46】



【0153】

1o (286 mg, 1.26 mmol) をイソプロパノール (5 mL) に溶解させ、ジクロロピラジン (376 mg, 2.5 mmol) とジイソプロピルアミン (323 mg, 2.5 mmol) 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 1p (400 mg)を得た。LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 340.3.

【0154】

10

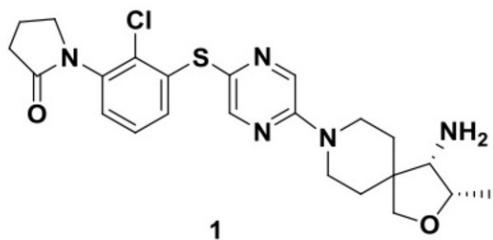
20

30

40

50

## 【化47】



## 【0155】

10

1 p (413 mg, 1.22 mmol)、1 j (417 mg, 2.5 mmol)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (317 mg, 2.5 mmol) を N-メチルピロリドン (5 mL) に溶解させた。窒素で置換し、100 °C 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、凍結乾燥することで、標的生成物 1 (工程 n および o で、115 mg、収率 20 %) を得た。<sup>1</sup>H NMR (DMSO、400 MHz) : δ = 8.45 (s, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 7.30 - 7.22 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.09 - 4.06 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.69 - 3.67 (m, 3 H), 3.50 - 3.48 (m, 2 H), 2.92 - 2.91 (m, 1 H), 2.43 (d, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.15 (m, 2 H), 1.77 (m, 1 H), 1.66 (m, 1 H), 1.57 - 1.54 (m, 3 H), 1.09 (d, J = 4.0 Hz, 3 H). MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 474.7.

20

## 【0156】

実施例 2

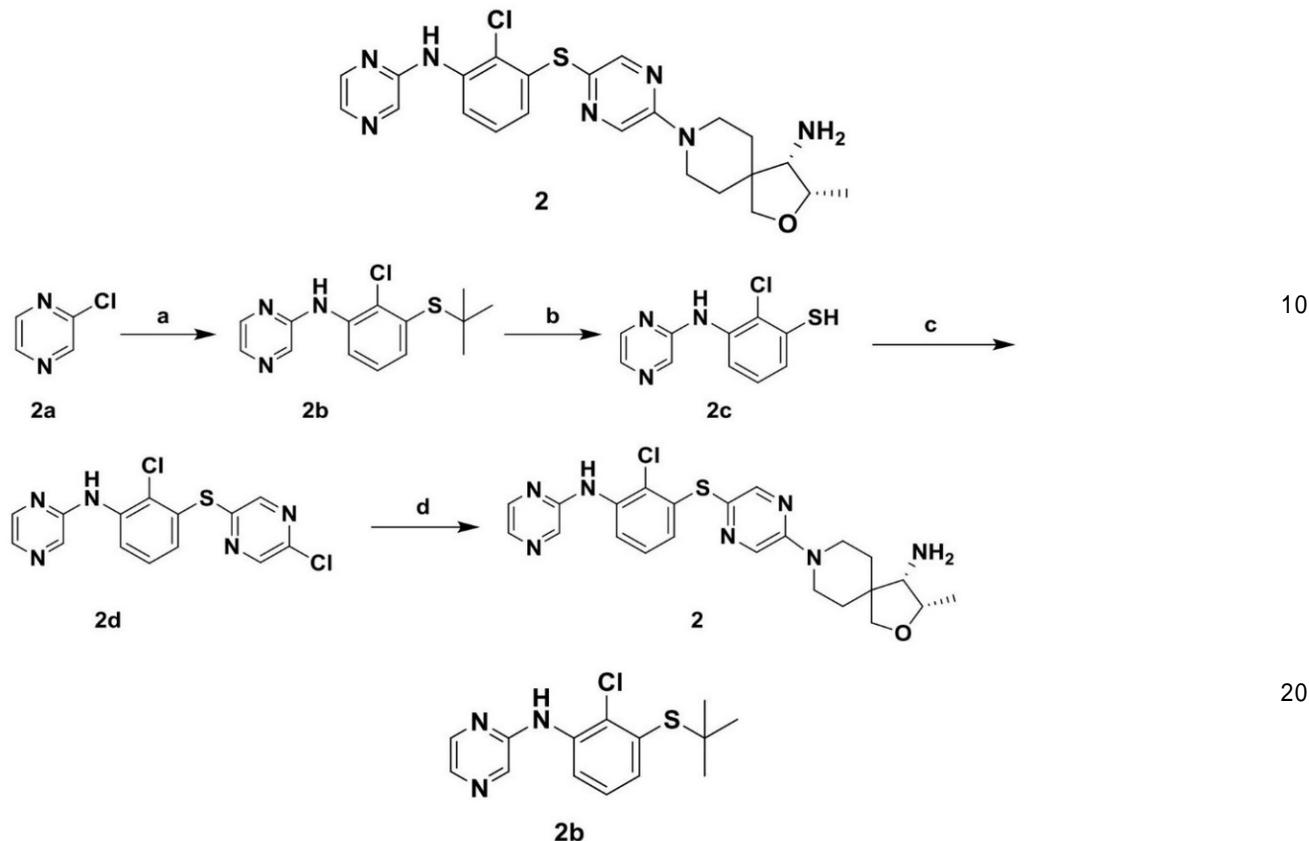
## 【0157】

30

40

50

## 【化48】



## 【0158】

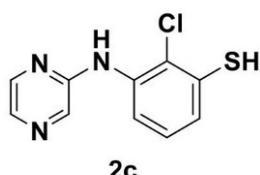
2a (1 g、4.65 mmol)と1l (0.64 g、5.58 mmol)をトルエン(10 mL)に溶かした後、ナトリウムtert-ブトキシド(0.63 g、6.51 mmol)と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(28 mg)を加え、窒素で3回置換し(displaced)、トリス(ジベンジリデン-インデニル)アセトンジパラジウム(39 mg)を加え、120℃で1時間反応させた。20

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。

1H NMR(CDC13, 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]<sup>+</sup>: 294.1。

## 【0159】

## 【化49】



## 【0160】

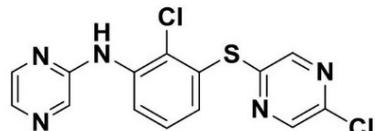
2b(0.44 g)を濃塩酸(22 mL)に溶かし、50℃で2時間反応させた。20

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(193mg、収率54.2%)を得た。  
LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 238.0, [M - H]<sup>-</sup> : 236.0。

## 【0161】

## 【化50】



2d

10

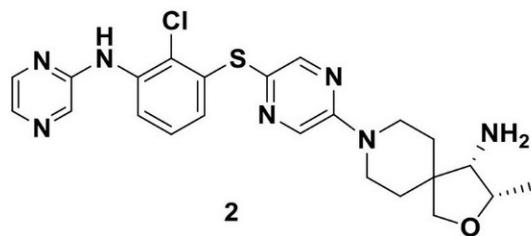
## 【0162】

2c(160mg、0.675mmol)をアセトニトリル(2mL)に溶かし、次いで2,5-ジクロロピラジン(201mg、1.35mmol)と炭酸カリウム(279mg、2.025mmol)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(62mg、収率26.3%)を得た。

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

## 【0163】

## 【化51】



30

## 【0164】

2d(462mg、1.83mmol)、1j(622mg、3.66mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(944mg、7.32mmol)、およびN-メチルピロリドン(10mL)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(150mg、収率23%)を得た。

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

40

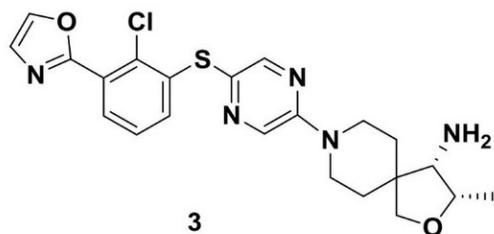
50

【0165】

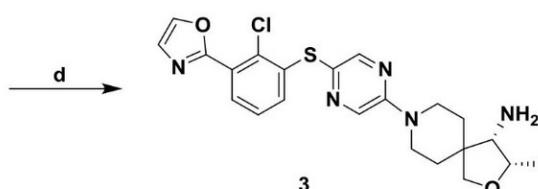
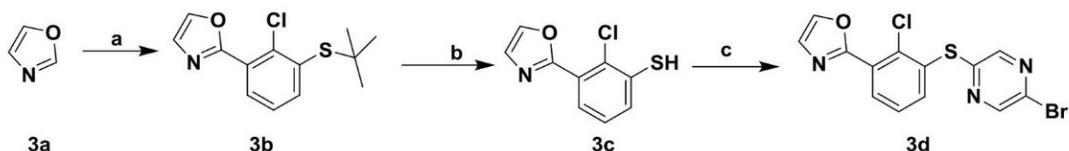
実施例3

【0166】

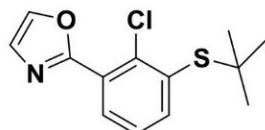
【化52】



10



20

**3b**

【0167】

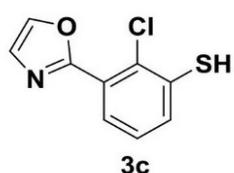
3a (530 mg、7.68 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) に加え、続いて 1m (5 g、15.36 mmol)、リチウム *tert* - ブトキシド (1.23 g、15.36 mmol)、およびヨウ化第1銅 (146 mg、0.768 mmol) を加え、予め加熱した油浴に 140°で配し、20 分間反応させ、室温に冷まして水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで 3b (980 mg、収率 49%) を得た。

30

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 7.92 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0 Hz, 1H), 7.36 - 7.32 (m, 2H), 1.38 (s, 9H)。

【0168】

【化53】



40

【0169】

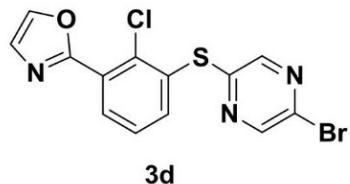
3b (1.6 g、5.99 mmol) をトルエン (32 mL) に溶かし、無水三塩化アルミニウム (3.2 g、23.97 mmol) を加え、反応物を窒素保護下、室温で 1 時間攪拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出と分割を行い、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮乾固させることで、粗製の 3c (2.1 g、収率 10%)を得た。

50

0 %)を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

【0170】

【化54】



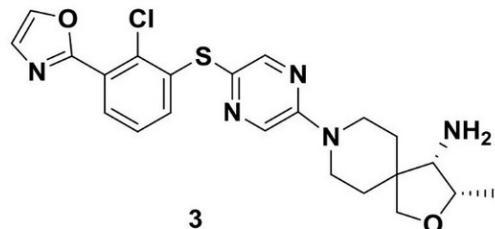
【0171】

2,5-ジブロモピラジン(2.77 g、11.94 mmol)をイソプロパノール(30 mL)に加え、窒素で保護し、温度を88℃に上昇させて攪拌し、(3c/イソプロパノール/N,N-ジイソプロピルエチルアミン)(1.26 g、5.97 mmol/15 mL/1.5 g、11.94 mmol)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3d(380 mg、収率17.3%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45(s, 1 H), 8.14(s, 1 H), 8.07(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.81(s, 1 H), 7.76(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.43(t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.34(d, J = 4.0 Hz, 1 H)。

【0172】

【化55】



【0173】

3d(727 mg、1.9375 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、95℃で16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(300 mg、収率48%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 400 MHz): 8.44(s, 1 H), 8.32(s, 1 H), 8.28(s, 1 H), 7.71(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.46(s, 1 H), 7.36(t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.98(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.04(m, 1 H), 3.87(m, 2 H), 3.67(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.49-3.32(m, 3 H), 2.90(d, J = 8.0 Hz, 1 H), 1.74-1.43(m, 6 H), 1.07(d, J = 8.0 Hz, 3 H)。LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>]: 458.3。

【0174】

実施例4

【0175】

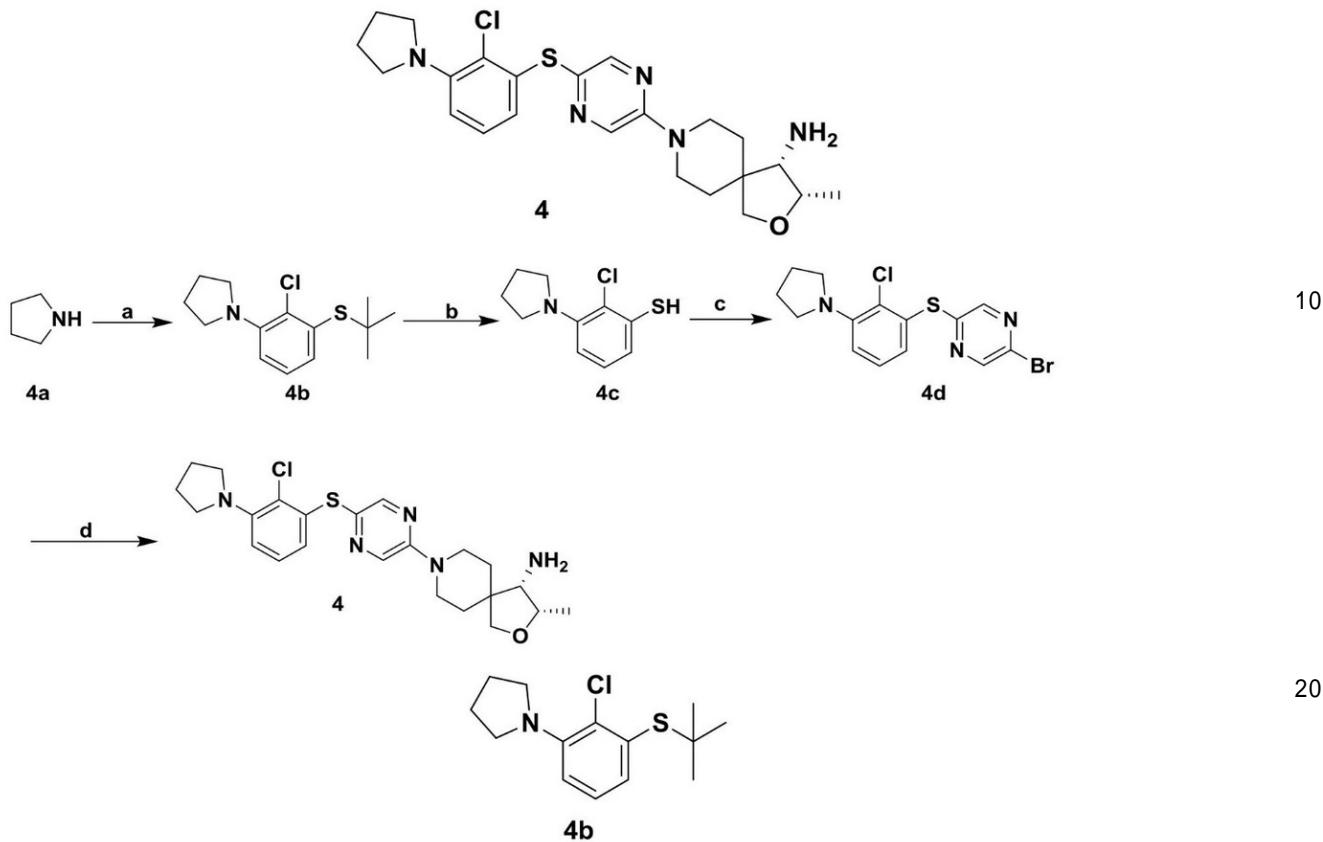
10

20

30

50

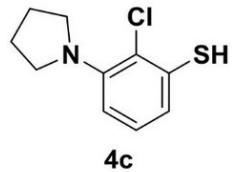
## 【化56】



4a (2.2 mg、0.31 mmol)をキシレン(2 mL)に加え、続いて1m(100 mg、0.31 mmol)、2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2'、6'-ジイソプロポキシ-1,1'-ビフェニル(10 mg、0.031 mmol)、カリウムtert-ブトキシド(103 mg、0.93 mmol)、および塩素[2-ジシクロヘキシリホスフィノ-2'、6'-diI-ブロボキシ-1,1'-ビフェニル[2-(2-アミノエチルフェニル)]パラジウム(I I)-メチルtert-ブチルエーテル(10 mg、0.031 mmol)を加え、温度を120℃に上昇させ、18時間反応させ、濃縮し、カラムに通すことで、4b(41 mg、収率50%)を得た。

## 【0176】

## 【化57】



40

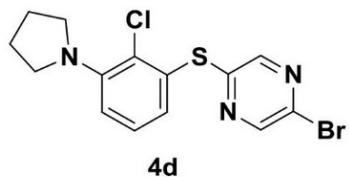
## 【0177】

3cの合成方法を使用して4cを得た。

## 【0178】

50

## 【化58】



## 【0179】

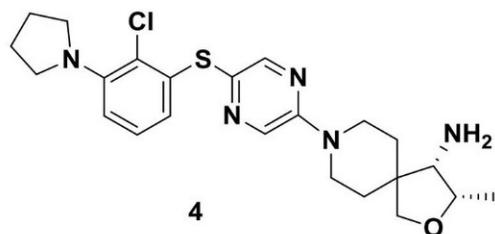
3 d の合成方法を使用して 4 d を得た。

10

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.45 (s, 1 H), 7.95 (s, 1 H), 7.18 (m, 2 H), 7.01 (m, 1 H), 3.39 (m, 4 H), 1.96 (m, 4 H)。

## 【0180】

## 【化59】



20

## 【0181】

3 の合成方法を使用して標的生成物 4 を得た。

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

30

## 【0182】

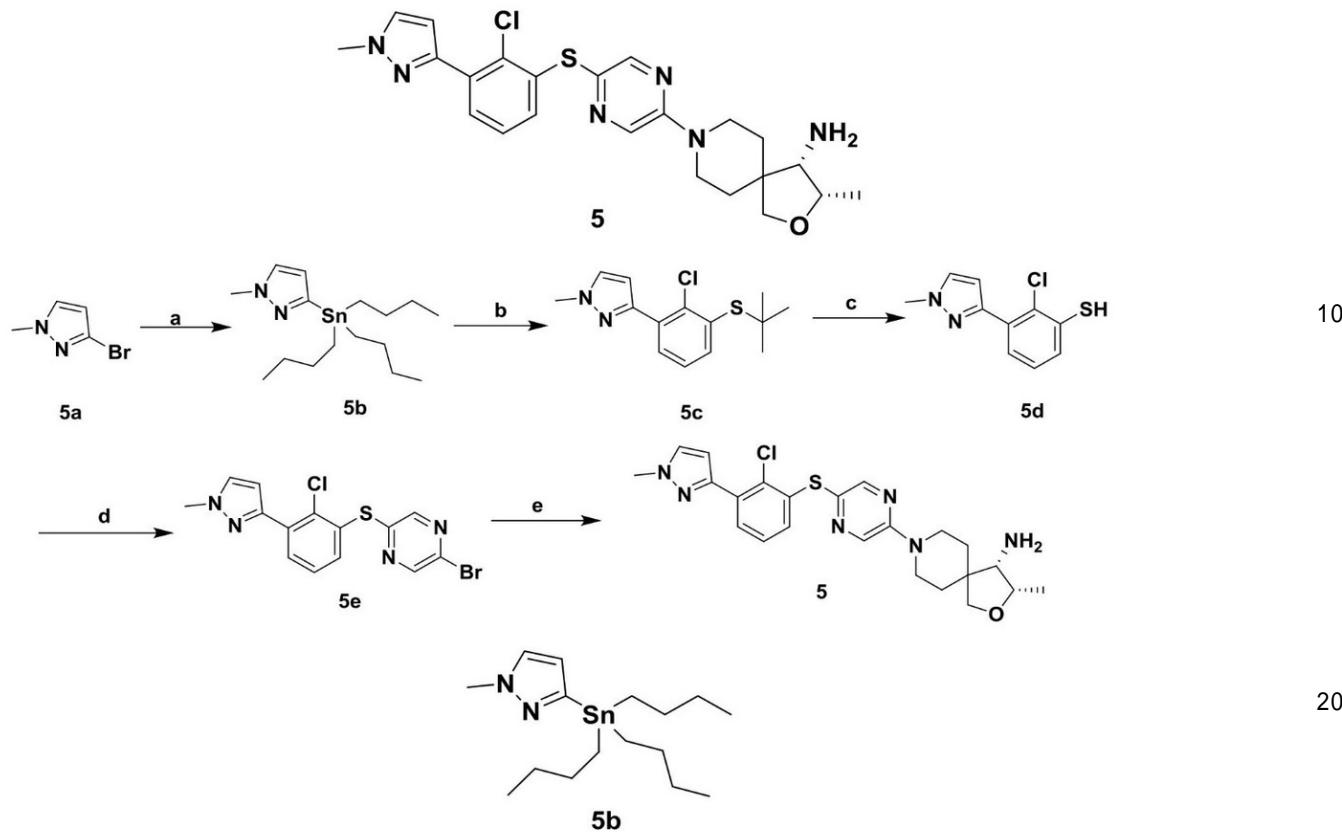
実施例 5

## 【0183】

40

50

## 【化60】



## 【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。

30

## 【0185】

## 【化61】



## 【0186】

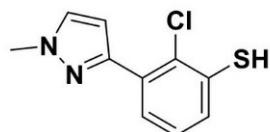
5b(389 mg、1.046 mmol)をキシレン(16 mL)に加え、続いて1 m(340 mg、1.046 mmol)とテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(60 mg、0.0522 mmol)を加え、温度を155に上昇させ、2時間反応させ、濃縮し、カラムに通すことで、5c(216 mg、収率74%)を得た。

40

## 【0187】

50

## 【化62】

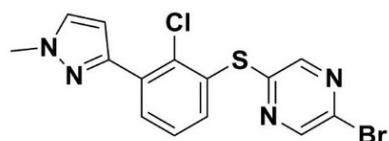


## 【0188】

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

## 【0189】

## 【化63】



20

5e

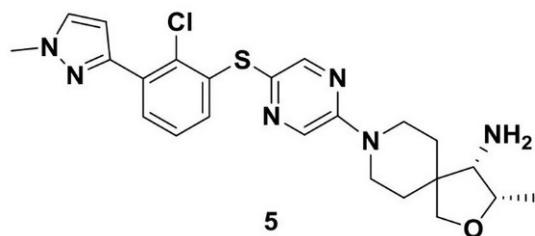
## 【0190】

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

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.45 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.36 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 3.98 (s, 3 H)。

## 【0191】

## 【化64】



40

## 【0192】

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。

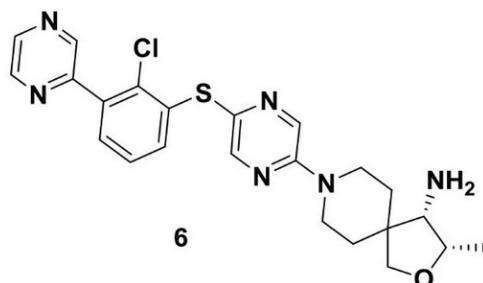
<sup>1</sup>H NMR(DMSO, 400MHz) : 8.45(d, J=4.0Hz, 1H), 8.27(d, J=4.0Hz, 1H), 7.79(s, 1H), 7.50(d, J=8.0Hz, 1H), 7.23(t, J=8.0Hz, 1H), 6.80(d, J=8.0Hz, 1H), 6.66(d, J=4.010Hz, 1H), 4.07(m, 1H), 3.90(m, 5H), 3.67(d, J=8.0Hz, 1H), 3.46(d, J=8.0Hz, 1H), 3.39(m, 2H), 2.90(d, J=4.0Hz, 1H), 1.77-1.41(m, 6H), 1.07(d, J=8.0Hz, 3H)。LCMS 10 m/z [M+H<sup>+</sup>] : 471.3。

## 【0193】

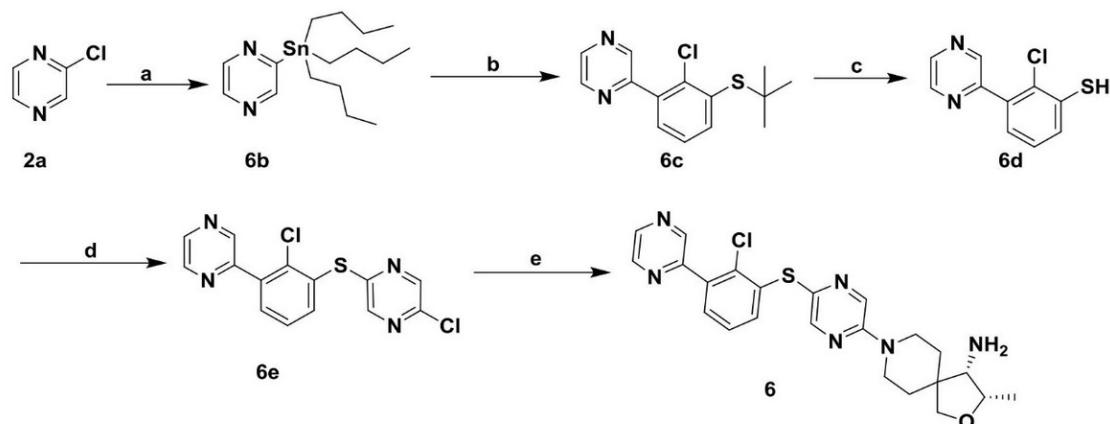
## 実施例6

## 【0194】

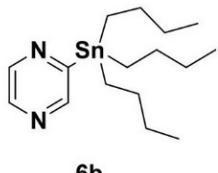
## 【化65】



20



30



40

## 【0195】

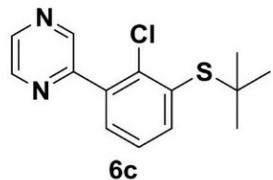
ジイソプロピルアミン(4.65g、46mmol)をテトラヒドロフラン(50mL)に溶かし、n-ブチルリチウム(18.4mL、46mmol)を氷水槽の下で加え、氷水槽の中で15分間反応させ、N-ブチルスズ水素(13.35g、46mmol)を液滴で加え、20分間反応させ続けた、-78℃に冷却し、2a(100mLのTHF中で5g、44mmol)を液滴でゆっくり加え、-78℃で4時間反応させ、温度を-40℃に上昇させ、フッ化カリウムの水溶液を液滴により加えることで反応物をクエンチし、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムに通すことで、6b(7.4g、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

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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、溶剤をスピンドライヤーにかけ、カラムに通すことで、6c (4.2 g、収率 99%)を得た。

【0198】

【化67】



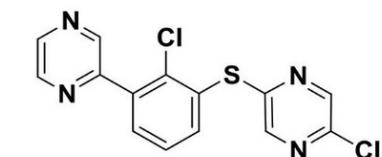
20

【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。

【0200】

【化68】



30

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、溶剤をスピンドライヤーにかけ、カラムに通すことで 6e (400 mg、収率 95%)を得た。

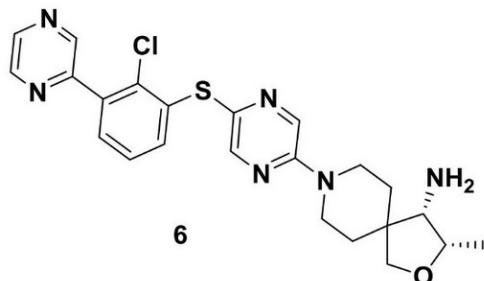
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.95 (s, 1H), 8.71 - 8.75 (m, 1H), 8.57 (d, J = 4.0 Hz 1H), 8.36 - 8.40 (m, 1H), 1.54 - 1.62 (m, 6H), 1.30 - 1.39 (m, 6H), 1.16 - 1.20 (m, 6H), 0.90 (t, J = 8.0 Hz 9H)。

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 % ) 。  $^1$  H N M R ( D M S O , 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 ) 。  
 M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> : 4 6 9 . 4 。

## 【 0 2 0 4 】

20

実施例 7

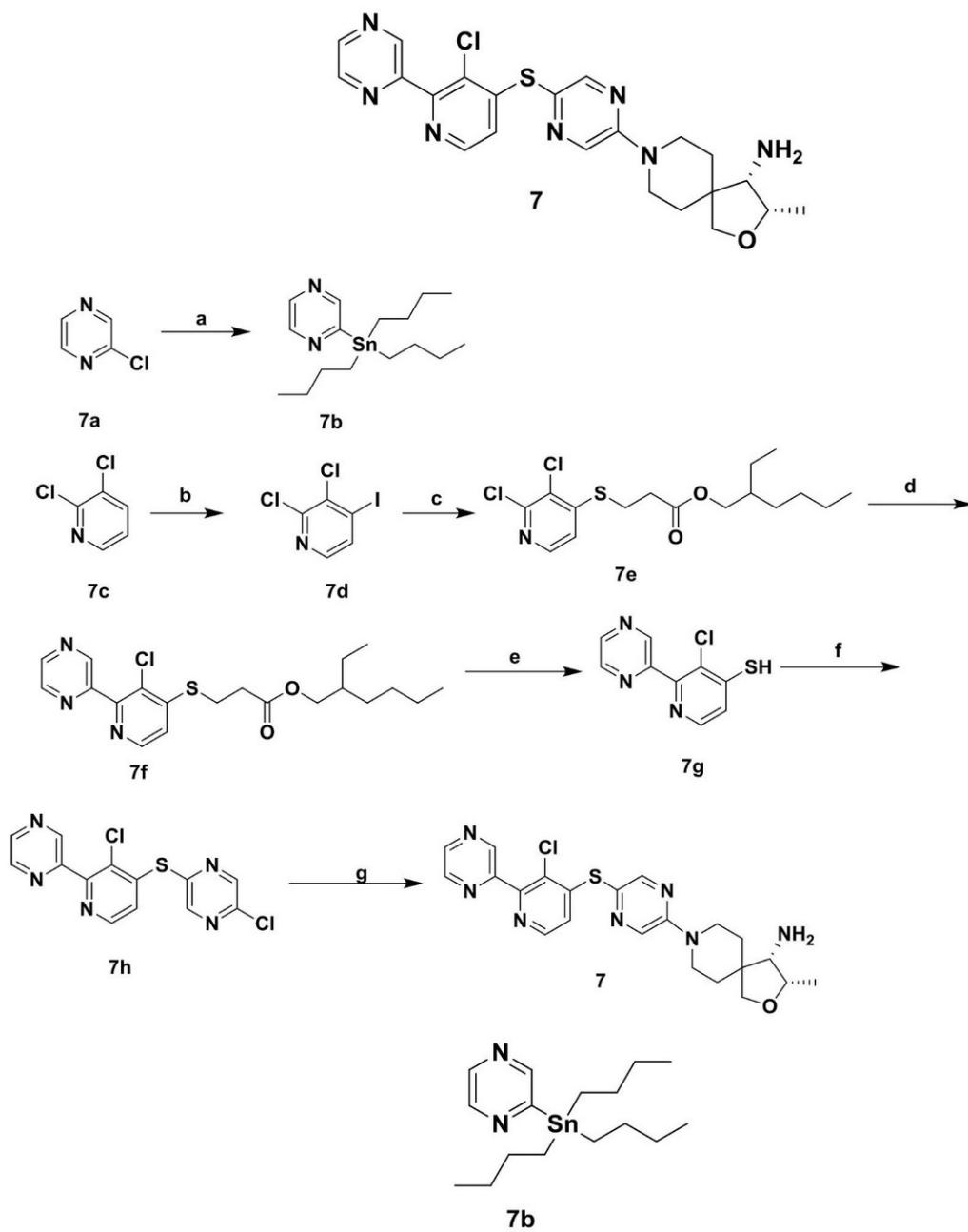
## 【 0 2 0 5 】

30

40

50

## 【化70】



## 【0206】

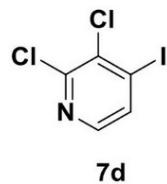
ジイソプロピルアミン（12 g、86 mmol）をテトラヒドロフラン（100 mL）に溶かし、窒素で3回置換し、温度を氷塩槽の中 -10 に低下させ、n-ブチルリチウム（36 mL、86 mmol）を加え、システム温度を -10 で制御し、15分間攪拌し、次いでn-ブチルスズ水素（26.6 g、86 mmol）を液滴で加え、温度を -5 で制御し、追加後に -10 で20分間反応させた。温度を再び -80 に低下させ、7a（10 g、86 mmol）のテトラヒドロフラン溶液を液滴で加え、-80 で4時間攪拌し、飽和フッ化カリウム（10 mL）を加えて反応物をクエンチし、濾過し、分留し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、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。

## 【0207】

40

50

## 【化71】



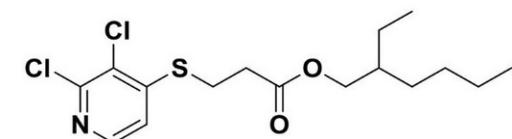
## 【0208】

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 mol)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。

<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 7.90(d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.74(d, J = 4.0 Hz, 1 H)。

## 【0209】

## 【化72】

**7e**

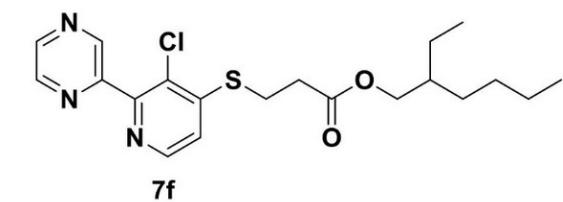
20

## 【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-エチルヘキシリエステル(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 mol)、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。<sup>1</sup>H NMR(CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): 8.14(s, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.02(d, J = 4.0 Hz, 1 H), 4.04-4.05(m, 2 H), 3.27(t, J = 8.0 Hz, 2 H), 2.74(t, J = 8.0 Hz, 2 H), 1.53-1.60(m, 1 H), 1.24-1.41(m, 8 H), 0.86-0.90(m, 6 H)。

## 【0211】

## 【化73】



40

## 【0212】

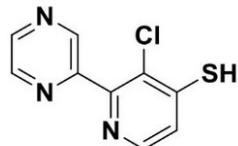
7b(6.50 g、17.5 mmol)と7e(5.30 g、14.5 mmol)をキシ

50

レンに溶かし、次いでヨウ化第1銅（0.21g、1.10mmol）とテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（3.30g、1.09mmol）を加え、窒素で3回置換し、温度を158に上昇させ、8時間反応させた。温度を120に低下させ、反応を16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、7f（1.5g、収率25.4%）を得た。

【0213】

【化74】



7g

10

【0214】

7f（1.54g、0.1mmol）をテトラヒドロフランに溶かし、システム温度を-68に低下させ、カリウムtert-ブトキシド（1.27g、0.2mmol）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（20mL）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（20mL）水溶液を有機質相に加え、10分間攪拌した。液相を分離し、水相を組み合わせ、2N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、7g（800mg、収率95%）を得た。

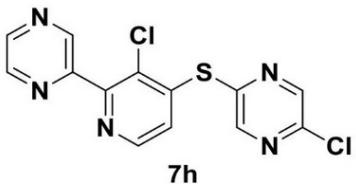
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 9.11 (s, 1H), 8.74 - 8.75 (m, 1H), 8.68 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 4.0 Hz, 1H)。

【0215】

【化75】

30



7h

【0216】

7g（800mg、3.6mmol）をアセトニトリル（3mL）に溶かし、次いで2,5-ジクロロピラジン（1.69g、7.2mmol）と炭酸カリウム（990mg、7.2mmol）を加え、窒素で3回置換し、システム温度を85に上昇させ、16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、7h（630mg、収率46%）を得た。

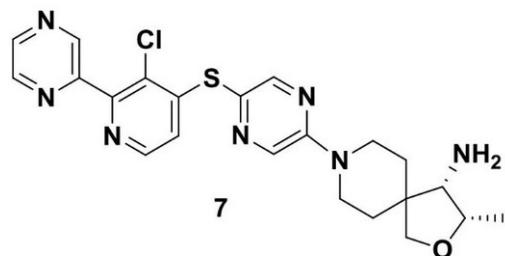
40

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 9.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.74 - 8.75 (m, 1H), 8.71 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.67 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.62 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H)。

【0217】

50

## 【化76】



10

## 【0218】

7 h (400 mg、1.05 mmol)と1j (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。

<sup>1</sup>H NMR ((CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO, 400 MHz): 9.01 (s, 1 H), 8.83 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.39 (s, 1 H), 8.36 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.40 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 4.04 - 4.07 (m, 1 H), 3.89 (m, 2 H), 3.67 (d, J = 8.4 Hz, 1 H), 3.47 - 3.49 (m, 3 H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 1.50 - 1.78 (m, 6 H), 1.06 (d, J = 4.0 Hz, 3 H)。LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>] : 470.3。 20

## 【0219】

実施例8

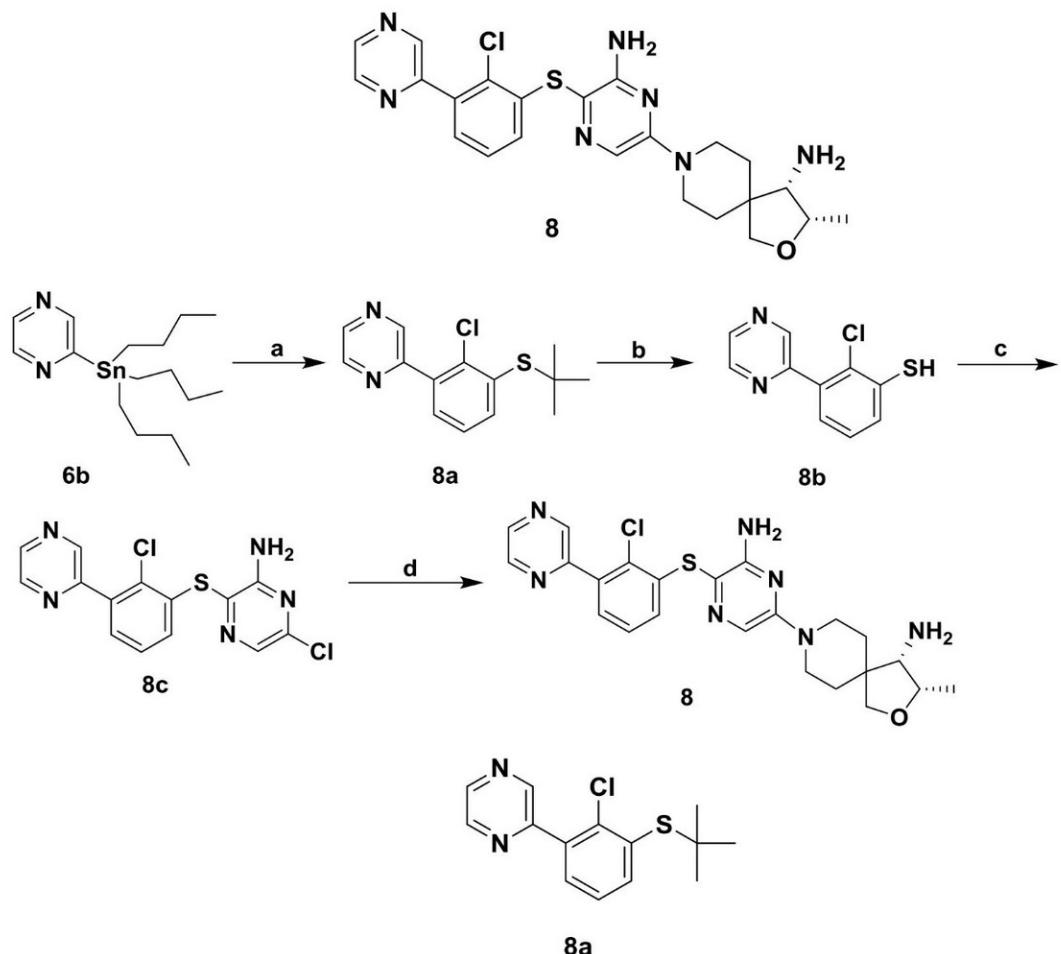
## 【0220】

30

40

50

【化77】

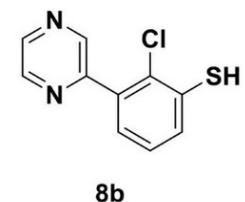


【0221】

6cの合成方法に従い8aを合成した。

【0222】

【化78】

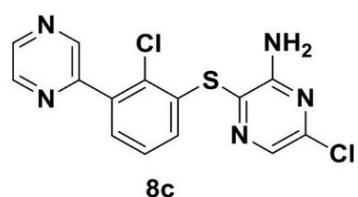


【0223】

6dの合成方法に従い8bを合成した。

【0224】

【化79】



40

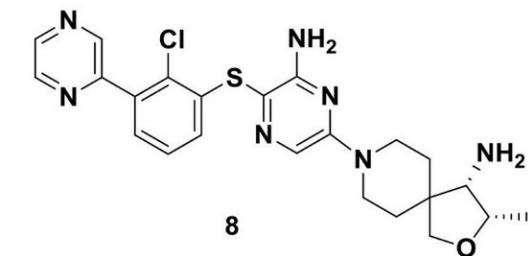
50

## 【0225】

8 b (1.6 g、7.2 mmol) をジオキサン (60 mL) に溶かし、次いで 2 - アミノ - 3 - ブロモ - 5 - クロロピラジン (1.25 g、7.2 mmol)、リン酸カリウム (1.9 g、10.8 mmol)、および 1,10 - o - フェナントロリン (216 mg、1.44 mmol) を加え、窒素で 3 回置換し、最後にヨウ化第 1 銅 (228 mg、1.44 mmol) を加え、窒素で 3 回置換した。温度を 100 ℃ 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 (624 mg、収率 25 %) を得た。

## 【0226】

## 【化 80】



10

## 【0227】

20

7 の合成方法に従い 8 を合成した。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) : 8.88 (s, 1 H), 8.77 (s, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 7.69 (s, 1 H), 7.34 (m, 2 H), 6.73 (m, 1 H), 6.17 (br s, 2 H), 4.04 (m, 1 H), 3.83 (m, 2 H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.49 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.34 - 3.27 (m, 2 H), 2.90 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 1.74 - 1.43 (m, 6 H), 1.06 (d, J = 8.0 Hz, 3 H)。LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>] : 484.1。

## 【0228】

30

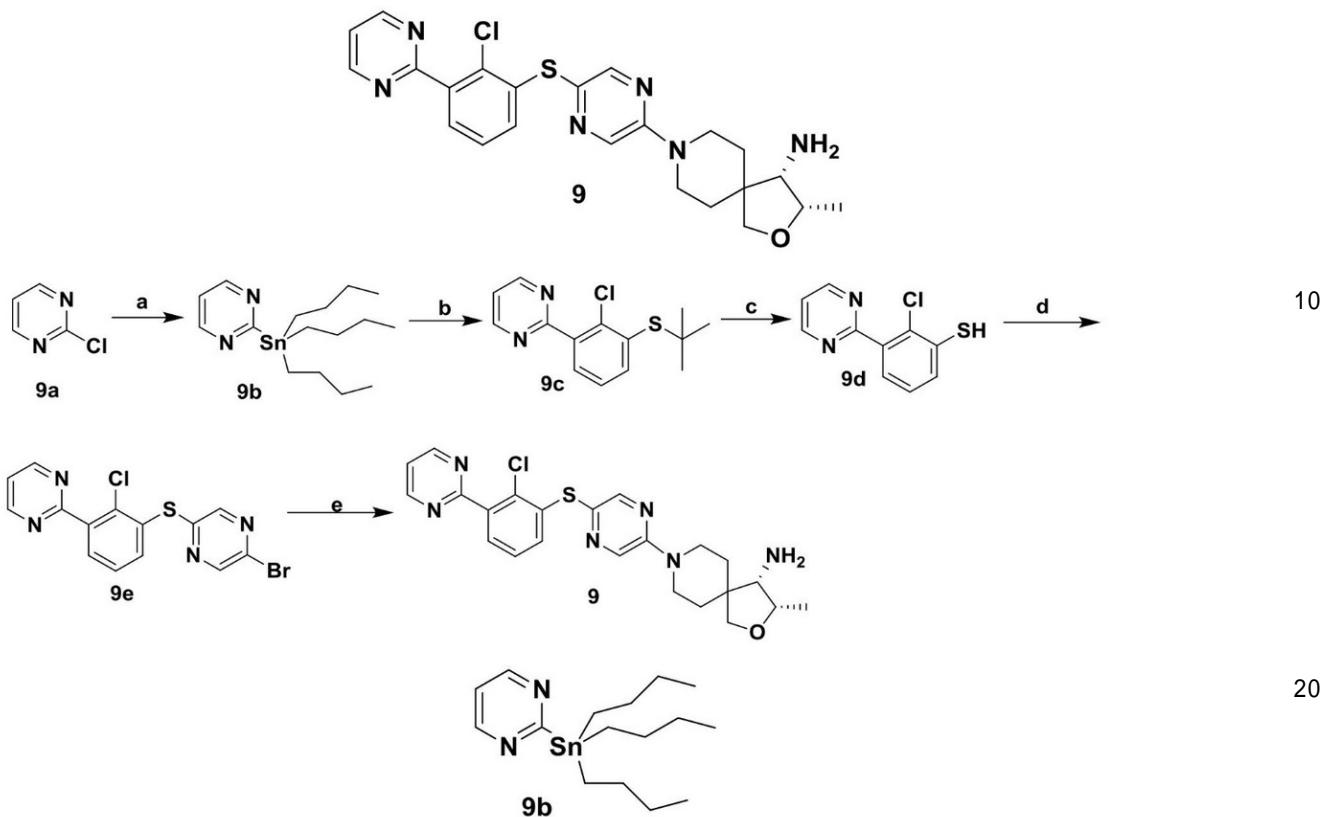
## 実施例 9

## 【0229】

40

50

## 【化81】

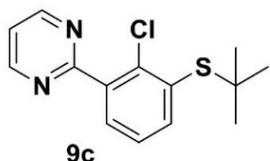


## 【0230】

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(64mL、0.064mol、1mol/L)をテトラヒドロフラン(100mL)に液滴で加えた。トリブチルスズ水素(18.6g、0.064mol)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(7.0g、0.061mol)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(0.486g、収率2.1%)を得た。

## 【0231】

## 【化82】



## 【0232】

9b(70mg、0.189mmol)をキシレン(2mL)に溶かした後、1m(65mg、0.1986mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(2mg、0.0189mmol)、およびヨウ化第1銅(10mg、0.0189mmol)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(30mg、収率57%)を得た。

## 【0233】

## 【化83】

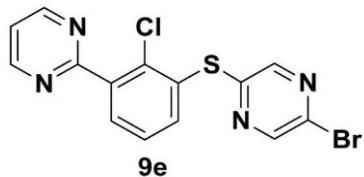


## 【0234】

6 d の合成方法に従い 9 d を合成した。

## 【0235】

## 【化84】

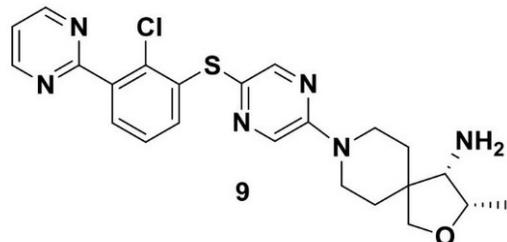


## 【0236】

8 c の合成方法に従い 9 e を合成した。

## 【0237】

## 【化85】



## 【0238】

8 の合成方法に従い 9 を合成した。

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

## 【0239】

## 実施例10

## 【0240】

10

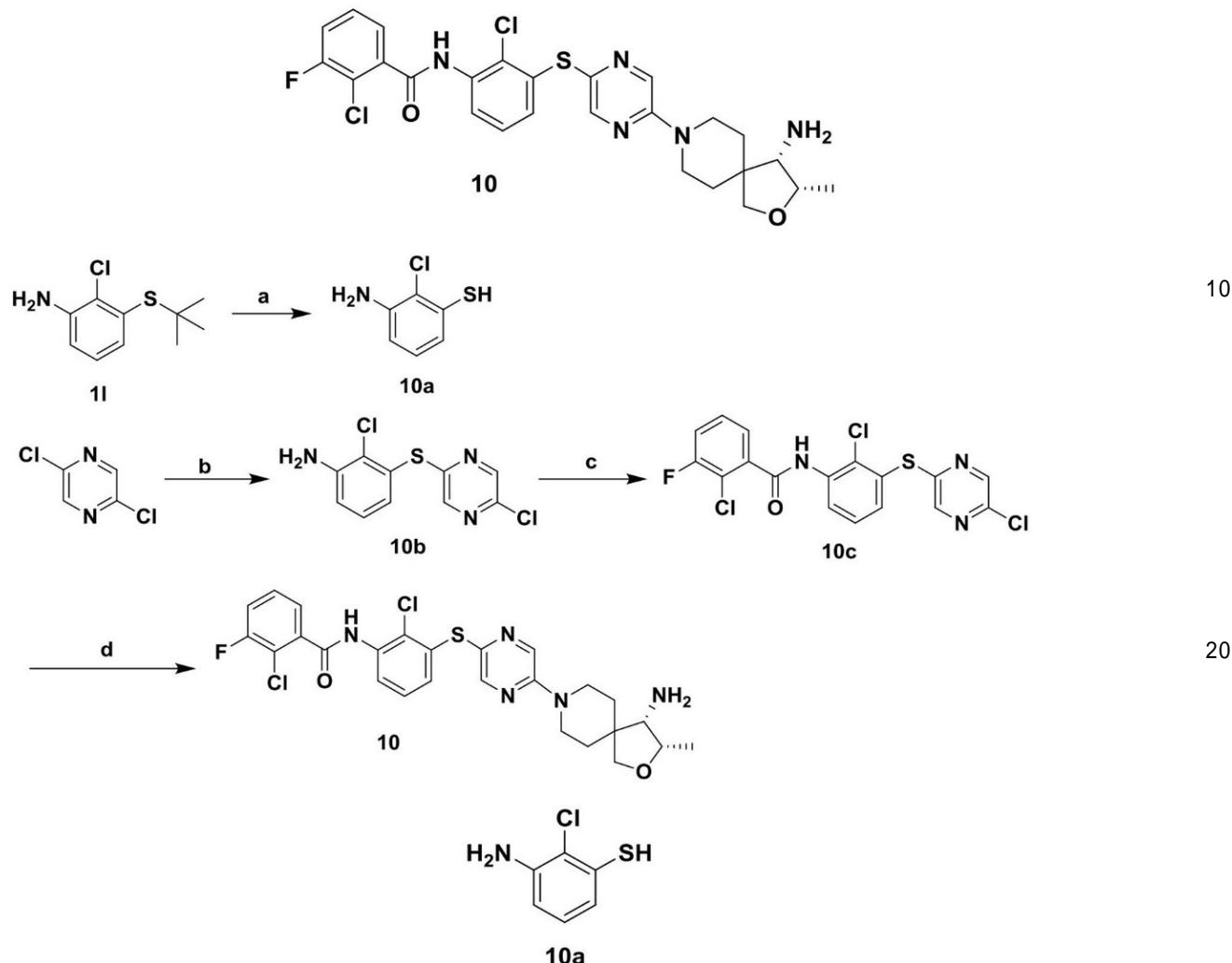
20

30

40

50

## 【化86】



## 【0241】

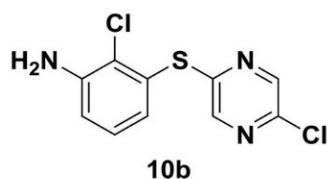
11(20.0g、93mmol)を濃塩酸(750mL)に溶かし、温度を55℃に上昇させ、24時間反応させた。これを減圧下で150mLに濃縮し、室温に冷まし、濾過し、乾燥することで10a(10.0g、収率67%)を得た。

1H NMR(DMSO, 400MHz) : 6.84(t, J = 8.0Hz, 1H), 6.66(dd, J1 = 8.0Hz, J2 = 4.0Hz, 1H), 6.53(dd, J1 = 8.0Hz, J2 = 4.0Hz, 1H), 5.37(br, 2H), 5.30(br, 1H)。MS m/z [M-H]<sup>-</sup> : 157.9

## 【0242】

## 【化87】

40



## 【0243】

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

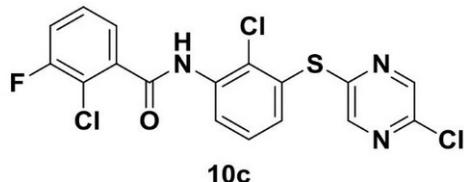
50

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(0.39g、収率42%)を得た。

MS m/z [M - H] - : 270.1

【0244】

【化88】



10

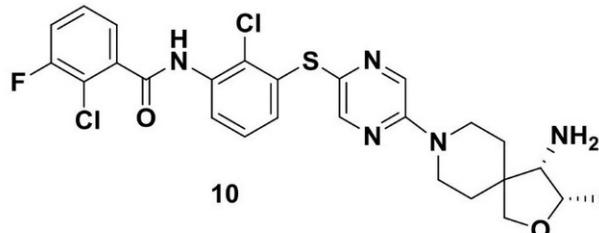
【0245】

2-クロロ-3-フルオロ安息香酸(64mg、0.37mol)を塩化チオニル(3mL)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(3mL)、ピリジン(42mg、0.53mol)、10b(50mg、0.18mol)、および4-ジメチルアミノピリジン(10mg、0.09mol)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。

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

【0246】

【化89】



30

【0247】

10c(430mg、1mol)と1j(187mg、1.2mol)をN-メチルピロリドン(10mL)に溶かし、次いでN,N-ジイソプロピルエチルアミン(645mg、5mol)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(260mg、収率46%)。

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

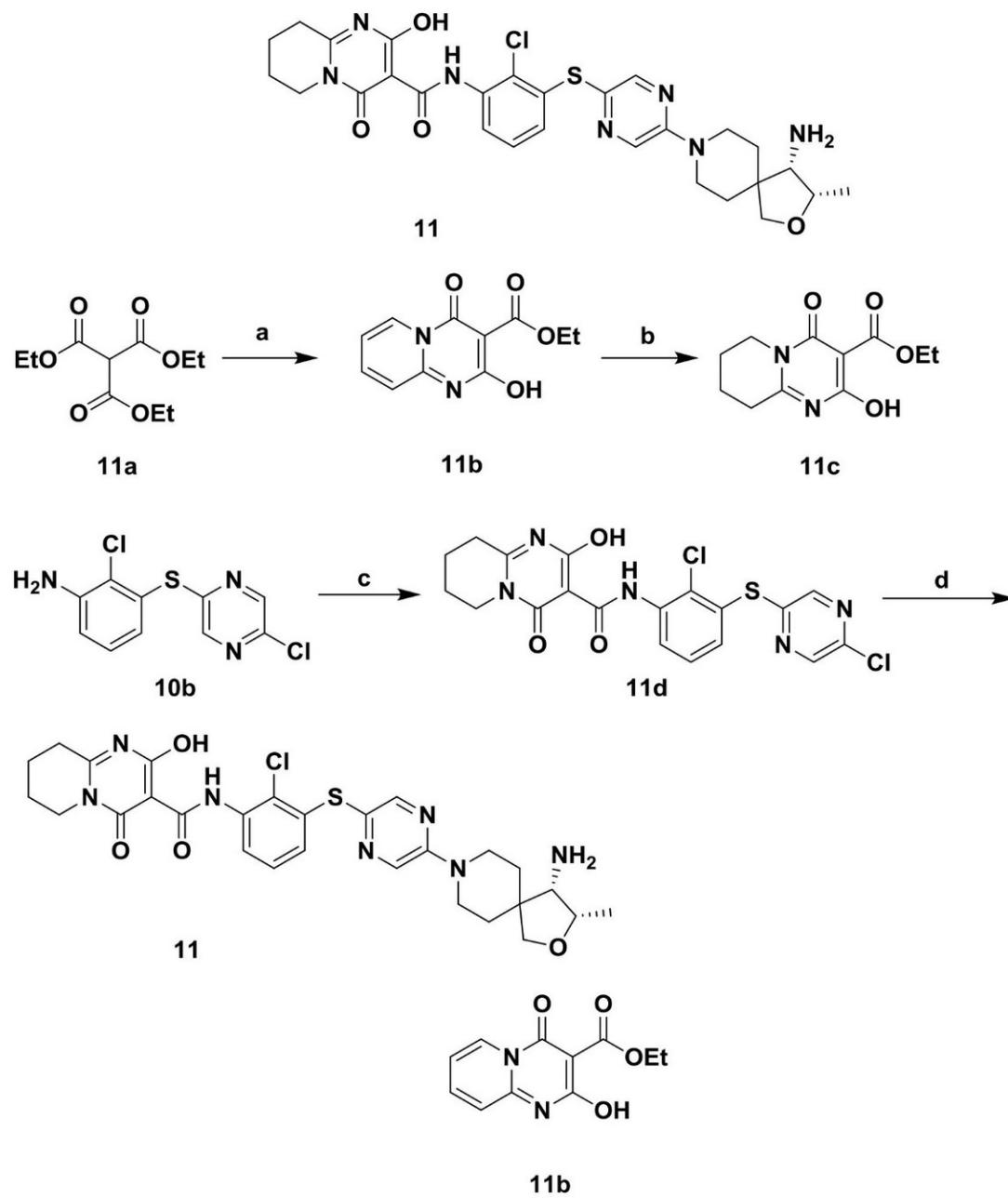
【0248】

実施例11

【0249】

50

## 【化90】



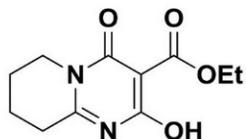
## 【0250】

2-アミノピリジン (10.0 g、0.1 mol) と 11a (49.0 g、0.2 mol) をキシレン (100 mL) 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、濾過ケークをメタノールで 3 回洗浄し、乾燥することで、11b (3.80 g、収率 15%)を得た。

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

## 【0251】

## 【化91】

**11c**

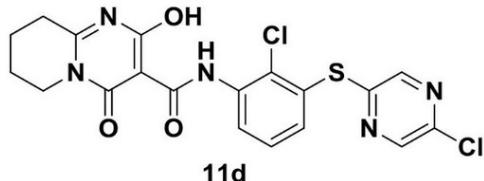
## 【0252】

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。  
10

<sup>1</sup>H 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]<sup>+</sup> : 239.2, [M - H]<sup>-</sup> : 237.2。

## 【0253】

## 【化92】



20

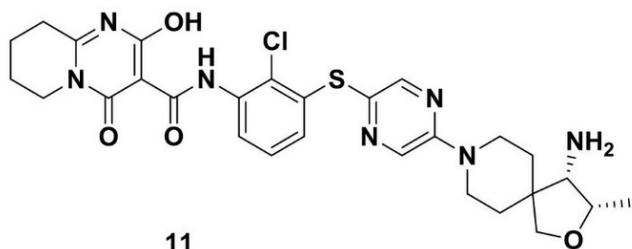
## 【0254】

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。

<sup>1</sup>H 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]<sup>-</sup> : 462.3。  
30

## 【0255】

## 【化93】



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 mol) 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

<sup>1</sup>H 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 Hz, 1H), 5.50 (br, 3H), 3.50 - 4.10 (m, 9H), 2.99 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 2.73 (s, 2H), 1.52 - 1.85 (m, 8H), 1.09 (d, J = 8.0 Hz, 3H)。MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 598.6。

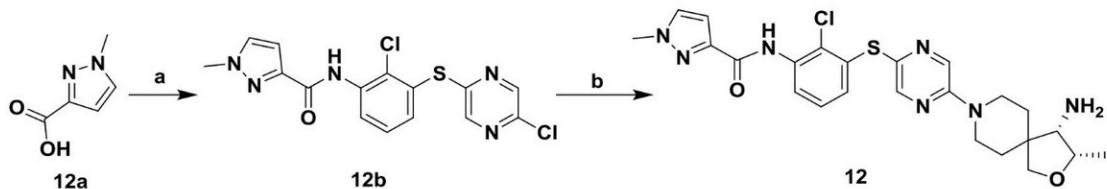
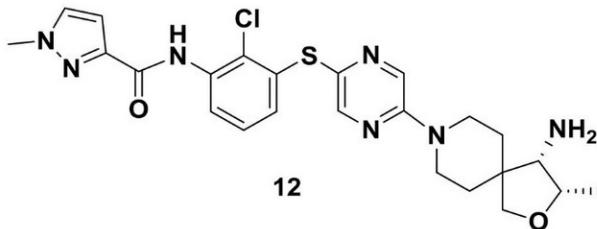
## 【0257】

実施例12

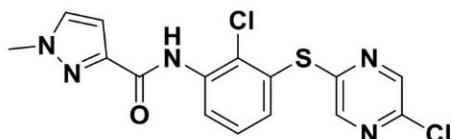
## 【0258】

## 【化94】

10



20



12b

30

## 【0259】

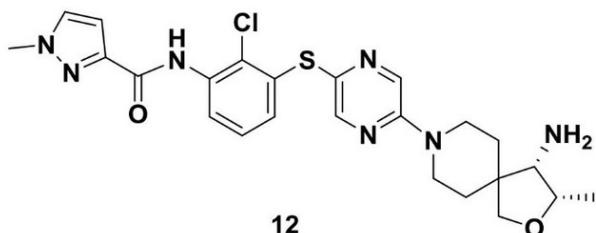
12a (279 mg, 2.2 mol) を塩化チオニル (5 mL) に加え、還流下で 1.5 時間攪拌し、濃縮することで塩化アシルを得た。ジクロロメタン (5 mL)、ピリジン (262 mg, 3.32 mol)、10b (300 mg, 1.1 mol)、および 4-ジメチルアミノピリジン (68 mg, 0.55 mol) を塩化アシルに加え、室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出し、乾燥させて濃縮し、カラムクロマトグラフィーにより白色固体物 12b (250 mg、収率 59%) を得た。

LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 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 - デイソプロピルエチルアミン (340 mg、2.64 mol) を加え、120 °C で一晩攪拌した。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、オフホワイト固体物 12 (140 mg、収率 41 %)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) : 9.59 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.90 - 7.93 (m, 2 H), 7.26 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.79 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 6.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.06 - 4.08 (m, 1 H), 3.98 (s, 3 H), 3.85 - 3.93 (m, 2 H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.38 - 3.46 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 1.24 - 1.76 (m, 6 H), 1.08 (d, J = 4.0 Hz, 3 H)。MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 514.2。 10

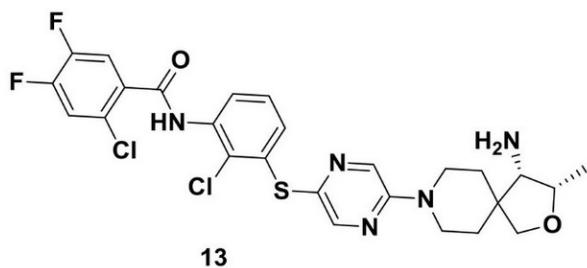
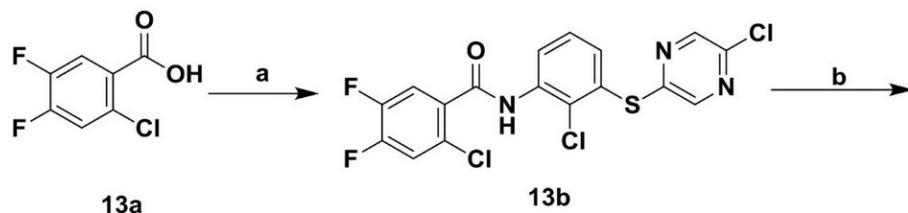
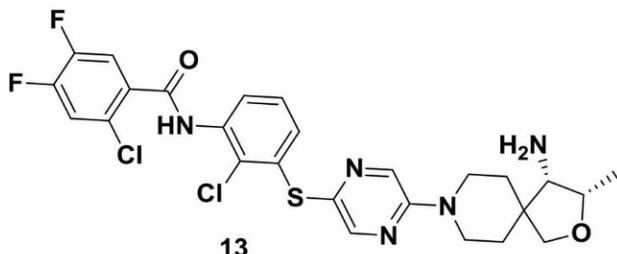
## 【0262】

実施例 13

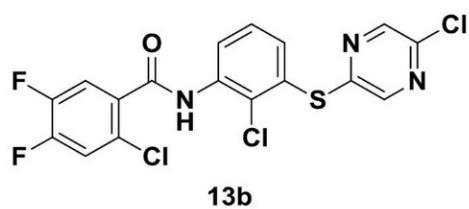
## 【0263】

## 【化96】

20



30



40

## 【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 時間攪拌し、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

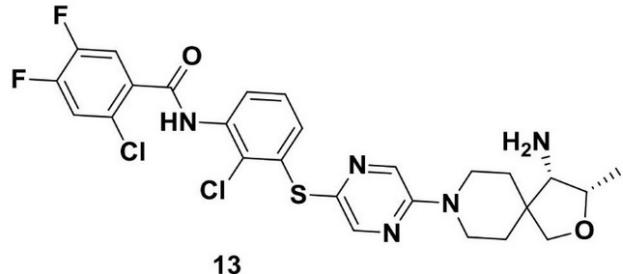
50

ルアミノピリジン（68 mg、0.55 mol）、および10b（300 mg、1.1 mol）を塩化アシルに加え、室温で1時間攪拌した。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体物13b（270 mg、収率54.9%）を得た。

LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 446.0, [M - H]<sup>-</sup> : 444.0

#### 【0265】

#### 【化97】



10

#### 【0266】

13b（270 mg、0.61 mol）をN-メチルピロリドン（5 mL）に溶かし、次いで1j（206 mg、1.21 mol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（315 mg、2.44 mol）を加え、温度を120<sup>o</sup>Cに上昇させ、一晩攪拌し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を直接調製することで、オフホワイト固体物13（100 mg、収率21%）を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) : 10.36 (s, 1 H), 8.44 (s, 1 H), 8.26 (s, 1 H), 7.82 - 7.89 (m, 2 H), 7.50 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.27 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.77 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.06 - 4.09 (m, 1 H), 3.85 - 3.92 (m, 2 H), 3.67 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 3.39 - 3.45 (m, 2 H), 2.91 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 1.46 - 1.77 (m, 6 H), 1.08 (d, J = 2.0 Hz, 3 H)。

MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 580.1。

30

#### 【0267】

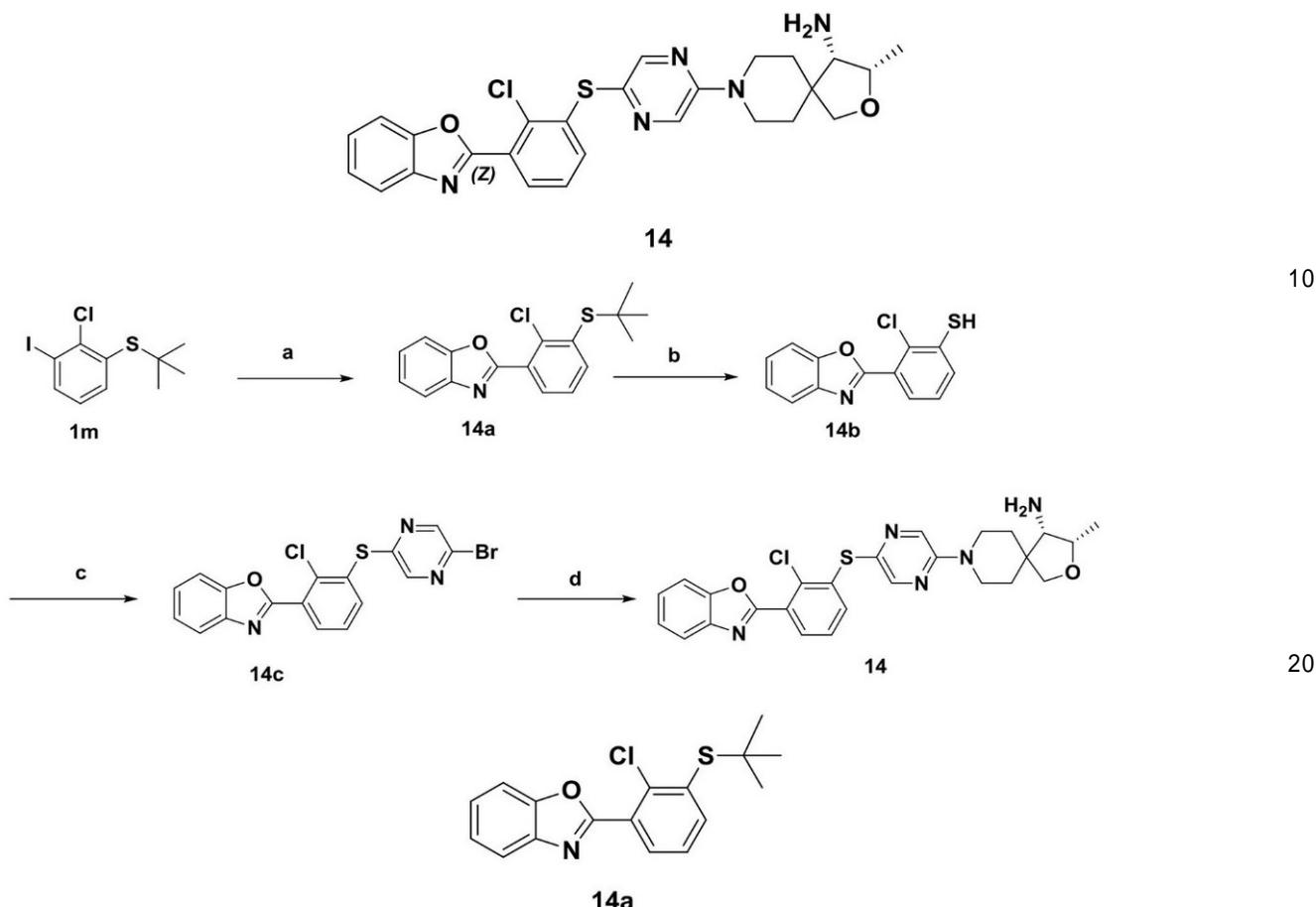
#### 実施例14

#### 【0268】

40

50

## 【化98】



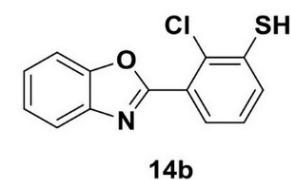
## 【0269】

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 °C に加熱し、1.5 時間攪拌した。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。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 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99】



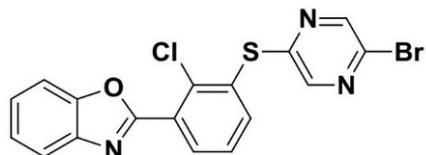
## 【0271】

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 時間攪拌した。水 20 mL を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機質相を乾燥

させ、スピニ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

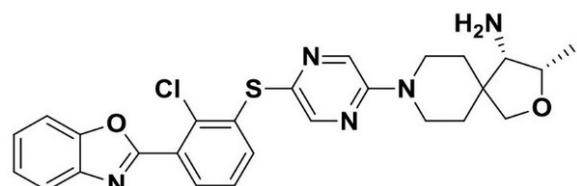
【0273】

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-ジイソブロピルエチルアミン(568.6mg、4.40mmol)を液滴で加え、反応物を一晩攪拌した。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。

<sup>1</sup>H NMR(CDC13, 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)。

【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時間攪拌した。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。

<sup>1</sup>H NMR(CDC13, 400MHz): 8.29-8.31(d, J=8.0Hz 2H), 7.87-7.88(d, J=4.0Hz 1H), 7.80-7.82(d, J=8.0Hz 1H), 7.43-7.50(m, 2H), 7.35-7.38(t, 1H), 7.10-7.12(d, J=8.0Hz 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=8.0Hz 1H), 3.71-3.73(d, J=8.0Hz 1H), 3.36-3.44(m, 2H), 3.01-3.03(d, J=8.0Hz 1H), 1.69-1.85(m, 5H), 1.21-1.23(d, J=8.0Hz 3H)。MS m/z [M-H<sup>+</sup>]: 508.04。

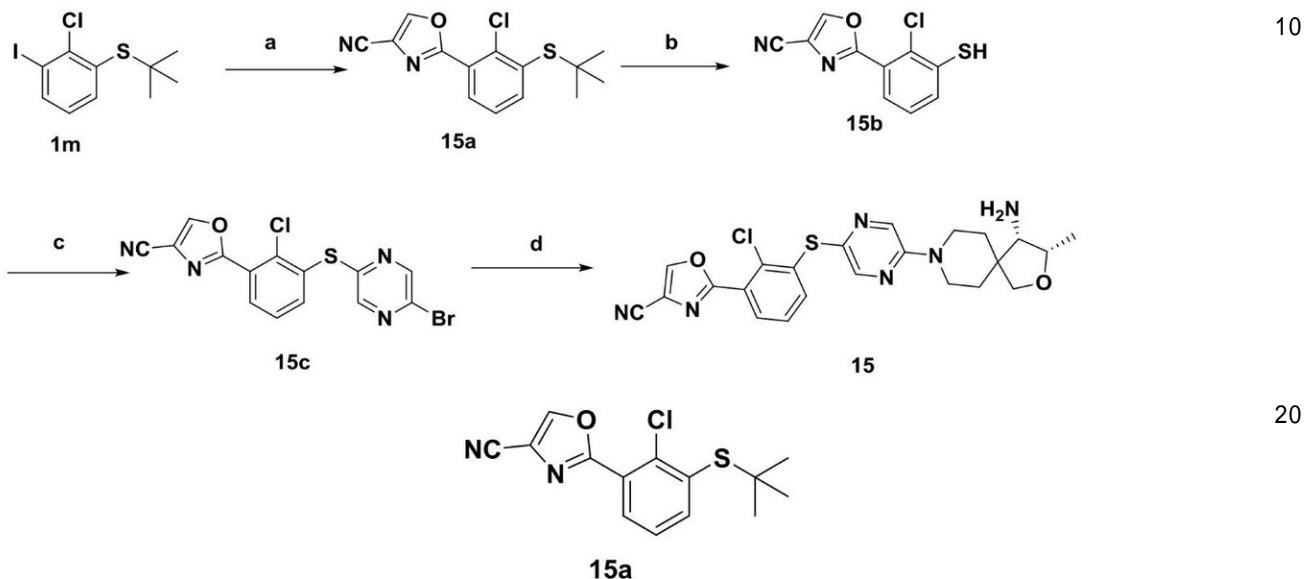
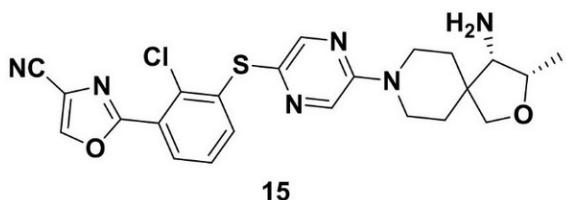
【0276】

実施例15

50

【 0 2 7 7 】

【 化 1 0 2 】



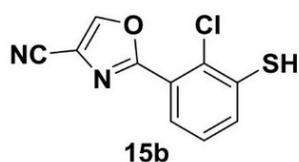
【 0 2 7 8 】

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 - ジシクロヘキシリソフィノ - 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 - ジアザビシクロウンデカ - 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 時間攪拌した。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。

<sup>1</sup>H N M R ( C D C l 3 , 4 0 0 M H z ) : 8 . 3 1 ( s , 1 H ) , 7 . 8 8 - 7 . 9 0 ( d , J = 8 . 0 H z 1 H ) , 7 . 8 3 - 7 . 8 5 ( d , J = 8 . 0 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 】



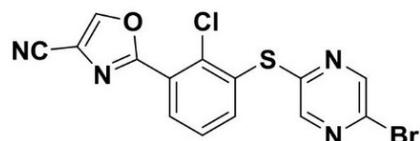
【 0 2 8 0 】

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 時間攪拌した。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

【0281】

【化104】



15c

【0282】

10

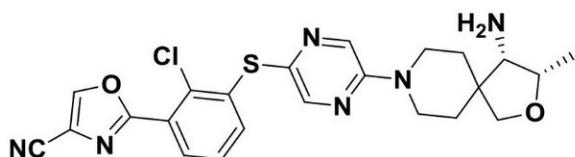
2,5-ジブロモピラジン（3.0 g、12.9 mmol）を50 mLの三首フラスコに加え、イソプロパノール（15 mL）を加え、温度を60に上昇させて攪拌した。15b（509 mg、2.15 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（556 mg、4.3 mmol）を液滴で加え、攪拌して一晩反応させ、水30 mLを加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機質相を乾燥させ、濃縮し、カラムに通すことで15c（220 mg、収率25%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.49 (s, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 8.09 - 8.11 (d, J = 8.0 Hz 1 H), 7.87 - 7.89 (d, J = 8.0 Hz 1 H), 7.49 - 7.53 (t, 1 H)。

20

【0283】

【化105】



15

30

【0284】

15c（220 mg、0.56 mmol）、イソプロパノール（10 mL）、1j（176 mg、0.71 mmol）、およびリン酸カリウム（700 mg、3.3 mmol）を、50 mLの三首フラスコに加え、95に加熱し、攪拌し、18時間反応させた。反応溶液を室温に冷まし、水30 mL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15（16 mg、収率6%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) : 8.34 (s, 1 H), 8.30 (s, 1 H), 8.24 (s, 1 H), 7.77 - 7.79 (d, J = 8.0 Hz 1 H), 7.25 - 7.29 (t, 1 H), 7.15 - 7.17 (d, J = 8.0 Hz 1 H), 4.20 - 4.26 (m, 1 H), 3.93 - 4.03 (m, 2 H), 3.85 - 3.87 (d, J = 8.0 Hz 1 H), 3.72 - 3.75 (d, J = 12.0 Hz 1 H), 3.50 - 3.57 (m, 1 H), 3.40 - 3.46 (m, 1 H), 3.04 - 3.05 (d, J = 4.0 Hz 1 H), 1.90 - 1.94 (m, 1 H), 1.71 - 1.82 (m, 3 H), 1.52 (s, 2 H), 1.27 - 1.29 (d, J = 8.0 Hz 3 H)。MS m/z [M-H<sup>+</sup>] : 483.4。

40

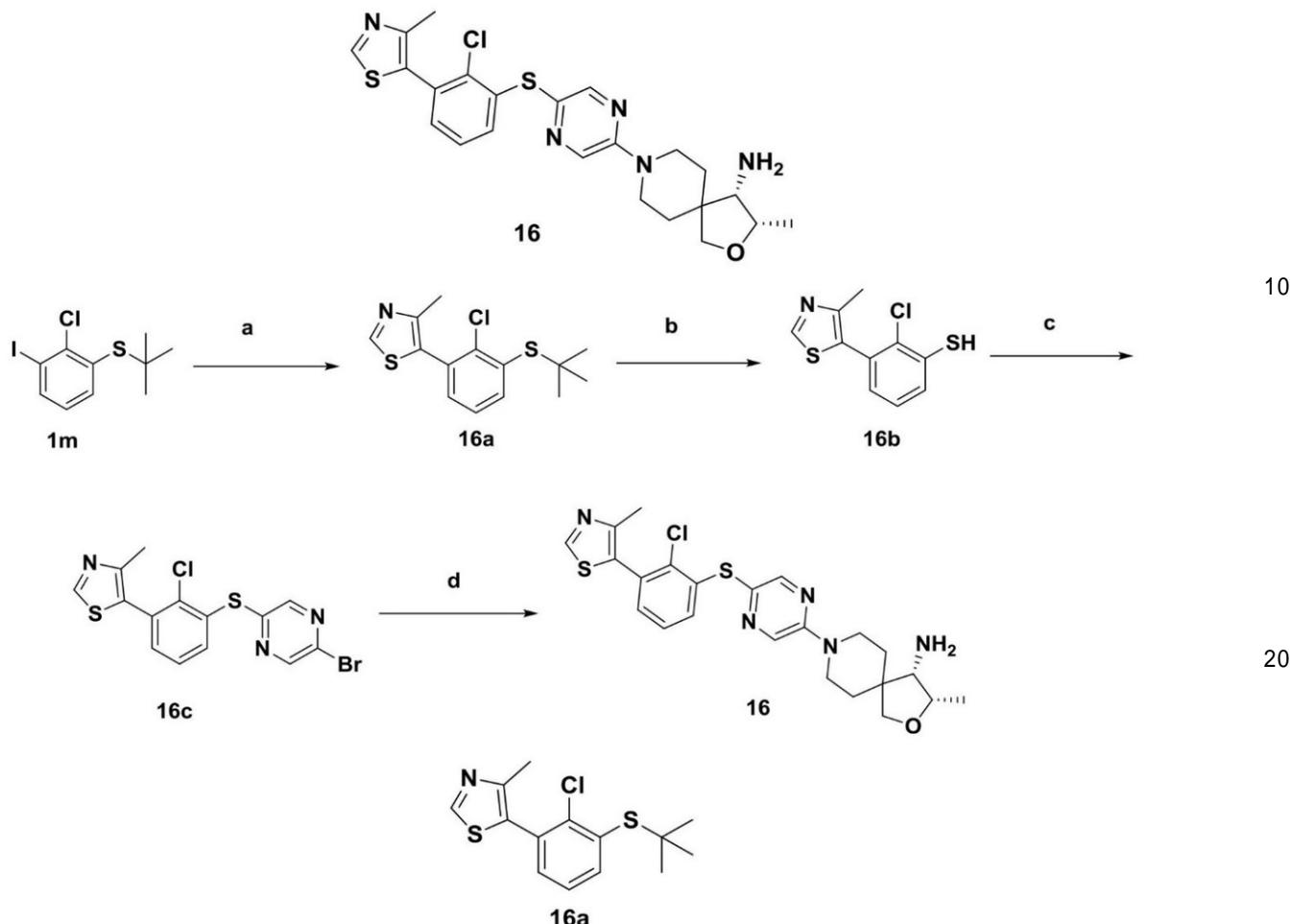
【0285】

実施例16

【0286】

50

## 【化106】

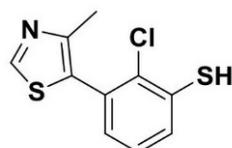


## 【0287】

4-メチルチアゾール (455 mg、4.6 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL)、1m (1.25 g、13.8 mmol)、2-(ジシクロヘキシリルホスフィノ)ビフェニル (262 mg、0.76 mmol)、および炭酸セシウム (2.42 g、7.6 mmol) を、100 mL の一つ口フラスコに加えた。反応は110 °Cで一晩行った。後処理のため、先ず反応溶液を室温に冷まし、水50 mL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、16a (500 mg、収率44%)を得た。  
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.77 (s, 1 H), 7.72 (d, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.35 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 2.31 (s, 3 H), 1.37 (s, 9 H)。

## 【0288】

## 【化107】

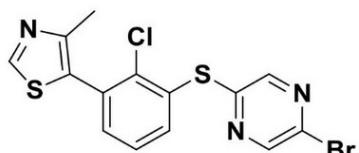
**16b**

[ 0 2 8 9 ]

36b (500 mg, 1.68 mmol) をアセトニトリル (0.5 mL) に溶かし、濃塩酸 (12 M, 5 mL) を加え、110°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 】



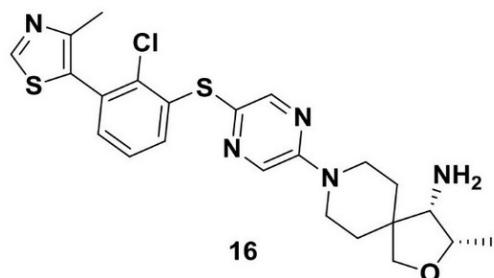
16c

[ 0 2 9 1 ]

2,5-ジブロモピラジン(454mg、3.5mmol)をイソプロパノール(10mL)に加え、窒素で保護し、70℃に加熱した。N,N-ジイソプロピルエチルアミン(671mg、2.82mmol)と16b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80℃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16c(100mg、収率17.8%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.78(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.63(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.44-7.29(m, 2H), 2.31(s, 3H)。

[ 0 2 9 2 ]

【化 1 0 9 】



16

[ 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 の一つ口フラスコに加え、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 ) 握き取ることで、 1 6 ( 3 5 m g 、 収率 2 8 % ) を得た。

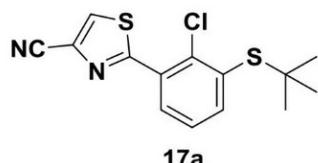
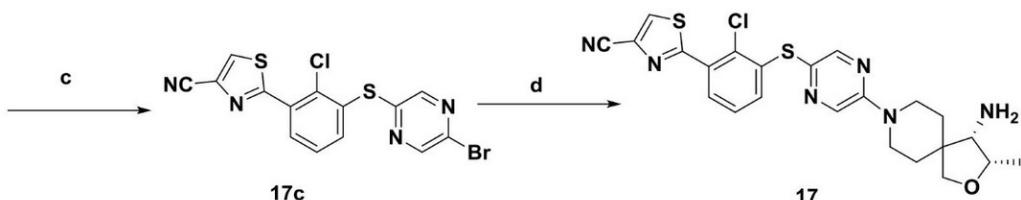
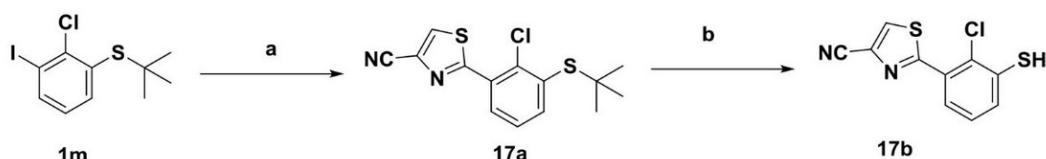
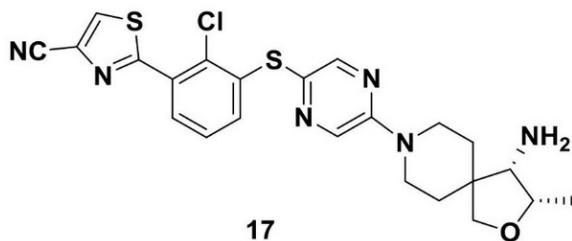
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.78 (s, 1 H), 8.24 (d, J = 21.5, 1.1 Hz, 2 H), 7.20 - 7.10 (m, 2 H), 7.03 - 6.95 (m, 1 H), 4.25 - 4.14 (m, 1 H), 4.02 - 3.88 (m, 2 H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.53 - 3.31 (m, J = 22.8, 13.0, 9.2, 3.5 Hz, 2 H), 3.00 (t, J = 15.4 Hz, 1 H), 2.33 (s, 3 H), 1.97 - 1.73 (m, 4 H). LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>]: 488.4.

【0294】

実施例 17

【0295】

【化110】



【0296】

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 - ( ジシクロヘキシリホスフィノ ) ビフェニル ( 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、 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、 17 a ( 6 3 0 m g 、 収率 4 4 % ) を得た。

<sup>1</sup>H N M R ( 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 ) 。

【0297】

【化111】

**17b**

【0298】

17 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

30

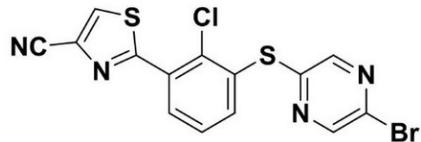
40

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】



17c

10

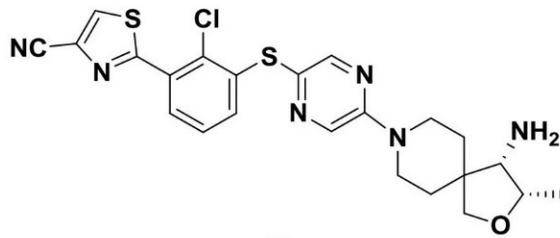
【0300】

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時間継続して液滴で加え、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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.95 (s, 1H), 8.50 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.24 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H)。

【0301】

【化113】



17

30

【0302】

化合物17d(70mg、0.17mmol)を100mLの一口口フラスコに加え、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、スピンドライヤーにかけ、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。

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

【0303】

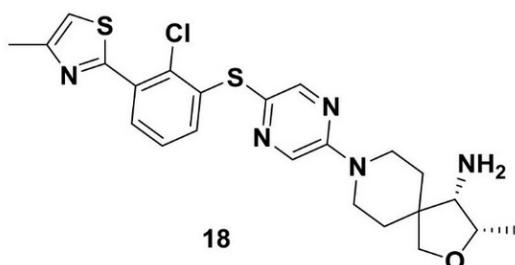
40

50

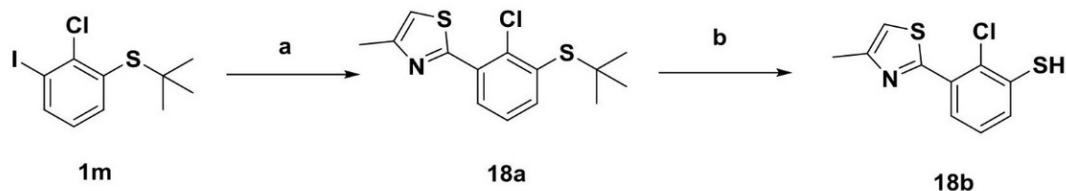
## 実施例 18

【0304】

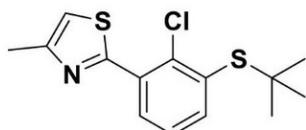
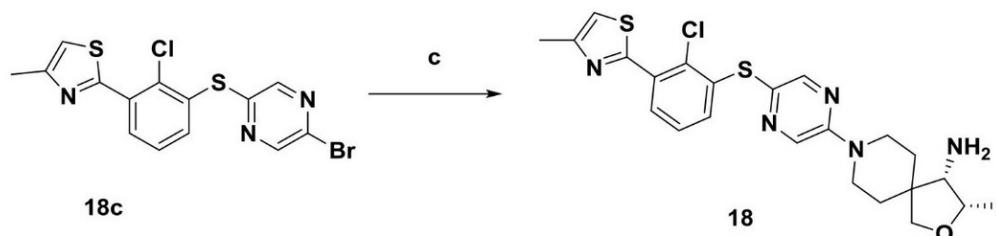
【化114】



10



20



30

【0305】

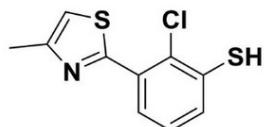
4-メチルチアゾール(1.1 g、11.0 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)、1m(3.0 g、9.2 mmol)、トリフルオロ酢酸銅(531 mg、1.84 mmol)、およびリチウムtert-ブトキシド(1.48 g、18.4 mmol)を、100 mLの一つ口フラスコに加えた。窒素下、130 °Cで一晩、反応を行った。後処理のため、先ず反応水溶液を室温に冷まし、水50 mLを加え、酢酸エチルで3回抽出した。有機質相を組み合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液で1回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、カラムにより精製することで、18a(1.0 g、収率36.6%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.14 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 9.6, 6.0 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 2.53 (s, 3H), 1.36 (s, 9H)。

【0306】

50

## 【化115】

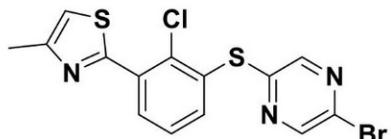


## 【0307】

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で得たものを、次の反応工程に直接使用した。  
10

## 【0308】

## 【化116】



20

18c

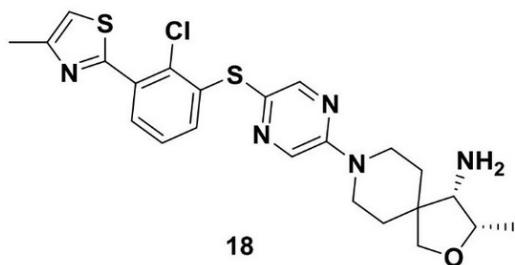
## 【0309】

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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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)。

## 【0310】

## 【化117】



40

## 【0311】

化合物18c (100 mg, 0.25 mmol) を100 mLの一つ口フラスコに加え、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、スピノ乾燥にかけ、カラムに通すことで 18 (5.0 mg、収率 41 %)を得た。

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

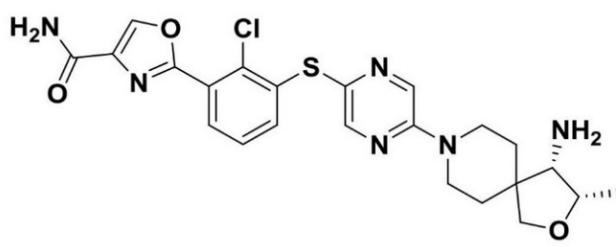
10

## 【0312】

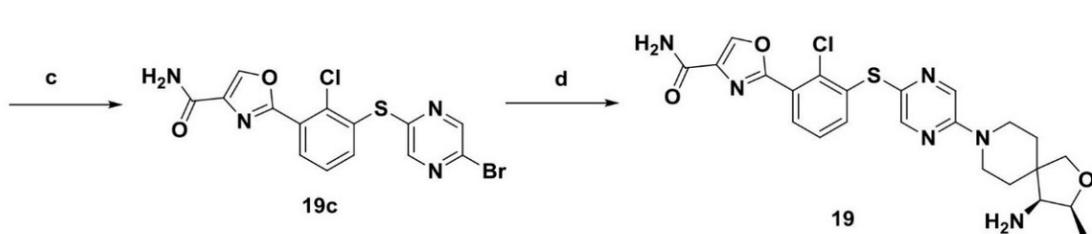
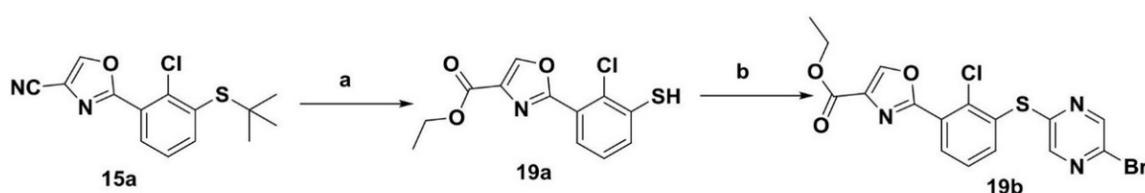
## 実施例 19

## 【0313】

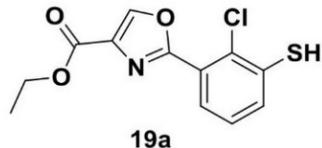
## 【化118】



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、淡黄色固体物 19a (0.5 g、収率 26.3 %)を得た。

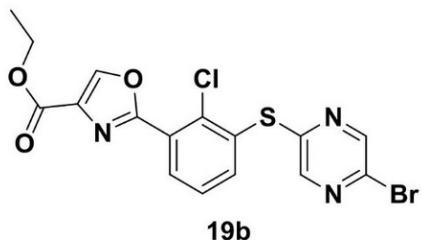
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.35 (s, 1 H), 7.78 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.23 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.43 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.02 (s, 1 H)

50

, 1 . 4 1 ( t , J = 7 . 2 H z , 3 H )。

【0315】

【化119】



10

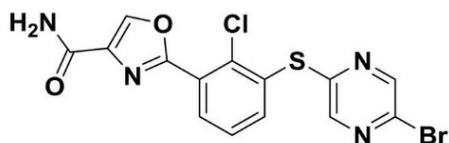
【0316】

2 , 5 -ジブロモピラジン ( 1 . 6 8 g 、 7 . 0 5 m m o l ) をイソプロパノール ( 2 0 m L ) に溶かし、 N<sub>2</sub> 保護下で 8 0 ℃ に加熱した。この溶液に、 1 9 a ( 0 . 5 g 、 1 . 7 3 m m o l ) と N , N -ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 5 8 m L 、 3 . 5 2 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、白色固体物 1 9 b ( 0 . 2 2 9 g 、 収率 2 9 . 5 % ) を得た。

<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C 1 3 ) 8 . 4 5 ( d , J = 1 . 2 H z , 1 H ) , 8 . 3 6 ( s , 1 H ) , 8 . 1 6 ( d , J = 1 . 2 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 ) 。 20

【0317】

【化120】



30

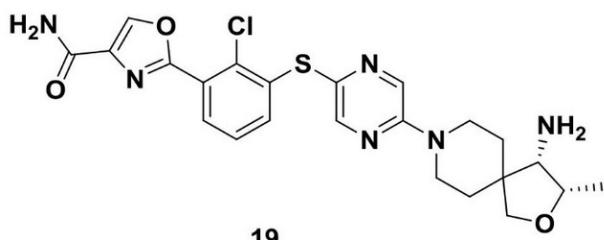
【0318】

アンモニア ( 3 m L 、 2 8 % 水溶液 ) を、 1 9 b ( 2 2 9 m g 、 0 . 5 2 m m o l ) をテトラヒドロフラン / メタノール ( 2 . 0 m L / 3 . 0 m L ) に溶かした溶液に加え、室温で 2 日間攪拌した。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、 1 9 c ( 1 2 8 m g 、 収率 9 2 % ) を得た。

<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C 1 3 ) 8 . 4 6 ( s , 1 H ) , 8 . 3 6 ( s , 1 H ) , 8 . 1 7 ( s , 1 H ) , 8 . 0 5 ( d , J = 8 . 0 H z , 1 H ) , 7 . 8 1 ( d , J = 7 . 6 H z , 1 H ) , 7 . 4 6 ( t , J = 8 . 0 H z , 1 H ) 。 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°Cで一晩攪拌した。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、プレートを搔き取りにより精製することで、19 (70 mg、収率44.8%)を得た。

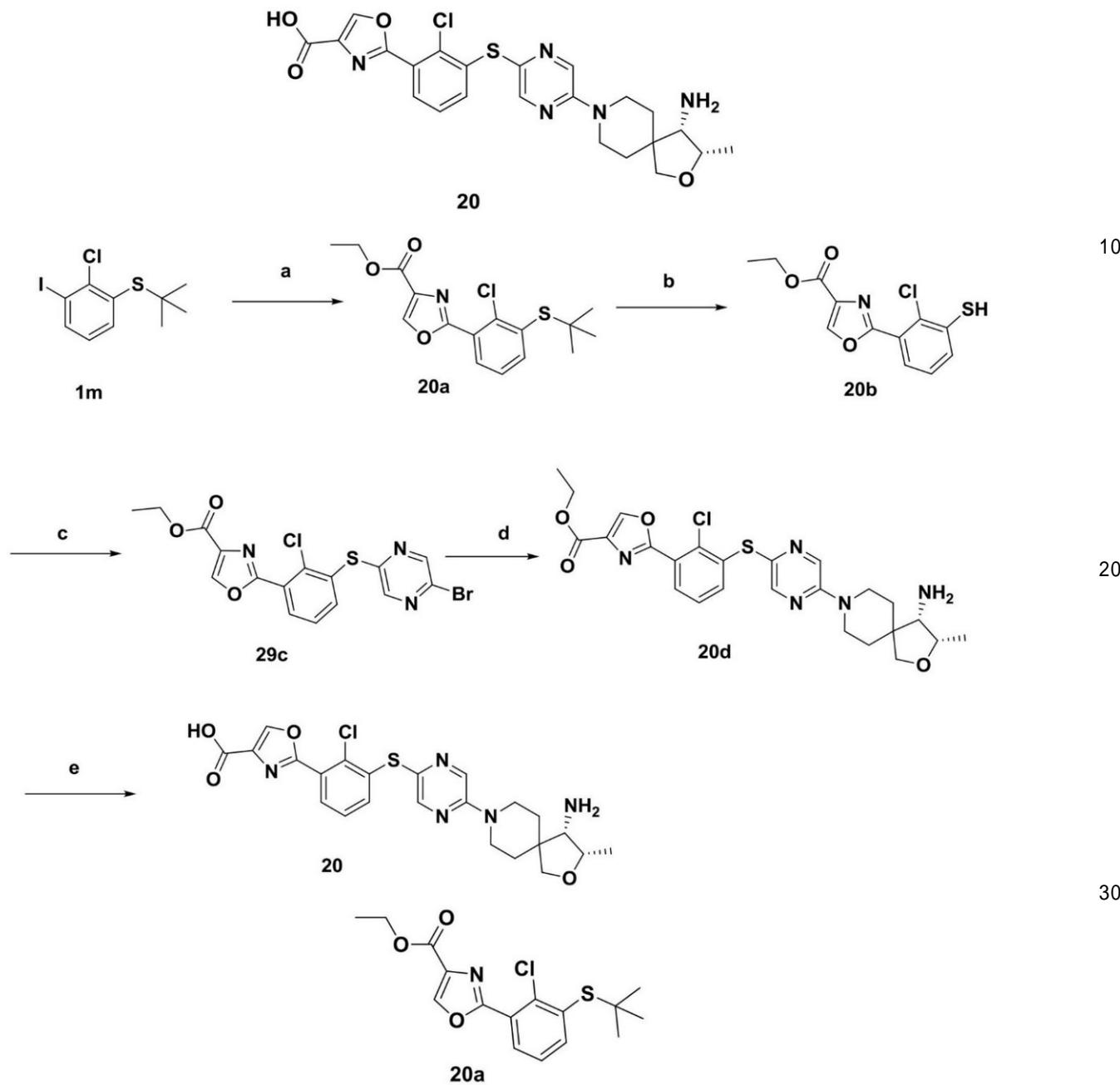
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) δ 8.58 (s, 1 H), 8.34 (d, J = 14.4 Hz, 2 H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1 H), 7.37 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1 H), 4.37-4.19 (m, 3 H), 4.00 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.87 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.43-3.24 (m, 3 H), 2.00 (s, 1 H), 1.95-1.83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

## 【0321】

実施例20

## 【0322】

## 【化122】



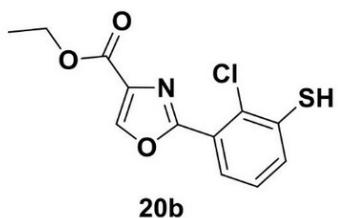
## 【0323】

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-(ジシクロヘキシリソフィノ)ビフェニル(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、黄褐色固体20a(1.0 g、41.4%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  
 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)。

【0324】

【化123】



20b

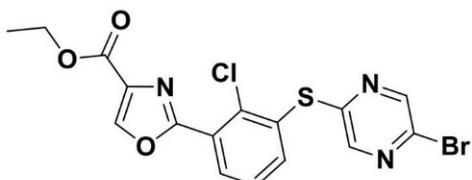
【0325】

10

三塩化アルミニウム（1.57 g、11.78 mmol）を、0°で20 a（1.0 g、2.95 mmol）をトルエン（30 mL）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時間攪拌した。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、20 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。

【0326】

【化124】



20c

20

【0327】

2,5-ジブロモピラジン（6.72 g、28.2 mmol）をイソプロパノール（20 mL）に溶かし、窒素保護下で80°に加熱した。この溶液に、20 b（2.0 g、6.92 mmol）とN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.328 mL、14.08 mmol）をイソプロパノール（20 mL）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、白色固体物20 c（0.950 g、収率30.6%）を得た。

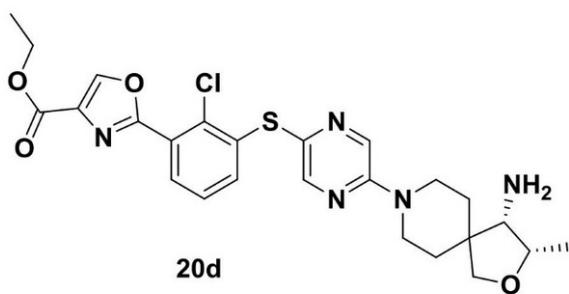
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.45 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 8.16 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.10 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.80 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 3 H)。

【0328】

40

【化125】



20d

50

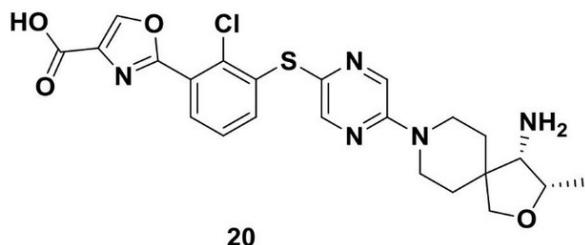
## 【0329】

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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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)。

## 【0330】

## 【化126】



20

## 【0331】

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、1N 塩酸によりpHを7に調整した。固体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、固体物を乾燥することで、20 (76 mg、収率80%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOD-d<sub>4</sub>) 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), 3.43 - 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 [M+H]<sup>+</sup> : m/z = 501.2。

30

40

## 【0332】

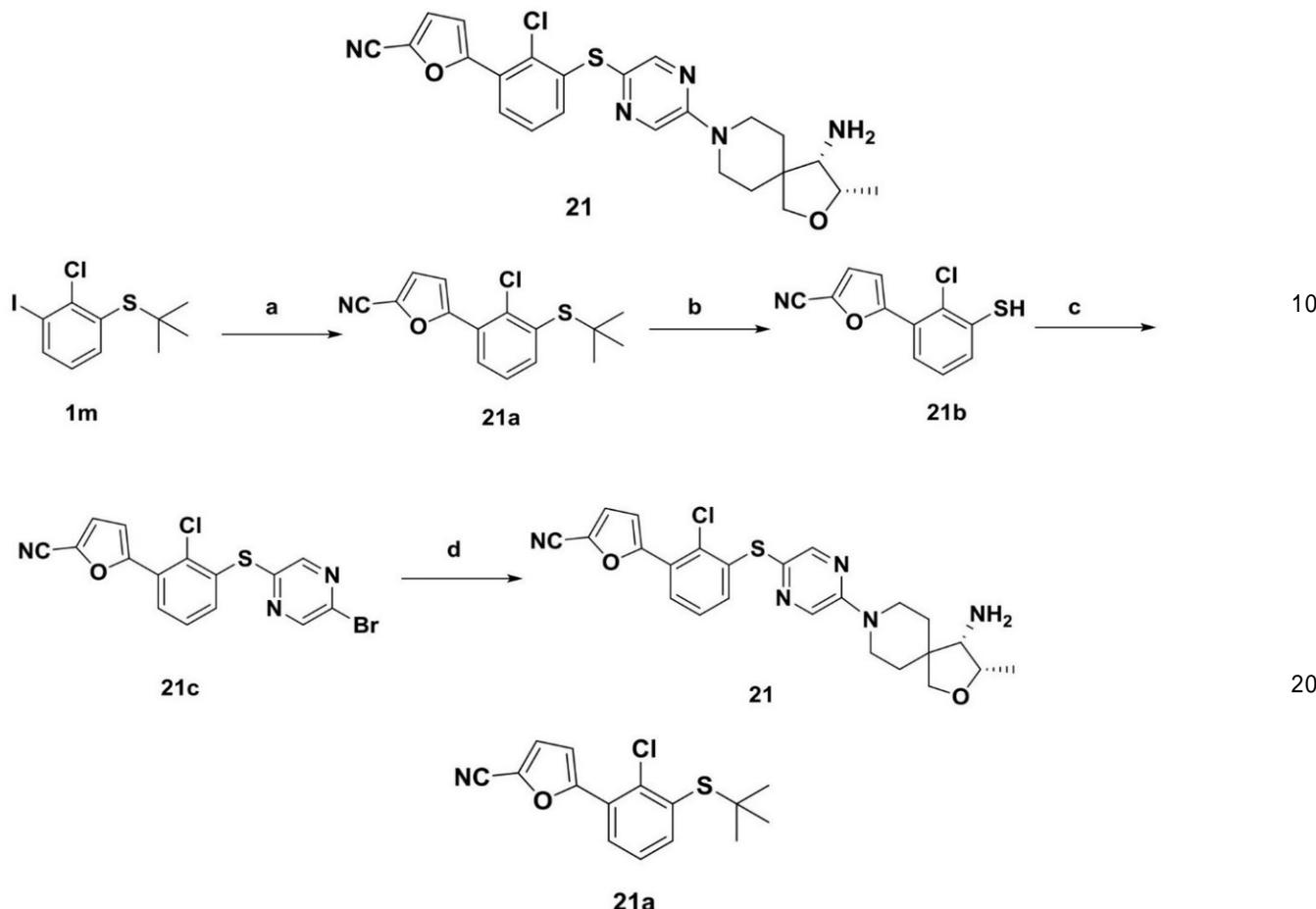
## 実施例21

## 【0333】

40

50

## 【化127】



## 【0334】

2 - シアノフラン ( 1 m L ) 、 N , N - デミチルホルムアミド ( 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 - ( ジシク口ヘキシリスフィノ ) ピフェニル ( 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 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。

<sup>1</sup> H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 )      8 . 9 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 2 ( 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 ) 。

## 【0335】

## 【化128】



## 【0336】

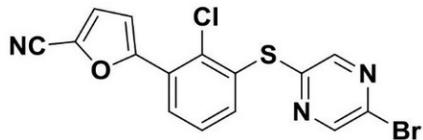
2 1 a ( 5 0 0 m g 、 2 . 1 m m o l ) をトルエン ( 3 0 m L ) に溶かし、無水塩化アル

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を得て、これを次の反応工程に直接使用した。

【0337】

【化129】



21c

10

20

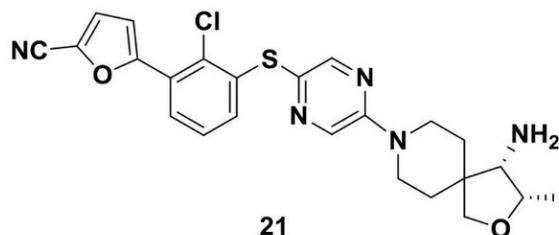
30

【0338】

2,5-ジブロモピラジン(1.6 g、6.7 mmol)とN,N-ジイソプロピルエチルアミン(670 mg、5.4 mmol)をアセトニトリル(20 mL)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(180 mg、収率21%)を得た。

【0339】

【化130】



21

【0340】

化合物21c(180 mg、0.45 mmol)を100 mLの一つ口フラスコに加え、続いて1j(110 mg、0.45 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、次いでリン酸カリウム(572 mg、2.7 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(40 mg、収率18%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.25 (s, 1 H), 8.20 (s, 1 H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 10.4 Hz, 3 H), 6.98 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.26 - 4.13 (m, 1 H), 4.01 - 3.87 (m, 2 H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.57 - 3.30 (m, 2 H), 3.00 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 1.97 - 1.82 (m, 1 H), 1.80 - 1.64 (m, 3 H), 1.24 (s, 3 H)。MS m/z [M + H]<sup>+</sup>: 482.2。

40

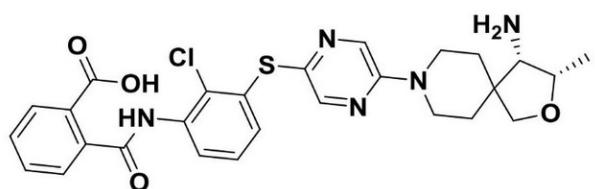
【0341】

実施例22

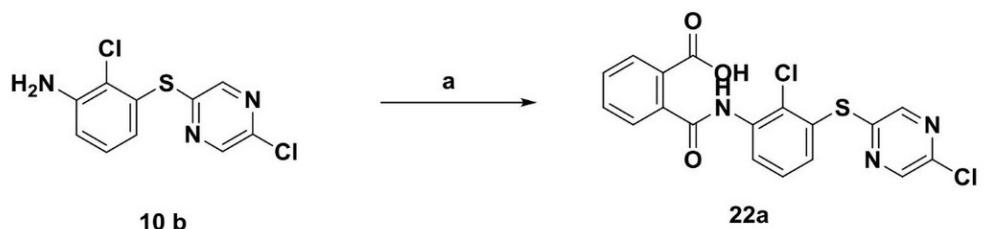
【0342】

50

【化 1 3 1】



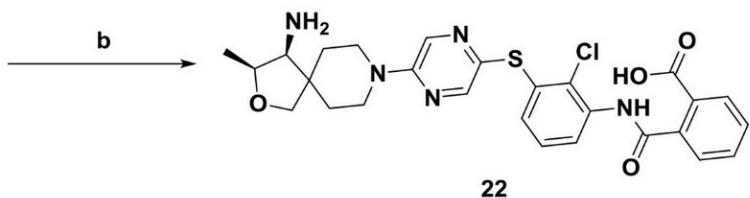
22



10 b

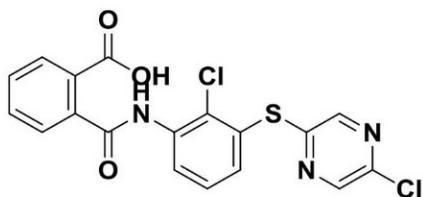
22a

10



22

20



22a

30

[ 0 3 4 3 ]

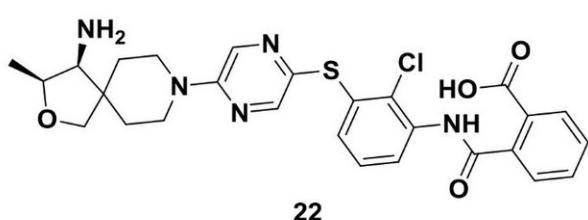
10 b ( 200 mg, 0.74 mmol ) と無水フタル酸 ( 180 mg, 1.2 mmol ) を酢酸 ( 2 mL ) に加え、密封管の中、140°で5時間反応させた。水を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮乾固し、精製することで、22a ( 250 mg、収率 80.6% ) を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1 H), 8.17 (s, 1 H), 8.02 - 7.93 (m, 2 H), 7.85 - 7.77 (m, 3 H), 7.48 (m, 2 H).

[ 0 3 4 4 ]

【化 1 3 2】

40



22

( 0 3 4 5 )

2-2 a (2.50 mg, 0.6 mmol), リン酸カリウム (7.64 mg, 3.6 mmol)

50

)、および 1 j (145 mg、0.6 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド 10 mL に加え、80 ℃ 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、22 (30 mg、収率 9.1%)を得た。

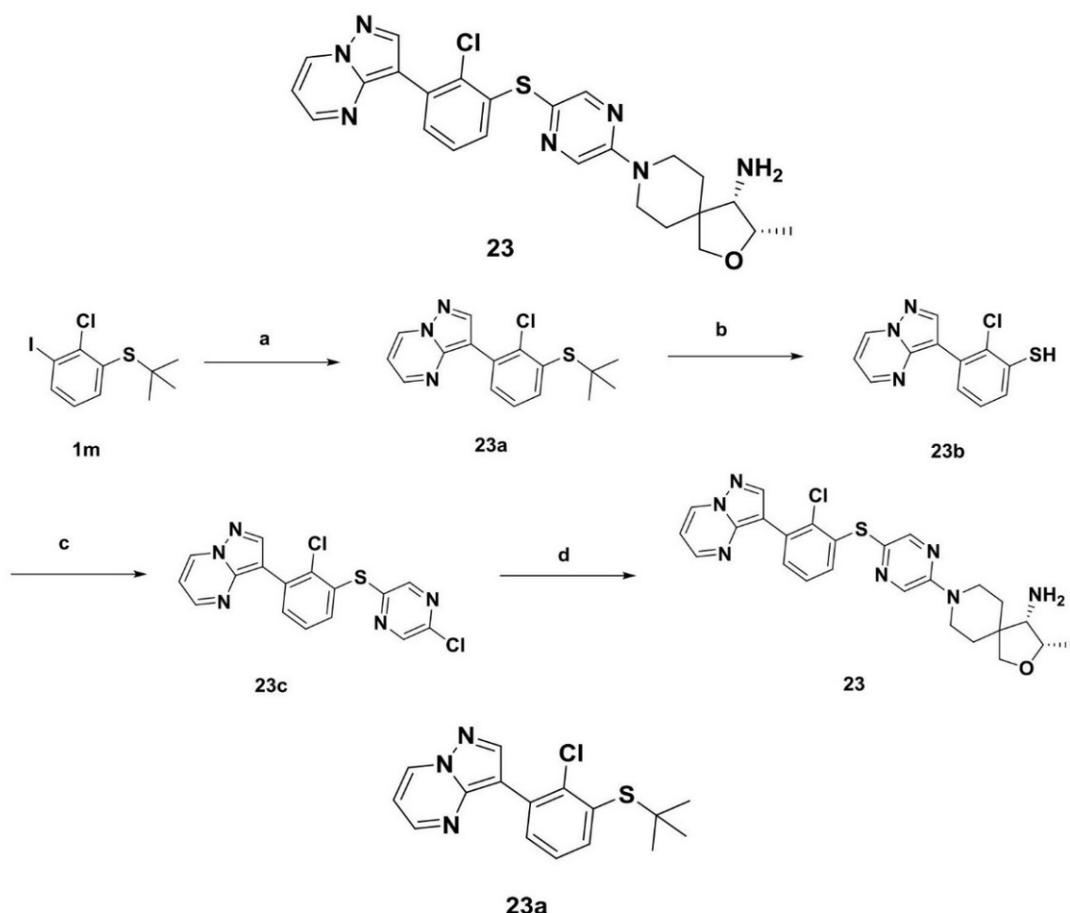
<sup>1</sup>H NMR (DMSO, 400 MHz) : 8.25 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 1.77 - 1.48 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 554.2。

## 【0346】

実施例 23

## 【0347】

## 【化133】



## 【0348】

ピラゾロ[1,5-A]ピリミジン (547 mg、4.6 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (8 mL)、1m (1.5 g、4.6 mmol)、酢酸パラジウム (103 mg、0.46 mmol)、塩化リチウム (190 mg、4.6 mmol)、および炭酸カリウム (640 mg、4.6 mmol) を、30 mL の密封管に加えた。窒素保護下、120 ℃ 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 50 mL 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、固体物 23a (400 mg、収率 25.6%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.73 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 7.79 - 7.63 (m, 3H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.20 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.17 - 4.10 (m, 1H), 4.08 - 3.97 (m, 2H), 3.81 - 3.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.10 - 3.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.25 - 3.22 (m, 1H), 3.17 - 3.14 (m, 1H), 1.77 - 1.48 (m, 4H), 1.15 (d, J = 6.4 Hz, 3H)。MS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 554.2。

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 ) 。

【0349】

【化134】



23b

10

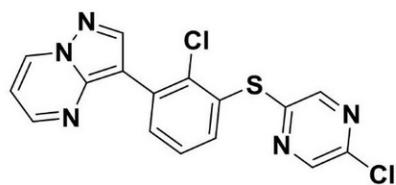
【0350】

23a (400 mg, 1.3 mmol) をトルエン (10 mL) に溶かし、無水塩化アルミニウム (335 mg, 2.52 mmol) 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、23bを得た。これを次の反応工程に直接使用した。

20

【0351】

【化135】



23c

30

【0352】

2,5-ジクロロピラジン (257 mg, 1.38 mmol)、23b (330 mg, 1.26 mmol)、および炭酸カリウム (350 mg, 2.52 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド/アセトニトリル (10 / 10 mL) に溶かし、窒素で保護し、80度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、23c (60 mg、収率13%)を得た。

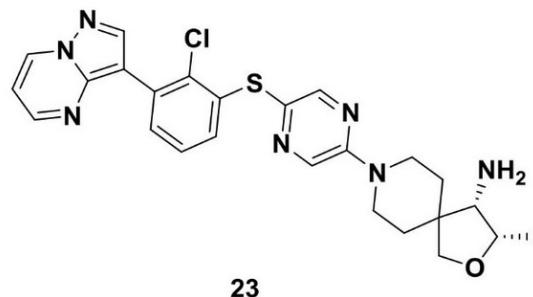
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.74 (dd, J = 7.2, 1.6 Hz, 1 H), 8.58 (dd, J = 4.0, 1.6 Hz, 1 H), 8.54 (s, 1 H), 8.39 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.10 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.95 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 7.66 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.44 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J = 7.2, 4.0 Hz, 1 H)。

40

【0353】

50

## 【化136】



10

## 【0354】

化合物23c(60mg、0.16mmol)を100mLの一つ口フラスコに加え、続いて1j(110mg、0.16mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)、次いでリン酸カリウム(203mg、0.96mmol)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、有機質相を飽和ブラインで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、23(20mg、収率24.5%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.73(dd, J = 7.2, 1.6Hz, 1H), 8.57-8.49(m, 2H), 8.21(d, J = 11.6Hz, 2H), 7.62(dd, J = 7.6, 1.6Hz, 1H), 7.22(t, J = 7.6Hz, 1H), 6.99(dd, J = 8.0, 1.2Hz, 1H), 6.88(dd, J = 7.2, 4.0Hz, 1H), 4.29-4.21(m, 1H), 4.15-3.91(m, 3H), 3.74(d, J = 9.0Hz, 1H), 3.36-3.20(m, 2H), 2.04-1.96(m, 1H), 1.90-1.75(m, 3H), 1.37(d, J = 6.4Hz, 3H)。MS m/z [M+H]<sup>+</sup>: 508.3

## 【0355】

実施例24

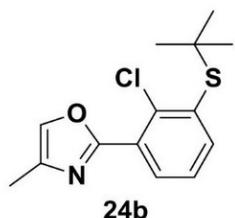
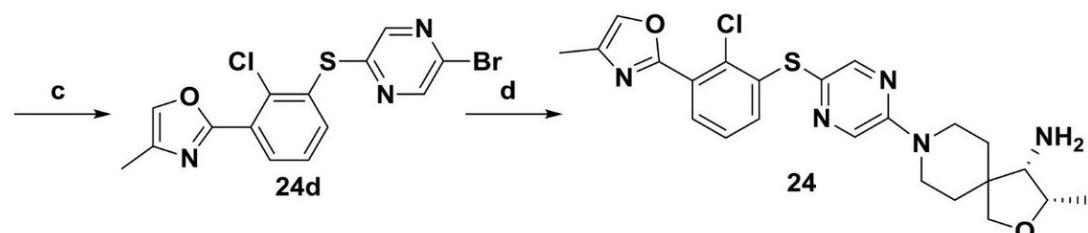
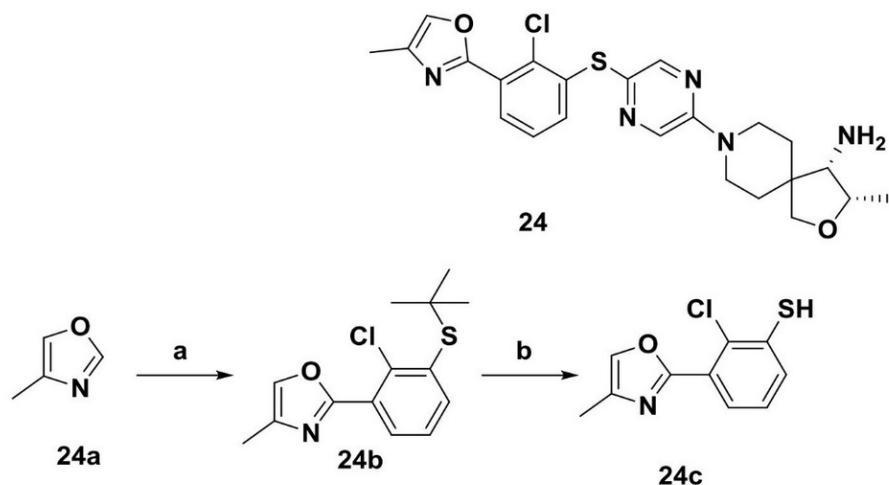
## 【0356】

30

40

50

## 【化137】



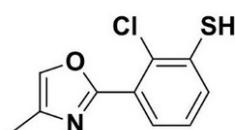
## 【0357】

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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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)。

## 【0358】

## 【化138】

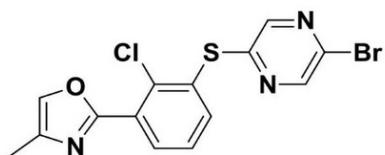


## 【0359】

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時間攪拌した。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。

## 【0360】

## 【化139】



24d

10

## 【0361】

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で加え、温度を80℃に上昇させ、16時間攪拌した。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。

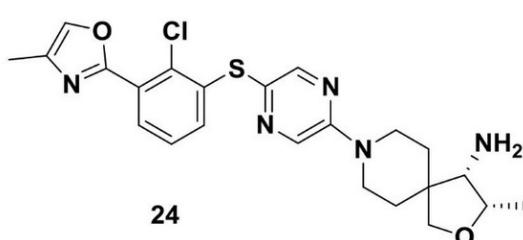
20

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz): δ = 8.42 (s, 1 H), 8.10 (s, 1 H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 7.39 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 2.26 (s, 3 H)。

## 【0362】

## 【化140】

30



## 【0363】

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時間攪拌した。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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ = 8.21 (s, 1 H), 8.15 (s, 1 H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.48 (s, 1 H), 7.15 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.01 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 4.13 - 4.17 (m, 1 H), 3.84 - 3.94 (m, 2 H), 3.77 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.65 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.40 - 3.47 (m, 1 H), 3.30 - 3.36 (m, 1 H), 2.96 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 2.24 (s,

50

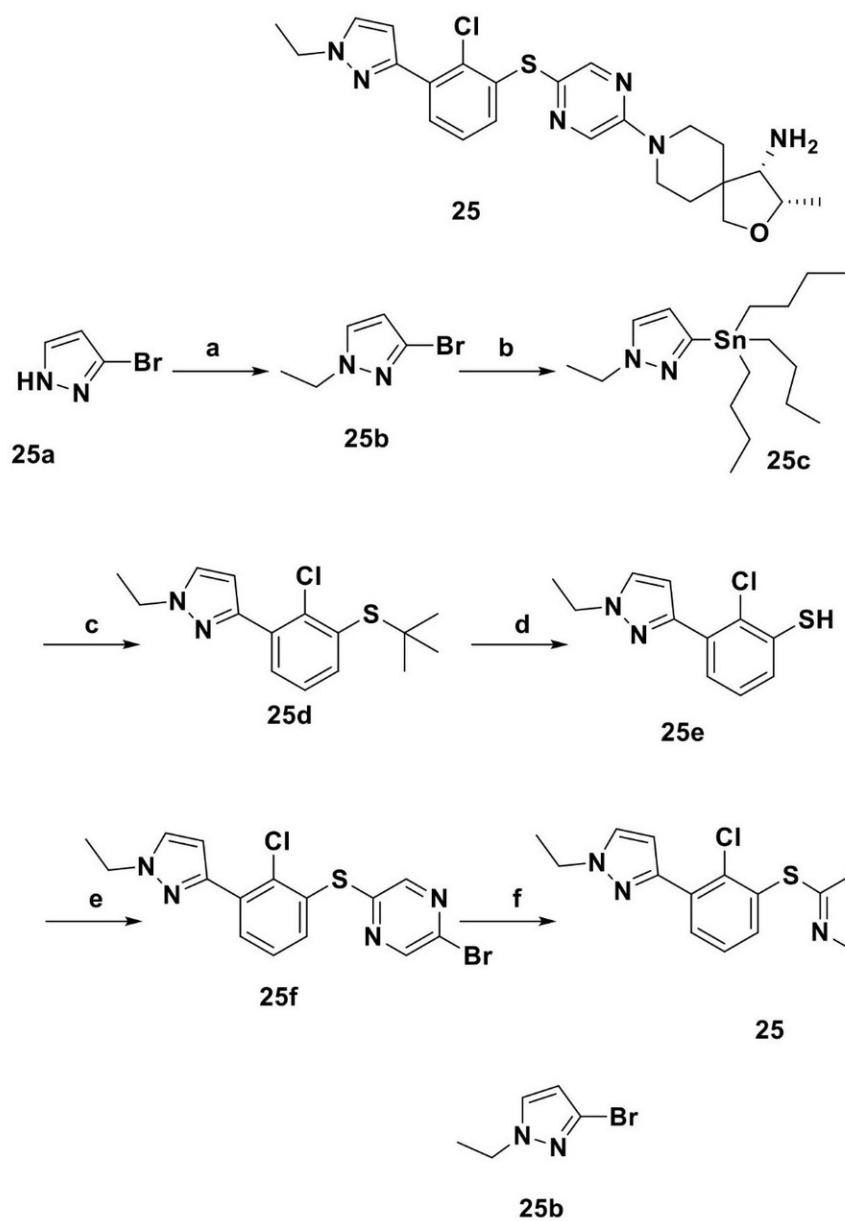
, 3 H) , 1.81 - 1.88 (m, 1 H) , 1.62 - 1.75 (m, 3 H) , 1.19 - 1.21 (m, 5 H)。LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>] : 472.2。

【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、氷水浴下でバッヂに添加し、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。

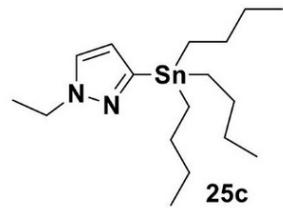
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 7.25 (m, 1 H) , 6.19 (m,

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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) .

【0369】

【化143】



30

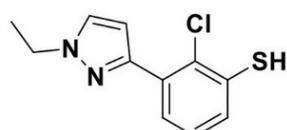
【0370】

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 (3.76 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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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) .

【0371】

【化144】

**25e**

40

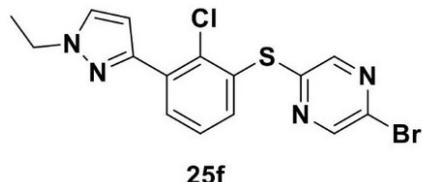
【0372】

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時間攪拌した。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】

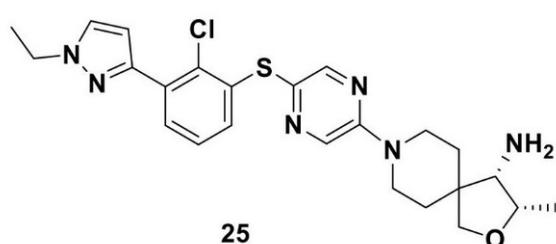
2,5-ジブロモピラジン (5 g, 21.03 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に溶解し、窒素保護下で65℃に加熱し、25e (1.25 g, 5.26 mmol) / イソプロパノール (10 mL) / N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.36 g, 10.52 mmol) の混合物を1時間かけてゆっくりと滴下し、65℃で1時間攪拌し続けた。反応物を室温に冷却し、減圧下で濃縮し、カラムにより精製するとで、25f (500 mg、収率25%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.44 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 7.91 (m, 1 H), 7.64 (d, J = 6.4 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 2.1 Hz, 1 H), 4.23 (m, 2 H), 1.53 (m, 3 H).

【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時間攪拌した。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

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

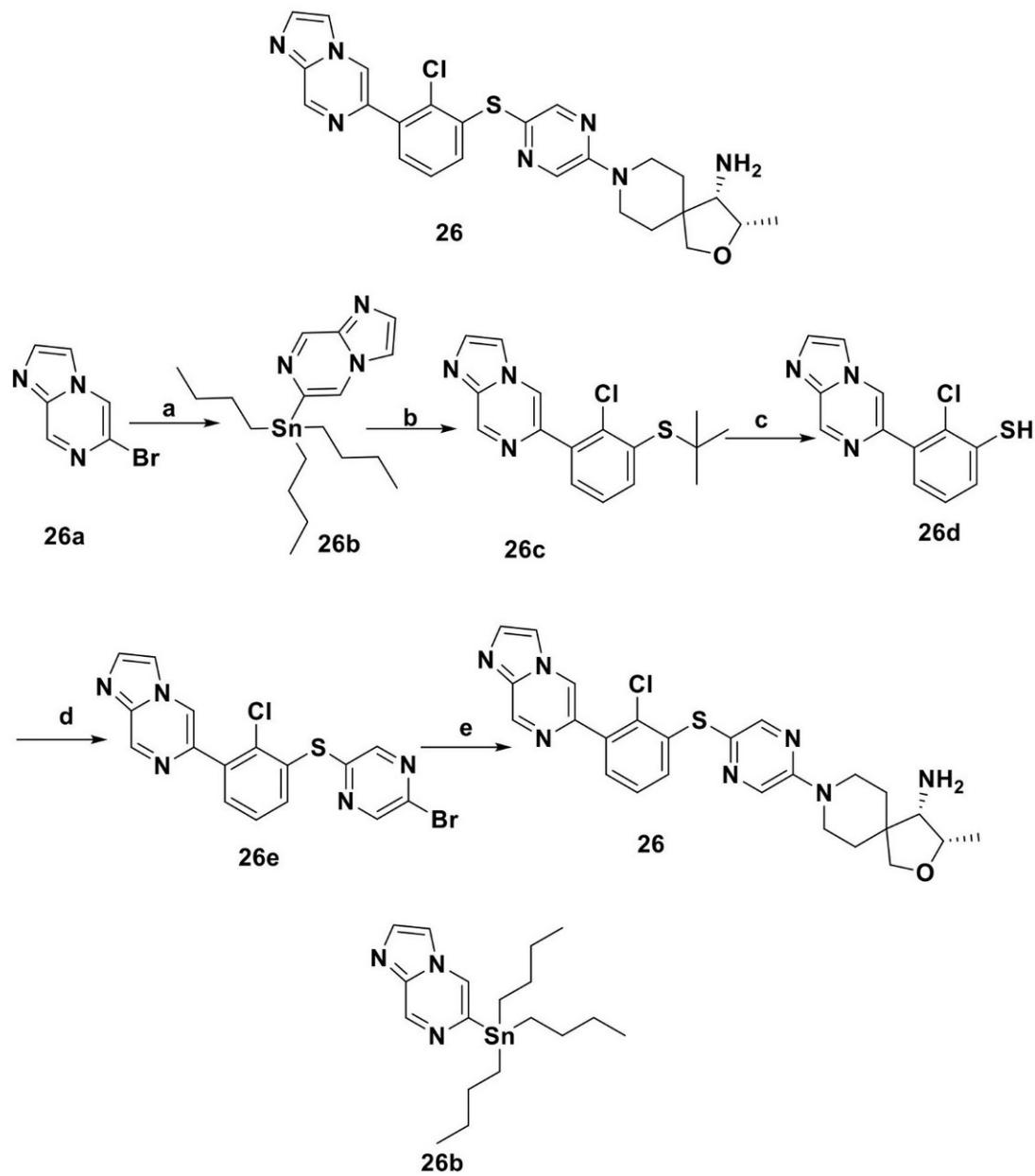
【0377】

50

## 実施例 2 6

【 0 3 7 8 】

【 化 1 4 7 】



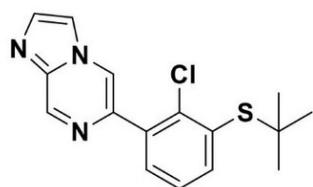
【 0 3 7 9 】

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-ブチルニスズ (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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.25 (br s, 1 H), 7.99 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 7.62 (s, 1 H), 1.58 (m, 6 H), 1.36 (m, 6 H), 1.19 (m, 6 H), 0.91 (m, 9 H).

【0380】

【化148】

**26c**

10

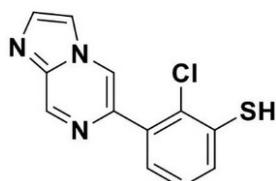
【0381】

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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.20 (m, 1 H), 8.44 (m, 1 H), 7.88 (m, 1 H), 7.78 (m, 1 H), 7.76 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.6 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 1.38 (s, 9 H). 20

【0382】

【化149】

**26d**

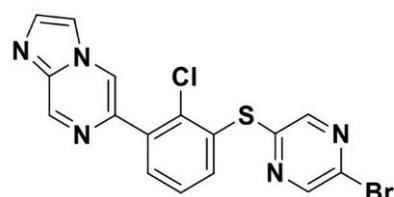
30

【0383】

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。

【0384】

【化150】 40

**26e**

【0385】

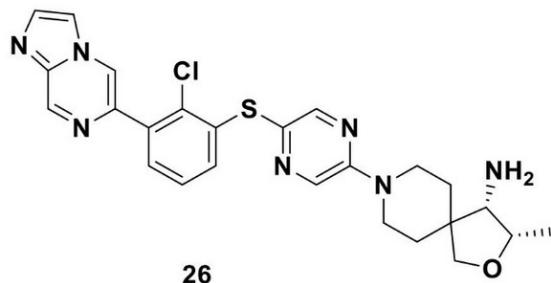
50

2,5-ジプロモピラジン(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、26 d(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、26 e(700 mg、収率20%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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】

【化151】



10

20

【0387】

26 e(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。

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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]<sup>+</sup>: 508.2.

30

【0388】

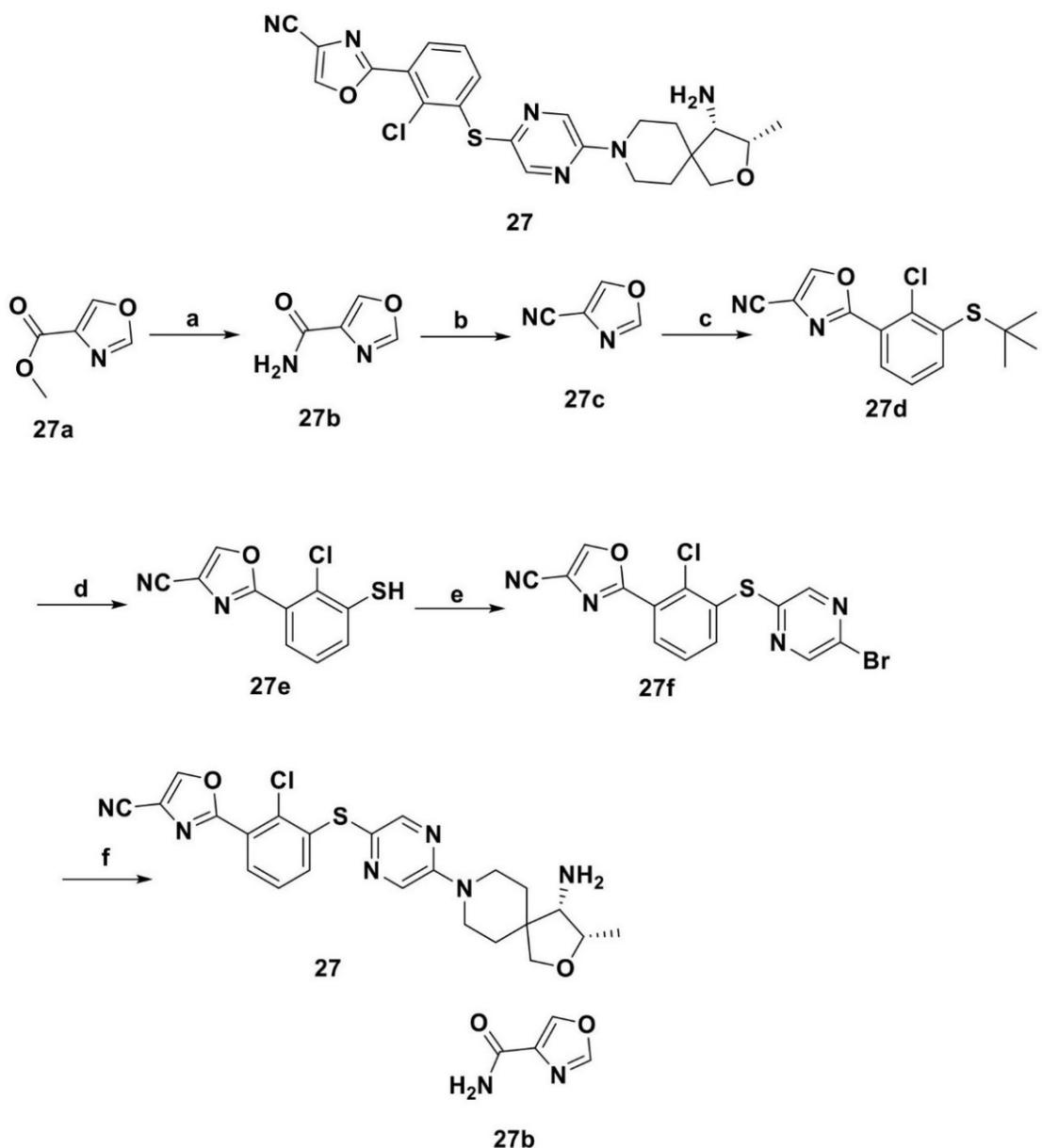
実施例27

【0389】

40

50

## 【化152】

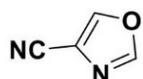


## 【0390】

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、黄色固体物 (64.0 g、収率96%) として27bを得た。

## 【0391】

## 【化153】



## 【0392】

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り

りと滴下し、次いで、室温で3時間攪拌した。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時間攪拌した。反応物を室温に冷まし、減圧下で濃縮し、カラムに通することで、27d(15g、収率15.9%)を得た。

20

<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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

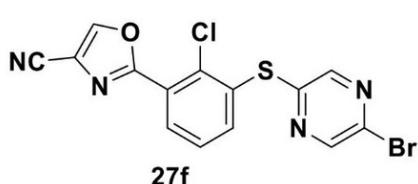
【0396】

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、室温で攪拌し、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】

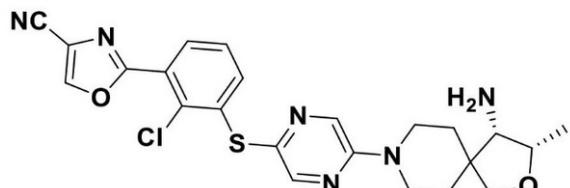
2,5-ジブロモピラジン(20.3g、85.33mmol)および27d(8.0g、34.13mmol)を、アセトニトリル(150mL)に添加し、その後、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(8.82g、68.26mmol))を添加し、窒素で保

50

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

【0399】

【化157】



27

10

【0400】

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

20

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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<sup>+</sup>] : 483.2.

20

【0401】

実施例28

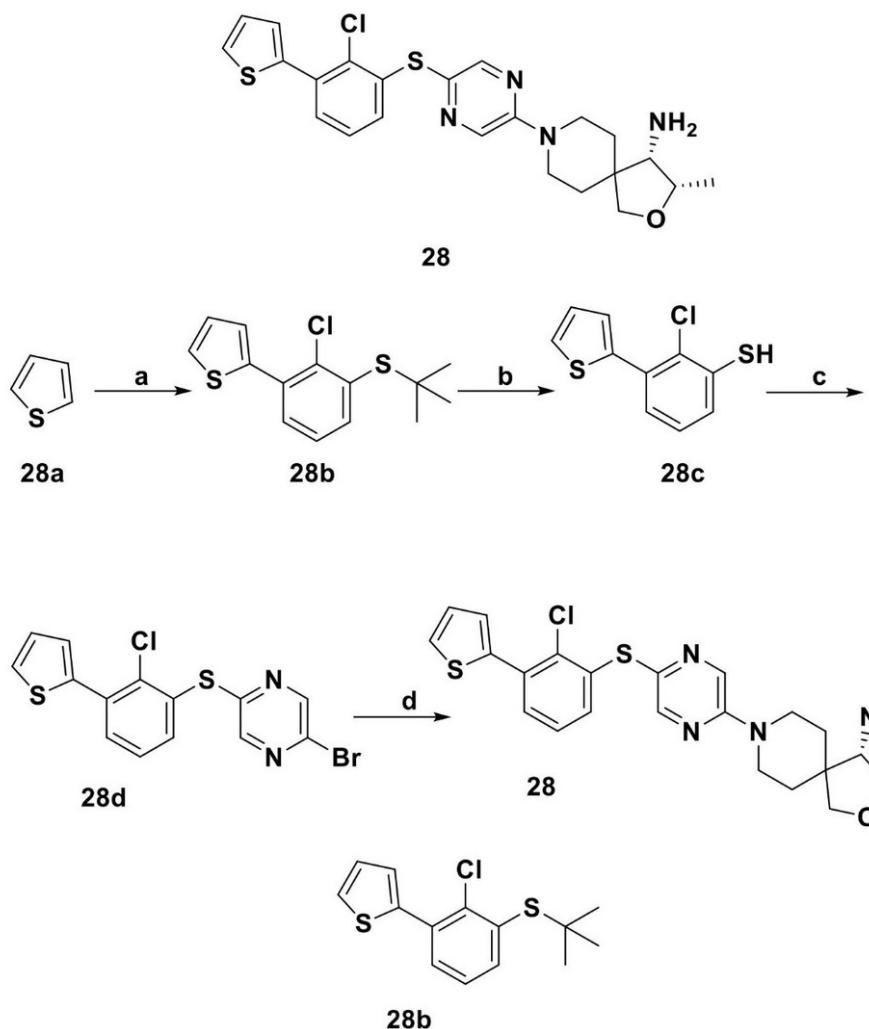
【0402】

30

40

50

## 【化158】



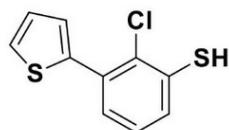
## 【0403】

28a (3.87 g, 4.5 . 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 - (ジシクロヘキシリルホスフィノ) 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 °C 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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.55 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.15 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 1.43 (s, 9 H).

## 【0404】

## 【化159】



28c

## 【0405】

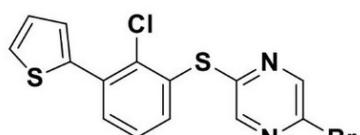
28b (1.2 g, 4.23 mmol) をトルエン (50 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (3.4 g, 25.35 mmol) を添加し、窒素で保護し、反応物を室温で3時間攪拌した。氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、分割し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、乾燥剤を濾過し、減圧下で濃縮することで、粗製生成物 28cを得て、これを次の反応工程で直接使用した。  
10

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.45 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.38 - 7.35 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 4.02 (s, 1H).

## 【0406】

## 【化160】

20



28d

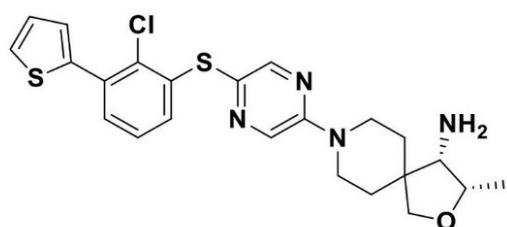
## 【0407】

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時間攪拌し続けた。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<sup>+</sup>] : 383.0.  
30

## 【0408】

## 【化161】

30



28

40

## 【0409】

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 時間攪拌した。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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 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 [M + H<sup>+</sup>] : 473.2.

【0410】

10

実施例 29

【0411】

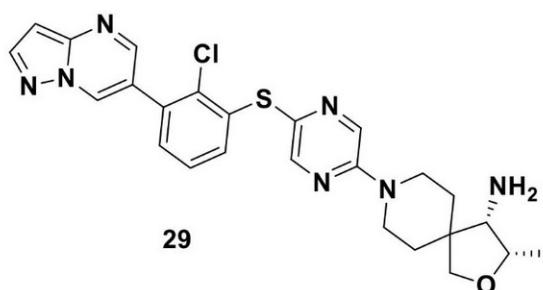
20

30

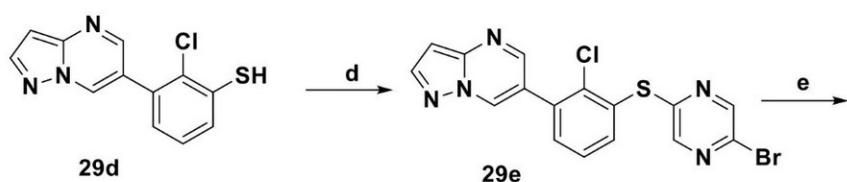
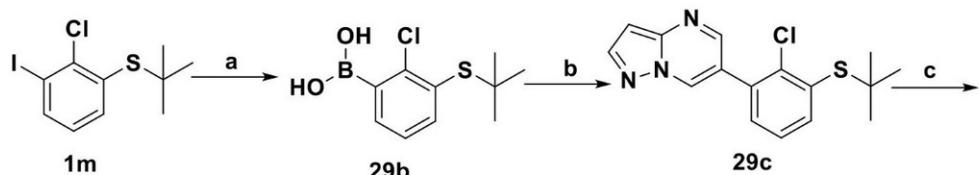
40

50

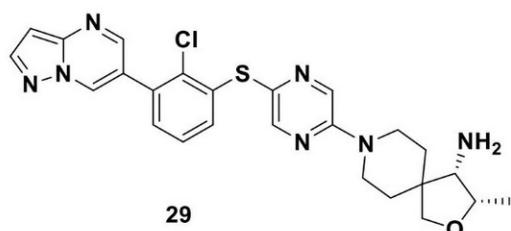
## 【化162】



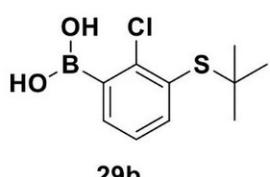
10



20



30



## 【0412】

**1m** (3.0 g, 9.2 mmol)を、ボ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、白色固体物**29b** (1.8 g, 80%)を得た。

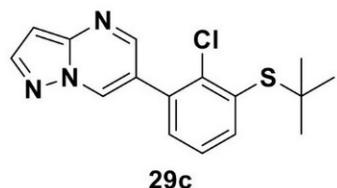
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.95 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 1.34 (s, 9H).

40

50

【0413】

【化163】



10

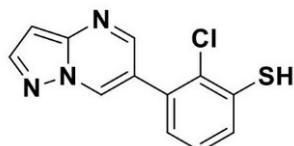
【0414】

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-ブロモピラゾロ[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時間攪拌した。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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

【0415】

【化164】



30

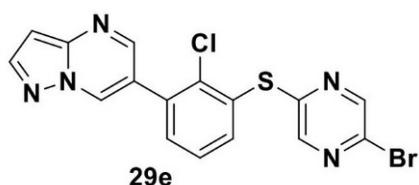
【0416】

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時間攪拌した。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。

【0417】

【化165】

40



【0418】

2,5-ジブロモピラジン (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) /

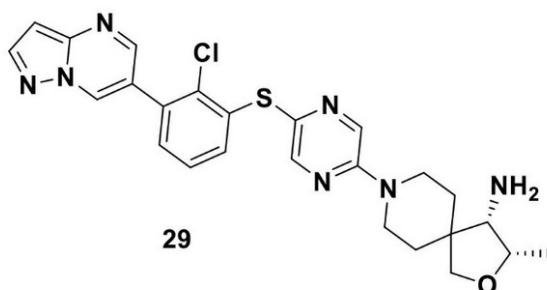
50

イソプロパノール（30 mL）/N,N-ジイソプロピルエチルアミン（1.7 mL、10.32 mmol）の混合物を2時間かけてゆっくりと滴下し、80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、29e（309 mg、収率31%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.77 (dd, J = 2.2, 0.8 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 7.5, 2.0 Hz, 1H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 6.77 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1H).

【0419】

【化166】



10

20

【0420】

29e（200 mg、0.478 mmol）、1j（139 mg、0.573 mmol）、リン酸カリウム（406 mg、1.912 mmol）を、N-Nジメチルホルムアミド（10 mL）に添加し、温度を80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29（169 mg、収率68%）を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.74 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 2H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.28 - 4.15 (m, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 2H), 3.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 3.52 - 3.45 (m, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.01 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.84 - 1.64 (m, 3H), 1.38 (br s, 2H), 1.24 (d, J = 6.4 Hz, 3H). LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>] : 508.3.

30

【0421】

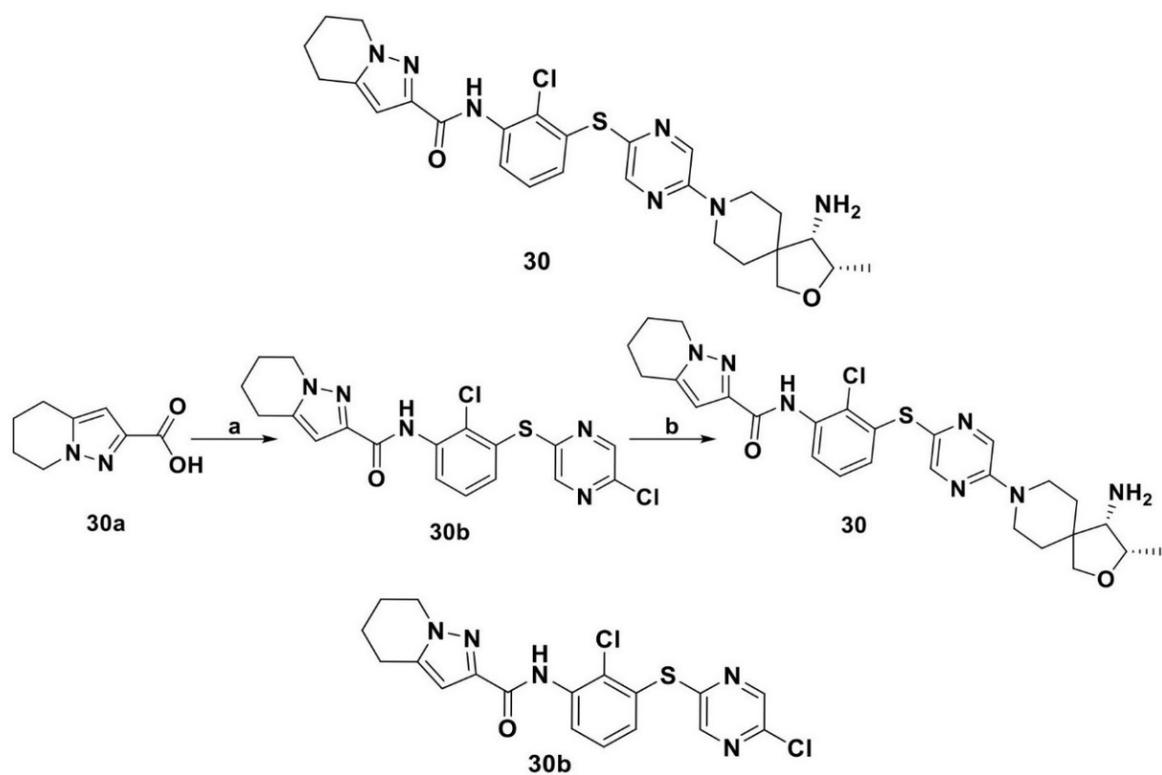
実施例30

【0422】

40

50

## 【化167】



## 【0423】

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時間攪拌した。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時間攪拌した。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、白色固体物30b (21.0 mg, 20%の収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 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).

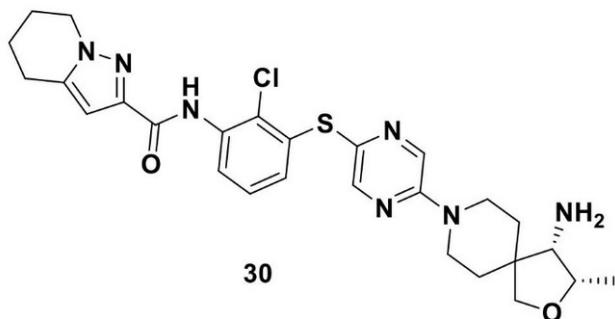
## 【0424】

30

40

50

## 【化168】



10

## 【0425】

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、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。

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

20

## 【0426】

30

実施例 31

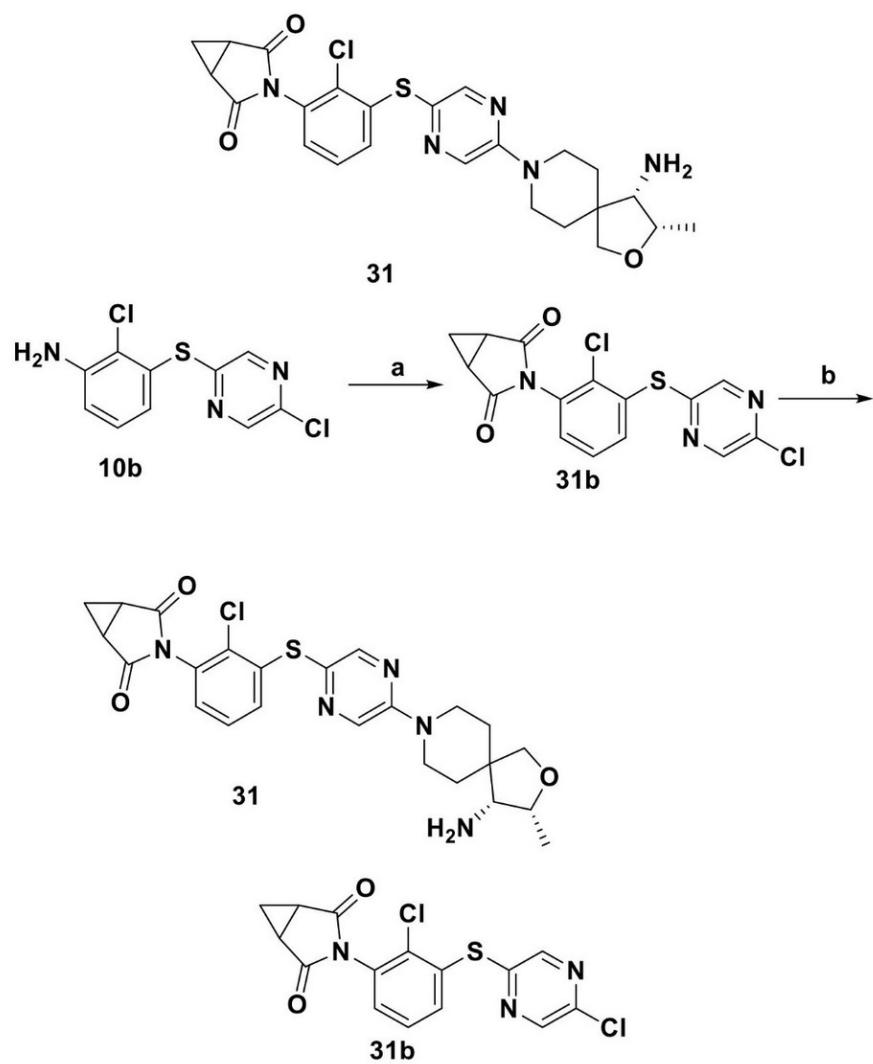
## 【0427】

30

40

50

## 【化169】



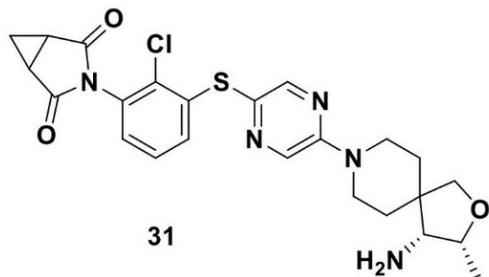
## 【0428】

ジクロロエタン(10mL)に10b(400mg、1.48mmol)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(200mg、1.67mmol)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(360mg、2.22mmol)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、一晩攪拌した。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、淡黄色固体物31b(300mg、46%の収率)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.42(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.79-7.76(m, 1H), 7.48(t, J=8.0Hz, 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).

## 【0429】

## 【化170】



10

## 【0430】

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時間攪拌した。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。

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

## 【0431】

実施例32

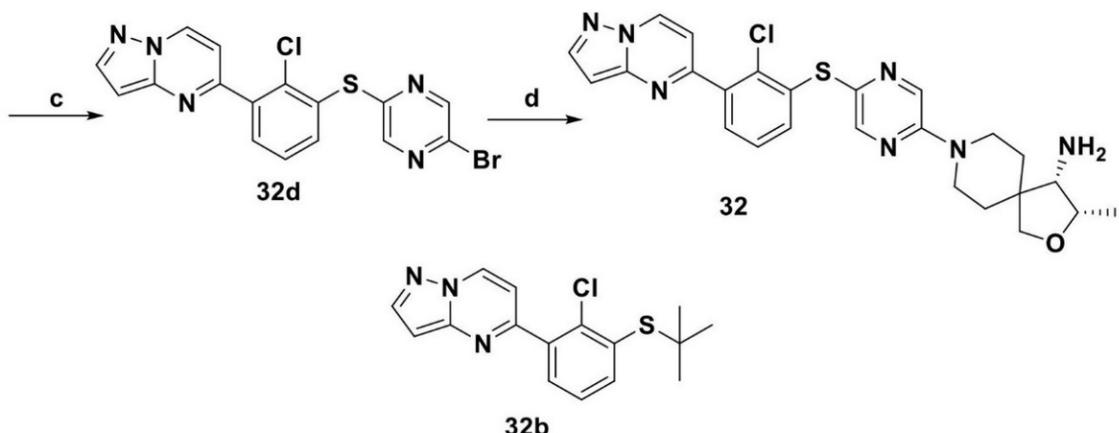
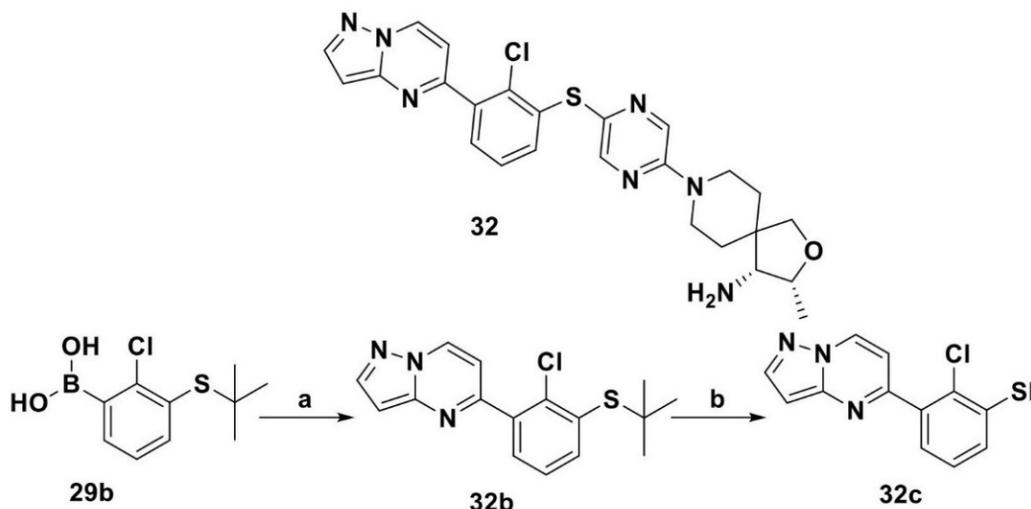
## 【0432】

30

40

50

## 【化171】



30

## 【0433】

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 時間攪拌した。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。

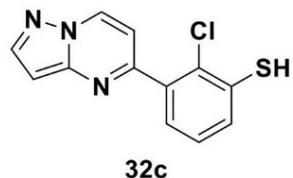
40

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

## 【0434】

50

## 【化172】

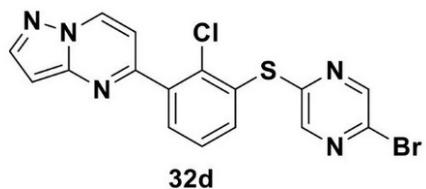


## 【0435】

32b (0.68 g、2.14 mmol) をトルエン (20 mL) に溶解し、無水三塩化アルミニウム (1.14 g、10.32 mmol) を氷水浴下で添加し、窒素保護下で反応物を室温で4時間攪拌した。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32cを得て、これを次の反応で直接使用した。  
10

## 【0436】

## 【化173】



20

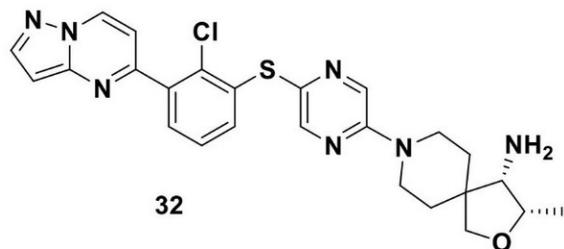
## 【0437】

2,5-ジブロモピラジン (2.04 g、8.56 mmol) をイソプロパノール (10 mL) に溶解し、窒素保護下で温度を80℃に上げ、32c (2.14 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 (1.414 mL、8.56 mmol) の混合物溶液を2時間かけてゆっくりと滴下し、80℃で1時間攪拌続けた。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、32d (0.2 g、収率22%)を得た。  
30

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.73 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J = 12.0, 7.7, 1.6 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

## 【0438】

## 【化174】



40

## 【0439】

32d (200 mg、0.478 mmol)、1j (139 mg、0.573 mmol)、およびリン酸カリウム (406 mg、1.912 mmol) を、N-Nジメチルホルム  
50

アミド (10 mL) に添加し、窒素保護下で80℃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32 (143 mg、収率57%)を得た。

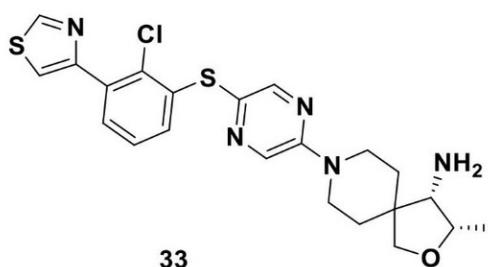
1H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.45 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.16 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.09 (dd, J = 8.0, 1.6 Hz, 1 H), 6.76 (dd, J = 2.3, 0.7 Hz, 1 H), 4.25 - 4.15 (m, 1 H), 4.04 - 3.87 (m, 2 H), 3.83 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 3.70 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 1.96 - 1.84 (m, 1 H), 1.82 - 1.64 (m, 3 H), 1.25 (m, 4 H), 1.13 (d, J = 6.1 Hz, 1 H). LCMS m/z [M + H<sup>+</sup>] : 508.3. 10

## 【0440】

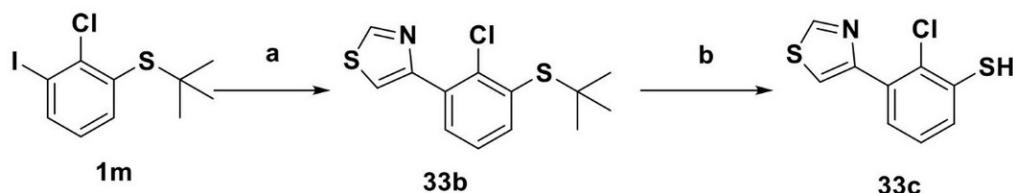
実施例33

【0441】

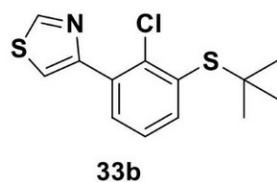
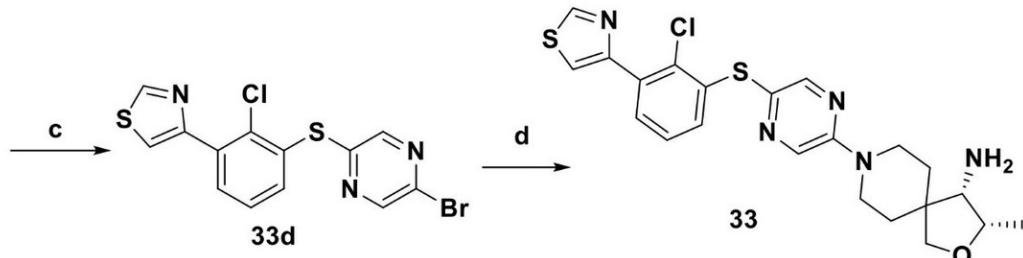
【化175】



20



30



40

## 【0442】

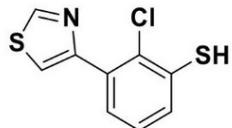
チアゾール (300 mg、3.5 mmol)、1m (1.4 g、4.23 mmol)、2-(ジシクロヘキシリホスフィノ)ビフェニル (123.5 mg、0.35 mmol)、パラジウムアセテート (158 mg、0.70 mmol)、炭酸セシウム (2.27 g、7.0 mmol) を、ジオキサン (10 mL) に添加した。それを窒素で3回置換し、反応時間は24時間である。その後、アミド (10 mL) に添加し、窒素保護下で80℃で4時間攪拌した。室温に冷まし、水を添加し、ジクロロメタンで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮し、カラムに通すことで、標的の生成物32 (143 mg、収率57%)を得た。

50

応物を 110 ℃ で一晩攪拌した。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】



33c

10

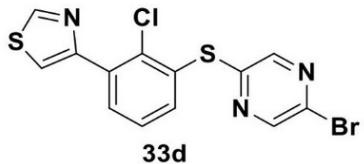
【0444】

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】

【化177】

20



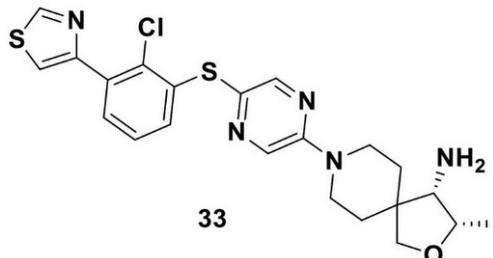
【0446】

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 mm)

50

o l ) 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 ° C 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。

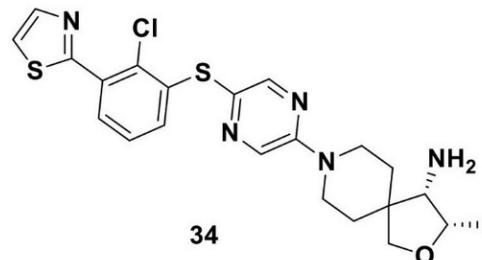
<sup>1</sup> H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 8.92 (s, 1 H), 8.29 - 9.24 (m, 2 H), 8.09 (m, 1 H), 7.35 - 6.34 (m, 1 H), 7.23 - 7.19 (m, 1 H), 7.06 - 7.04 (m, 1 H), 4.28 - 4.24 (m, 1 H), 4.03 - 3.98 (m, 2 H), 3.92 - 3.89 (m, 1 H), 3.77 - 3.74 (m, 1 H), 3.53 - 3.52 (m, 1 H), 3.41 - 3.35 (m, 1 H), 3.12 - 3.11 (m, 1 H), 2.05 - 1.97 (m, 2 H), 1.80 - 1.78 (m, 2 H), 1.30 (s, 3 H). LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup>: 488.4.

〔 0 4 4 9 〕

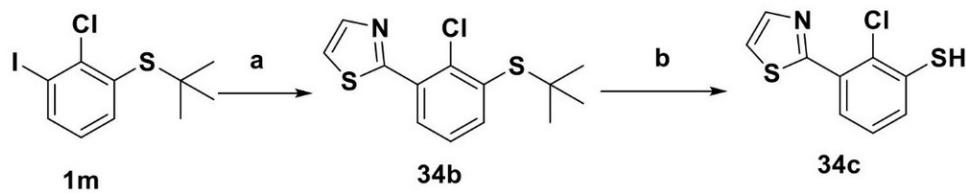
实施例 3 4

【 0 4 5 0 】

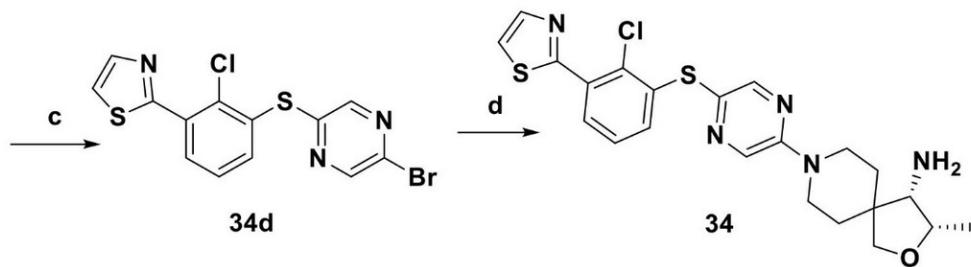
【化 1 7 9】



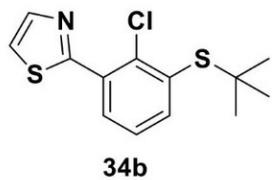
20



30



40



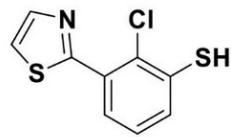
【 0 4 5 1 】

チアゾール (175 mg、1.8 mmol)、34a (500 mg、1.5 mmol)、ヨウ化第一銅 (58 mg、0.3 mmol)、および炭酸セシウム (1 g、3 mmol) を、ジオキサン (5 mL) に添加した。140°で48時間反応させた。反応溶液を室温 50

に冷まし、50 mLの水を添加し、酢酸エチル(30 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(50 mL)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、34b(160 mg、収率37.6%)を得た。

【0452】

【化180】



34c

10

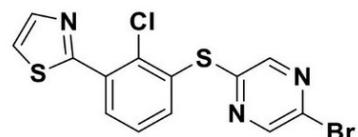
【0453】

34b(160 mg、0.56 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 °Cで5時間反応させた。水(10 mL)を添加した後、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。

【0454】

【化181】

20



34d

【0455】

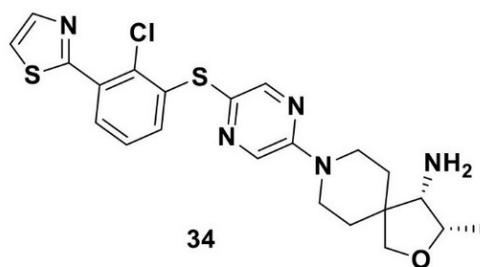
2,5-ジブロモピラジン(337.4 mg、1.4 mmol)をイソプロパノール(10 mL)に添加し、窒素で保護し、温度を80 °Cにあげ、イソプロパノール(2 mL)中のN,N-ジイソプロピルエチルアミン(146 mg、1.12 mmol)および34cをゆっくりと添加し、1時間かけて継続的に滴下し、その後、温度を一晩かけて80 °Cに加熱した。温度を室温に下げ、水(20 mL)を添加し、酢酸エチル(20 mL)で2回抽出し、硫酸ナトリウム(5.0 g)で乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮乾固させ、カラムによって精製することで、34d(30 mg、収率13.9%)を得た。

30

【0456】

【化182】

40



【0457】

N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)を化合物34d(30 mg、0.078 mmol)と反応させ、得られた溶液を減圧下で濃縮乾固させ、これをカラムによって精製することで、34(10 mg、収率33.3%)を得た。

50

1 ) および 1 j ( 2 0 m g 、 0 . 0 8 6 m m o l ) に添加し、その後、リン酸カリウム ( 9 9 m g 、 0 . 4 7 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、 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、カラムによって精製することで、 3 4 ( 1 2 m g 、 収率 3 2 . 5 % ) を得た。

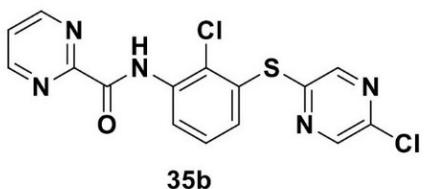
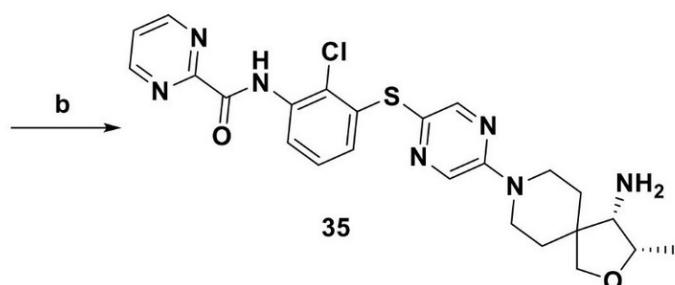
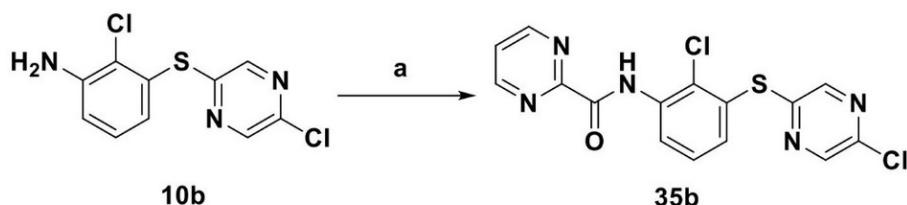
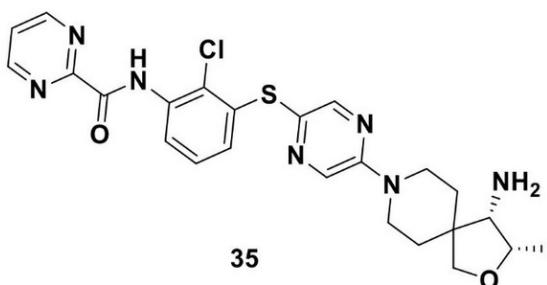
<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , C D C l 3 ) 8 . 1 5 ( s , 1 H ) , 8 . 1 0 ( s , 1 H ) , 7 . 8 9 - 7 . 8 5 ( m , 2 H ) , 7 . 4 1 - 7 . 4 0 ( m , 1 H ) , 7 . 1 4 - 7 . 1 0 ( m , 1 H ) , 6 . 9 7 - 9 . 6 5 ( m , 1 H ) , 4 . 1 2 - 4 . 0 6 ( m , 1 H ) , 3 . 8 8 - 3 . 7 9 ( m , 2 H ) , 3 . 7 3 - 3 . 7 1 ( m , 1 H ) , 3 . 6 1 - 3 . 5 9 ( m , 1 H ) , 3 . 4 0 - 3 . 2 5 ( m , 2 H ) , 2 . 9 2 - 2 . 9 0 ( m , 1 H ) , 1 . 8 2 - 1 . 6 2 ( m , 4 H ) , 1 . 1 5 ( s , 3 H ) . L C M S m / z [ M + H ] <sup>+</sup> : 4 7 4 . 2 . 10

【 0 4 5 8 】

実施例 3 5

【 0 4 5 9 】

【 化 1 8 3 】



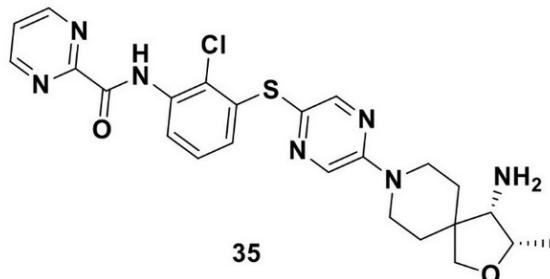
【 0 4 6 0 】

ジクロロエタン ( 5 m L ) を 1 0 b ( 5 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l ) 、 ピリミジン - 2 - カルボン酸 ( 2 7 m g 、 0 . 2 2 m m o l ) 、 および N , N - カルボニルジイミダゾール ( 4 4 m g 、 0 . 2 7 m m o l ) を添加した。 1 3 0 で 4 8 時間反応させた。室温に冷

まし、水(20mL)を添加し、酢酸エチル(20mL)で2回抽出し、飽和ブライン(20mL)で1回洗浄し、硫酸ナトリウム(5.0g)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(90mg)を得た。

## 【0461】

## 【化184】



10

## 【0462】

化合物35b(110mg、0.29mmol)および1j(79mg、0.32mmol)に、N,N-ジメチルホルムアミド(5mL)を添加し、その後、リン酸カリウム(370mg、1.78mmol)を添加し、110に加熱し、2時間反応させた。室温に冷まし、20mLの水を添加し、酢酸エチル(20mL)で2回抽出し、飽和ブライン(20mL)で1回洗浄し、硫酸ナトリウム(5.0g)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(30mg、収率：20.1%)を得た。

20

30

30

<sup>1</sup>H NMR (400MHz, CD<sub>3</sub>OD) 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]<sup>+</sup>: 512.2.

## 【0463】

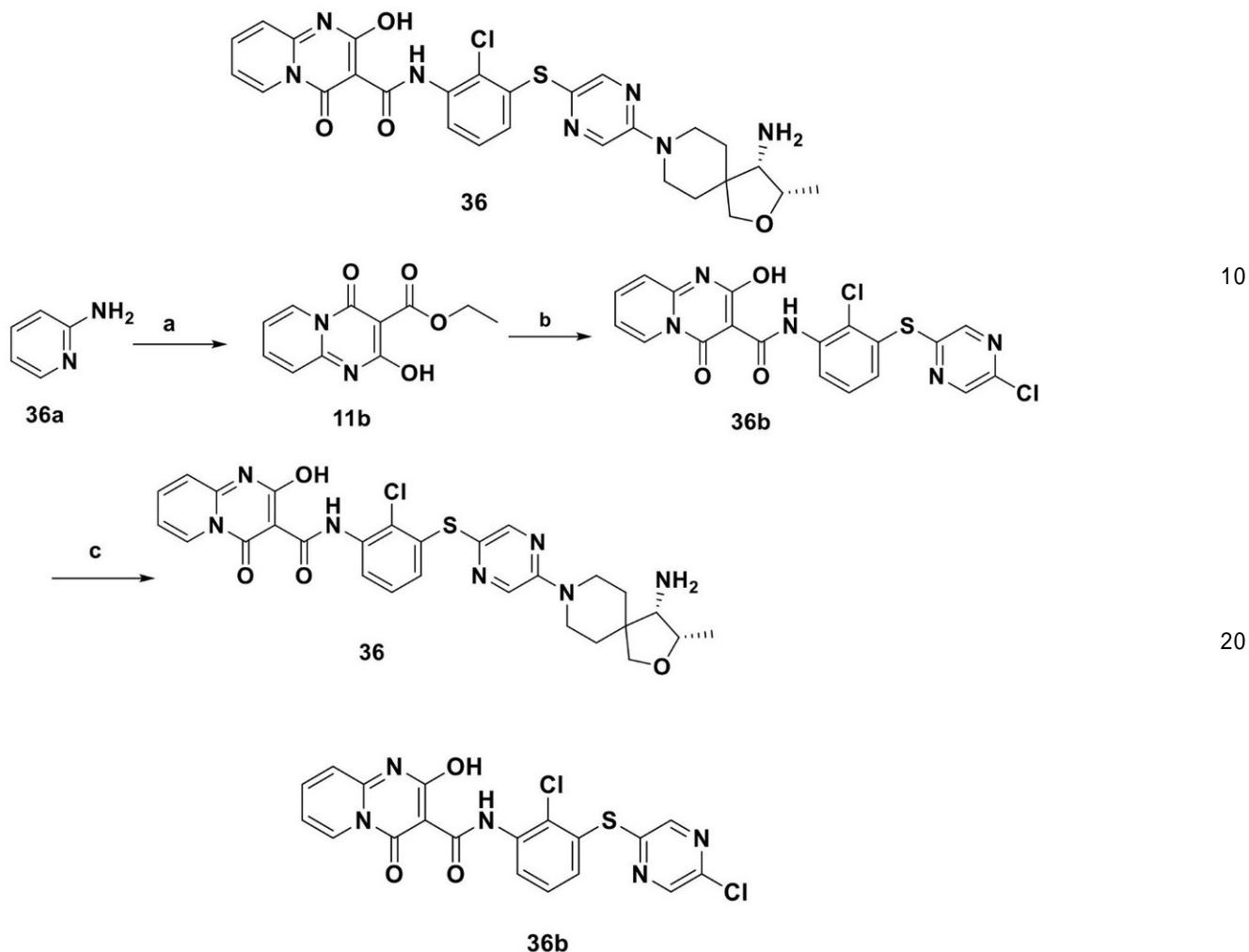
実施例36

## 【0464】

40

50

## 【化185】

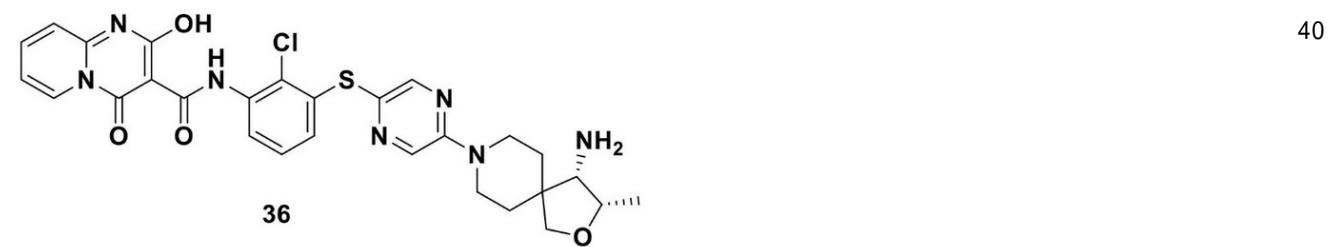


## 【0465】

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 °C で一晩放置した。冷ました後、酢酸エチル (15 mL) を添加し、固体物を沈殿させ、36b (110 mg、収率 49%) を濾過により得た。

## 【0466】

## 【化186】



## 【0467】

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 mmol) を添加した。

.78 mmol)を添加し、80℃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(75mL)を添加し、30分間攪拌し、濾過することで固体を得た。カラム精製後、36(60mg、収率：76%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) 13.96 (s, 1H), 8.61 - 9.59 (m, 1H), 8.48 - 8.42 (m, 2H), 8.22 - 8.21 (m, 1H), 7.55 - 7.51 (m, 1H), 6.94 - 6.92 (m, 1H), 6.74 - 6.71 (m, 1H), 6.47 - 6.44 (m, 1H), 4.09 - 4.05 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.68 - 3.66 (m, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 3H), 2.91 - 2.90 (m, 1H), 2.02 - 1.97 (m, 1H), 1.78 - 1.45 (m, 4H), 1.23 (s, 3H). LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup>: 594.3.

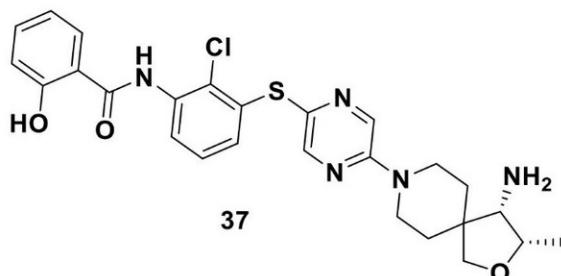
## 【0468】

実施例37

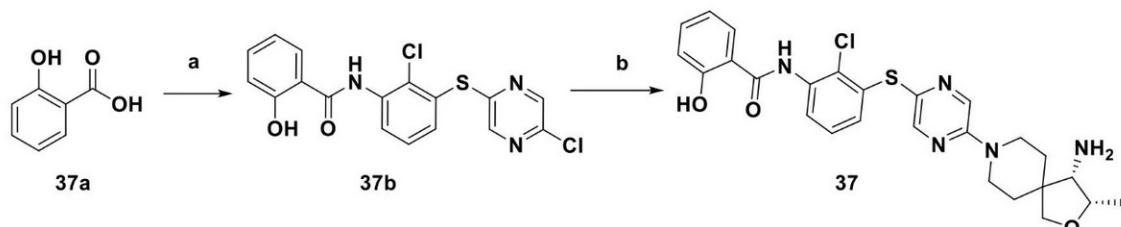
## 【0469】

## 【化187】

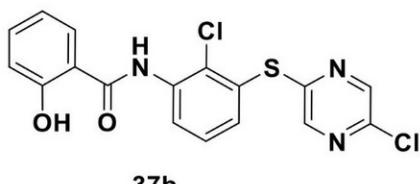
10



20



30



## 【0470】

37a(69.0mg、0.5mmol)を乾燥テトラヒドロフラン(2.0mL)に添加し、塩化オキサリル(0.127mL、1.75mmol)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(1.0mL)に溶解し、テトラヒドロフラン溶液(3.0mL)中の10b(136.0mg、0.5mmol)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(0~30%)でシリカゲルカラム上で濃縮することで、37b(175.0mg、収率89%)を得た。

40

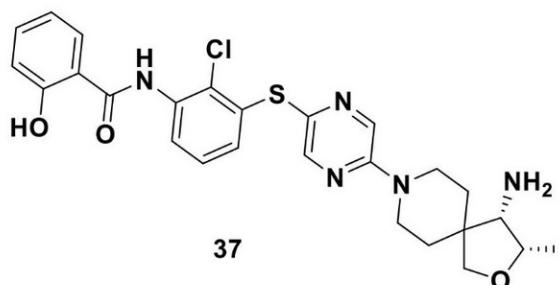
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) 11.74 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 8.3, 1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.58 - 7.51 (m, 2H), 7.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.05

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。

<sup>1</sup> H N M R ( 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 ] <sup>+</sup> : m / z = 5 2 6 . 3 .

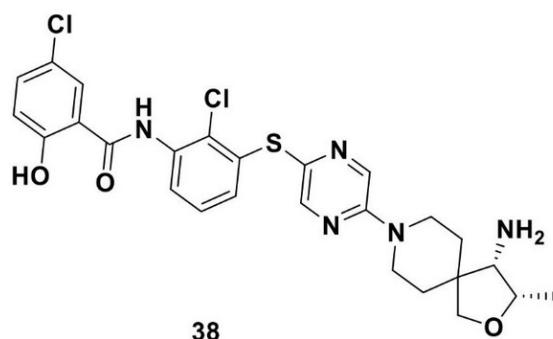
【 0 4 7 3 】

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。

<sup>1</sup> H N M R ( 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 H z , 1 H ) .

50

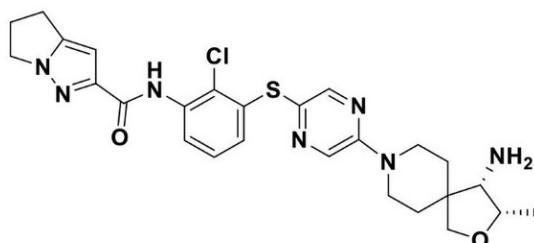
. 5 H z , 3 H ) . L C M S [ M + H ] <sup>+</sup> : m / z = 560 . 2 .

【 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。

<sup>1</sup>H N M R ( 4 0 0 M H z , D M S O - d <sub>6</sub> ) : 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 ] <sup>+</sup> : 540 . 3

20

【 0 4 7 9 】

実施例 4 0

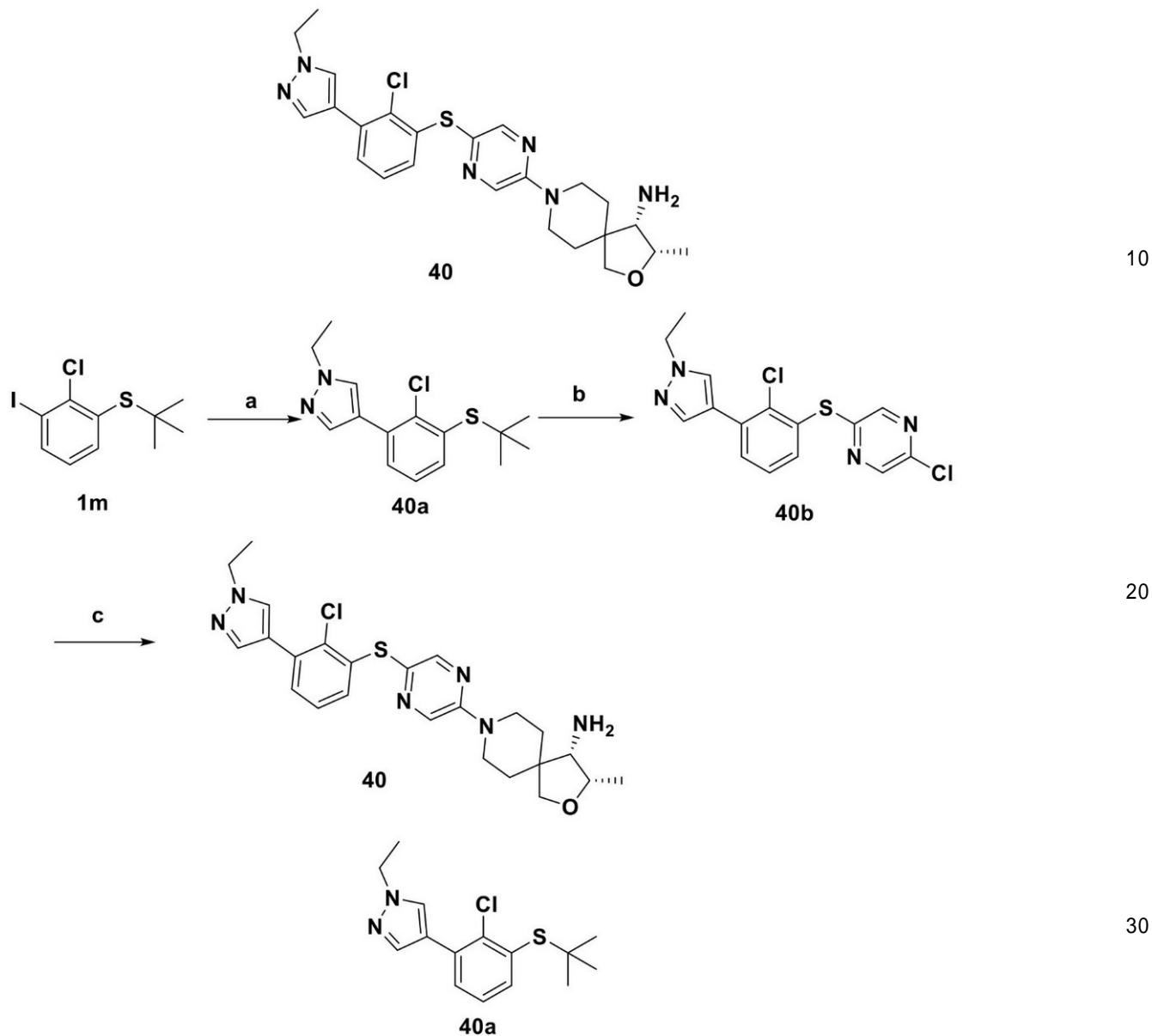
【 0 4 8 0 】

30

40

50

## 【化191】



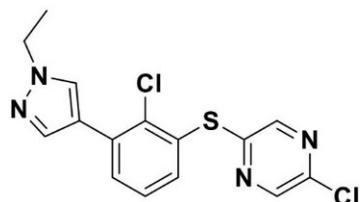
## 【0481】

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 °C 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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ = 7.85 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.61 - 7.59 (m, 1 H), 7.49 - 7.47 (m, 1 H), 7.28 - 7.24 (m, 1 H), 7.06 - 7.04 (m, 1 H), 4.30 - 4.24 (m, 2 H), 1.60 - 1.56 (m, 3 H), 1.40 (s, 9 H).

## 【0482】

## 【化192】



10

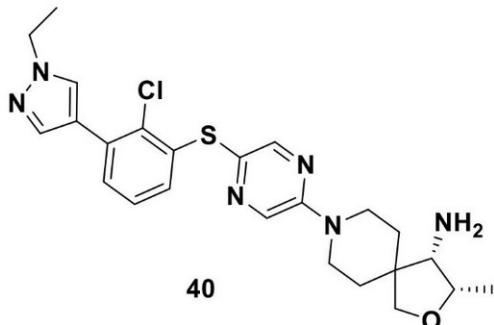
## 【0483】

40a (65 mg、0.22 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、120 ℃で5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 mL) に溶解し、2-クロロ-5-ブロモピラジン (43 mg、0.22 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 (13 mg、0.02 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (10 mg、0.01 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (9 mg、0.7 mmol) を添加し、窒素保護下で100 ℃で16時間反応させた。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、カラムによって精製することで、40b (55 mg、収率：30%)を得た。

20

## 【0484】

## 【化193】



30

## 【0485】

40b (55 mg、0.15 mmol) および 1j (25.5 mg、0.15 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、リン酸カリウム (166.5 mg、0.78 mmol) を添加し、110 ℃に加熱し、2時間反応させた。室温に冷まし、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、カラムによって精製することで、40 (20 mg、収率26%)を得た。

40

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 8.13 (s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.70 (s, 1 H), 7.66 (s, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.03 - 6.99 (m, 1 H), 6.77 - 6.75 (m, 1 H), 4.16 - 4.08 (m, 4 H), 3.83 - 3.80 (m, 2 H), 3.74 - 3.72 (m, 1 H), 3.61 - 3.59 (m, 1 H), 3.38 - 3.26 (m, 1 H), 4.16 - 4.08 (m, 4 H), 2.92 - 2.91 (m, 1 H), 1.80 - 1.77 (m, 1 H), 1.68 - 1.61 (m, 1 H), 1.46 - 1.42 (m, 3 H), 1.14 (s, 9 H)

50

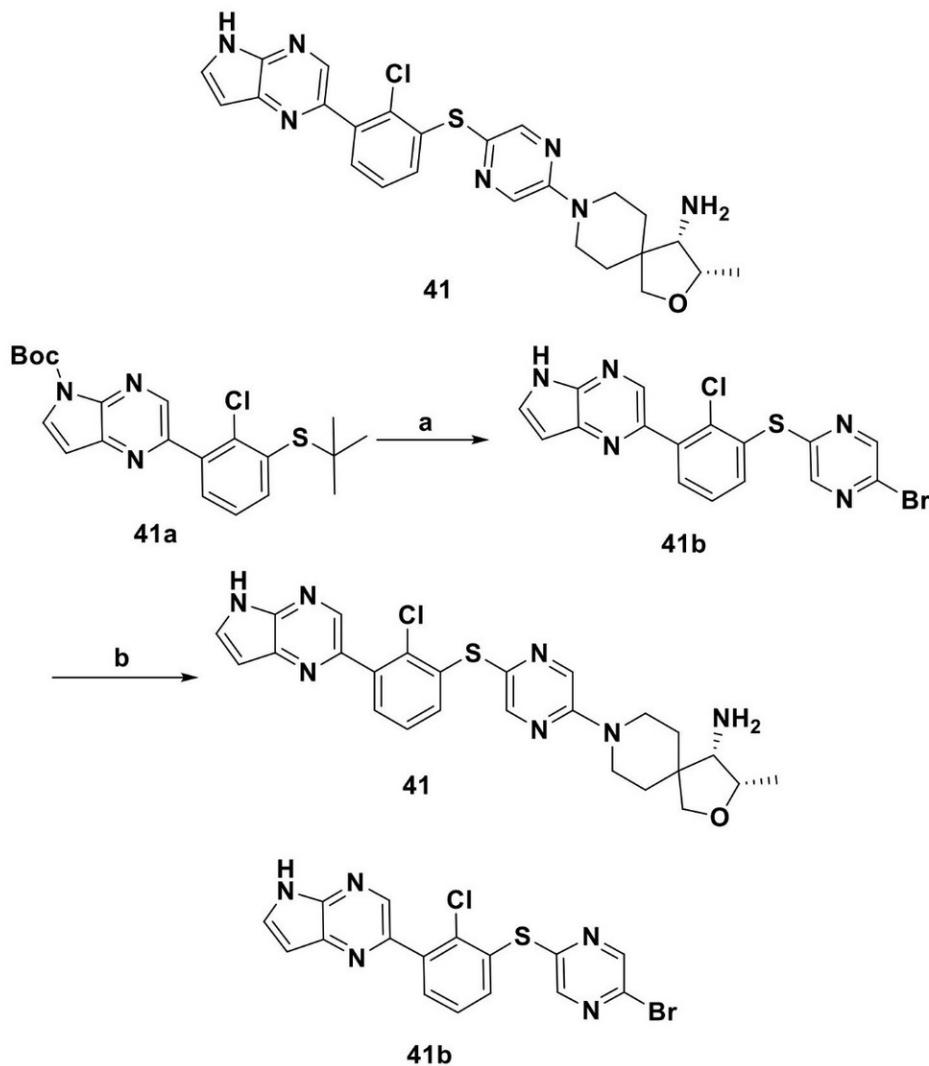
) . L C M S m / z [ M + H ] + : 485.3 .

【 0486 】

実施例 4 1

【 0487 】

【 化 194 】



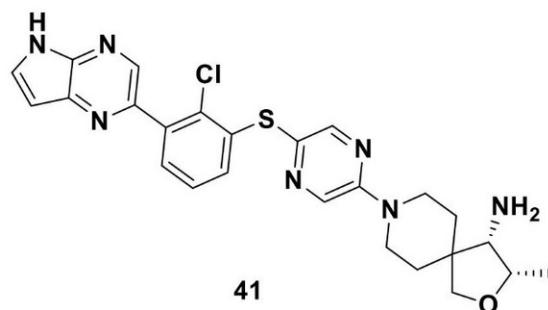
【 0488 】

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攪拌した。減圧下で濃縮することで黄色固体を得て、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時間攪拌した。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<sub>6</sub>): 1.2.27 (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).

【 0489 】

## 【化 1 9 5】



10

## 【0 4 9 0】

$N,N$ -ジメチルホルムアミド(5 mL)を、41b(0.075 g、0.179 mmol)、1j(0.048 g、0.197 mmol)、およびリン酸カリウム(0.152 g、0.716 mmol)に添加し、70~75 $^{\circ}$ C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=100%~10:1)を介して濃縮することで、41(50 mg、収率:55%)を得た。

$^1H$  NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 1.2.26(s, 1 H), 8.50(s, 1 H), 8.47(s, 1 H), 8.33(s, 1 H), 7.99(d, J=8.1 Hz, 1 H), 7.43(dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1 H), 7.38(t, J=7.7 Hz, 1 H), 6.97(dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1 H), 6.72(d, J=3.5 Hz, 1 H), 4.16-4.05(m, 1 H), 4.01-3.85(m, 2 H), 3.71(d, J=8.5 Hz, 2 H), 3.52(d, J=8.5 Hz, 1 H), 2.95(d, J=5.1 Hz, 1 H), 1.87-1.74(m, 1 H), 1.74-1.63(m, 1 H), 1.63-1.44(m, 2 H), 1.11(d, J=6.4 Hz, 3 H), 1.05(d, J=10.0 Hz, 2 H). LCMS: [M+H]<sup>+</sup>=508.3.

20

## 【0 4 9 1】

実施例 4 2

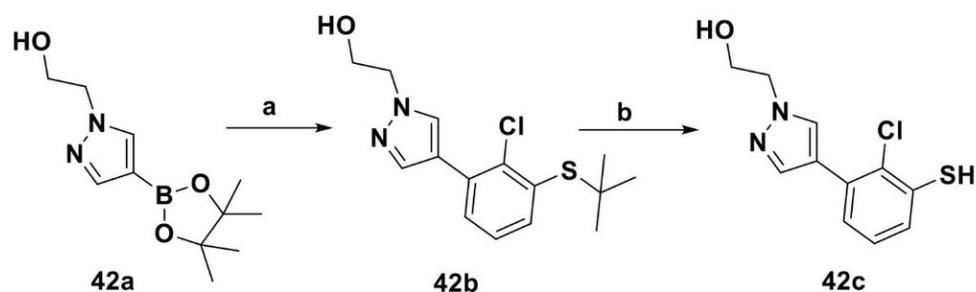
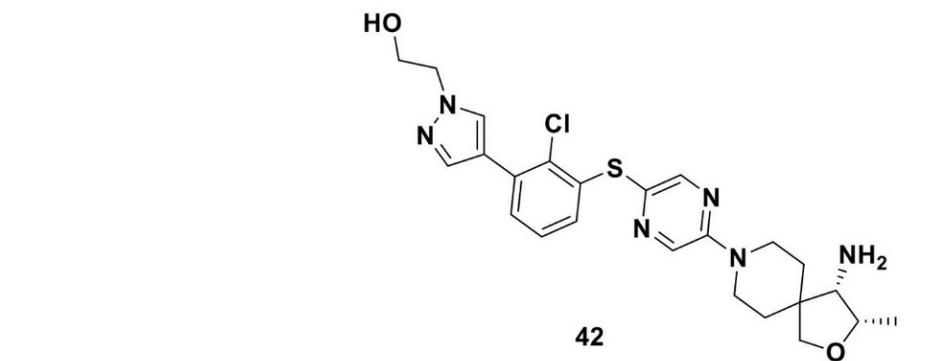
30

## 【0 4 9 2】

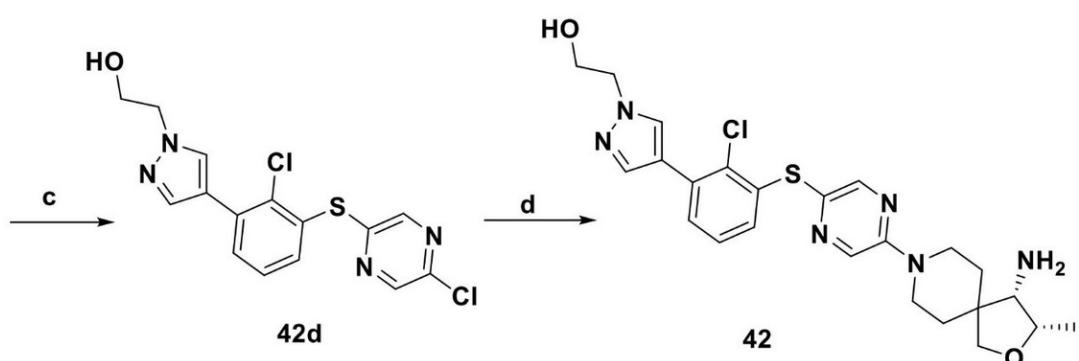
40

50

## 【化196】



10



20

30

## 【0493】

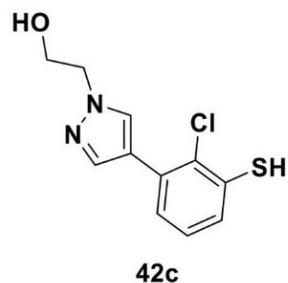
1m (326 mg, 1.0 mmol)、42a (238.1 mg, 1.0 mmol)、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (115 mg, 0.1 mmol)、および炭酸カリウム (400 mg, 3.0 mmol)を、ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) に溶解し、窒素で3回置換し、110 °C で16時間攪拌した。濃縮し、カラム (石油エーテル : 酢酸エチル = 100% ~ 10 : 1) を通すことで、42b (270 mg、収率 : 87.1%)を得た。

## 【0494】

40

50

## 【化197】



10

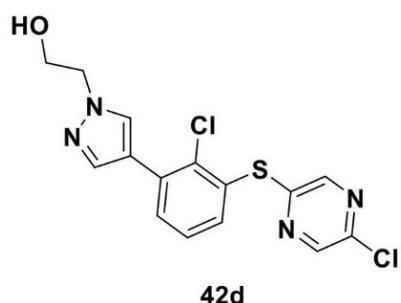
## 【0495】

濃塩酸（5 mL、12 M）を42b（260 mg）に添加し、窒素で3回置換し、80度2時間攪拌した。室温に冷まし、反応物を0~10度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。

L C M S m/z [M + H]<sup>+</sup> : 255.2.

## 【0496】

## 【化198】



20

## 【0497】

30

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度で16時間攪拌した。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。

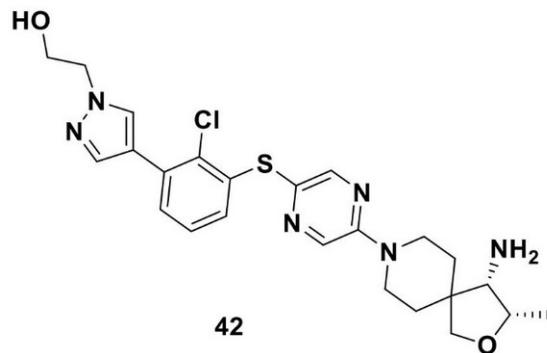
M S m/z [M + H]<sup>+</sup> : 367.1.

## 【0498】

40

50

## 【化199】



10

## 【0499】

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 時間攪拌した。室温に冷まし、反応溶液を 10% のブラン (50 mL) に注ぎ、5 分間攪拌し、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。

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

## 【0500】

実施例 43

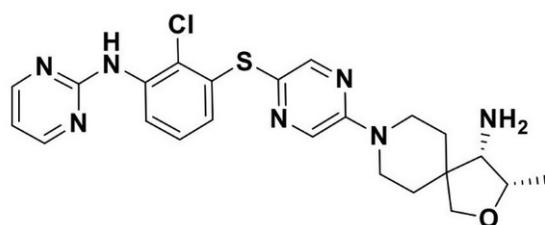
30

## 【0501】

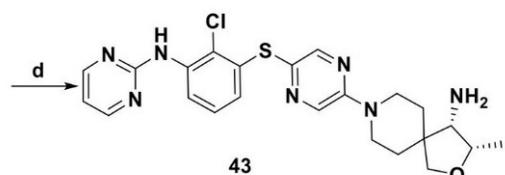
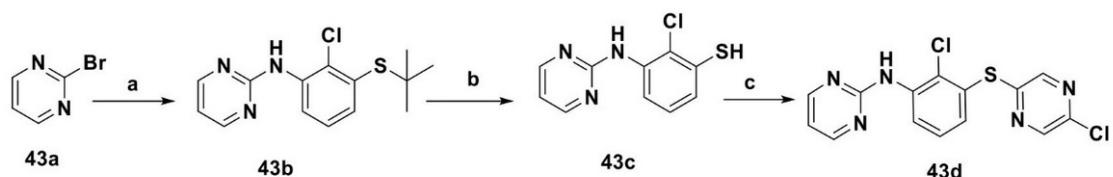
40

50

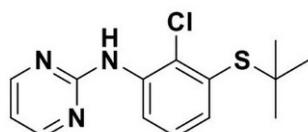
## 【化200】



10



20

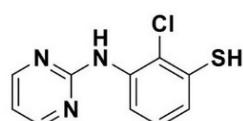


## 【0502】

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 °Cで16時間攪拌した。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。

## 【0503】

## 【化201】



40

## 【0504】

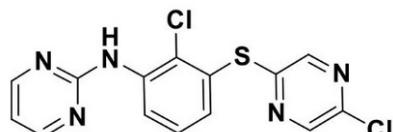
濃塩酸 (5 mL, 12 M)を43b (500 mg)に添加した。それを窒素で3回置換し、80 °Cで2時間攪拌した。室温に冷まし、反応物を0~10 °Cで飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、酢酸エチル (100 mL × 3)で抽出し、乾燥させ、濾過し、濃縮することで43cを得て、これを次の工程で直接使用した。

50

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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】

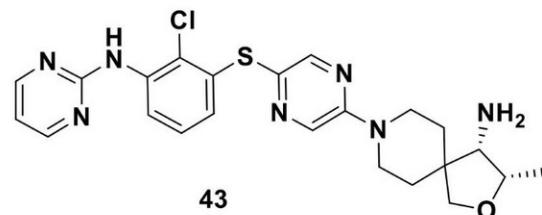
ジオキサン (4.5 mL) を、43c (237 mg, 1.0 mmol)、2-クロロ-5-ブロモピラジン (190 mg, 1.0 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (46 mg, 0.05 mmol)、4,5-ビス-ジフェニルホスフィノ-9,9-ジメチルキサンテン (57 mg, 0.1 mmol)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン (390 mg, 3.0 mmol) に添加した。それを窒素で3回置換し、110 °C で16時間攪拌した。カラム(石油エーテル：酢酸エチル=100%~10:1)に通すことで、43d (250 mg、収率：71.4%)を得た。

20

LCMS m/z [M+H]<sup>+</sup> : 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 °C で16時間攪拌した。反応溶液を10%のブライン (50 mL) に注ぎ、5分間攪拌し、酢酸エチル (50 mL × 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 の固体を得て、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。

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 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]<sup>+</sup> : 484.3.

40

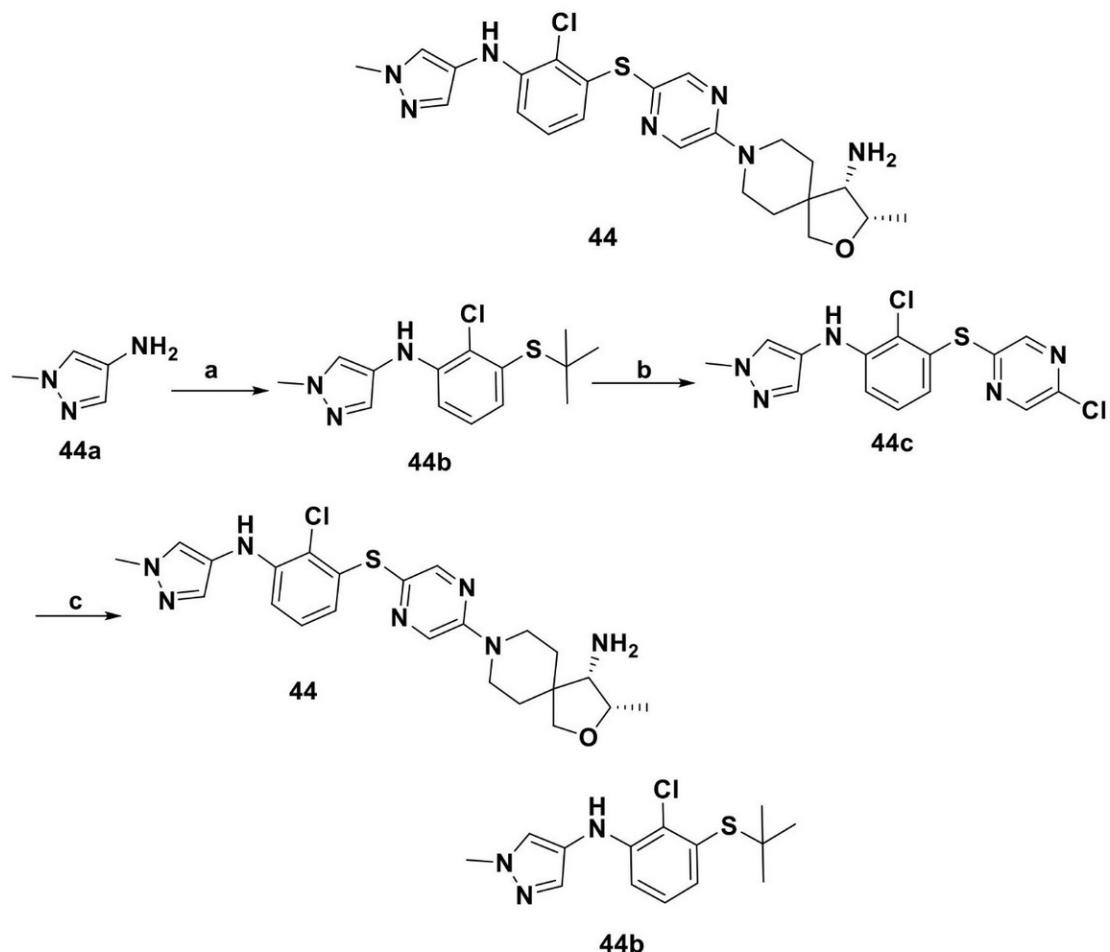
## 【0509】

## 実施例44

## 【0510】

50

## 【化204】



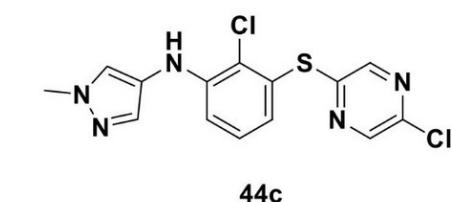
## 【0511】

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 °C 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。

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : 7.49 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.09 - 7.05 (m, 2 H), 6.35 - 6.33 (m, 1 H), 3.94 (m, 3 H), 1.39 (m, 9 H).

## 【0512】

## 【化205】



## 【0513】

30

20

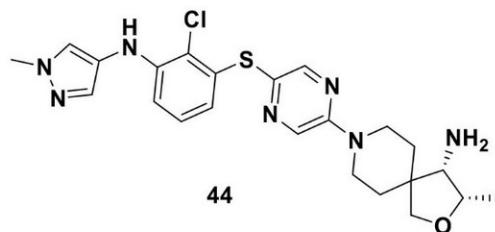
40

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 °C 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 °C 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】



10

20

30

## 【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 °C 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

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.06 - 8.05 (s, 2 H), 7.32 (s, 1 H), 7.24 (s, 1 H), 6.84 - 6.80 (s, 1 H), 6.54 - 6.54 (s, 1 H), 6.34 - 6.32 (m, 1 H), 4.12 - 4.06 (m, 1 H), 3.79 (m, 3 H), 3.72 - 3.70 (m, 1 H), 3.60 - 3.58 (m, 1 H), 3.38 - 3.19 (m, 3 H), 2.91 - 2.90 (m, 1 H), 1.81 - 1.66 (m, 4 H), 1.15 (m, 3 H). LCMS m/z [M + H]<sup>+</sup> : 486.3.

## 【0516】

## 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的に活性化される。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、 $25 \mu\text{l}$  の最終量の以下の緩衝液条件： 6 0 m M の H E P E S 、 pH 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  $\mu\text{M}$  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：

#### 【 0 5 2 1 】

その実験では、 0 . 5 n M の S H P 2 を、 0 . 5  $\mu\text{M}$  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 : H 2 N - 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  $\mu\text{L}$  の 1 6 0  $\mu\text{M}$  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。

#### 【 0 5 2 2 】

20

30

40

50

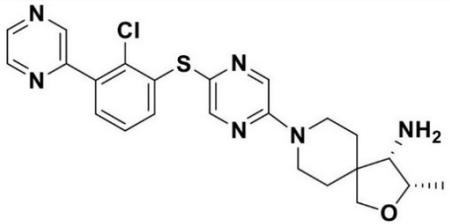
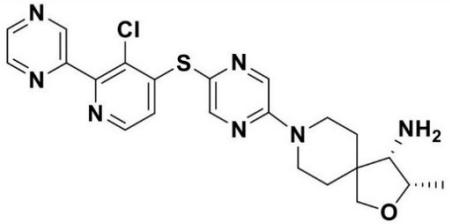
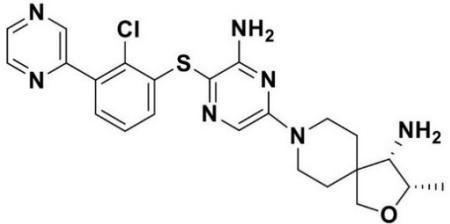
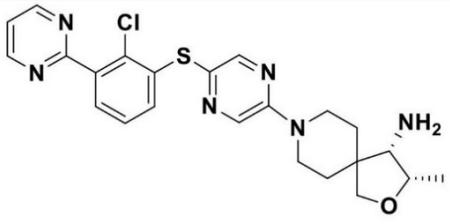
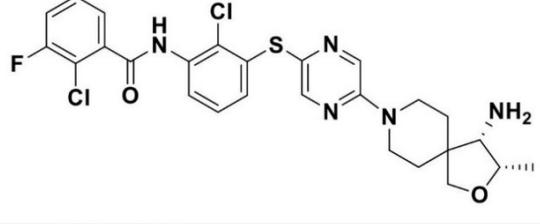
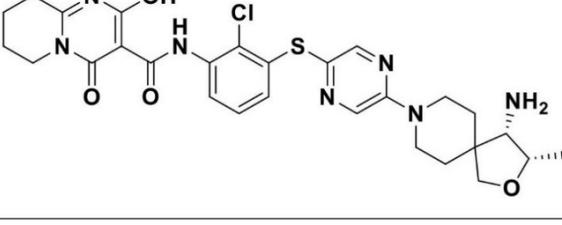
【表2-1】

表1 SHP2を阻害する化合物の IC<sub>50</sub> 値

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

【0 5 2 3】

【表 2 - 2】

6		1.31	
7		41.61	10
8		5.12	20
9		6.61	
10		5.10	30
11		0.31	40

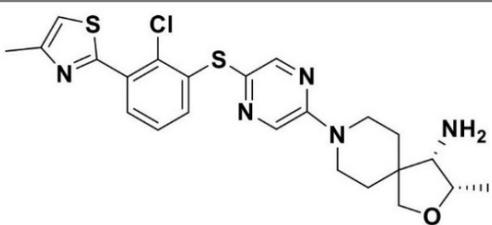
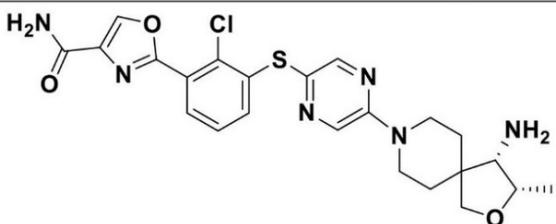
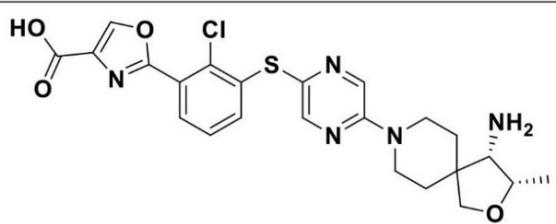
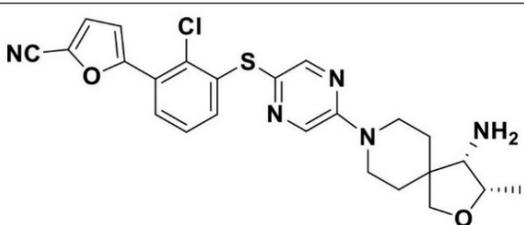
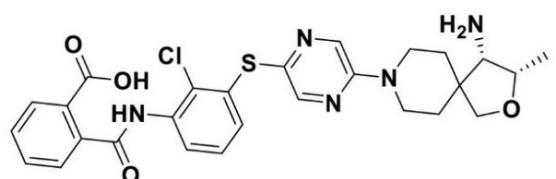
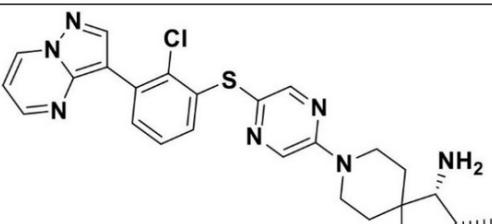
【0 5 2 4】

【表 2 - 3】

12		3.59	10
13		5.88	
14		9.24	20
15		4.06	
16		4.90	30
17		4.35	40

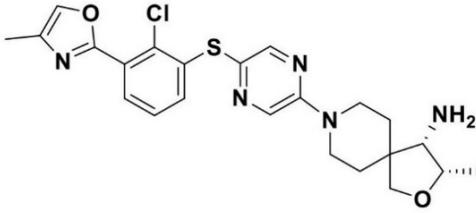
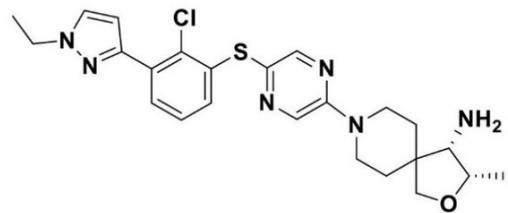
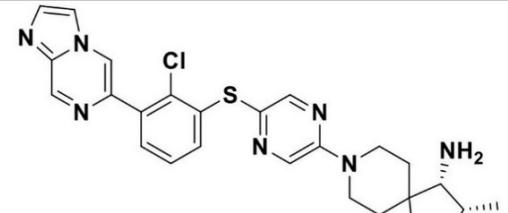
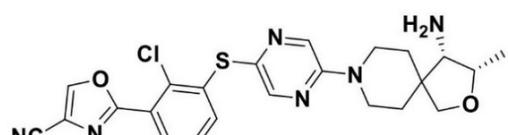
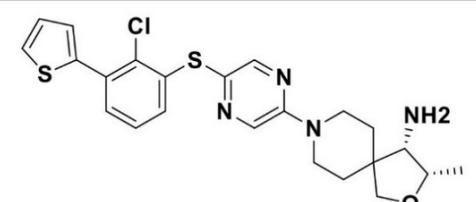
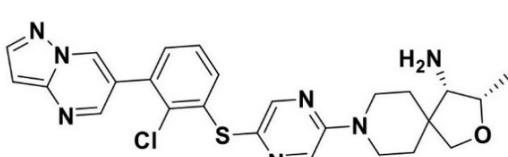
【0 5 2 5】

【表 2 - 4】

18		7.93	
19		1.95	10
20		1.27	20
21		6.01	
22		1.72	30
23		3.28	40

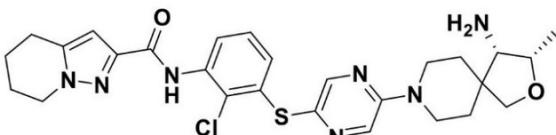
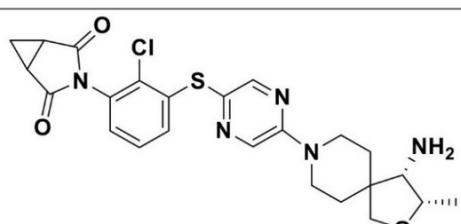
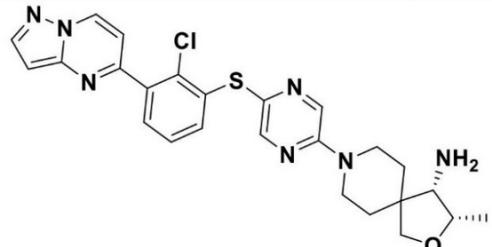
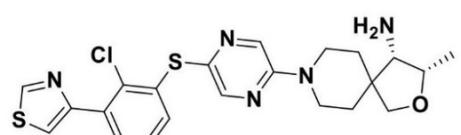
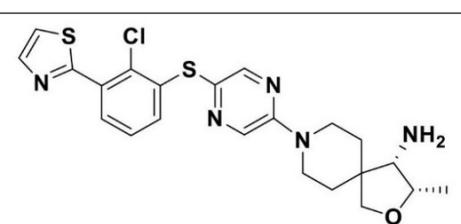
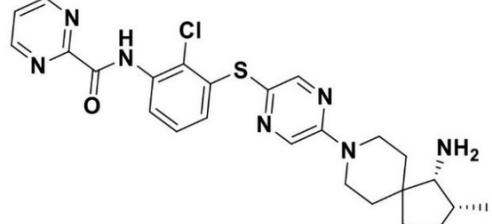
【0 5 2 6】

【表 2 - 5】

24		2.41	10
25		1.74	
26		6.33	20
27		3.51	
28		9.40	30
29		6.62	40

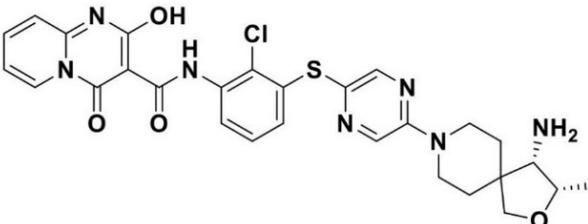
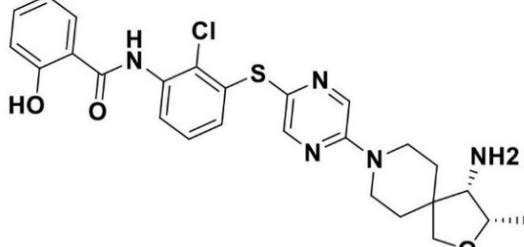
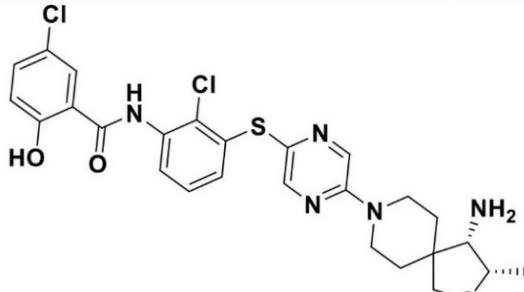
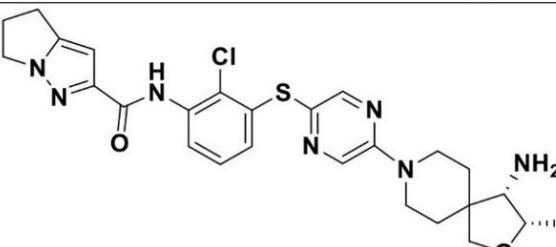
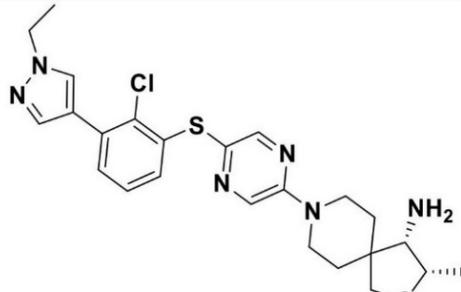
【0 5 2 7】

【表 2 - 6】

30		6.45	
31		7.91	10
32		2.82	20
33		2.62	
34		5.34	30
35		2.91	40

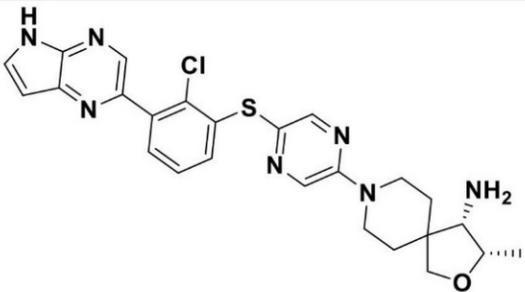
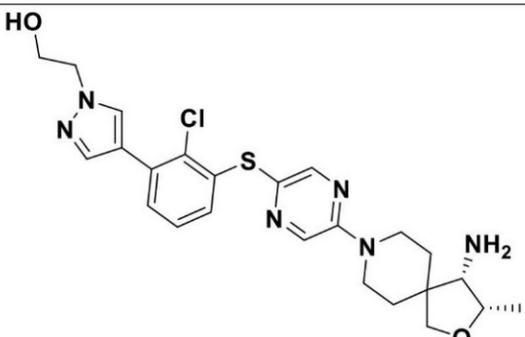
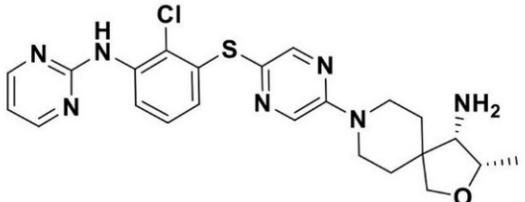
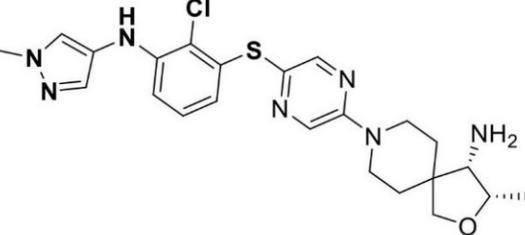
【0 5 2 8】

【表 2 - 7】

36		6.42	10
37		9.01	
38		9.41	20
39		8.3	30
40		4.4	40

【0 5 2 9】

【表2-8】

41		6.2	10
42		3.4	
43		7.5	20
44		7.3	30

## 【0530】

表1の実験データをWO2016/203406A1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、WO2016/203406A1の化合物（例えば、表9の化合物96）と比較して大幅に優れたSHP2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してきた。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理解されたい。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2020/077391
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b>		
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>B. FIELDS SEARCHED</b>		
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		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
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 <b>29 May 2020</b>	Date of mailing of the international search report <b>08 June 2020</b>	
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.	

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

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

10

20

30

40

**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). 10
  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). 20
- 
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). 30
- 
4.  Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 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)
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	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
<hr/>					
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

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)
		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. <b>PCT/CN2020/077391</b>			
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																					
<b>A. 主题的分类</b> 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>B. 检索领域</b> 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, 瘤, 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																						
<b>C. 相关文件</b> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="text-align: left; padding: 5px;">类 型*</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th style="text-align: left; padding: 5px;">相关的权利要求</th> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">WO 2018013597 A1 (REVO-N REVOLUTION MEDICINES INC等) 2018年 1月 15日 (2018 - 01 - 15) 权利要求1、47、48、53和58</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">CN 105916845 A (诺华股份有限公司) 2016年 8月 31日 (2016 - 08 - 31) 实施例1</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Y</td> <td style="padding: 5px;">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</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">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</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO 2018172984 A1 (JACOBIO PHARMACEUTICALS CO LTD等) 2018年 9月 27日 (2018 - 09 - 27) 全文</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">A</td> <td style="padding: 5px;">WO 2017216706 A1 (NOVARTIS AG) 2017年 12月 21日 (2017 - 12 - 21) 全文</td> <td style="padding: 5px;">1-18, 21, 23</td> </tr> </table>		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 (REVO-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
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 (REVO-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																						
<b>国际检索实际完成的日期</b> 2020年 5月 29日																						
<b>国际检索报告邮寄日期</b> 2020年 6月 8日																						
<b>ISA/CN的名称和邮寄地址</b> 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 传真号 (86-10)62019451																						
<b>受权官员</b> 张春艳 电话号码 62086303																						

**国际检索报告****国际申请号**

PCT/CN2020/077391

**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
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

	国际检索报告	国际申请号 PCT/CN2020/077391
<p>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)</p> <p>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:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. <input checked="" type="checkbox"/> 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。</li><li>2. <input type="checkbox"/> 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:</li><li>3. <input type="checkbox"/> 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。</li></ol>		

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	10
				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	20
				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	30
				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	40

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2015年1月)

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 I657083 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 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	
		D0 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

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)	
	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	10
	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	20
	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	I657083	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	30
	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	
<hr/>				<hr/>	
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
<hr/>				<hr/>	
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)

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	I664175	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	D0	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 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 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 0 5 , 5 0 7

(72)発明者 リュー , ジンチャン

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 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