

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2020-527588

(P2020-527588A)

(43) 公表日 令和2年9月10日 (2020.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 241/20 (2006.01)	C O 7 D 241/20 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 403/04 (2006.01)	C O 7 D 403/04	4 C O 6 5
C O 7 D 405/04 (2006.01)	C O 7 D 405/04	4 C O 7 2
C O 7 D 401/04 (2006.01)	C O 7 D 401/04	4 C O 8 6
C O 7 D 241/40 (2006.01)	C O 7 D 241/40	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 383 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2020-502984 (P2020-502984)	(71) 出願人	520018440 ニューベイション・バイオ・インコーポレ イテッド NUVATION BIO INC. アメリカ合衆国10036ニューヨーク州 ニューヨーク、ブロードウェイ1500番 、スウィート1401
(86) (22) 出願日	平成30年7月18日 (2018.7.18)	(74) 代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(85) 翻訳文提出日	令和2年3月13日 (2020.3.13)	(74) 代理人	100156144 弁理士 落合 康
(86) 国際出願番号	PCT/US2018/042777	(72) 発明者	ソン・ミン・ファム アメリカ合衆国94127カリフォルニア 州サンフランシスコ、ロックウッド・コー ト75番
(87) 国際公開番号	W02019/018584		
(87) 国際公開日	平成31年1月24日 (2019.1.24)		
(31) 優先権主張番号	62/534, 176		
(32) 優先日	平成29年7月18日 (2017.7.18)		
(33) 優先権主張国・地域又は機関	米国 (US)		
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アデノシンアンタゴニストとしてのヘテロ環式化合物

(57) 【要約】

アデノシン受容体のモジュレーターとしてのアミノピ
ラジン化合物が提供される。化合物は、Gタンパク質共
役受容体シグナル伝達経路により介在される疾患の処置
のための治療剤としての使用が発見され得て、かつ特定
の腫瘍学における使用が発見され得る。

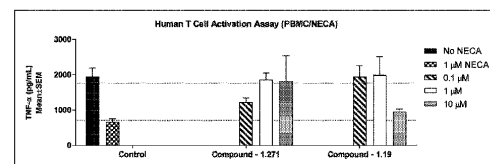


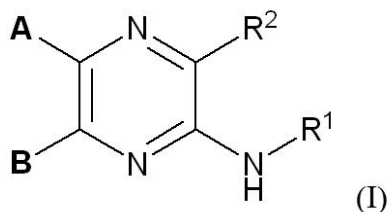
Figure 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



10

〔式中、

A は場合により R³ でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニル、場合により R⁴ でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジル、R⁴ で置換されているナフチル、場合により R⁴ で置換されていてよい 9 もしくは 10 員二環式ヘテロシクリルまたは場合により R⁴ で置換されていてよい 9 もしくは 10 員二環式ヘテロアリールであり ;

B は場合により R³ で置換されていてよいフェニル、場合により R⁴ で置換されていてよい C₃ - C₆ シクロアルキル、場合により R⁴ で置換されていてよい 3 ~ 6 員ヘテロシクリルまたは場合により R⁴ で置換されていてよい 5 ~ 10 員ヘテロアリールであり ;

20

R¹ は水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₃ - C₆ シクロアルキル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₆ アリール)、- C(O)R^{1a}、- C(O)OR^{1a}、- C(O)NR^{1b}R^{1c}、- NR^{1b}R^{1c}、- S(O)₂R^{1a}、- (C₁ - C₃ アルキレン)C(O)NR^{1b}R^{1c}、- (C₁ - C₃ アルキレン)C(O)R^{1a} または - (C₁ - C₃ アルキレン)NR^{1b}R^{1c} であり、ここで、R¹ の C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₃ - C₆ シクロアルキル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール) および - (C₁ - C₃ アルキレン)(C₆ アリール) は独立して、場合により R⁴ で置換されていてよく ;

30

各 R^{1a} は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、C₆ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₃ - C₆ シクロアルキル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₆ アリール) または - (C₁ - C₃ アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール) であり、ここでこれらの各々は、場合により、メチル、エチル、ハロゲン、オキソ、- CF₃、- OH、- OCH₃、- CN、- C(O)OCH₃、- C(O)OC₂H₅、- NH₂ または - NHCH₃ で置換されていてよく ;

40

各 R^{1b} および R^{1c} は、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキル、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、C₆ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₃ - C₆ シクロアルキル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、- (C₁ - C₃ アルキレン)(C₆ アリール) または - (C₁ - C₃ アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール) であり、ここでこれらの各々は、場合により、メチル、エチル、ハロゲン、オキソ、- CF₃、- OH、- OCH₃、- CN、- C(O)OCH₃、- C(O)OC₂H₅、- NH₂ または - NHCH₃ で置換されていてよく ;

または R^{1b} および R^{1c} は、それらが結合する窒素原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し ;

R² は水素、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、C₆

50

- C_{1-4} アリール、 $C_5 - C_{1-4}$ ヘテロアリール、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、-CN、ハロゲン、-OR^{2a}、-SR^{2a}、-NR^{2b}R^{2c}、-C(O)R^{2a}、-NR^{2b}C(O)R^{2c}、-NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}、-C(O)OR^{2a}、-C(O)ONR^{2b}R^{2c}または-C(O)NR^{2b}R^{2c}であり、ここでR²のC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₆-C₁₋₄アリール、C₃-C₆シクロアルキルおよび3 ~ 6 員ヘテロシクリルは、独立して、場合によりR⁴で置換されていてよく；

各R^{2a}は独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、C₆-アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)N(C₂H₅)₂、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール)または-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)であり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、ハロゲン、オキソ、-CF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-C(O)OCH₃、-C(O)OC₂H₅、-NH₂または-NHCH₃で置換されていてよく；

各R^{2b}およびR^{2c}は独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、C₆-アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)N(C₂H₅)₂、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3 ~ 6 員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)または-(C₁-C₃アルキレン)(5 ~ 6 員ヘテロアリール)であり、これらの各々は、場合により、メチル、エチル、ハロゲン、オキソ、-CF₃、-OH、-OCH₃、-CN、-C(O)OCH₃、-C(O)OC₂H₅、-NH₂または-NHCH₃で置換されていてよく；

またはR^{2b}およびR^{2c}は、それらが結合する窒素原子と一体となって3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各R³は独立して、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C=NH(OR⁵)、-C(O)R⁵、-OC(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)OR⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)NR⁵S(O)R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁶R⁷、-S(O)₂NR⁶R⁷、-P(O)(OR⁶)(OR⁷)、C₃-C₆シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₆-C₁₋₄アリール、-(C₁-C₃アルキレン)CN、-(C₁-C₃アルキレン)OR⁵、-(C₁-C₃アルキレン)SR⁵、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)CF₃、-(C₁-C₃アルキレン)NO₂、-C=NH(OR⁵)、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)OC(O)R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)OR⁵、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)OC(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)OR⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)₂R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)R⁶、-C(O)(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)₂R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)₂NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)P(O)(OR⁶)(OR⁷)、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3 ~ 12 員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(5 ~ 10 員ヘテロアリール)または-(C₁-C₃アルキレン)(C₆-C₁₋₄アリール)であり、ここで各R³は独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、-OR⁸、-NR⁸R⁹、-C(O)R⁸、-CN、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-P(O)(OR⁸)(OR⁹)、-(C₁-C₃アルキレン)OR⁸、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁸R⁹、-(

10

20

30

40

50

$C_1 - C_3$ アルキレン) $C(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは場合によりオキソ、 $-OH$ もしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 であり；

R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、ここで R^5 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールおよび3～6員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、場合によりハロゲンで置換されていてよいフェニルまたは場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_6 \text{ アリール})$ または3～6員ヘテロシクリルであり、ここで R^6 および R^7 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_6 \text{ アリール})$ および3～6員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ または場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ または場合によりハロゲン、オキソもしくは $-OH$ で置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成し；

R^3 中の R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

または R^3 中の R^8 および R^9 は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成し；そして

R^5 、 R^6 および R^7 中の R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

または R^5 、 R^6 および R^7 中の R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソまたは場合によりオキソもしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩。

【請求項2】

Aが場合により R^3 でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシフェニル、場合により R^4 でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシ-2-ピリジル、少なくとも1個の環窒素原子を含む非置換9もしくは10員二環式ヘテロアリール、炭素原子により親構造と結合した R^4 で場合により置換されていてよい少なくとも2個の環窒素原子を含む9もしくは10員二環式ヘテロアリールまたは場合により R^4 で置換されていてよい10員二環式ヘテロアリールであり；

10

20

30

40

50

B が場合により R^3 で置換されていてよいフェニルまたは場合により R^4 で置換されていてよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

R^1 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ または $-NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^1 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび 3 ~ 6 員ヘテロシクリルは、独立して、場合により R^4 で置換されていてよく；

各 R^{1a} が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{1b} および R^{1c} が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

または R^{1b} および R^{1c} が、それらが結合する窒素原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

R^2 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)OR^{2a}$ または $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ であり、ここで R^2 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_6 - C_{14}$ アリールは、独立して、場合により R^4 で置換されていてよく；

各 R^{2a} が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

各 R^{2b} および R^{2c} が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

または R^{2b} および R^{2c} が、それらが結合する窒素原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

各 R^3 が独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C=NH(OR^5)$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)OR^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $-NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)NR^5S(O)R^6$ 、 $-NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-S(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)_2NR^6R^7$ 、 $-P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 - C_{14}$ アリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})CN$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})SR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})CF_3$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NO_2$ 、 $-C=NH(OR^5)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OC(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)OR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OC(O)NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5C(O)R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5C(O)OR^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5S(O)R^6$ 、 $-C(O)(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5S(O)R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2NR^6R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(3 \sim 12 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ または $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_6 - C_{14} \text{ アリール})$ であり、ここで各 R^3 は独立して、場合によりハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2R^8$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OR^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^8R^9$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3$

10

20

30

40

50

アルキレン) $S(O)_2 R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキルまたは場合によりオキソ、 $-OH$ もしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

各 R^4 が独立して、オキソまたは R^3 であり；

R^5 が独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、ここで R^5 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールおよび3～6員ヘテロシクリルは、独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、場合によりハロゲンで置換されていてよいフェニルまたは場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

R^6 および R^7 がそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールまたは3～6員ヘテロシクリルであり、ここで R^6 および R^7 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5～6員ヘテロアリールおよび3～6員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ または場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

または R^6 および R^7 が、それらが結合する原子と一体となって、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ または場合によりハロゲン、オキソもしくは $-OH$ で置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成し；

R^8 および R^9 がそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

または R^8 および R^9 が、それらが結合する原子と一体となって、場合により、ハロゲン、オキソまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成し；そして

R^9 および R^{10} がそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

または R^9 および R^{10} が、それらが結合する原子と一体となって、場合により、ハロゲン、オキソまたは場合によりオキソもしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3～6員ヘテロシクリルを形成する、

請求項1に記載の化合物またはその塩。

【請求項3】

R^1 が水素または $-C(O)R^{1a}$ である、請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

R^1 が水素である、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

R^1 が $-C(O)R^{1a}$ であり、 R^{1a} が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

R^2 が水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^{2a}$ である、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^2 が水素である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

R^2 が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R^2 が $-CN$ またはハロゲンである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R^2 が $-OR^{2a}$ であり、 R^{2a} が $C_1 - C_6$ アルキルである、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

10

【請求項 11】

A が場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルまたは場合により R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 12】

A が場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 13】

A が場合により R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルである、請求項 1 ~ 11 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

20

【請求項 14】

A が場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリアルである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 15】

A がベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニルおよびナフチリジニルから成る群から選択され、これらの各々は、場合により、 R^4 で置換されていてよいものである、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 16】

R^4 が R^3 であり、各 R^3 が独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される、請求項 15 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 17】

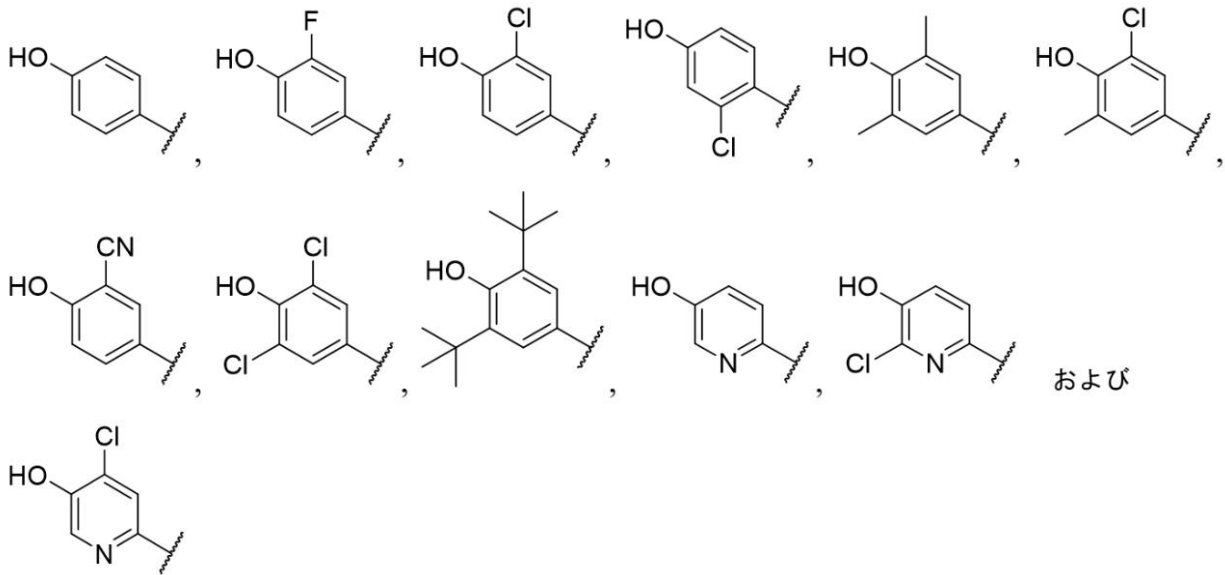
各 R^3 が独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される、請求項 16 に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 18】

A が

【化 2】



10

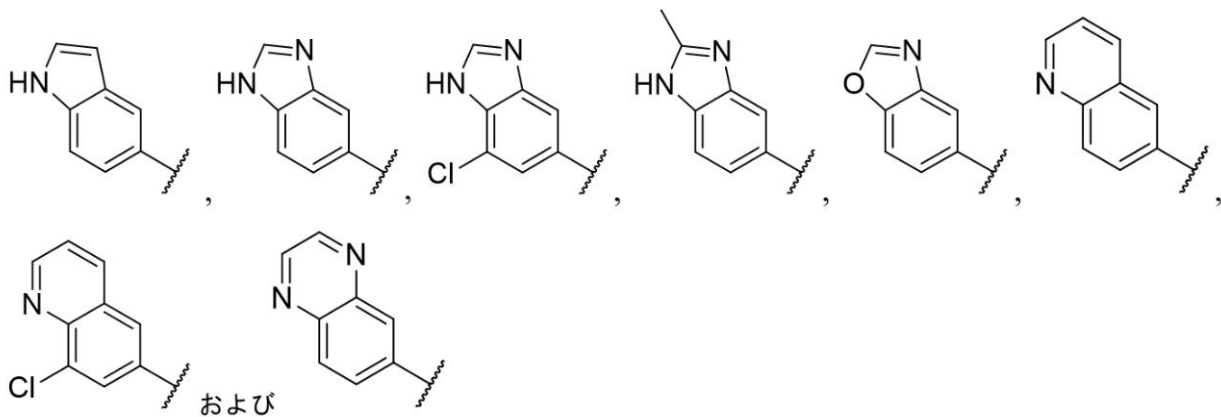
から成る群から選択される、請求項 1 ~ 12 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 19】

20

A が

【化 3】



30

から成る群から選択される、請求項 1 ~ 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 20】

B が場合により R^3 で置換されていてよいフェニルである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 21】

B が場合により R^4 で置換されていてよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールである、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 22】

B がフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよびテトラゾリルから成る群から選択される 5 員ヘテロアリールであり、これらは場合により R^4 で置換されていてよいものである、請求項 1 ~ 19 および 21 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 23】

B がピリジルおよびピリミジニルから成る群から選択される 6 員ヘテロアリールであり、これらは場合により R^4 で置換されていてよいものである、請求項 1 ~ 19 および 21

50

のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 24】

R^4 が R^3 であり、 R^3 がハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される、請求項 21 ~ 23 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

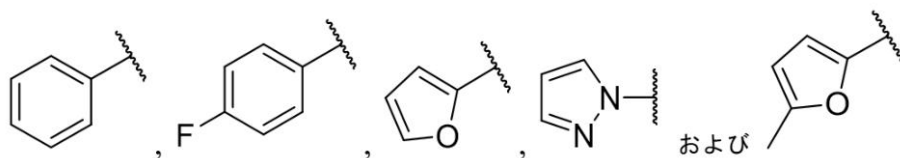
【請求項 25】

R^3 がハロゲンおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、 CF_3)から成る群から選択される、請求項 24 に記載の化合物。

【請求項 26】

B が

【化 4】

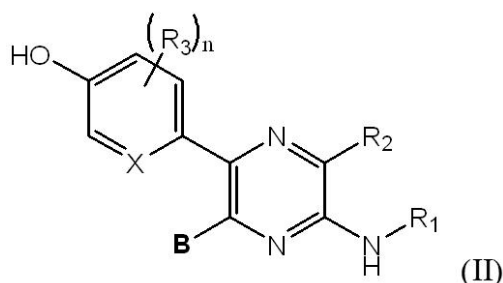


から成る群から選択される、請求項 1 ~ 19 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 27】

化合物が式(II)：

【化 5】



〔式中、

R^1 、 R^2 および B は式(I)について定義されるとおりであり；

X は N または CH であり；

各 R^3 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；そして

n は 0、1、2 または 3 である〕

のものである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 28】

R^3 がハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される、請求項 27 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 29】

化合物が式(IIIc)：

10

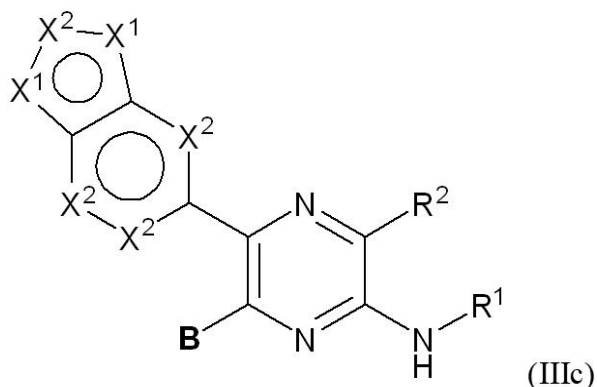
20

30

40

50

【化 6】



10

〔式中、

R^1 、 R^2 および B は式 (I) について定義されるとおりであり；

各 X^1 は独立して、 O 、 S 、 NH 、 NR^{4a} 、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、 N 、 CH または CR^{4b} であり；

各 X^2 は独立して、 CH 、 CR^{4b} または N であり；

R^{4a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

ここで各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；そして

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって、3～6員ヘテロシクリルを形成する〕

30

のものである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 30】

R^{4b} がハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから選択される、請求項 29 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 31】

X^1 の一方が N であり、 X^1 の他方が NR^{4a} であり、各 X^2 が CR^{4b} である、請求項 29 または 30 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 32】

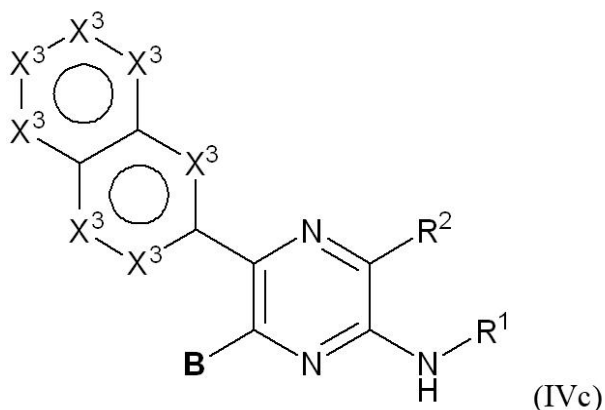
X^1 の一方が N であり、 X^1 の他方が O または S であり、各 X^2 が CR^{4b} である、請求項 29 または 30 に記載の化合物またはその塩。

40

【請求項 33】

化合物が式 (IVc)：

【化 7】



10

〔式中、

R^1 、 R^2 および B は式 (I) について定義されるとおりであり；

各 X^3 は独立して、 CR^4 、 CH または N であり；

各 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

20

ここで、各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；そして

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ～ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

のものである、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3 4】

R^4 がハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される、請求項 3 3 に記載の化合物またはその塩。

30

【請求項 3 5】

X^3 の 1 つが N であり、残りの X^3 がそれぞれ CR^4 である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3 6】

X^3 の 2 つが N であり、残りの X^3 がそれぞれ CR^4 である、請求項 3 3 または 3 4 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3 7】

表 2 の化合物番号 1.1 ～ 1.179、1.186 ～ 1.999 および 2.000 ～ 2.899 から選択される化合物またはその塩。

40

【請求項 3 8】

表 2 の化合物番号 1.1 ～ 1.269 から選択される、請求項 3 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 3 9】

表 2 の化合物番号 1.1 ～ 1.22、1.45、1.210 および 1.241 から選択される、請求項 3 7 に記載の化合物またはその塩。

【請求項 4 0】

治療有効量の請求項 1 ～ 3 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、医薬組成物。

【請求項 4 1】

50

治療有効量の請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、個体におけるアデノシンシグナル伝達経路により介在される疾患の処置方法。

【請求項 42】

治療有効量の請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、個体における癌の処置方法。

【請求項 43】

請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を細胞に投与することを含む、細胞中のサブタイプ A_{2A} 、 A_{2B} または A_3 のアデノシン受容体を阻害する方法。

10

【請求項 44】

アデノシン受容体がサブタイプ A_{2A} のものである、請求項 43 に記載の方法。

【請求項 45】

アデノシンシグナル伝達経路により介在される疾患の処置のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

【請求項 46】

請求項 1 ~ 39 のいずれか一項に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

20

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

本願は、2017年7月18日に出願された米国仮特許出願第62/534,176号の優先権を主張するものであり、その内容は全体を参照することにより包含される。

【0002】

本発明の分野

本発明は一般に、Gタンパク質共役受容体(GPCR)シグナル伝達経路を媒介した処置のための治療剤に関し、より具体的には、アデノシン受容体を阻害する化合物(例えば、 A_{2A} アンタゴニスト)に関する。本発明はまた、このような化合物を含む薬学的に許容される組成物およびGPCRシグナル伝達経路に関連する疾患の処置における化合物または組成物の使用方法を提供する。

30

【背景技術】

【0003】

アデノシン受容体(AR)は全身に分布し、多くの生物学的機能を担うものである。7回膜貫通Gタンパク質共役受容体(GPCR)は、4つの異なるサブタイプ A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} および A_3 に分けられる。 A_{2A} および A_{2B} ARは、cAMPレベルの増加を含むアデニリルシクラーゼの活性を刺激する。 A_{2A} ARは、別個の組織局在化、異なる生化学経路および特定の薬理学的プロファイルを有する。

【0004】

40

アデノシンはヒト身体の中樞神経系および末梢神経系の両方における最も重要な神経モジュレーターの一つである。アデノシンは腫瘍細胞から放出され、腫瘍の細胞外液中のその濃度は免疫抑制レベルに達し得る(Blay et al. (1997), Cancer Res., 57(13), pp. 2602-5)。固形癌の細胞外液は、免疫抑制濃度のアデノシンを含む。同上。このアデノシン濃度の増大は、ATPのアデノシンへの直接的な分解を担うCD73(エクト-5'-ヌクレオチダーゼ)およびCD39(ヌクレオシドトリホスフェートデホスホリラーゼ)酵素における増大の結果である。これらの上方調節は低酸素症およびHIF-1の発生により引き起こされる。腫瘍細胞周辺の高レベルのアデノシンは、複数のアデノシン受容体サブタイプ、特に A_{2A} 受容体の活性化により複数の免疫細胞(例えば、CD4⁺T細胞および細胞毒性CD8⁺T細胞)を調節するように作用し、炎症誘発活性ならびに抗炎症性

50

分子および免疫調節細胞の上方調節の抑制をもたらす(Kumar et al. (2013), Adenosine as an endogenous immunoregulator in cancer pathogenesis: where to go? *Purinergic Signal.*, 9(2), pp 145-65 and Sitkowski et al., Hostile, hypoxia-A2-adenosinergic tumor biology as the next barrier to overcome for tumor immunologists. *Cancer Immunol. Res.* 2(7), pp 598-605; Ohta (2016), A Metabolic Immune Checkpoint: Adenosine in Tumor Microenvironment. *Frontiers in Immunology.*, 7 article# 109, pp 1-11)。キメラ抗原受容体(CAR)T細胞は、インビトロおよびインビボで抗原特異的刺激によりA_{2A}Rを上方調節することが示された(Beavis (2017), Targeting the Adenosine 2A Receptor Enhances Chimeric Antigen Receptor T Cell Efficacy. *J of Clin Invest.* 127 (3): pp 929-941)。

10

【0005】

癌細胞の生存は、免疫系による攻撃を回避するそれらの能力に依存する。さらに、腫瘍細胞は免疫系を上回り、腫瘍生存および転移を促進し得る。固形腫瘍の低酸素領域内で濃度が増加するアデノシンは、免疫系の細胞溶解性エフェクター細胞による腫瘍細胞の認識を妨げることができるとして認識されている(Tuite and Riss (2013). Recent developments in the pharmacological treatment of Parkinson's disease. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 12(8) pp 1335-52, Popoli et al. (2002). Blockade of striatal adenosine A_{2A} receptor reduces, through a presynaptic mechanism, quinolinic acid-induced excitotoxicity: possible relevance to neuroprotective interventions in neurodegenerative diseases of the striatum, *J. Neurosci.*, 22(5) pp. 1967-75, Gessi et al. (2011). Adenosine receptors and cancer. *Biochim Biophys Acta*, 1808(5), pp. 1400-12)。

20

【0006】

全てのアデノシン受容体は、腫瘍において認識される生物学的役割が現在増え続けているが、A_{2A}およびA₃サブタイプは、治療開発のための有望な標的であると考えられる。特に、A_{2A}受容体の活性化は抗腫瘍免疫を低下させ、それにより腫瘍増殖を促進させる免疫抑制性効果をもたらす。

【0007】

A_{2B}受容体は、治療開発のためのもう一つの可能性のある標的である。腫瘍細胞において発現したA_{2B}の自己分泌/傍分泌刺激は転移可能性を増加させると考えられ、A_{2B}遮断は免疫非依存的方法で腫瘍転移を減少させ得る(Beavis et al. (2013). Blockade of A_{2A} receptors potently suppresses the metabolism of CD73⁺ Tumors. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 110(36) pp. 14711-6)。A_{2B}発現はまた、この経路が臨床的に関連し得ることを示すトリプルネガティブ乳癌における無再発生存期間(RFS)と相関する。A_{2B}遮断はまた、樹状細胞および骨髄由来抑制性細胞(MDSC)を含む腫瘍関連免疫細胞の免疫抑制特性を調節する可能性を有する(Cekic et al. (2011). Adenosine A_{2B} receptor blockade slows growth of bladder and breast tumors. *J. Immunol.* 188(1), pp. 198-205; Sorrentino et al. (2015). Myeloid-derived suppressor cells contribute to A_{2B} adenosine receptor-induced VEGF production and angiogenesis in a mouse melanoma model. *Oncotarget* 6(29), pp. 27478-89; Iannone et al. (2013). Blockade of A_{2B} adenosine receptor reduces tumor growth and immune suppression mediated by myeloid-derived suppressor cells in a mouse model of melanoma. *Neoplasia*, 15(12), pp. 1400-9)。

30

40

【0008】

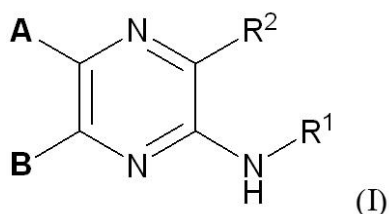
アデノシンシグナル伝達経路に関連する疾患および障害の処置のための新たな治療剤についての継続的な需要が存在する。

【発明の概要】

【0009】

ある態様において、式(I)：

【化 1】



〔式中、

A、B、R¹ および R² は本明細書に記載されるとおりである〕

10

の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩が提供される。

【0010】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩は、本明細書に記載の式(II)、(III)または(IV)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩である。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、本明細書に記載の式(II)、(III)または(IV)の化合物または前記いずれかの塩である。

20

【0011】

別の態様において、(a)処置を必要とする個体における増殖性疾患のような疾患の処置；(b)処置を必要とする個体における免疫応答の強化；(c)処置を必要とする個体における腫瘍転移の阻害；(d)処置を必要とする個体におけるGタンパク質共役受容体シグナル伝達経路の調節；(e)処置を必要とする個体におけるA_{2A}受容体のようなアデノシン受容体の活性の調節；および(f)処置を必要とする個体におけるナチュラルキラー細胞の活性の増大のいずれか1以上のための方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩を前記個体に投与することを含む方法が、提供される。いくつかの実施態様において、(a)処置を必要とする個体における増殖性疾患のような疾患の処置；(b)処置を必要とする個体における免疫応答の強化；(c)処置を必要とする個体における腫瘍転移の阻害；(d)処置を必要とする個体におけるGタンパク質共役受容体シグナル伝達経路の調節；(e)処置を必要とする個体におけるA_{2A}受容体のようなアデノシン受容体の活性の調節；および(f)処置を必要とする個体におけるナチュラルキラー細胞の活性の増大のいずれか1以上のための方法であって、有効量の式(I)の化合物またはその塩を前記個体に投与することを含む方法が、提供される。ある態様において、式(I)の化合物またはその塩は、別の治療剤と組み合わせて個体に投与される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩は、別の治療剤と組み合わせて個体に投与される。本方法のさらなる態様において、式(I)の化合物またはその塩は、式(II)、(III)または(IV)の化合物または前記いずれかの塩である。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩は、式(II)、(III)または(IV)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩である。

30

40

【0012】

(A)式(I)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩、または式(II)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩、または式(III)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩、または式(IV)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩のような本明細書に記載の化合物および(B)薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物もまた、提供される。いくつかの実施態様において、(A)式(I)の化合物またはその塩、または式(II)の

50

化合物またはその塩、または式(III)の化合物またはその塩、または式(IV)の化合物またはその塩のような本明細書に記載の化合物および(B)薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物が提供される。本明細書に記載の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩および使用のための指示書を含むキットもまた、提供される。本明細書に記載の化合物またはその塩および使用のための指示書を含むキットもまた、提供される。本明細書に記載の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩はまた、癌の処置のための薬剤の製造のために提供される。本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、癌の処置のための薬剤の製造のために提供される。

【図面の簡単な説明】

【0013】

【図1】活性化ヒトPBMCにおけるTNF- α 産生に対する特定の化合物の効果を示す。

【図2】活性化ヒトPBMCにおけるIFN- γ 産生に対する特定の化合物の効果を示す。

【発明を実施するための形態】

【0014】

本発明の詳細な説明
定義

本明細書における使用について、明確に示されない限り、用語「ある」などの使用は、1以上をいう。

【0015】

本明細書で使用される「アルケニル」は、少なくとも1つのオレフィン不飽和部位を有し(すなわち、少なくとも1つの式 $C=C$ 部分を有し)、かつ指定された数の炭素原子(すなわち、 C_2-C_{10} は2~10個の炭素原子を意味する)を有する不飽和直鎖または分枝鎖の一価炭化水素鎖またはそれらの組合せをいう。アルケニル基は、「cis」または「trans」配置、または代替的に、「E」または「Z」配置であり得る。特定のアルケニル基は、2~20個の炭素原子(「 C_2-C_{20} アルケニル」)、2~8個の炭素原子(「 C_2-C_8 アルケニル」)、2~6個の炭素原子(「 C_2-C_6 アルケニル」)または2~4個の炭素原子(「 C_2-C_4 アルケニル」)を有するアルケニル基である。アルケニルの例は、限定されないが、エテニル(またはビニル)、プロブ-1-エニル、プロブ-2-エニル(またはアリル)、2-メチルプロブ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブタ-1,3-ジエニル、2-メチルブタ-1,3-ジエニル、そのホモログおよび異性体などのような基を含む。

【0016】

用語「アルキル」は、指定された数の炭素原子(すなわち、 C_2-C_{10} は2~10個の炭素原子を意味する)を有する飽和直鎖および分枝鎖の一価炭化水素構造ならびにそれらの組合せをいい、かつそれらを含む。特定のアルキル基は、1~20個の炭素原子(「 C_1-C_{20} アルキル」)を有する、2~8個の炭素原子(「 C_2-C_8 アルケニル」)を有する、2~6炭素原子(「 C_2-C_6 アルケニル」)を有するまたは2~4個の炭素原子(「 C_2-C_4 アルケニル」)を有するアルキル基である。より具体的なアルキル基は、1~8個の炭素原子(「 C_1-C_8 アルキル」)を有する、3~8個の炭素原子(「 C_3-C_8 アルキル」)を有する、1~6個の炭素原子(「 C_1-C_6 アルキル」)を有する、1~5個の炭素原子(「 C_1-C_5 アルキル」)を有するまたは1~4個の炭素原子(「 C_1-C_4 アルキル」)を有するアルキル基である。アルキルの例は、限定されないが、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、t-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、そのホモログおよび異性体、例えば、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチルなどのような基を含む。

【0017】

本明細書で使用される「アルキレン」は、二価である以外、アルキルと同一の残基をい

10

20

30

40

50

う。特定のアルキレン基は、1～6個の炭素原子(「C₁ - C₆アルキレン」)を有する、1～5個の炭素原子(「C₁ - C₅個のアルキレン」)を有する、1～4個の炭素原子(「C₁ - C₄アルキレン」)を有するまたは1～3個の炭素原子(「C₁ - C₃アルキレン」)を有するアルキレン基である。アルキレンの例は、限定されないが、メチレン(-CH₂-)、エチレン(-CH₂CH₂-)、プロピレン(-CH₂CH₂CH₂-)、ブチレン(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)などのような基を含む。

【0018】

本明細書で使用される「アルキニル」は、少なくとも1つのアセチレン不飽和部位を有し(すなわち、少なくとも1つの式C≡C部分を有し)、指定された数の炭素原子(すなわち、C₂ - C₁₀は2～10個の炭素原子を意味する)を有する不飽和直鎖または分枝鎖の一価炭化水素鎖またはそれらの組合せをいう。特定のアルキニル基は、2～20個の炭素原子(「C₂ - C₂₀アルキニル」)を有する、2～8個の炭素原子(「C₂ - C₈アルキニル」)を有する、2～6個の炭素原子(「C₂ - C₆アルキニル」)を有するまたは2～4個の炭素原子(「C₂ - C₄アルキニル」)を有するアルキニル基である。アルキニルの例は、限定されないが、エチニル(またはアセチレニル)、プロプ-1-イニル、プロプ-2-イニル(またはプロパルギル)、ブト-1-イニル、ブト-2-イニル、ブト-3-イニル、そのホモログおよび異性体などのような基を含む。

【0019】

用語「アリール」は多不飽和芳香族炭化水素基をいい、かつこれらを含む。アリールはさらに縮合したアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル環を含むさらなる縮合環(例えば、1～3個の環)を含み得る。一例において、アリール基は6～14個の環炭素原子を含む。アリール基の例は、限定されないが、フェニル、ナフチル、ピフェニルなどを含む。

【0020】

用語「シクロアルキル」は、指定された数の炭素原子(例えば、C₁ - C₁₀は1～10個の炭素を意味する)を有する、全飽和、単または多不飽和であり得るが、非芳香族である環状の一価炭化水素をいい、かつこれらを含む。シクロアルキルはシクロヘキシルのような1つの環またはアダマンチルのような複数の環から構成され得るが、アリール基を含まない。1を超える環を含むシクロアルキルは縮合していても、スピロでももしくは架橋していてもまたはそれらの組合せであってもよい。好ましいシクロアルキルは3～13個の環炭素原子を有する環状炭化水素である。より好ましいシクロアルキルは、3～8個の環炭素原子を有する環状炭化水素(「C₃ - C₈シクロアルキル」)である。シクロアルキルの例は、限定されないが、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、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘブチル、ノルボルニルなどを含む。

【0021】

「ハロ」または「ハロゲン」は、原子番号9～85を有する17族の元素をいう。好ましいハロ基は、フルオロ、クロロ、プロモおよびヨードを含む。残基が1個を超えるハロゲンで置換されている場合、それは結合したハロゲン部分の数に対応する接頭語を用いることにより称され得る。例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリールなどは同一であり得るが必ずしも同一ではない2個(「ジ」)または3個(「トリ」)のハロ基で置換されたアリールおよびアルキルを示し;従って、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。各水素がハロ基で置換されたアルキル基は「ペルハロアルキル」と称される。好ましいペルハロアルキル基はトリフルオロアルキル(-CF₃)である。同様に、「ペルハロアルコキシ」は、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素中の各水素原子がハロゲンに置き換わったアルコキシ基をいう。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ(-OCF₃)である。

【0022】

用語「ヘテロアリール」は、1～10個の環炭素原子および、限定されないが、少なくとも1個の窒素、酸素および硫黄のようなヘテロ原子を含む環ヘテロ原子を有する不飽和

10

20

30

40

50

芳香族環式基であって、窒素および硫黄原子が場合により酸化されていてよく、窒素原子が場合により四級化されていてよいものをいい、かつこれらを含む。ヘテロアリール基は環炭素または環ヘテロ原子で分子の残りに結合し得る。ヘテロアリールは、さらなる縮合したアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよび/またはヘテロシクリル環を含むさらなる縮合環(例えば、1～3個の環)を含み得る。ヘテロアリール基の例は、限定されないが、ピリジル、ピリミジル、チオフェニル、フラニル、チアゾリルなどを含む。ヘテロアリール基の例はまた、限定されないが、ピリジル、ピリミジル、チオフェニル、フラニル、チアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チオフェニル、ピロリル、ピラゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ピラゾロピリジニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾイミダゾリルなどを含む。

10

【0023】

一例において、非芳香族(例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクリル)である少なくとも1個のさらなる縮合環を含むヘテロアリールは、さらなる環の環原子で親構造に結合する。別の一例において、非芳香族(例えば、シクロアルキルまたはヘテロシクリル)である少なくとも1個のさらなる縮合環を含むヘテロアリールは、芳香環の環原子で親構造に結合する。

【0024】

用語「ヘテロ環」または「ヘテロシクリル」は、1～10個の環炭素原子および、1～4個の窒素、酸素および硫黄のようなヘテロ原子を含む環ヘテロ原子を有する不飽和非芳香族基であって、窒素および硫黄原子が場合により酸化されていてよく、窒素原子が場合により四級化されていてよいものをいい、かつこれらを含む。ヘテロシクリル基は単環または複数の縮合環を有し得るが、ヘテロアリール基を含まない。1を超える環を含むヘテロ環は縮合していても、スピロであってももしくは架橋していてもまたはそれらの任意の組合せであってもよい。縮合環系において、1以上の縮合環はアリール、シクロアルキルまたはヘテロシクリルであり得る。ヘテロシクリル基の例は、限定されないが、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピロリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、2,3-ジヒドロベンゾ[b]チオフェン-2-イル、4-アミノ-2-オキソピリミジン-1(2H)-イルなど。

20

30

【0025】

一例において、少なくとも1つのヘテロ原子を含まないさらなる環を含むヘテロシクリル(例えば、縮合したさらなる環)は、さらなる環の環原子で親構造と結合する。別の一例において、少なくとも1つのヘテロ原子を含まないさらなる環を含むヘテロシクリル(例えば、縮合したさらなる環)は、ヘテロ原子を含む環の環原子で親構造と結合する。

【0026】

「オキソ」は部分=Oをいう。

【0027】

「場合により置換されていてよい」は、特に断らない限り、基が非置換であり得るまたはその基について挙げられる同一でも異なってもよい1以上(例えば、1、2、3、4または5)の置換基で置換され得ることを意味する。ある実施態様において、場合により置換されていてよい基は1個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は2個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は3個の置換基を有する。別の実施態様において、場合により置換されていてよい基は4個の置換基を有する。いくつかの実施態様において、場合により置換されていてよい基は1～2個、2～5個、3～5個、2～3個、2～4個、3～4個、1～3個、1～4個または1～5個の置換基を有する。

40

【0028】

「薬学的に許容される担体」は、対象に対して非毒性である、有効成分以外の医薬製剤

50

中の成分をいう。薬学的に許容される担体は、限定されないが、緩衝液、賦形剤、安定化剤または防腐剤を含む。

【0029】

本明細書で使用される「処置」または「処置する」は、臨床的結果を含む有益なまたは所望の結果を得るためのアプローチである。例えば、有益なまたは所望の結果は、限定されないが、次のもの：疾患に由来する症状の低減、疾患に苦しむ患者のクオリティ・オブ・ライフの向上、疾患を処置するために必要な他の薬の用量の低減、疾患の進行の遅延および/または個体の生存の延長の1以上を含む。癌または他の望ましくない細胞増殖について、有益なまたは所望の結果は、腫瘍の縮小(腫瘍サイズの減少)；腫瘍の増殖速度の低下(例えば腫瘍増殖の抑制まで)；癌細胞の数の減少；末梢器官への癌細胞浸潤のある程度までの障害、阻止または遅延および好ましくは停止；腫瘍転移の障害(ある程度までの遅延および好ましくは停止)；腫瘍増殖の障害；腫瘍の発生および/または再発の予防または遅延；および/または1以上の癌に関連する症状のある程度までの回復を含む。いくつかの実施態様において、有益なまたは所望の結果は、例えば望ましくない腫瘍の発生および/または再発の予防または遅延を含む。

10

【0030】

本明細書で使用される「疾患の進行の遅延」は、疾患(例えば、癌)の進行を遅らせる、妨害する、減速させる、遅延させる、安定化するおよび/または遅くすることを意味する。この遅延は、病歴および/または処置される個体により、種々の長さであり得る。当業者に明らかなように、十分なまたは顕著な遅延は、事実上、個体が疾患を発症しないという点において、予防を包含し得る。例えば、転移発症のような進行期癌が、遅延され得る。

20

【0031】

本明細書で使用される化合物またはその塩または医薬組成物の「有効投与量」または「有効量」は、有益なまたは所望の結果をもたらすのに十分な量である。予防使用について、有益なまたは所望の結果は、リスクの排除または低減、疾患、その合併症および疾患の進行中に表れる中間病理学的表現型の生化学的、組織学的および/または行動学的症状を含む疾患の重篤度の低減または疾患の開始の遅延を含む。治療的使用について、有益なまたは所望の結果は、疾患に由来する1以上の症状の改善、緩和、低下、遅延または低減、疾患に苦しむ患者のクオリティ・オブ・ライフの向上、疾患を処置するために必要な他の薬の用量の低減、標的化によるなどの別の薬の効果の増強、疾患の進行の遅延ならびに/または生存の延長を含む。癌または他の望ましくない細胞増殖について、有効量は腫瘍を縮小させるおよび/または腫瘍の増殖速度を低下させる(腫瘍増殖を抑制できるように)または望ましくない細胞増殖を予防もしくは遅延させるのに十分な量を含む。いくつかの実施態様において、有効量は、進行を遅延させるのに十分な量である。いくつかの実施態様において、有効量は、発症および/または再発を予防するまたは遅延させるのに十分な量である。有効量は、1回以上の投与で投与され得て、癌の場合、有効量の薬物または組成物は、(i)癌細胞の数を減少させる；(ii)腫瘍サイズを減少させる；(iii)末梢器官への癌細胞浸潤を障害、阻止またはある程度まで遅延させるおよび好ましくは停止させる；(iv)腫瘍転移を障害する(ある程度までの遅延および好ましくは停止)；(v)腫瘍増殖を障害する；(vi)腫瘍の発生および/または再発を予防または遅延させる；および/または(vii)1以上の癌に関連する症状のある程度まで回復させることができる。有効量は、1回以上の投与で投与される。本発明の目的のために、化合物もしくはその塩または医薬組成物の有効量は、予防または治療的処置を直接的もしくは間接的に達成するのに十分な量である。化合物もしくはその塩または医薬組成物の有効量は、他の薬物、化合物または医薬組成物と組み合わせて達成されてもされなくてもよいことが意図され、かつ理解される。従って、「有効用量」は1以上の治療剤を投与するという状況で考慮されることがあり、1以上の他の薬剤と組み合わせて、所望の結果が達成され得るまたは達成されるならば、単一の薬剤が有効量で与えられると見なされ得る。

30

40

【0032】

50

本明細書で使用される用語「個体」は、ヒトを含む哺乳動物である。個体は、限定されないが、ヒト、ウシ、ウマ、ネコ、イヌ、齧歯類または霊長類を含む。いくつかの実施態様において、個体はヒトである。個体(例えば、ヒト)は進行疾患または低腫瘍負荷のようにより程度の軽い疾患を有するかもしれない。いくつかの実施態様において、個体は増殖性疾患(例えば、癌)の初期段階である。いくつかの実施態様において、個体は増殖性疾患の進行期(例えば、進行期癌)である。

【0033】

「約」について、本明細書に記載の値またはパラメーターは、その値またはパラメーター自体に関する実施態様を含む(または記載する)。例えば、「約X」についての記載は、「X」という記載を含む。

10

【0034】

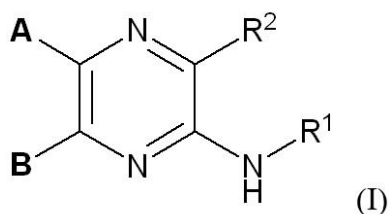
本明細書に記載の態様および例はまた、「から成る(consisting of)」および/または「本質的にから成る(consisting essentially of)」態様および例を含むと理解される。

【0035】

化合物

ある態様において、式(I)

【化2】



20

〔式中、

Aは場合によりR³でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシフェニル、場合によりR⁴でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシ-2-ピリジル、R⁴で置換されているナフチル、場合によりR⁴でさらに置換されていてよい9もしくは10員二環式ヘテロシクリルまたは場合によりR⁴で置換されていてよい9もしくは10員二環式ヘテロアリールであり；

30

Bは場合によりR³で置換されていてよいフェニル、場合によりR⁴で置換されていてよいC₃-C₆シクロアルキル、場合によりR⁴で置換されていてよい3~6員ヘテロシクリルまたは場合によりR⁴で置換されていてよい5~10員ヘテロアリールであり；

R¹は水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3~6員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(5~6員ヘテロアリール)、-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)、-C(O)R^{1a}、-C(O)OR^{1a}、-C(O)NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1b}R^{1c}、-S(O)₂R^{1a}、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)NR^{1b}R^{1c}、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)R^{1a}または-(C₁-C₃アルキレン)NR^{1b}R^{1c}であり、ここでR¹のC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロシクリル、5~10員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3~6員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(5~6員ヘテロアリール)および-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)は、独立して、場合によりR⁴で置換されていてよく；

40

各R^{1a}は独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、3~6員ヘテロシクリル、C₆アリール、5~6員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3~6員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)または-(C₁-C₃アルキレン)(5~6員ヘテロ

50

各 R³ は独立して、C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニル、C₂ - C₆ アルキニル、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C=NH(OR⁵)、-C(O)R⁵、-OC(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)OR⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、-NR⁵S(O)R⁶、-C(O)NR⁵S(O)R⁶、-NR⁵S(O)₂R⁶、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-S(O)NR⁶R⁷、-S(O)₂NR⁶R⁷、-P(O)(OR⁶)(OR⁷)、C₃ - C₆ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、C₆ - C₁₄ アリール、-(C₁ - C₃ アルキレン)CN、-(C₁ - C₃ アルキレン)OR⁵、-(C₁ - C₃ アルキレン)SR⁵、-(C₁ - C₃ アルキレン)NR⁶R⁷、-(C₁ - C₃ アルキレン)CF₃、-(C₁ - C₃ アルキレン)NO₂、-C=NH(OR⁵)、-(C₁ - C₃ アルキレン)C(O)R⁵、-(C₁ - C₃ アルキレン)OC(O)R⁵、-(C₁ - C₃ アルキレン)C(O)OR⁵、-(C₁ - C₃ アル

50

キレン)C(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)OC(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)OR⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)₂R⁵、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)R⁶、-C(O)(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁵S(O)₂R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)₂NR⁶R⁷、-(C₁-C₃アルキレン)P(O)(OR⁶)(OR⁷)、-(C₁-C₃アルキレン)(C₃-C₆シクロアルキル)、-(C₁-C₃アルキレン)(3~12員ヘテロシクリル)、-(C₁-C₃アルキレン)(5~10員ヘテロアリール)または-(C₁-C₃アルキレン)(C₆-C₁₄アリール)であり、ここで、各R³は独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、-OR⁸、-NR⁸R⁹、-C(O)R⁸、-CN、-S(O)R⁸、-S(O)₂R⁸、-P(O)(OR⁸)(OR⁹)、-(C₁-C₃アルキレン)OR⁸、-(C₁-C₃アルキレン)NR⁸R⁹、-(C₁-C₃アルキレン)C(O)R⁸、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)R⁸、-(C₁-C₃アルキレン)S(O)₂R⁸、-(C₁-C₃アルキレン)P(O)(OR⁸)(OR⁹)、C₃-C₈シクロアルキルまたは場合によりオキソ、-OHもしくはハロゲンで置換されていてよいC₁-C₆アルキルで置換されていてよく；

各R⁴は独立して、オキソまたはR³であり；

R⁵は独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆-C₁₄アリール、5~6員ヘテロアリールまたは3~6員ヘテロシクリルであり、ここでR⁵のC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆-C₁₄アリール、5~6員ヘテロアリールおよび3~6員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、-CN、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰、-P(O)(OR⁹)(OR¹⁰)、場合によりハロゲンで置換されていてよいフェニルまたは場合によりハロゲン、-OHもしくはオキソで置換されていてよいC₁-C₆アルキルで置換されていてよく；

R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆-C₁₄アリール、5~6員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)または3~6員ヘテロシクリルであり、ここでR⁶およびR⁷のC₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₆シクロアルキル、C₆-C₁₄アリール、5~6員ヘテロアリール、-(C₁-C₃アルキレン)(C₆アリール)および3~6員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、-CN、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰または場合によりハロゲン、-OHもしくはオキソで置換されていてよいC₁-C₆アルキルで置換されていてよく；

またはR⁶およびR⁷はそれらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソ、-OR⁹、-NR⁹R¹⁰または場合によりハロゲン、オキソもしくは-OHで置換されていてよいC₁-C₆アルキルで置換されていてよい3~6員ヘテロシクリルを形成し；

R³のR⁸およびR⁹はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₁-C₆アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₂-C₆アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₂-C₆アルキニルであり；

またはR³のR⁸およびR⁹は、それらが結合する原子と一体となって、ハロゲン、オキソまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₁-C₆アルキルで置換されていてよい3~6員ヘテロシクリルを形成し；そして

R⁵、R⁶およびR⁷のR⁹およびR¹⁰はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₁-C₆アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₂-C₆アルケニル、または場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよいC₂-C₆アルキニルであり；

10

20

30

40

50

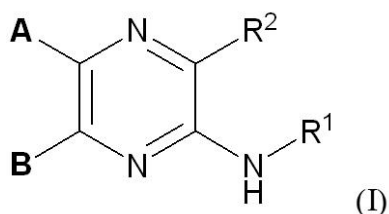
または R^5 、 R^6 および R^7 中の R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一体とな
 って、場合によりハロゲン、オキソまたは場合によりオキソもしくはハロゲンで置換され
 ていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する
]

の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩
 が提供される。

【0036】

いくつかの実施態様において、式(I)：

【化3】



10

〔式中、

A は場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニル、場合により R^4
 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルまたは場合により R^4 で置
 換されていてよい 9 もしくは 10 員二環式ヘテロアリールであり；

20

B は場合により R^3 で置換されていてよいフェニルまたは場合により R^4 で置換されてい
 てよい 5 ~ 6 員ヘテロアリールであり；

R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 C_3
 $- C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、 $- C(O)R^{1a}$ 、 $- C(O)OR^{1a}$ 、
 $- C(O)NR^{1b}R^{1c}$ または $- NR^{1b}R^{1c}$ であり、ここで R^1 の $C_1 - C_6$ アルキ
 ル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび 3
 ~ 6 員ヘテロシクリルは場合により、 R^4 で置換されていてよく；

各 R^{1a} は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり
 ；

各 R^{1b} および R^{1c} は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロア
 ルキルであり；

30

または R^{1b} および R^{1c} は、それらが結合する窒素原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロ
 シクリルを形成し；

R^2 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 C_6
 $- C_{14}$ アリール、 $- CN$ 、ハロゲン、 $- OR^{2a}$ 、 $- NR^{2b}R^{2c}$ 、 $- C(O)R^{2a}$
 $- C(O)OR^{2a}$ または $- C(O)NR^{2b}R^{2c}$ であり、ここで R^2 の $C_1 - C_6$ アル
 キル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニルおよび $C_6 - C_{14}$ アリールは独立
 して、場合により R^4 で置換されていてよく；

各 R^{2a} は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり
 ；

40

各 R^{2b} および R^{2c} は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロア
 ルキルであり；

または R^{2b} および R^{2c} は、それらが結合する窒素原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロ
 シクリルを形成し；

各 R^3 は独立して、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル
 $- C(O)R^5$ 、 $- OC(O)R^5$ 、 $- C(O)OR^5$ 、 $- C(O)NR^6R^7$ 、 $- OC(O)$
 NR^6R^7 、 $- NR^5C(O)R^6$ 、 $- NR^5C(O)OR^6$ 、 $- NR^5C(O)NR^6R^7$
 $- S(O)R^5$ 、 $- S(O)_2R^5$ 、 $- NR^5S(O)R^6$ 、 $- C(O)NR^5S(O)R^6$ 、 $-$
 $NR^5S(O)_2R^6$ 、 $- C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $- S(O)NR^6R^7$ 、 $- S(O)_2N$

50

$R^6 R^7$ 、 $-P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 12 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $C_6 - C_{14}$ アリール、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})$ CN 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})SR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})CF_3$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NO_2$ 、 $-C=NH(OR^5)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OC(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)OR^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OC(O)NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 C(O)R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 C(O)OR^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 C(O)NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2 R^5$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 S(O)R^6$ 、 $-C(O)(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 S(O)R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^5 S(O)_2 R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)NR^5 S(O)_2 R^6$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2 NR^6 R^7$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^6)(OR^7)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_3 - C_6 \text{ シクロアルキル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(3 \sim 12 \text{ 員ヘテロシクリル})$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(5 \sim 10 \text{ 員ヘテロアリール})$ または $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})(C_6 - C_{14} \text{ アリール})$ であり、ここで各 R^3 は独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-OR^8$ 、 $-NR^8 R^9$ 、 $-C(O)R^8$ 、 $-CN$ 、 $-S(O)R^8$ 、 $-S(O)_2 R^8$ 、 $-P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})OR^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})NR^8 R^9$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})C(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})S(O)_2 R^8$ 、 $-(C_1 - C_3 \text{ アルキレン})P(O)(OR^8)(OR^9)$ 、 $C_3 - C_8$ シクロアルキル、または場合によりオキソ、 $-OH$ もしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 であり；

R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは3 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、ここで R^5 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリールおよび3 ~ 6 員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-P(O)(OR^9)(OR^{10})$ 、場合によりハロゲンで置換されていてよいフェニルまたは場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリールまたは3 ~ 6 員ヘテロシクリルであり、ここで R^6 および R^7 の $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、 $C_6 - C_{14}$ アリール、5 ~ 6 員ヘテロアリールおよび3 ~ 6 員ヘテロシクリルは独立して、場合により、ハロゲン、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ または場合によりハロゲン、 $-OH$ もしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよく；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソ、 $-OR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ または場合によりハロゲン、オキソもしくは $-OH$ で置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；

R^8 および R^9 はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンまたはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり；

または R^8 および R^9 は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキ

ルで置換されていてよい 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し ; そして

R^9 および R^{10} はそれぞれ独立して、水素、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル、場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルケニルまたは場合によりハロゲンもしくはオキソで置換されていてよい $C_2 - C_6$ アルキニルであり ;

または R^9 および R^{10} は、それらが結合する原子と一体となって、場合によりハロゲン、オキソまたは場合によりオキソもしくはハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルで置換されていてよい]

の化合物またはその塩が提供される。

【 0 0 3 7 】

10

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはその塩は、表 1 から選択される化合物またはその塩以外のものである。いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩は、表 1 から選択される化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩以外のものである。

【表 1】

表 1

化合物番号	化合物名
1 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(3-ピリジニル)-2-ピラジニアミン
2 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2H-テトラゾール-5-イル)-2-ピラジニアミン
3 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-2-フルオロ-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-4-フルオロフェノール
4 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(3-チエニル)-2-ピラジニアミン
5 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-6-フルオロフェノール
6 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(1H-ピラゾール-3-イル)-2-ピラジニアミン
7 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-2-メチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-4-フルオロフェノール
8 x	5-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-4(3H)-ピリミジノン
9 x	5-(2-ベンゾフラニル)-6-(4-ピリジニル)-2,3-ピラジンジアミン
10 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-ピラジニル]-4-フルオロフェノール
11 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(1H-ピロール-2-イル)-2-ピラジニアミン
12 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-4-フルオロフェノール
13 x	3-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]-2(1H)-ピリジノン
14 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-[5-フルオロ-2-(フェニルメトキシ)フェニル]-2-ピラジニアミン
15 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-2-ピラジニル]-4-フルオロフェノール
16 x	5-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-6-(2-チエニル)-2-ピラジニアミン
17 x	2-[6-アミノ-3-(1-エチル-1H-インドール-5-イル)-2-ピラジニル]フェノール
18 x	5,6-ビス(1-フェニル-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)-2,3-ピラジンジアミン

10

20

30

40

【0038】

いくつかの実施態様において、 R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリル、5 ~ 10 員ヘテロアリール、 $-C(O)R^{1a}$ 、 $-C(O)OR^{1a}$ 、 $-C(O)NR^{1b}R^{1c}$ または $-S(O)_2R^{1a}$ であり、ここで $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ シクロアルキル、3 ~ 6 員ヘテロシクリルおよび 5 ~ 10

50

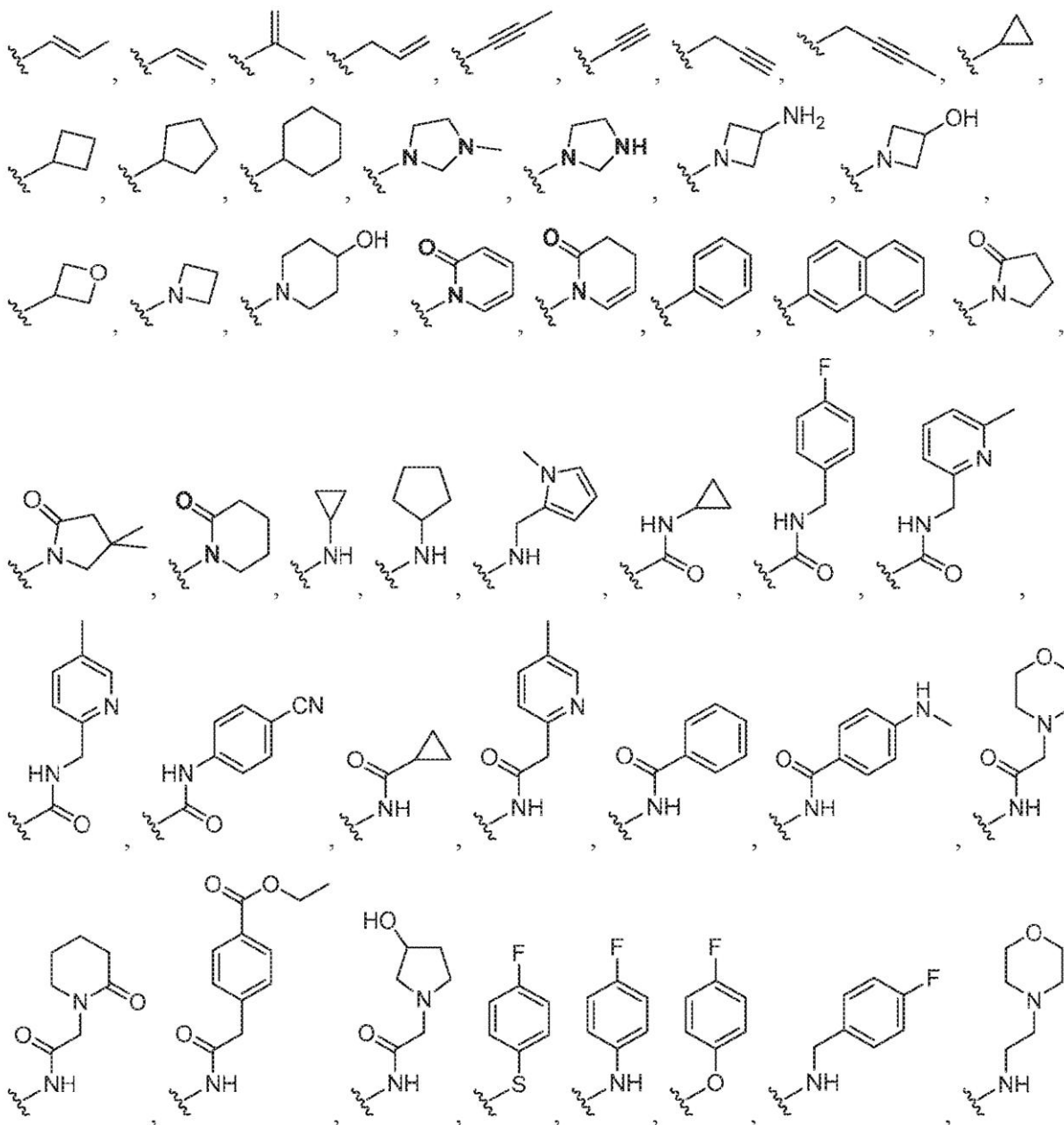
員ヘテロアリールは場合により、 R^4 で置換されていてよい。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $-C(O)R^{1a}$ である。特定の実施態様において、 R^1 は水素である。特定の実施態様において、 R^1 は $-C(O)R^{1a}$ であり、ここで R^{1a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。 R^1 と R^2 、Aおよび/またはBの各々かつ全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、各 R^1 は各 R^2 、Aおよび/またはBと組み合わせられ得ると理解される。

【0039】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

10

【化4】

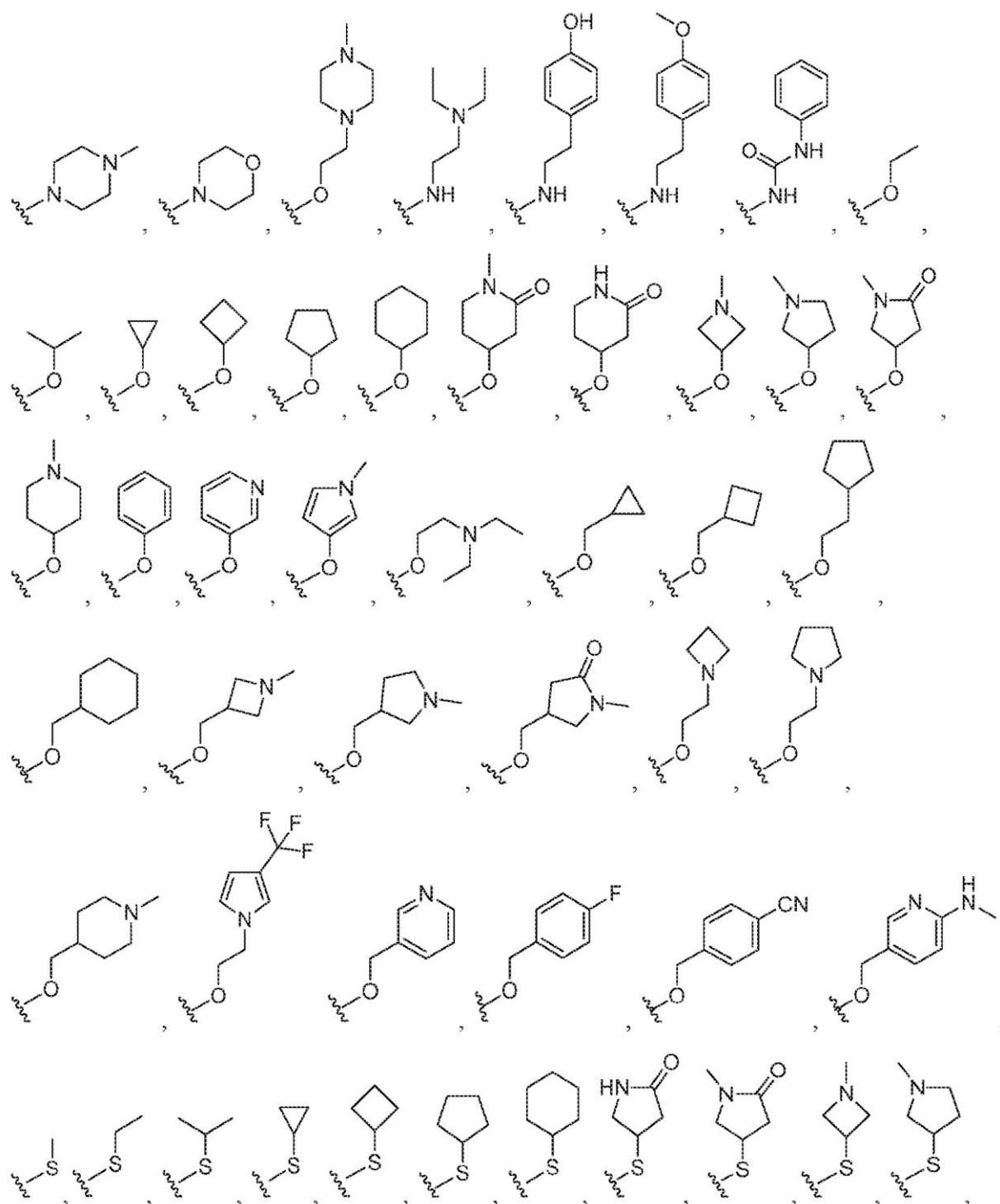


20

30

40

【化 5】

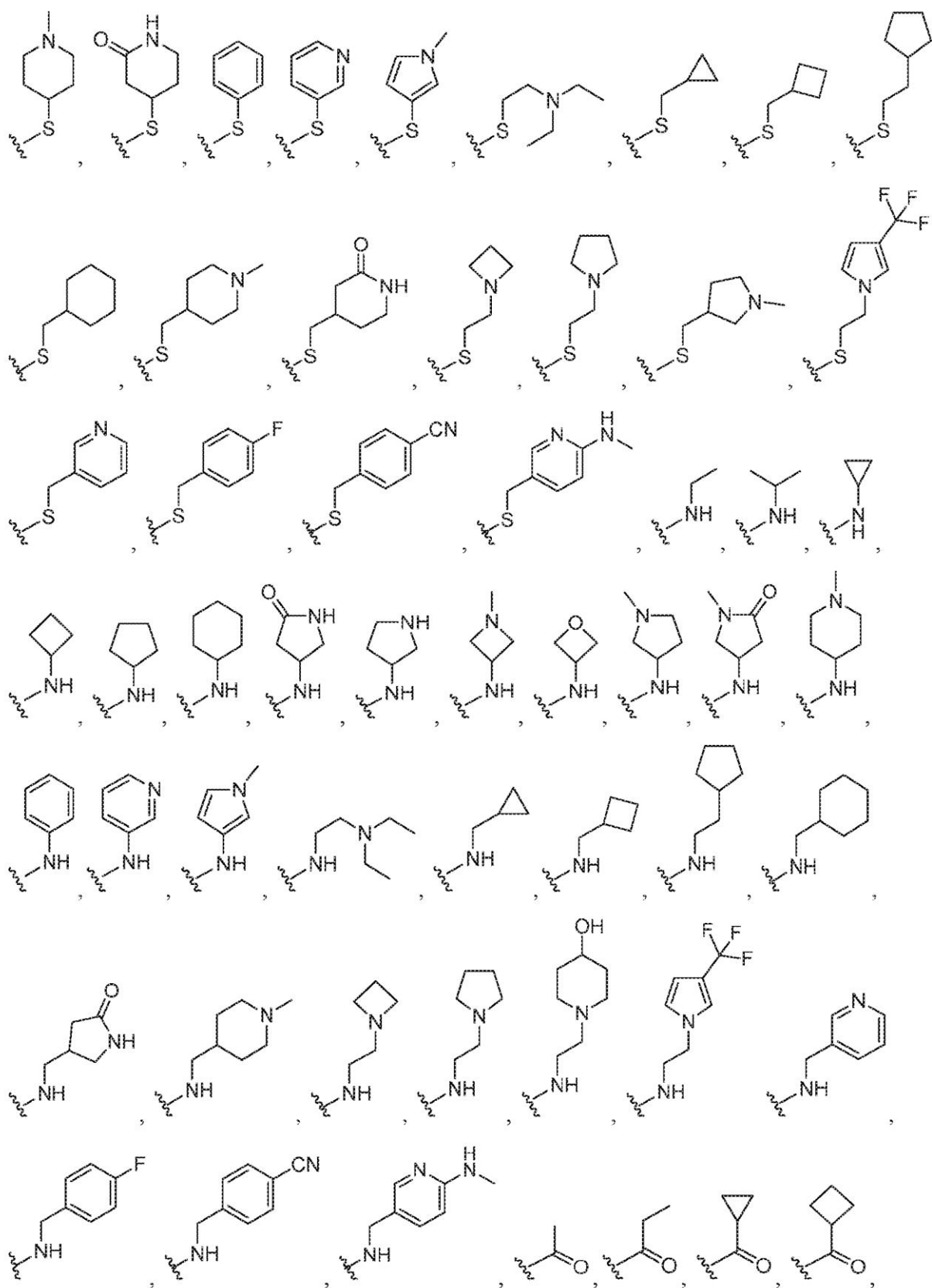


10

20

30

【化 6】



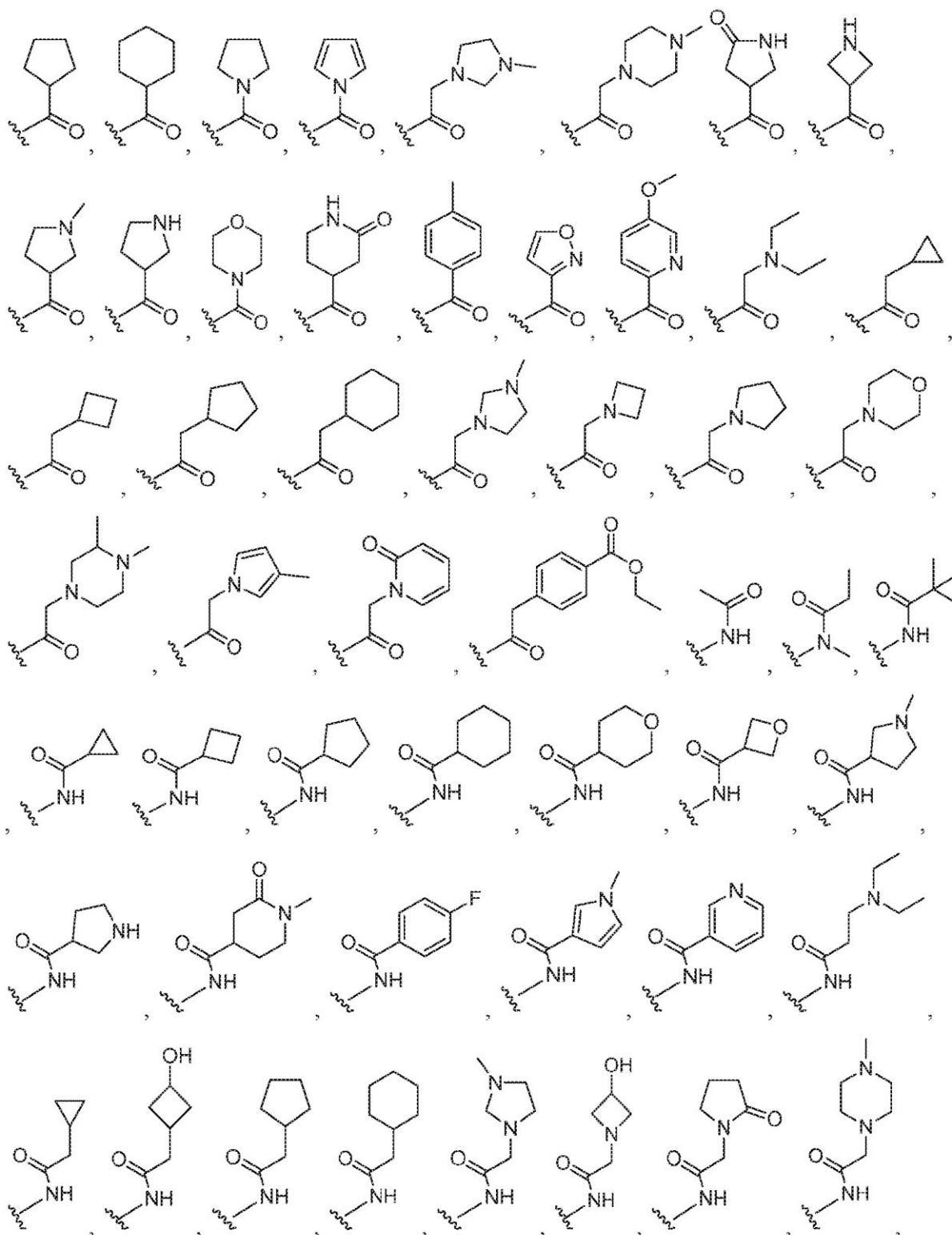
10

20

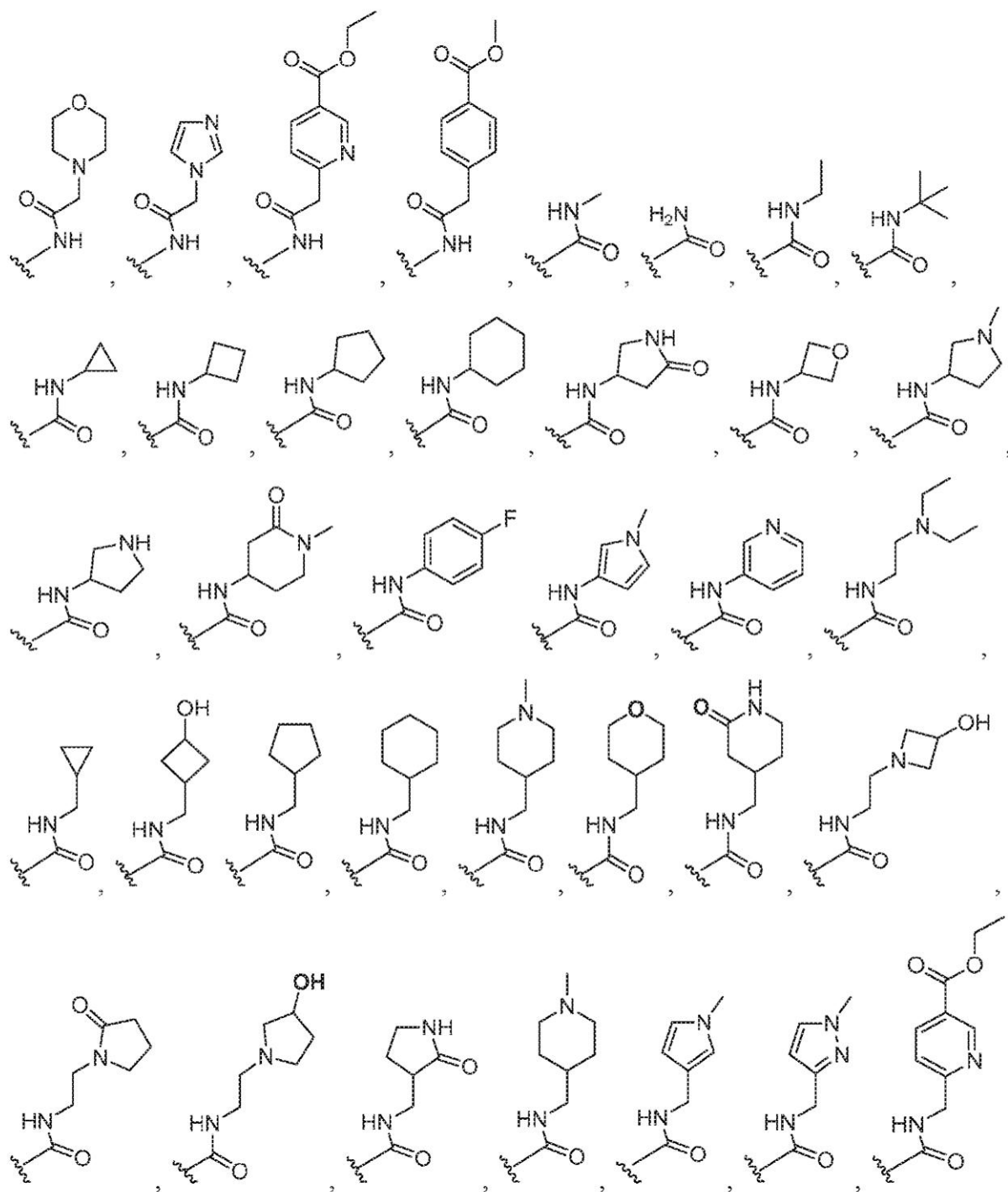
30

40

【化 7】



【化 8】

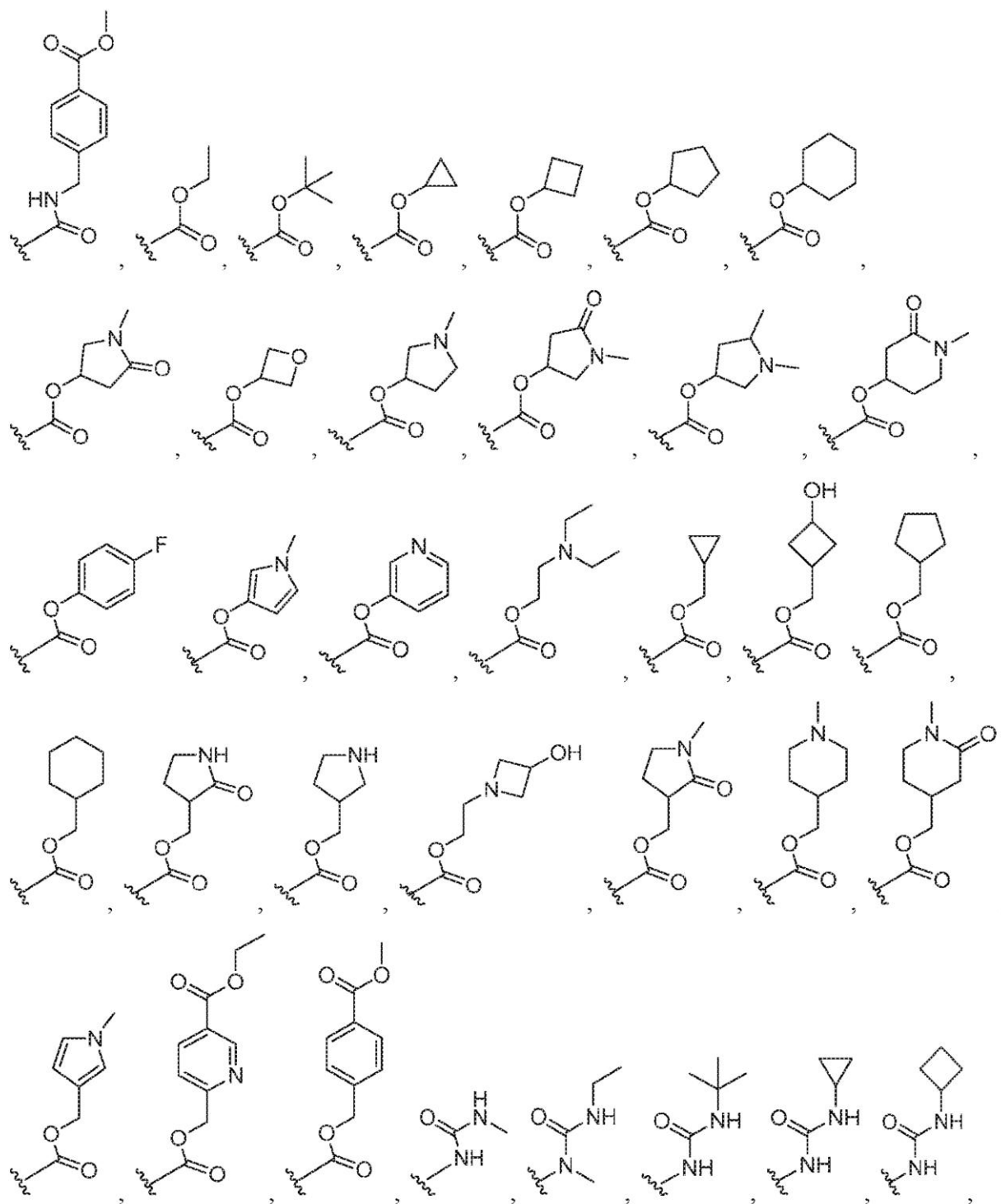


10

20

30

【化 9】

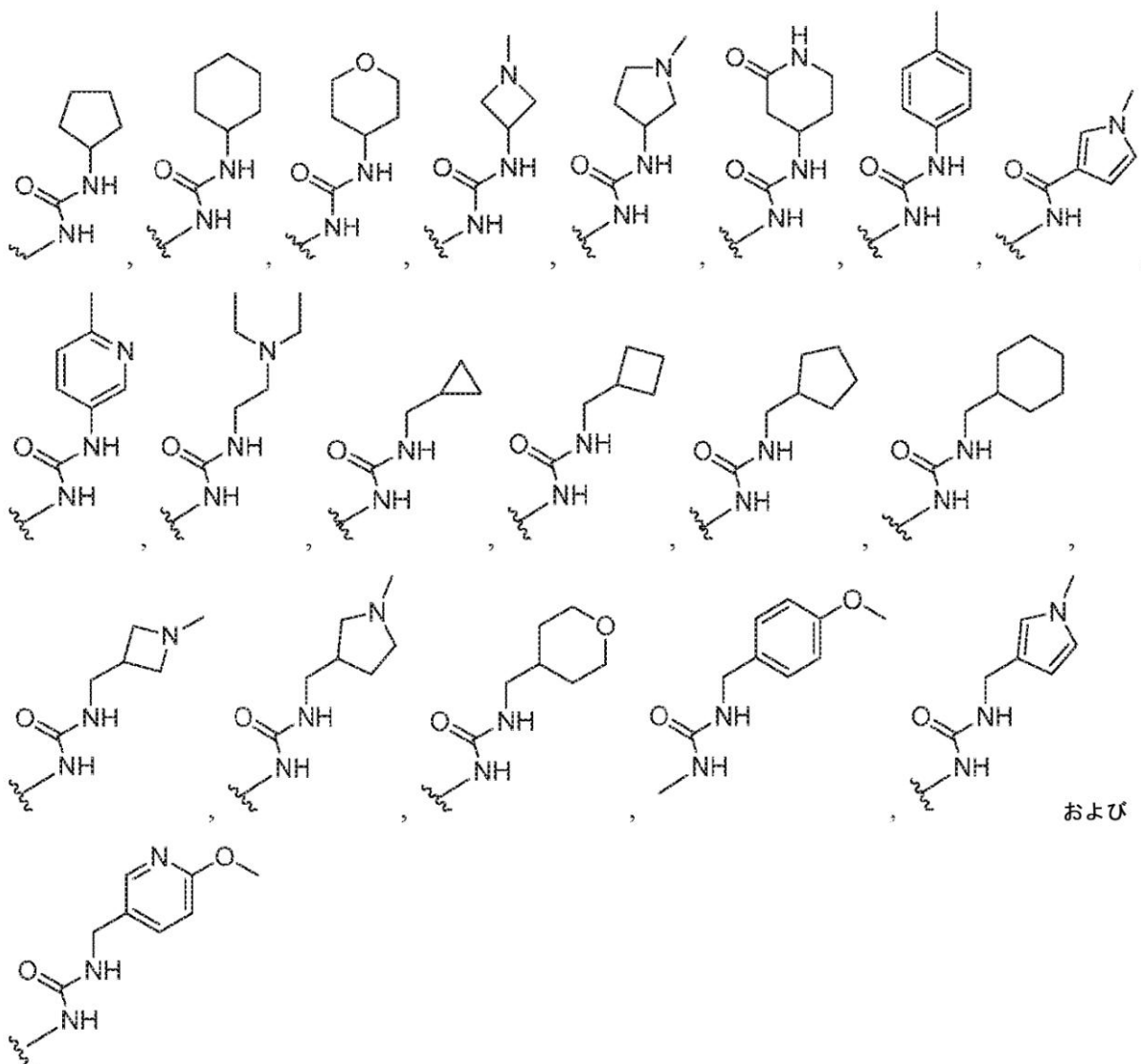


10

20

30

【化 1 0】

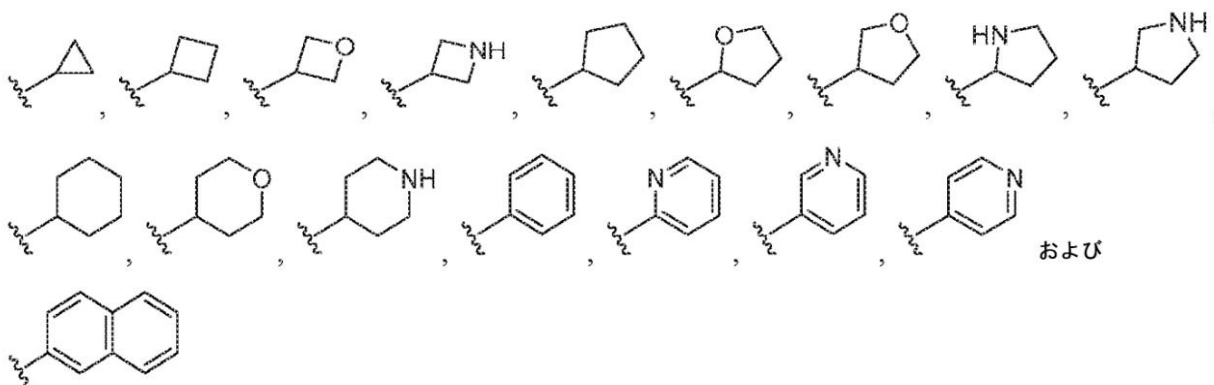


〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【 0 0 4 0 】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 1 1】



10

20

30

40

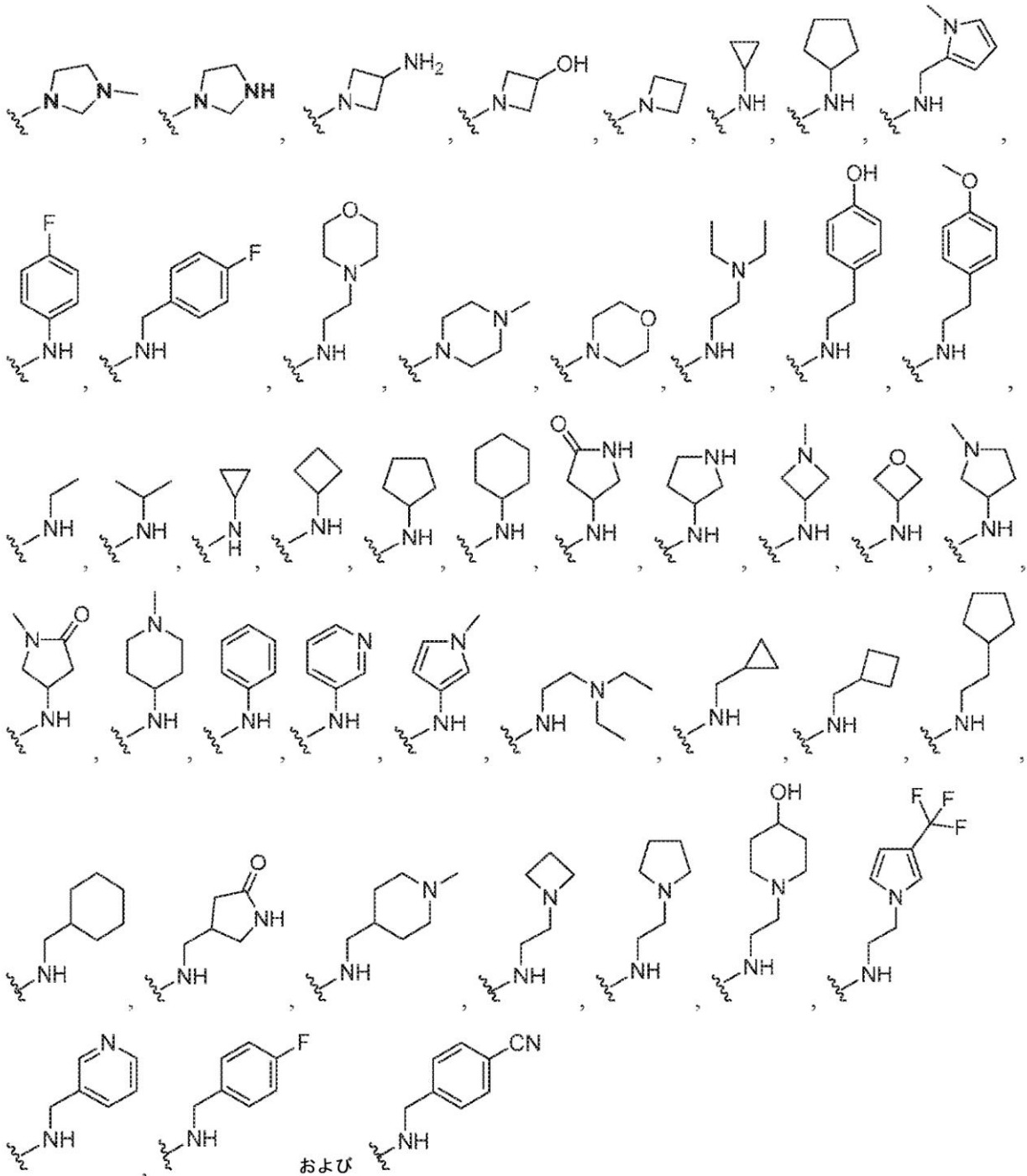
50

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0041】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化12】



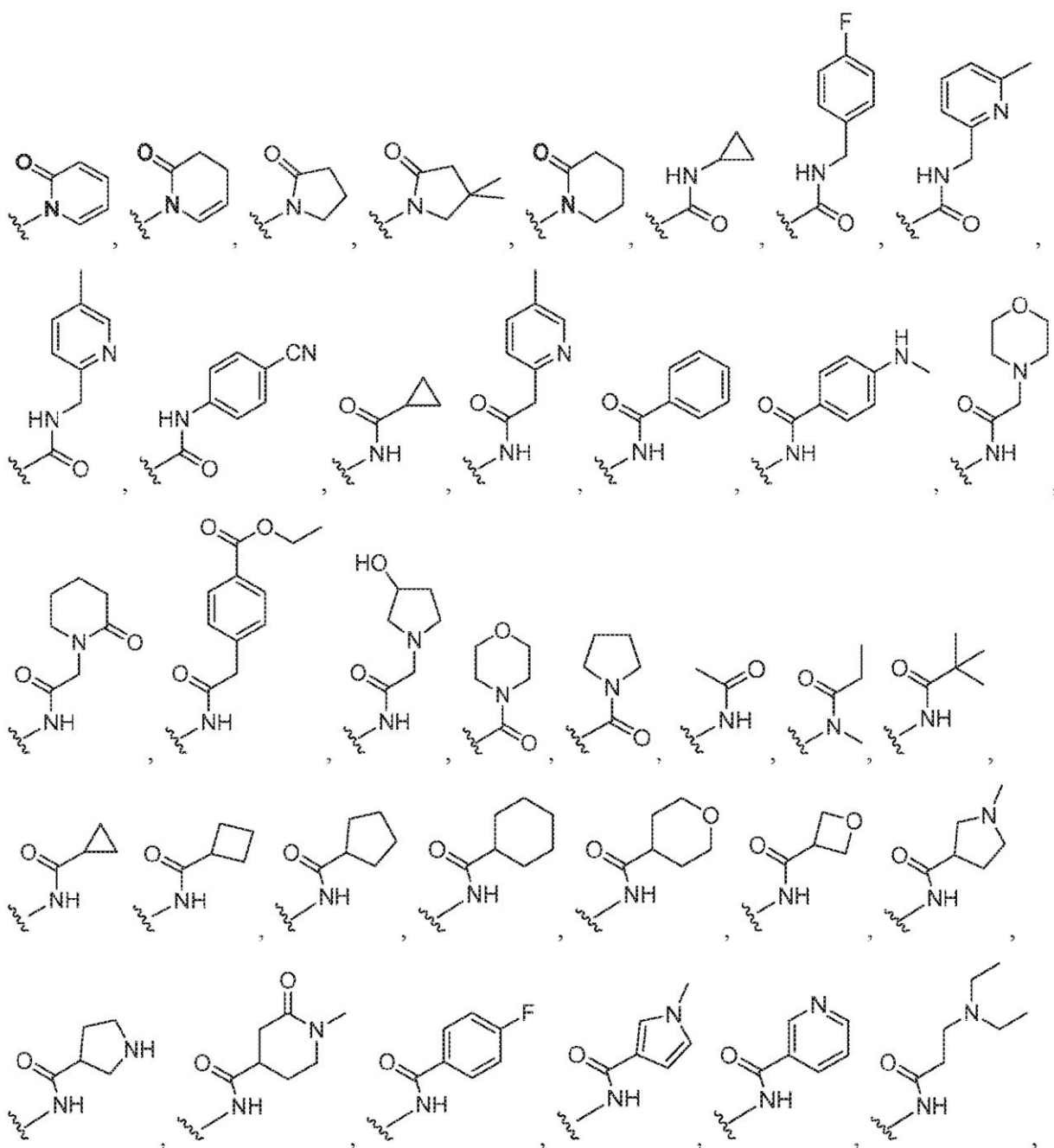
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0042】

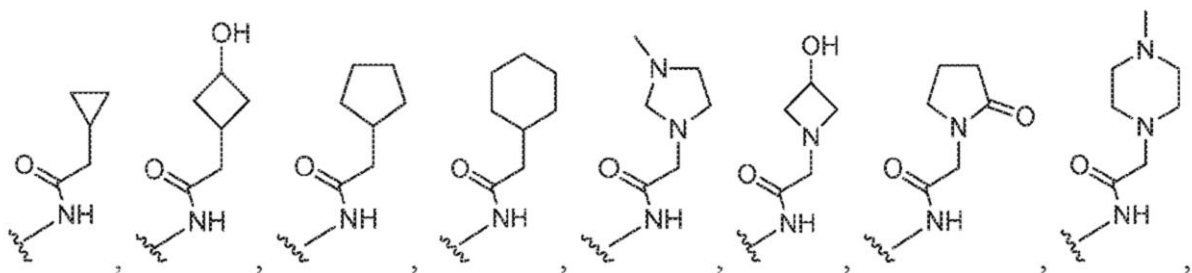
いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH$

3、 $-\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OH}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{ONH}_2$ 、 $-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 、 $-\text{NH}_2$ 、
 $-\text{NHCH}_3$ 、 $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、

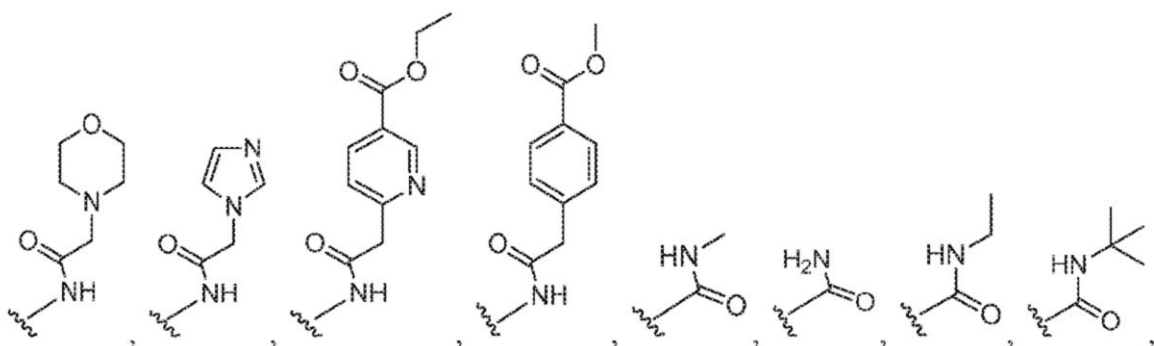
【化13】



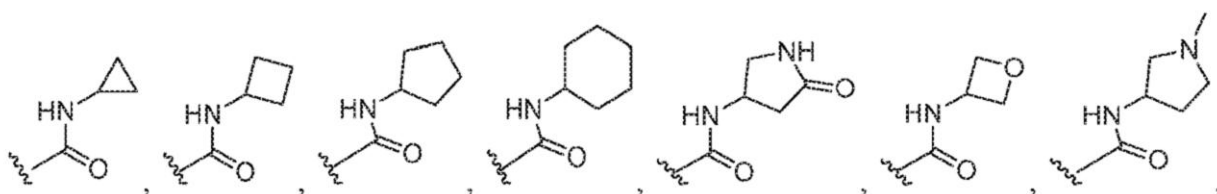
【化 1 4】



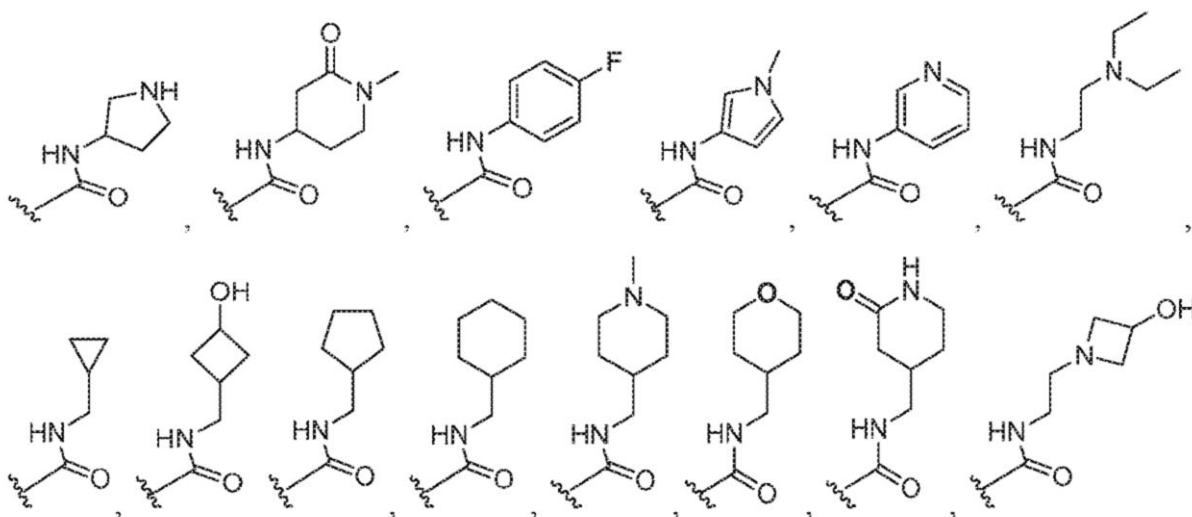
10



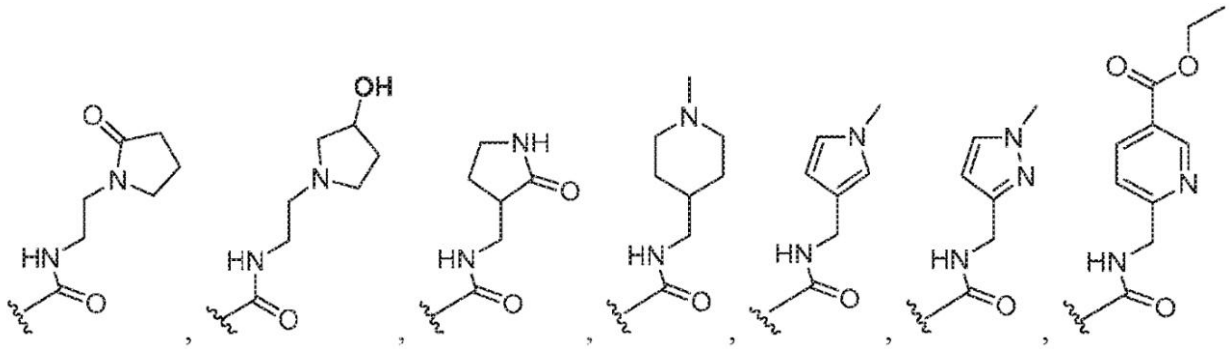
20



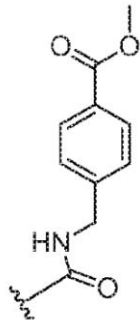
30



【化 1 5】



10



および

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕

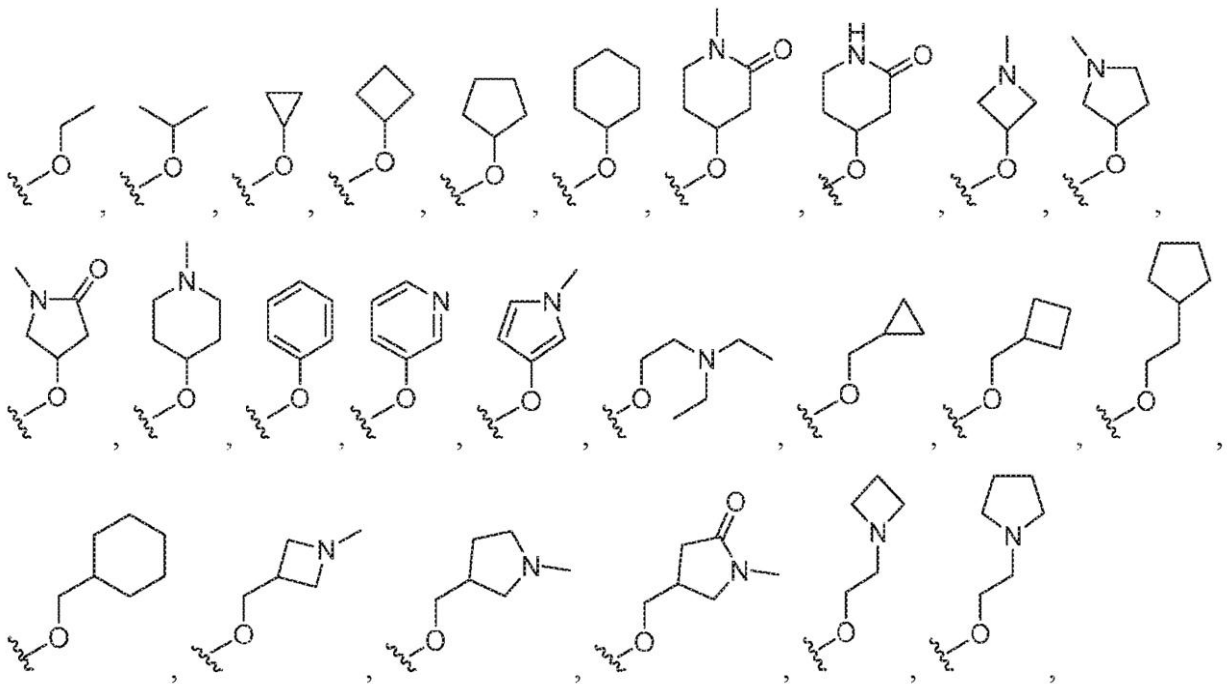
20

から成る群から選択される。

【0043】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

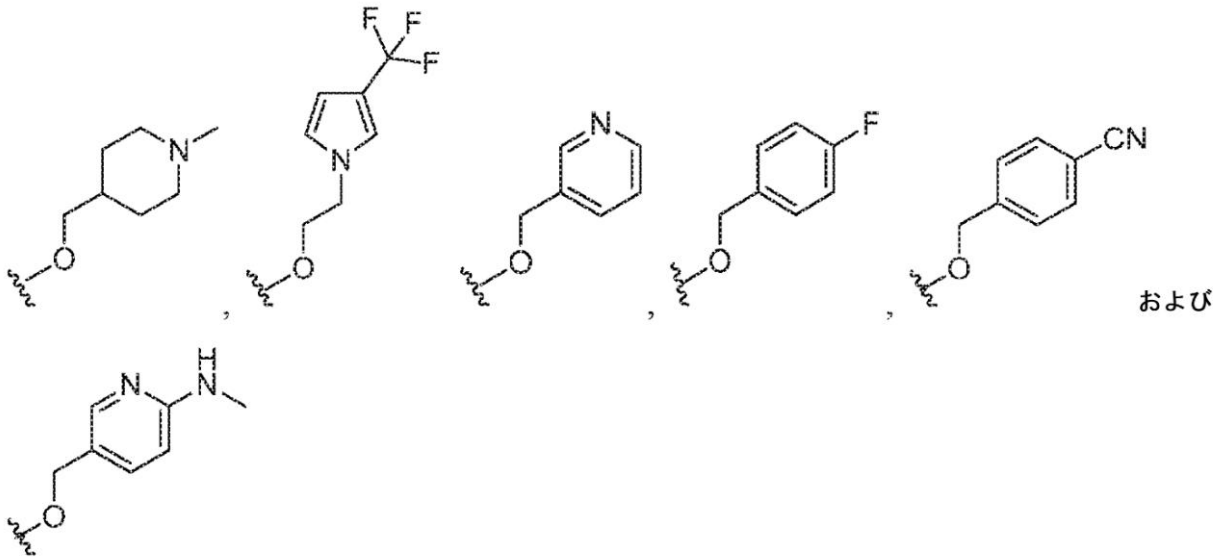
【化 1 6】



30

40

【化 17】



10

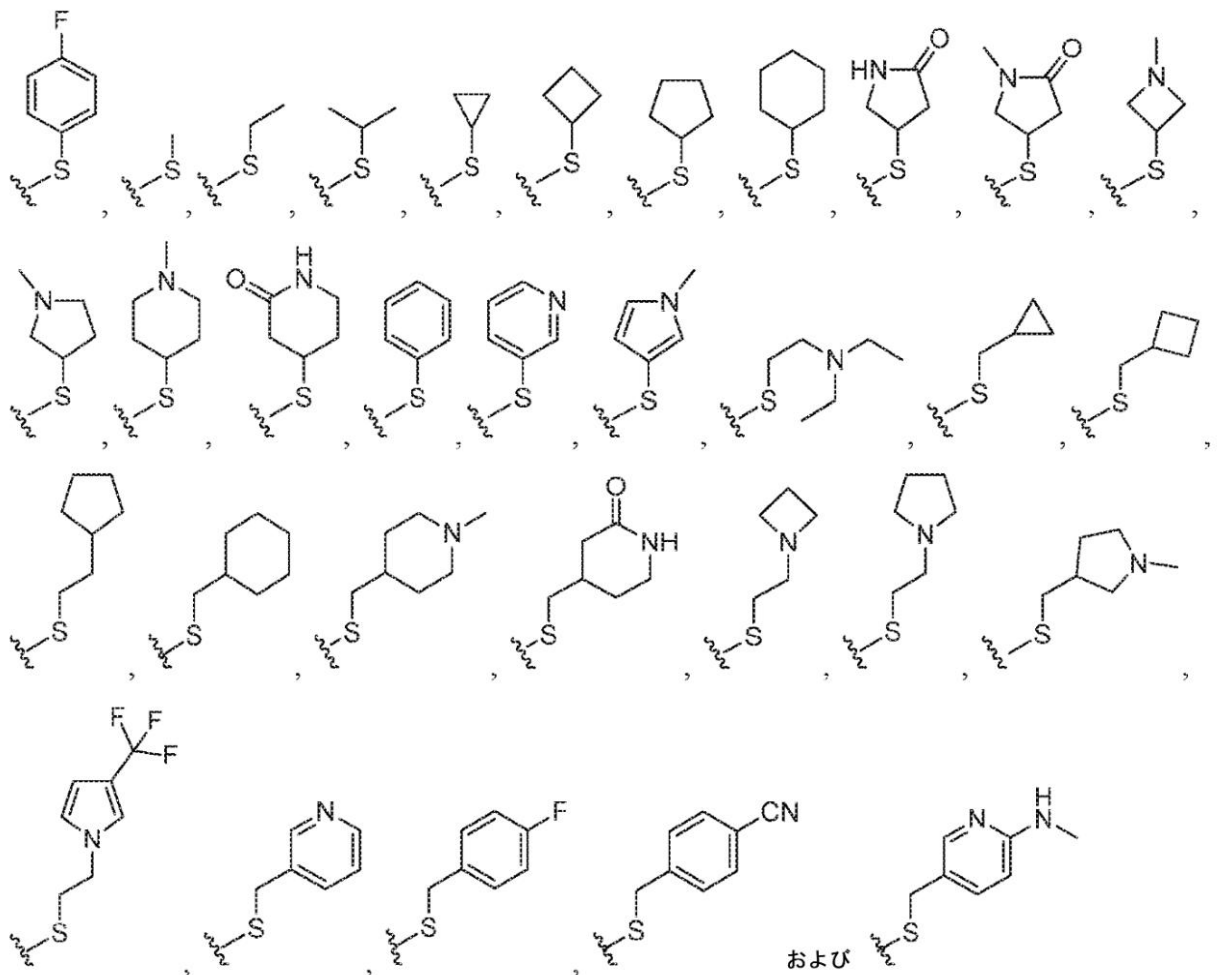
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0044】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

20

【化 18】



30

40

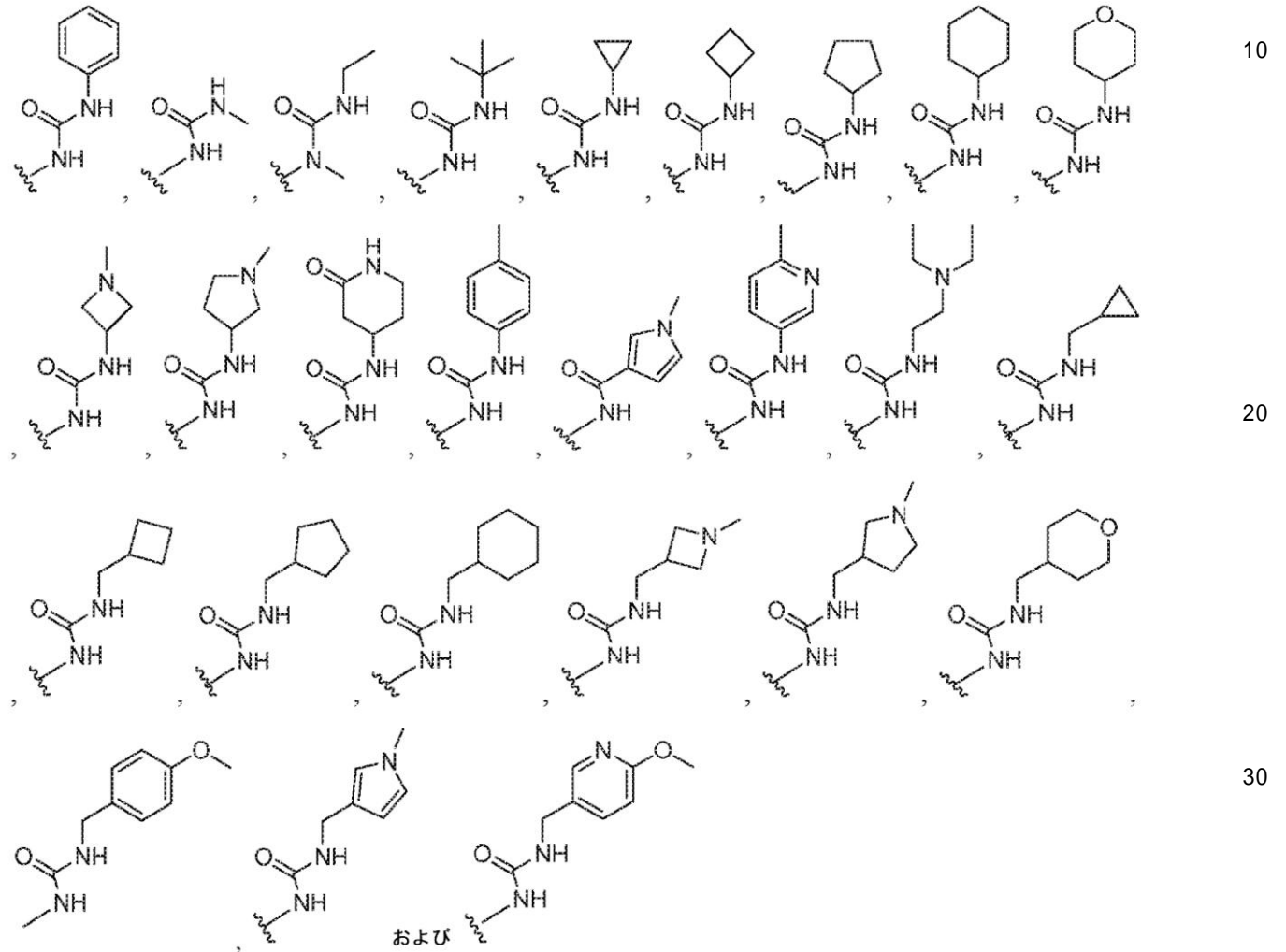
50

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0045】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化19】

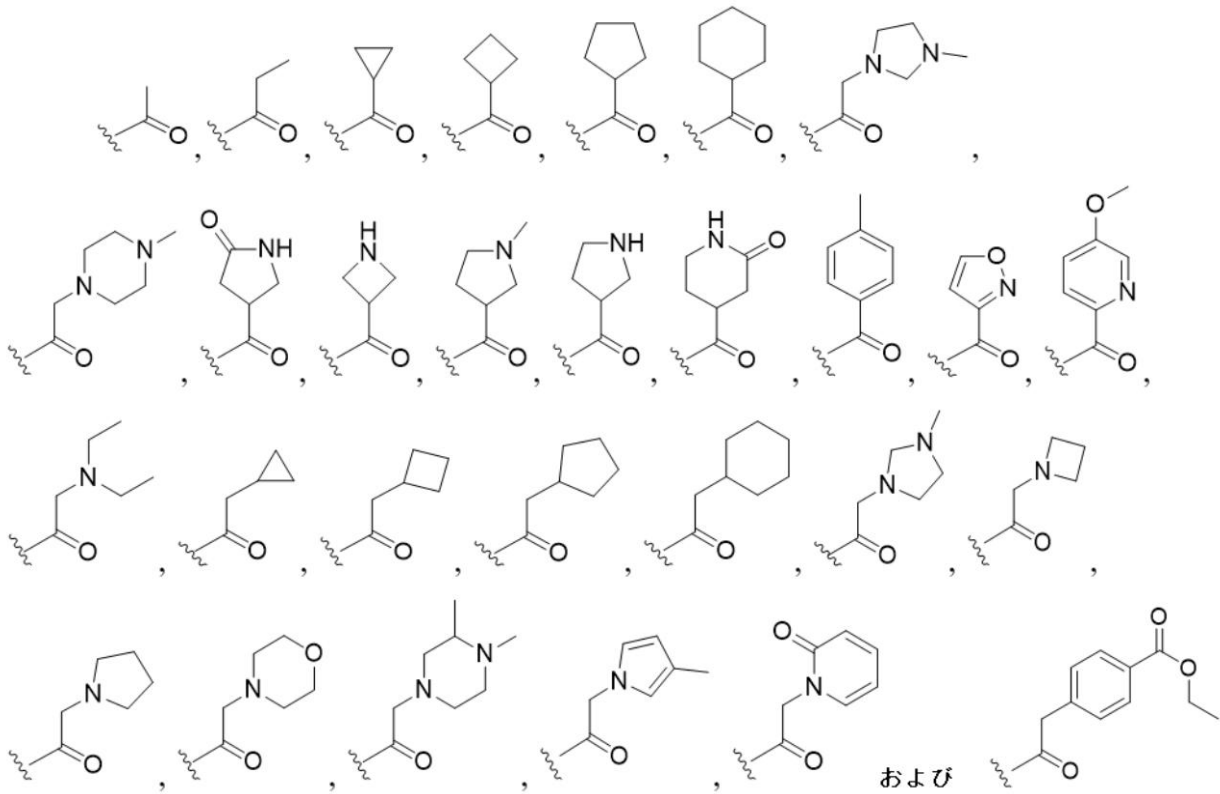


〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0046】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 20】

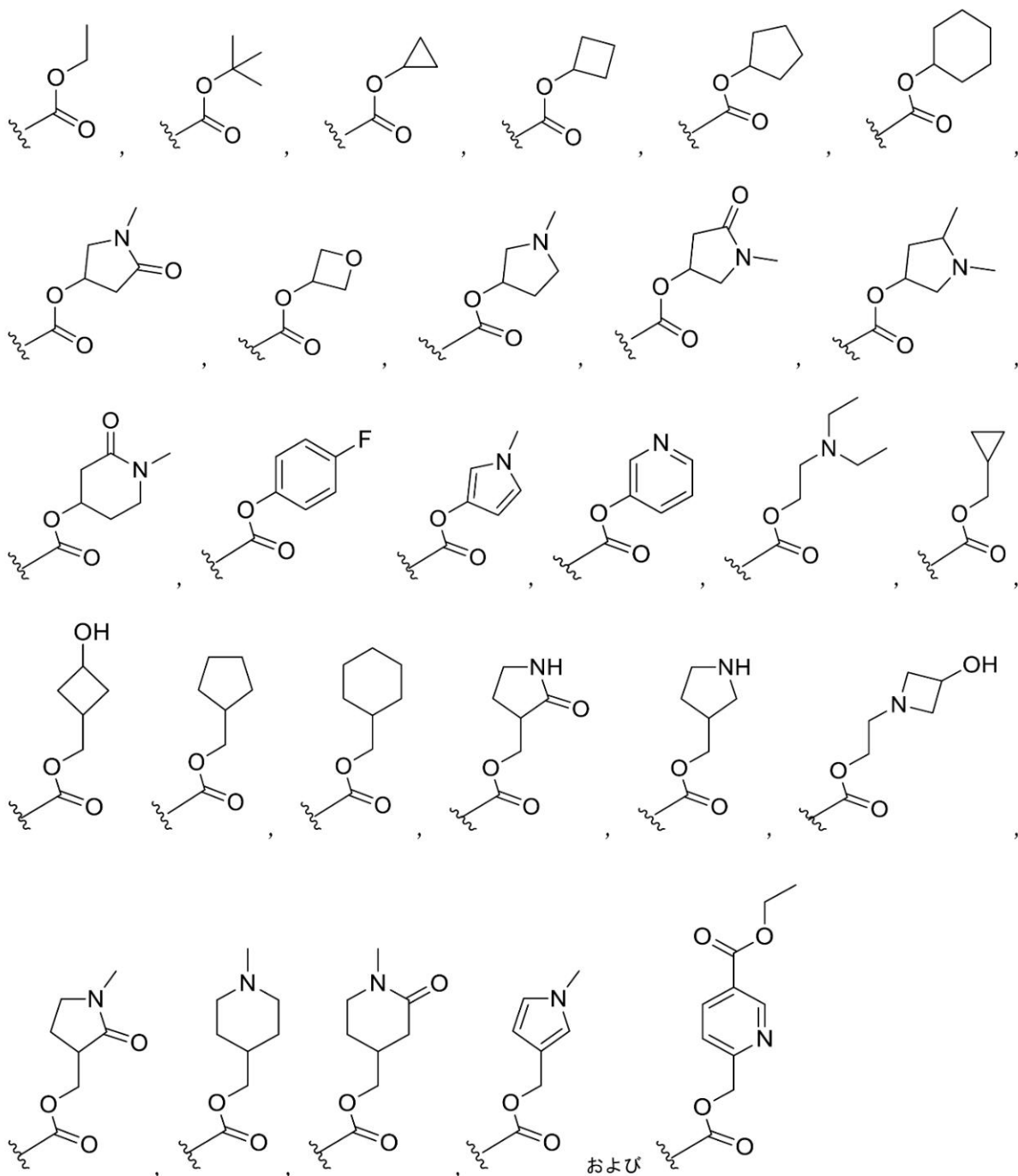


〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0047】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、 $-CN$ 、メチル、エチル、イソプロピル、プロピル、*tert*-ブチル、イソプロペニル、 $-OCH_3$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)ONH_2$ 、 $-CH_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-OH$ 、 $-CF_3$ 、 $-OCF_3$ 、

【化 2 1】



10

20

30

40

50

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0048】

R^2 と R^1 、A および / または B の各々および全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、各 R^2 は各 R^1 、A および / または B と組み合わせられ得ると理解される。

【0049】

いくつかの実施態様において、 R^2 は、水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(O)R^{2a}$ 、 $-C(O)ONR^{2b}R^{2c}$ 、 $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ 、 $-NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}$ 、 $-SR^{2a}$ または $-C(O)OR^{2a}$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 は水素である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキル (例えば、メチル) である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-CN$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 はハ

ロゲン(例えば、ブromo)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-OR^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C(O)R^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C(O)OR^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-C(O)NR^{2b}R^{2c}$ であり、特定の態様において、 R^{2b} および R^{2c} は独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-NR^{2b}C(O)R^{2c}$ であり、特定の態様において、 R^{2b} および R^{2c} は独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-NR^{2a}C(O)NR^{2b}R^{2c}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)であり、 R^{2b} および R^{2c} は独立して、水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-SR^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。

10

【0050】

いくつかの実施態様において、 R^2 は水素、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲン、 $-OR^{2a}$ 、 $-C(O)R^{2a}$ または $-C(O)OR^{2a}$ である。いくつかの実施態様において、 R^2 は水素である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-CN$ またはハロゲン(例えば、ブromo)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $-OR^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C(O)R^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)または $C_3 - C_6$ シクロアルキルである。いくつかの実施態様において、 R^2 は $C(O)OR^{2a}$ であり、特定の態様において、 R^{2a} は水素または $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、メチル)である。

20

【0051】

いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素である。このようなある一例において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素であり、 A は場合により、 R^3 でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシフェニルまたは場合により、 R^4 でさらに置換されていてよい4-ヒドロキシ-2-ピリジルである。別の一例において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素であり、 B は非置換フェニルである。別の一例において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素であり、 B は1~3個の R^4 で置換された5~10員ヘテロアリールであり、ここで各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 である。さらなる一例において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素であり、 A は少なくとも1個の環窒素原子を含む非置換9または10員二環式ヘテロアリールである。さらなる一例において、 R^1 および R^2 は、それぞれ水素であり、 A は、場合により R^4 で置換されていてよい少なくとも1個の環窒素原子を含む9または10員二環式ヘテロアリールであり、 B は非置換フェニルまたは1~3個の R^4 で置換された5~10員ヘテロアリールであり、ここで各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 である。別の実施態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR^{2a}$ である。ある態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 はブromo、メチル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-CONH_2$ 、 $-COOH$ またはメトキシである。

30

40

【0052】

いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 は水素である。このようなある一例において、 R^1 および R^2 は水素であり、 A は場合により R^3 で置換されていてよい4-ヒドロキシフェニルまたは場合により R^4 で置換されていてよい4-ヒドロキシ-2-ピリジルである。別の一例において、 R^1 および R^2 は水素であり、 B は非置換フェニルである。別の一例において、 R^1 および R^2 は水素であり、 B は1~3個の R^4 で置換された5

50

～ 6 員ヘテロアリールであり、ここで各 R^4 は独立して、 R^3 である。さらなる一例において、 R^1 および R^2 は水素であり、A は少なくとも 1 個の環窒素原子を含む非置換 9 または 10 員二環式ヘテロアリールである。さらなる一例において、 R^1 および R^2 は水素であり、A は、少なくとも 1 個の環窒素原子を含み、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであり、B は、非置換フェニルまたは 1 ～ 3 個の R^4 で置換された 5 ～ 6 員ヘテロアリールであり、ここで各 R^4 は独立して、 R^3 である。別の実施態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 は $C_1 - C_6$ アルキル、 $-CN$ 、ハロゲンまたは $-OR^2$ である。ある態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 はプロモ、メチル、 $-CN$ またはメトキシである。

【0053】

いくつかの実施態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 は $-CN$ である。このようなある一例において、 R^1 は水素であり、 R^2 は $-CN$ であり、A は、少なくとも 1 個の環窒素原子を含み、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリール(例えば、キノリニルまたはインダゾリル)であり、B は、非置換フェニルまたは 1 ～ 3 個の R^4 で置換された 5 ～ 6 員ヘテロアリール(例えば、ピラゾリル、ピリジルまたはピリドン)であり、ここで各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 である。いくつかの実施態様において、 R^1 は水素であり、 R^2 は Br であり、A は、少なくとも 1 個の環窒素原子を含み、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリール(例えば、キノリニルまたはインダゾリル)であり、B は、非置換フェニルまたは 1 ～ 3 個の R^4 で置換された 5 ～ 6 員ヘテロアリール(例えば、ピラゾリル、ピリジルまたはピリドン)であり、ここで各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 である。いくつかの実施態様において、 R^1 および R^2 の両方は水素であり、A は、少なくとも 1 個の環窒素原子を含み、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリール(例えば、キノリニルまたはインダゾリル)であり、B は、非置換フェニルまたは 1 ～ 3 個の R^4 で置換された 5 ～ 6 員ヘテロアリール(例えば、ピラゾリル、ピリジルまたはピリドン)であり、ここで各 R^4 は独立して、オキソまたは R^3 である。これらの一例において、 R^4 は独立して、オキソ、メチル、メトキシ、クロロまたは $-CN$ である。

【0054】

いくつかの実施態様において、A は、場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニル、場合により R^4 によりさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルまたは場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールである。

【0055】

いくつかの実施態様において、A は、場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルまたは場合により R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルである。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルである。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルである。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであり、ここで 1 個の環は飽和である。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであり、ここで両方の環は不飽和である。いくつかの実施態様において、A は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニルおよびナフチルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリニル、イソキノリニル、インダゾリル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニルおよびナフチルから成る群から選択され、これらの各々は場合により、 R^4 で置換されていてよい。さらなる実施態様において、A は第一環および第二環を含む、場合によ

10

20

30

40

50

り R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであり、ここで第一環は第二環より大きな環原子数を有する。特定の実施態様において、A の親分子への結合位置は、より大きな環原子を有する第一環上である。他の実施態様において、A の親分子への結合位置は、より小さな環原子を有する第二環上である。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであり、ここで 2 個の環は、5 員環と 6 員環または 2 個の 6 員環から成る群から選択される。

【0056】

ある態様において、A が場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリールであるとき、A は少なくとも 1 個の環窒素原子を含む非置換 9 もしくは 10 員二環式ヘテロアリール、少なくとも 2 個の環窒素原子を含み、場合により、炭素原子を介して親構造と結合する R^4 で置換されていてよい 9 もしくは 10 員二環式ヘテロアリールまたは場合により R^4 で置換されていてよい 10 員二環式ヘテロアリールである。

10

【0057】

いくつかの実施態様において、A は、場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルであり、ここで R^3 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、1 ~ 3 個の R^3 でさらに置換された 4 - ヒドロキシフェニルであり、ここで各 R^3 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、場合により R^3 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシフェニルであり、ここで R^3 はハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、1 ~ 3 個の R^3 でさらに置換された 4 - ヒドロキシフェニルであり、ここで各 R^3 は独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、1 ~ 3 個の R^3 でさらに置換された 4 - ヒドロキシフェニルであり、ここで各 R^3 は独立して、フルオロ、クロロ、 $-O - C_1 - C_6$ アルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。

20

30

【0058】

いくつかの実施態様において、A は場合により R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルであり、ここで R^4 はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、場合により 1 ~ 3 個の R^4 でさらに置換されていてよい 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルであり、ここで各 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、A は、1 ~ 3 個の R^4 でさらに置換された 4 - ヒドロキシ - 2 - ピリジルであり、ここで各 R^4 は独立してハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アル

40

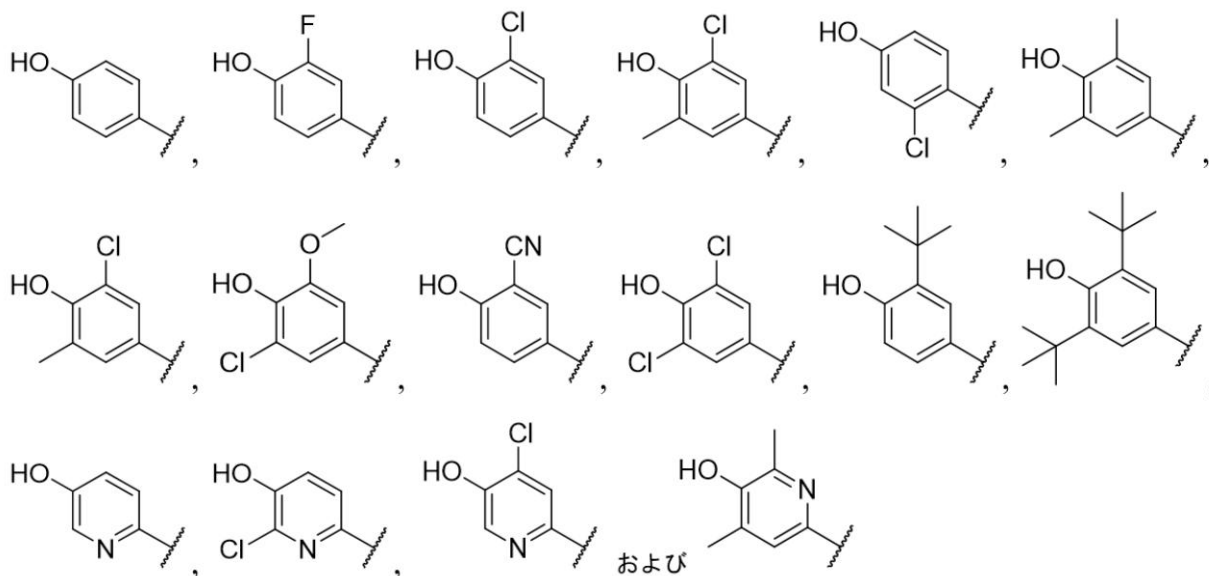
50

キルから成る群から選択される。いくつかの実施態様において、Aは、1～3個の R^4 でさらに置換された4-ヒドロキシフェニルであり、ここで各 R^4 は独立して、フルオロ、クロロ、 $-O-C_1-C_6$ アルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルから成る群から選択される。

【0059】

いくつかの実施態様において、Aは、同一でも異なってもよい1～3個の R^3 基で置換された4-ヒドロキシフェニルまたは4-ヒドロキシ-2-ピリジルである。これらの実施態様のいくつかにおいて、Aは

【化22】



10

20

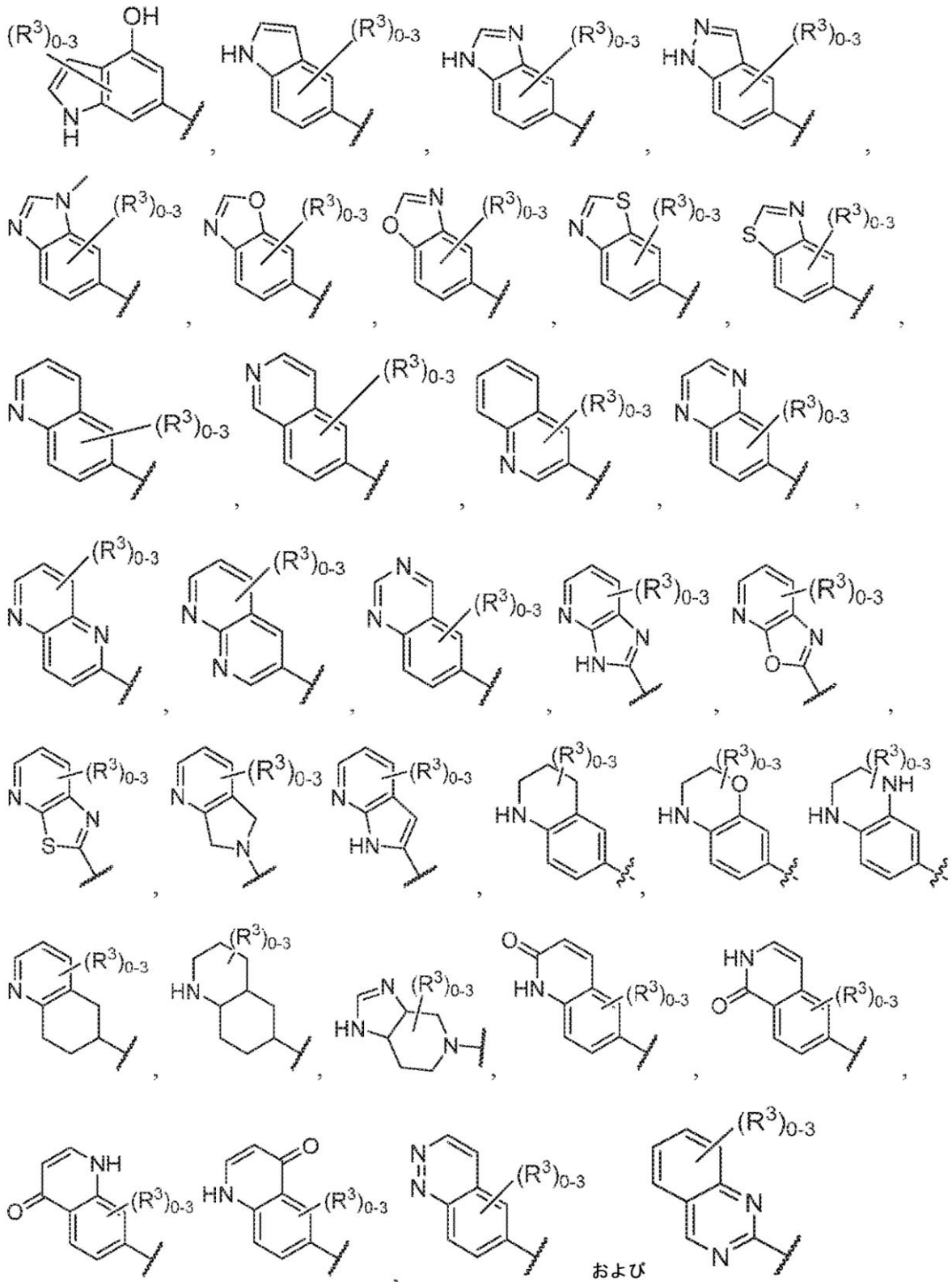
〔式中、波線は親分子への結合点を表す〕
から成る群から選択される。

【0060】

いくつかの実施態様において、Aは、同一でも異なってもよく、かつ一方の環または両方の環に存在し得る0～3個の R^4 基で置換された9または10員二環式ヘテロアリールである。あるこのような態様において、Aは、同一でも異なってもよく、かつ一方の環または両方の環に存在し得る0～3個の R^3 基で置換された9または10員二環式ヘテロアリールである。あるこのような態様において、Aは、1個の R^3 で置換された9または10員二環式ヘテロアリールである。別のこのような態様において、Aは、同一でも異なってもよい2個の R^3 で置換された9または10員二環式ヘテロアリールである。別のこのような態様において、Aは、同一でも異なってもよい3個の R^3 で置換された9または10員二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、Aは

30

【化 2 3】



10

20

30

40

〔式中、 R^3 は、存在するならば、二環式環系の任意の利用可能な位置に結合する〕から成る群から選択される。ある態様において、少なくとも 1 個の R^3 が存在し、波線を有する環上の(親分子への二環式環の結合点である環上の)位置で結合する。ある態様において、少なくとも 1 個の R^3 が存在し、波線を有さない環上の(親分子への結合点である二環式環の環と縮合した環上の)位置で結合する。

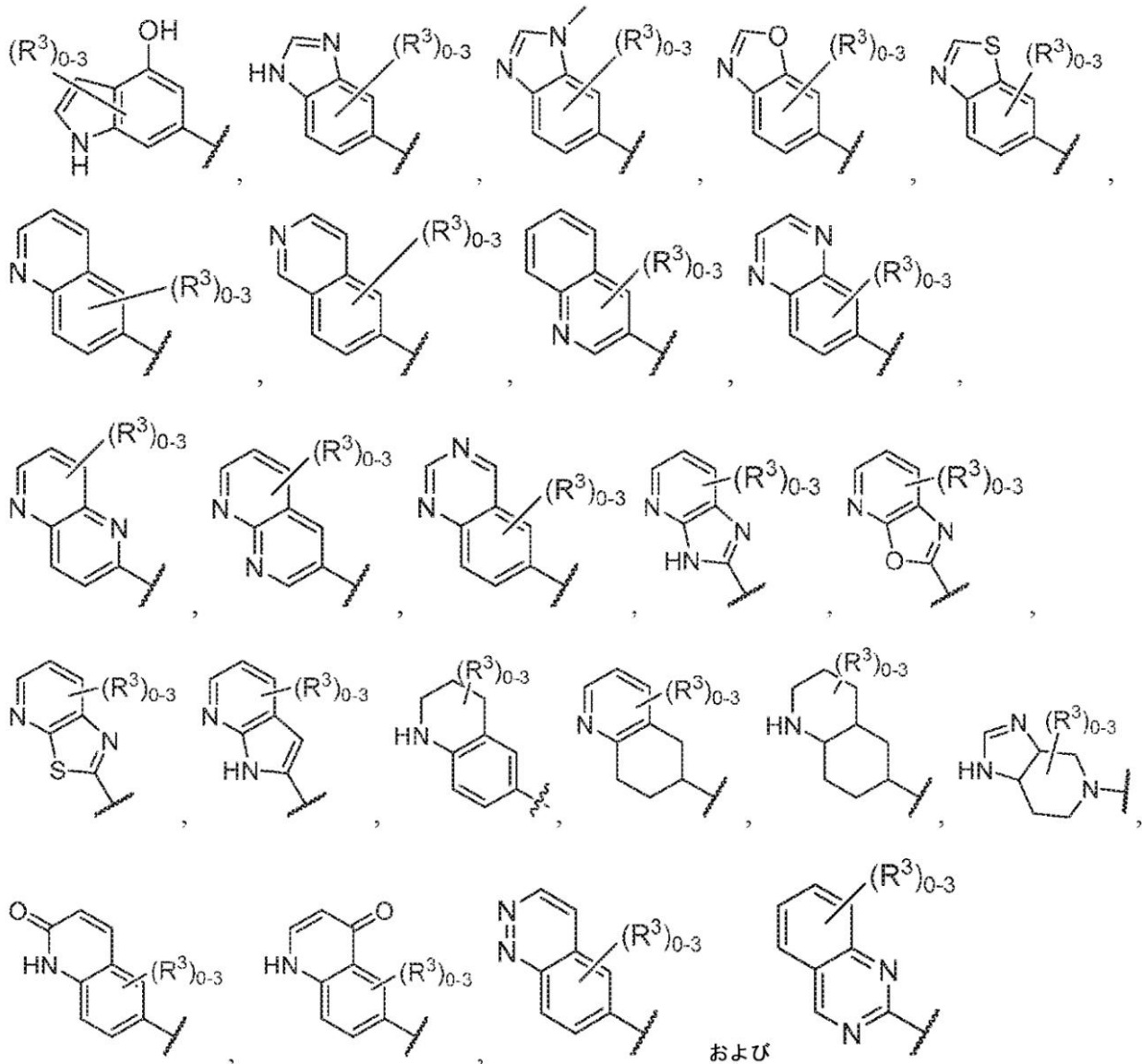
【0061】

いくつかの実施態様において、A は、同一でも異なってもよく、かつ一方の環または両

50

方の環に存在し得る 0 ~ 3 個の R^3 基で置換された 9 または 10 員二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、A は

【化 2 4】



〔式中、 R^3 は、存在するならば、二環式環系の任意の利用可能な位置に結合する〕から成る群から選択される。ある態様において、少なくとも 1 個の R^3 が存在し、波線を有する環上の (親分子への二環式環の結合点である環上の) 位置で結合する。ある態様において、少なくとも 1 個の R^3 が存在し、波線を有さない環上の (親分子への結合点である二環式環の環と縮合した環上の) 位置で結合する。

【0062】

いくつかの実施態様において、A は

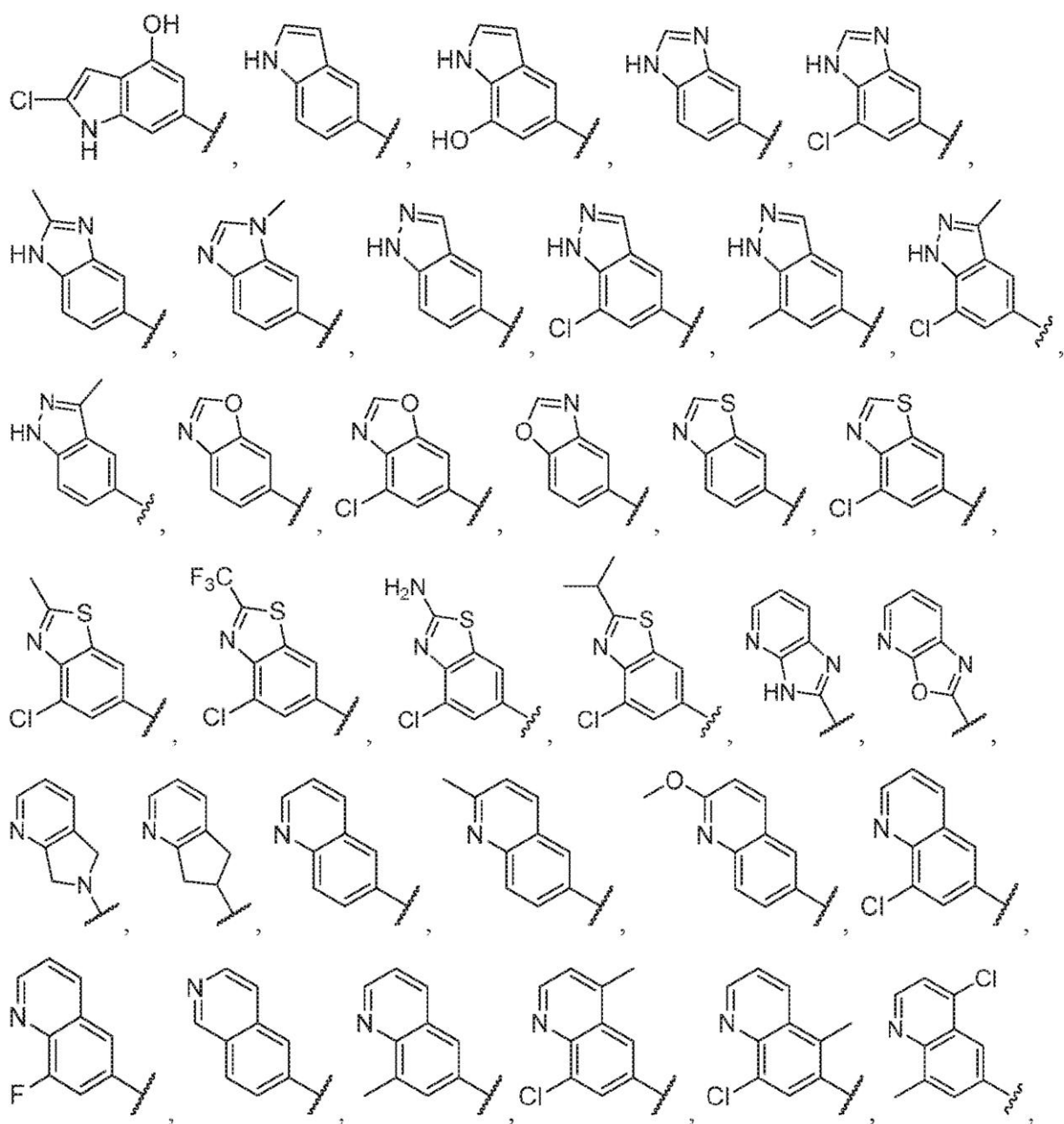
10

20

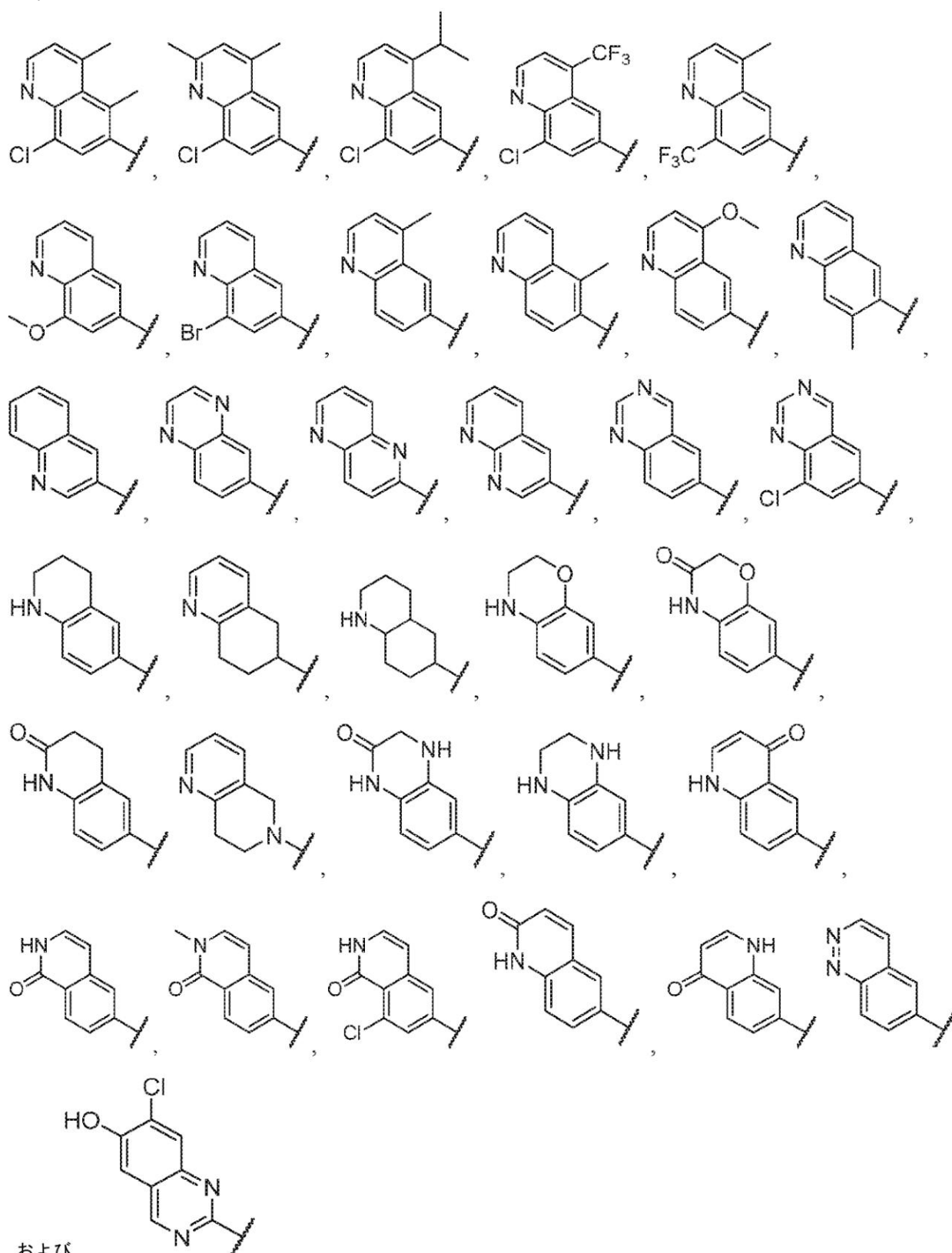
30

40

【化 2 5】



【化 2 6】



10

20

30

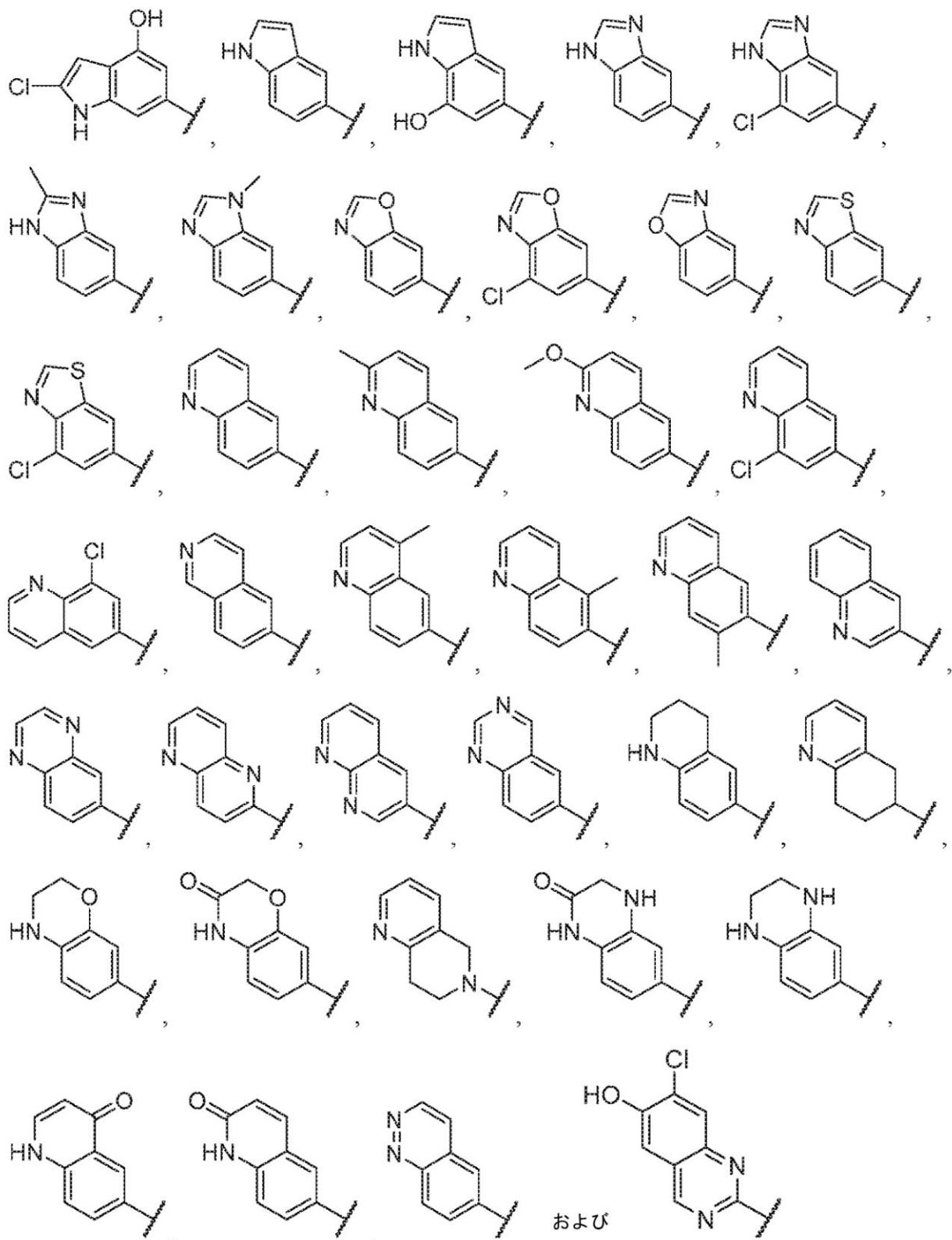
40

から成る群から選択される。

【0063】

いくつかの実施態様において、Aは

【化 2 7】

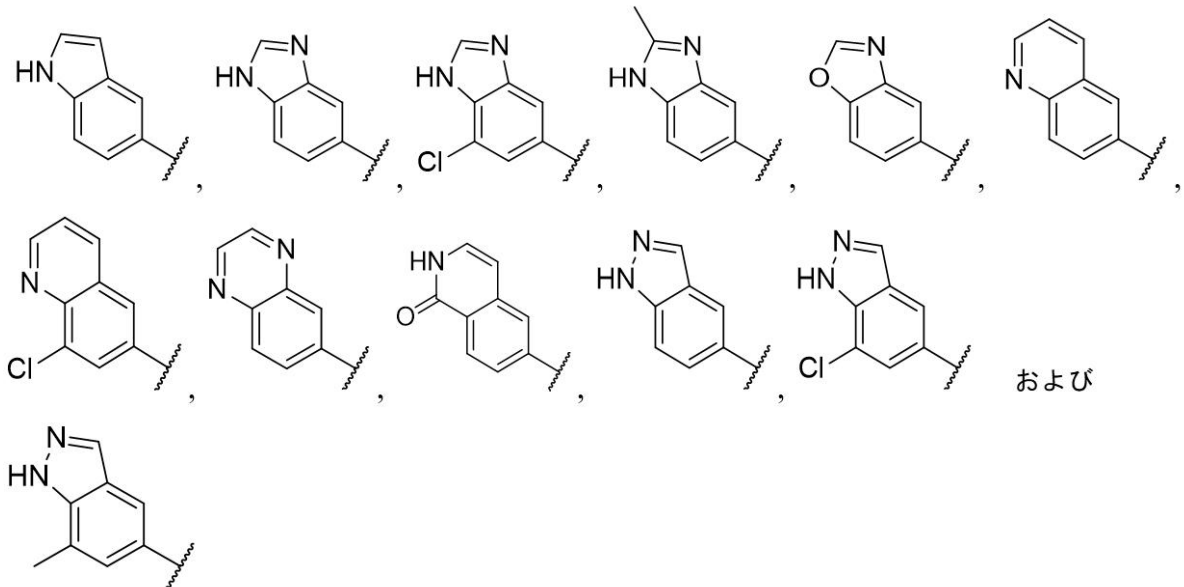


から成る群から選択される。

【 0 0 6 4 】

特定の実施態様において、Aは

【化 2 8】



10

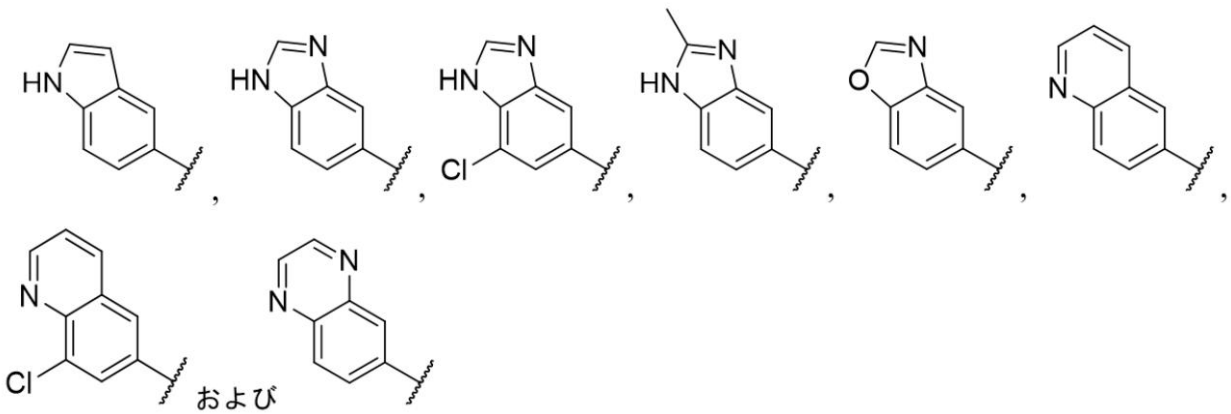
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0065】

20

特定の実施態様において、Aは

【化 2 9】



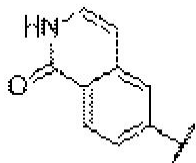
30

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0066】

いくつかの実施態様において、Aは

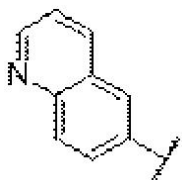
【化 3 0】



40

である。いくつかの実施態様において、Aは

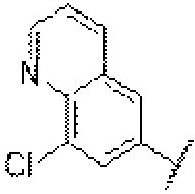
【化 3 1】



50

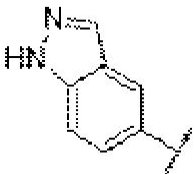
である。いくつかの実施態様において、Aは

【化32】



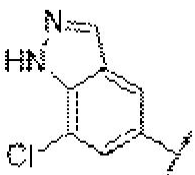
である。いくつかの実施態様において、Aは

【化33】



である。いくつかの実施態様において、Aは

【化34】



である。いくつかの実施態様において、Aは、ハロゲン、-CNまたはヒドロキシで置換されたナフチルである。

【0067】

各々および全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、各Aの記載は各 R^1 および/または R^2 の記載と組み合わせられ得ると理解される。例えば、ある実施態様において、Aは本明細書における実施態様、態様または例のいずれかに記載されるとおりであり、 R^1 および R^2 は、それぞれHである。各々のおよび全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、各Aの記載は各Bの記載と(および各 R^1 および R^2 の記載とさらに)組み合わせられ得ると、同様に理解される。例えば、ある態様において、ある態様における各Aの記載は、 R^1 および R^2 が水素である一例と組み合わせられ得ると理解される。ある態様において、ある態様における各Aの記載は、 R^1 および R^2 が水素であり、Bが場合により R^4 で置換されていてよい5～10員ヘテロアリアルである一例と組み合わせられ得ると理解される。

【0068】

いくつかの実施態様において、Bは非置換フェニルである。いくつかの実施態様において、Bは、場合により R^3 で置換されていてよいフェニルである。いくつかの実施態様において、Bは、同一でも異なってもよい1～3個の R^3 で置換されたフェニルである。他の実施態様において、Bは場合により R^4 で置換されていてよい5～10員ヘテロアリアルである。他の実施態様において、Bは、同一でも異なってもよい1～3個の R^4 で置換された5～10員ヘテロアリアルである。いくつかの実施態様において、Bの5～10員ヘテロアリアルは、同一でも異なってもよい1～3個の R^4 で場合により置換されていてよいフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよびテトラゾリルから選択される5員ヘテロアリアルである。他の実施態様において、Bの5～10員ヘテロアリアルは、同一でも異なってもよい1～3個の R^4 で場合により置換されていてよいピリジル、ピリダジニルおよびピリミジニルから成る群から選択される6員ヘテロアリアルである。いくつかの実施態様において、Bの5～10員ヘテロアリアルは、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ピラゾロピリジ

10

20

30

40

50

ニル、インダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリルまたはベンゾイミダゾリルから成る群から選択される二環式ヘテロアリアルであり、二環式ヘテロアリアルは、場合により、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で置換されていてよい。

【0069】

いくつかの実施態様において、B は非置換フェニルである。いくつかの実施態様において、B は、場合により R^3 で置換されていてよいフェニルである。いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^3 で置換されたフェニルである。他の実施態様において、B は場合により R^4 で置換されていてよい 5 ~ 6 員ヘテロアリアルである。他の実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルである。いくつかの実施態様において、B の 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で場合により置換されていてよいフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよびテトラゾリルから成る群から選択される 5 員ヘテロアリアルである。他の実施態様において、B の 5 ~ 6 員ヘテロアリアルは同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で場合により置換されていてよいピリジルおよびピリミジニルから選択される 6 員ヘテロアリアルである。

10

【0070】

R^3 で置換されたフェニルである B のいくつかの実施態様において、例えば、B が、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^3 で置換されたフェニルであるとき、B の各 R^3 は、ある実施態様において、独立して、ハロゲン、 $-OR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。他の実施態様において、B の各 R^3 は、独立して、ハロゲンおよび場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキル(例えば、 CF_3)から成る群から選択される。

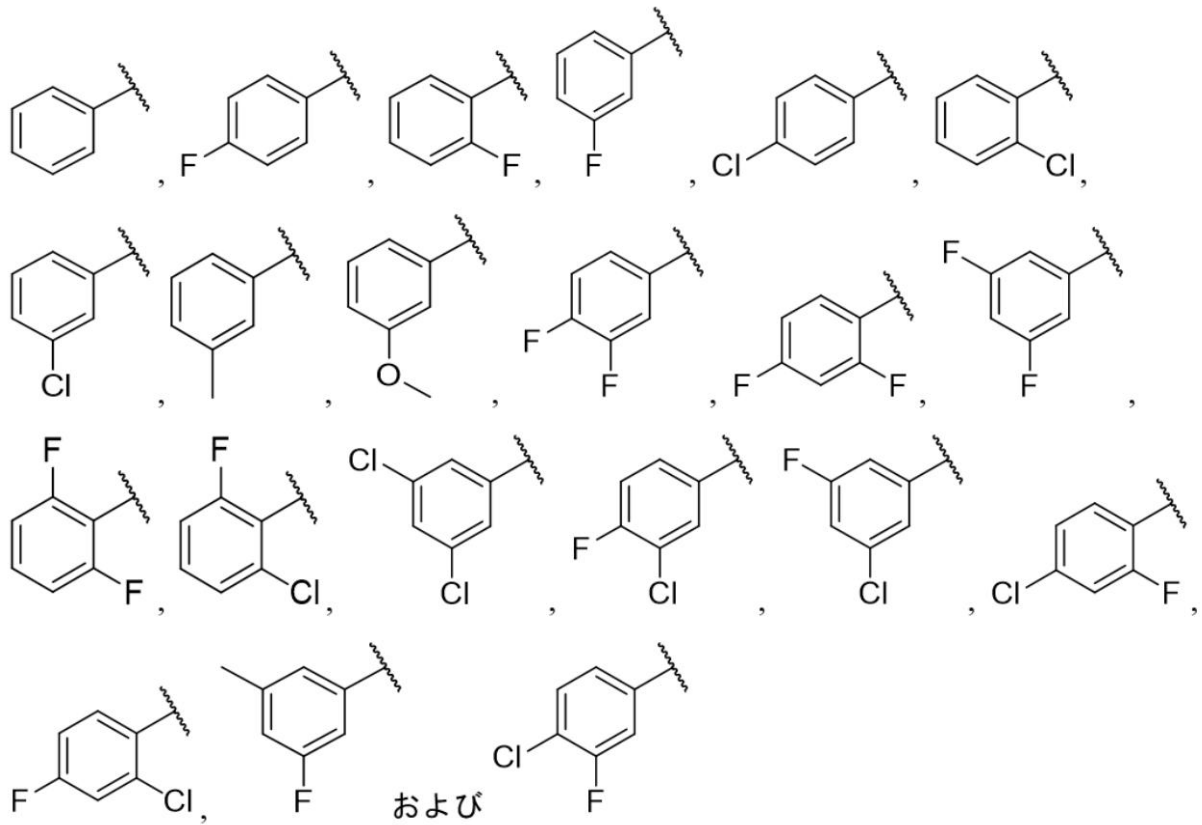
20

【0071】

いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個のハロ基で置換されたフェニルである。いくつかの実施態様において、B はフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロ-フェニル、ジクロロフェニルまたは(フルオロ)(クロロ)フェニルである。いくつかの実施態様において、B は

30

【化 3 5】



10

20

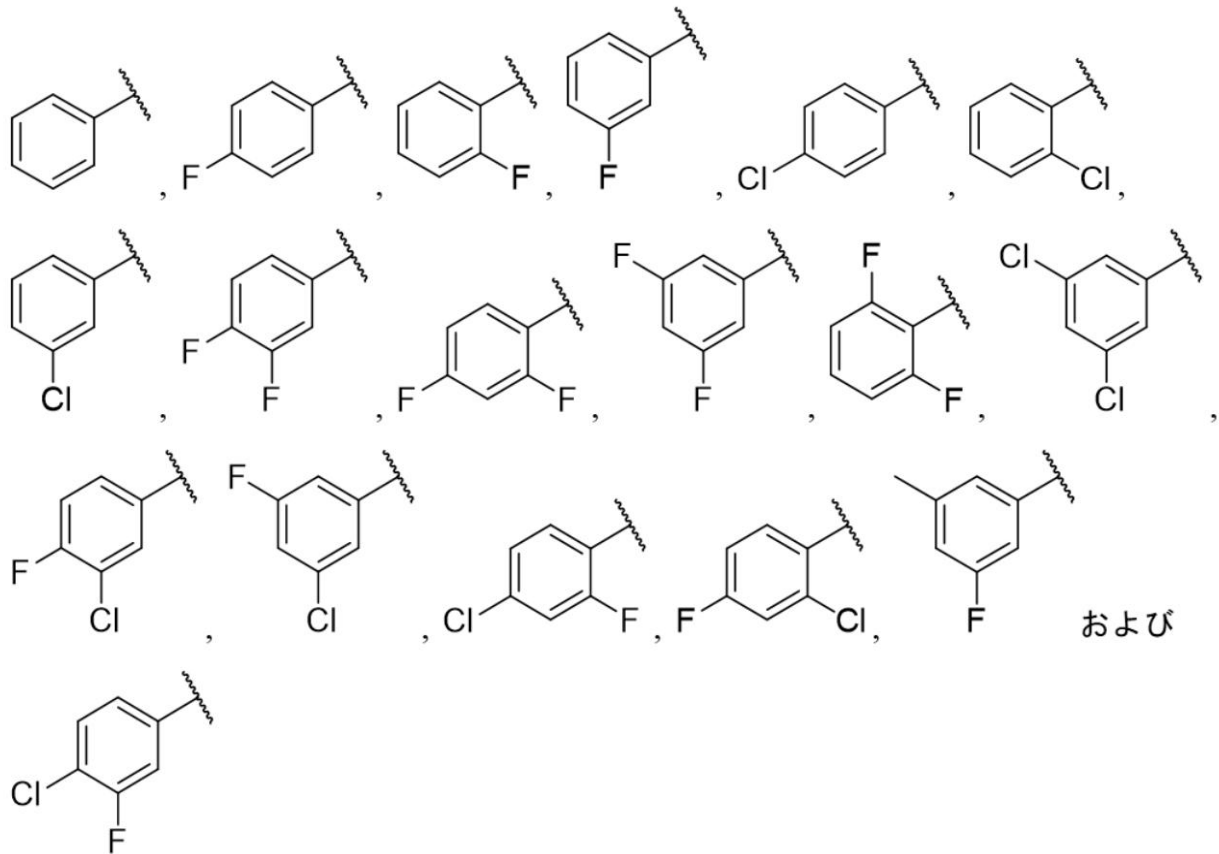
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0072】

いくつかの実施態様において、Bは、同一でも異なってもよい1～3個のハロ基で置換されたフェニルである。いくつかの実施態様において、Bはフェニル、フルオロフェニル、ジフルオロフェニル、クロロフェニル、ジクロロフェニルまたは(フルオロ)(クロロ)フェニルである。いくつかの実施態様において、Bは

30

【化 3 6】



10

20

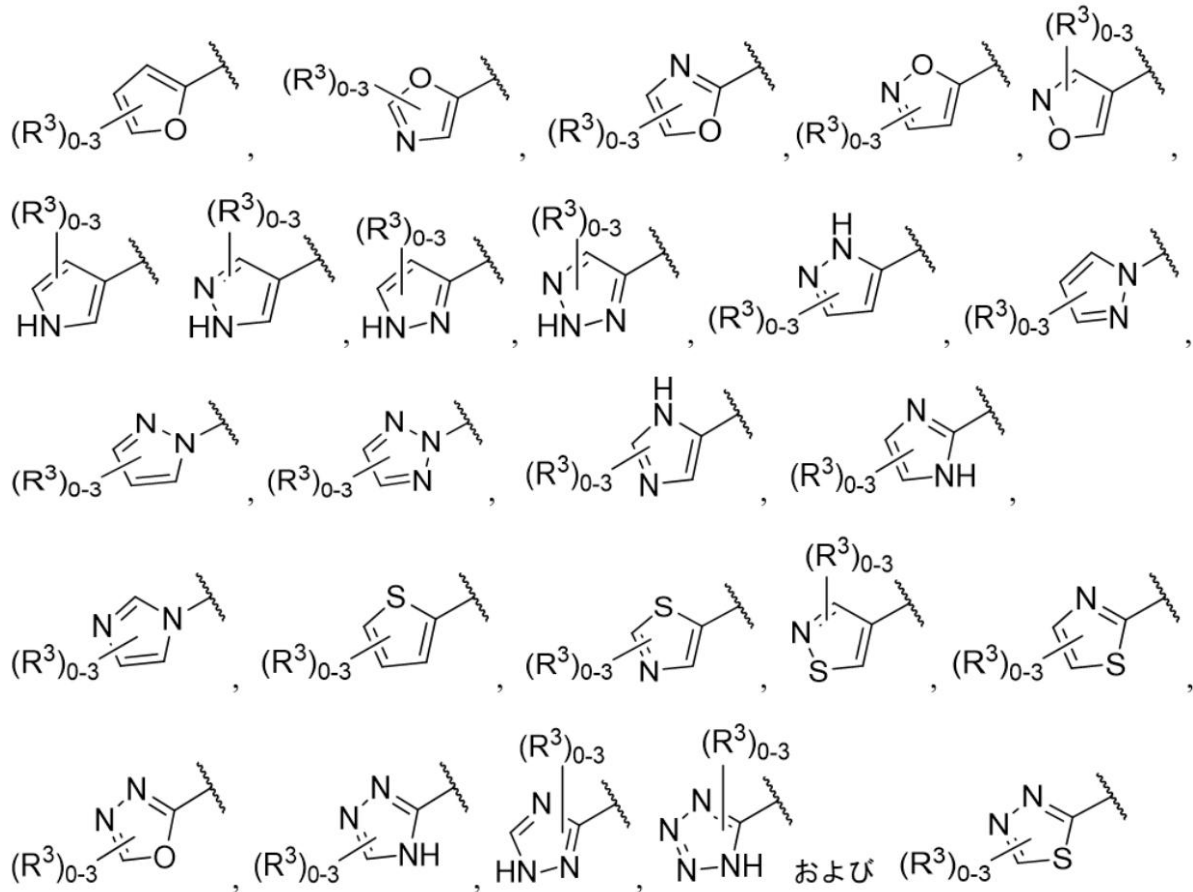
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0073】

いくつかの実施態様において、Bは、同一でも異なってもよい0～3個の R^4 基で置換された5員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、Bは、同一でも異なってもよい0～3個の R^3 基で置換された5員ヘテロアリールである。あるこのような態様において、Bは、1個の R^3 基で置換された5員ヘテロアリールである。別のこのような態様において、Bは、同一でも異なってもよい2個の R^3 基で置換された5員ヘテロアリールである。別のこのような態様において、Bは、同一でも異なってもよい3個の R^3 基で置換された5員ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、Bは

30

【化 3 7】



10

20

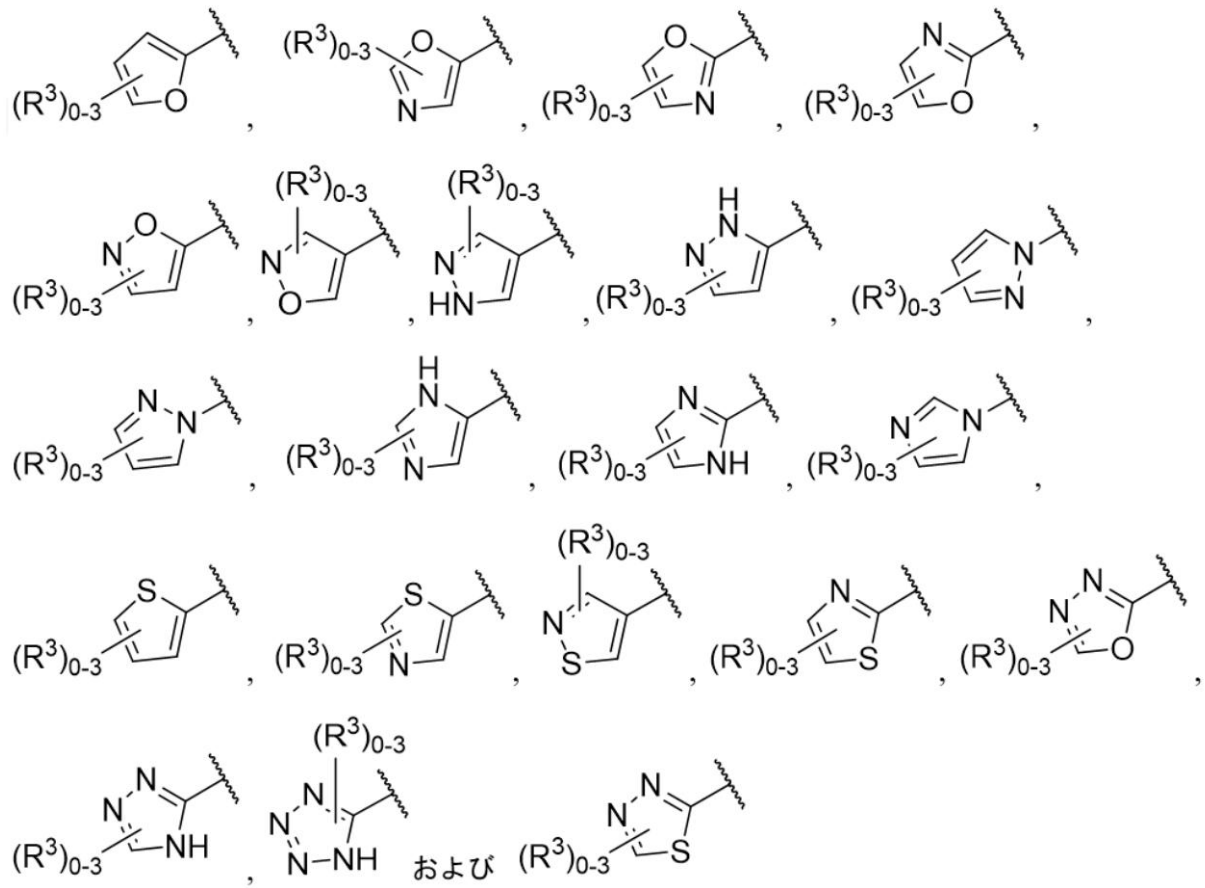
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される 5 員ヘテロアリアルールである。

【0074】

いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 0 ~ 3 個の R^3 基で置換された 5 員ヘテロアリアルールである。いくつかの実施態様において、B は

30

【化 3 8】



10

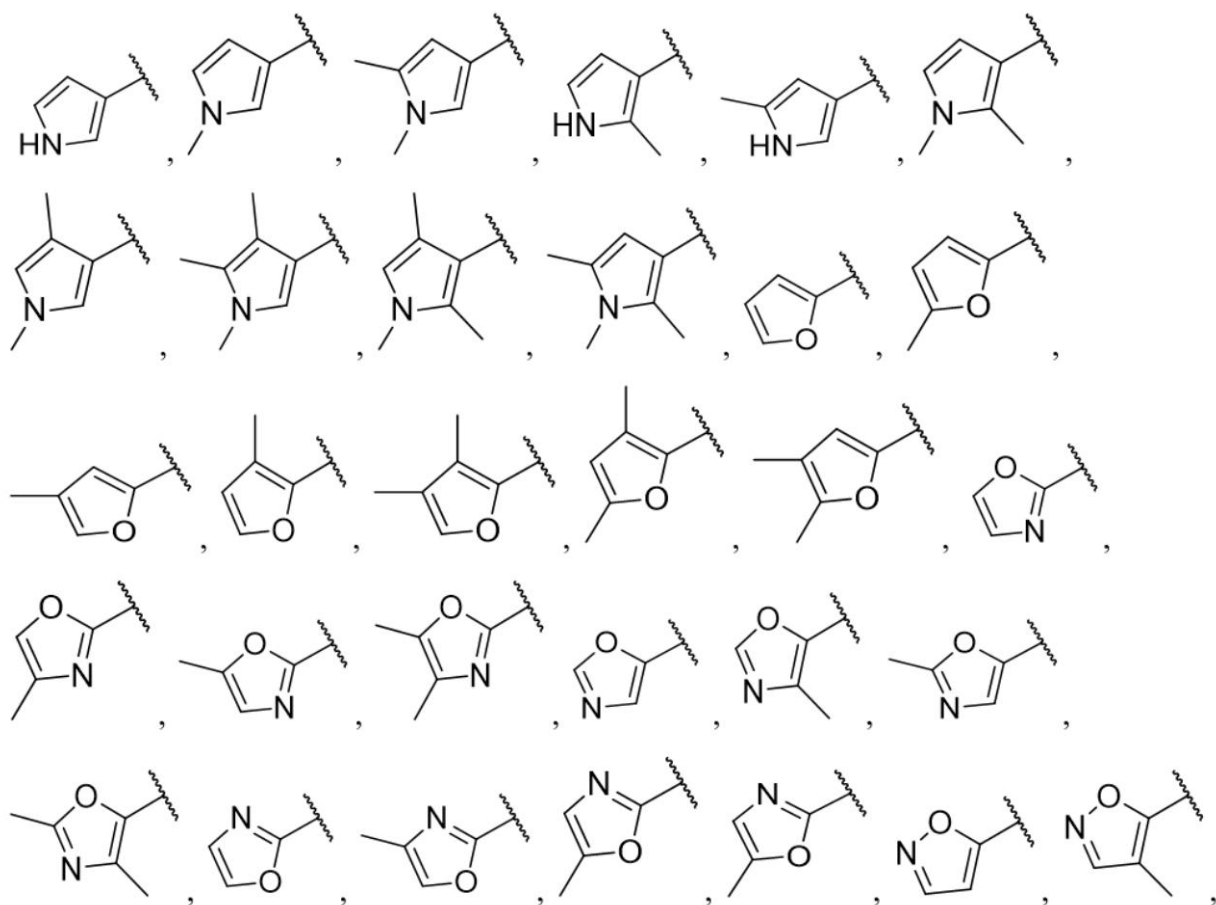
20

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される 5 員ヘテロアリールである。

【0075】

いくつかの実施態様において、Bは

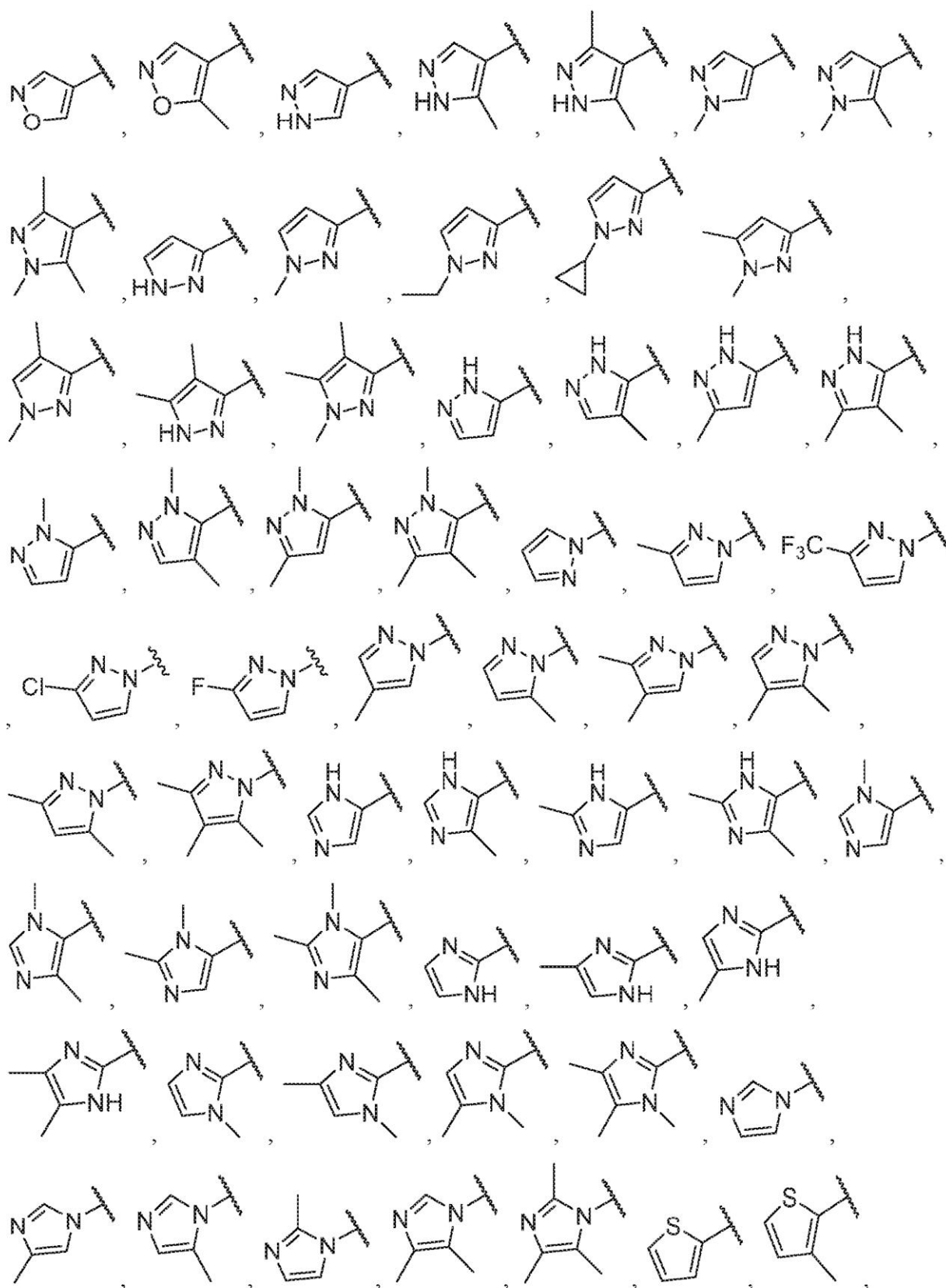
【化 3 9】



10

20

【化 40】



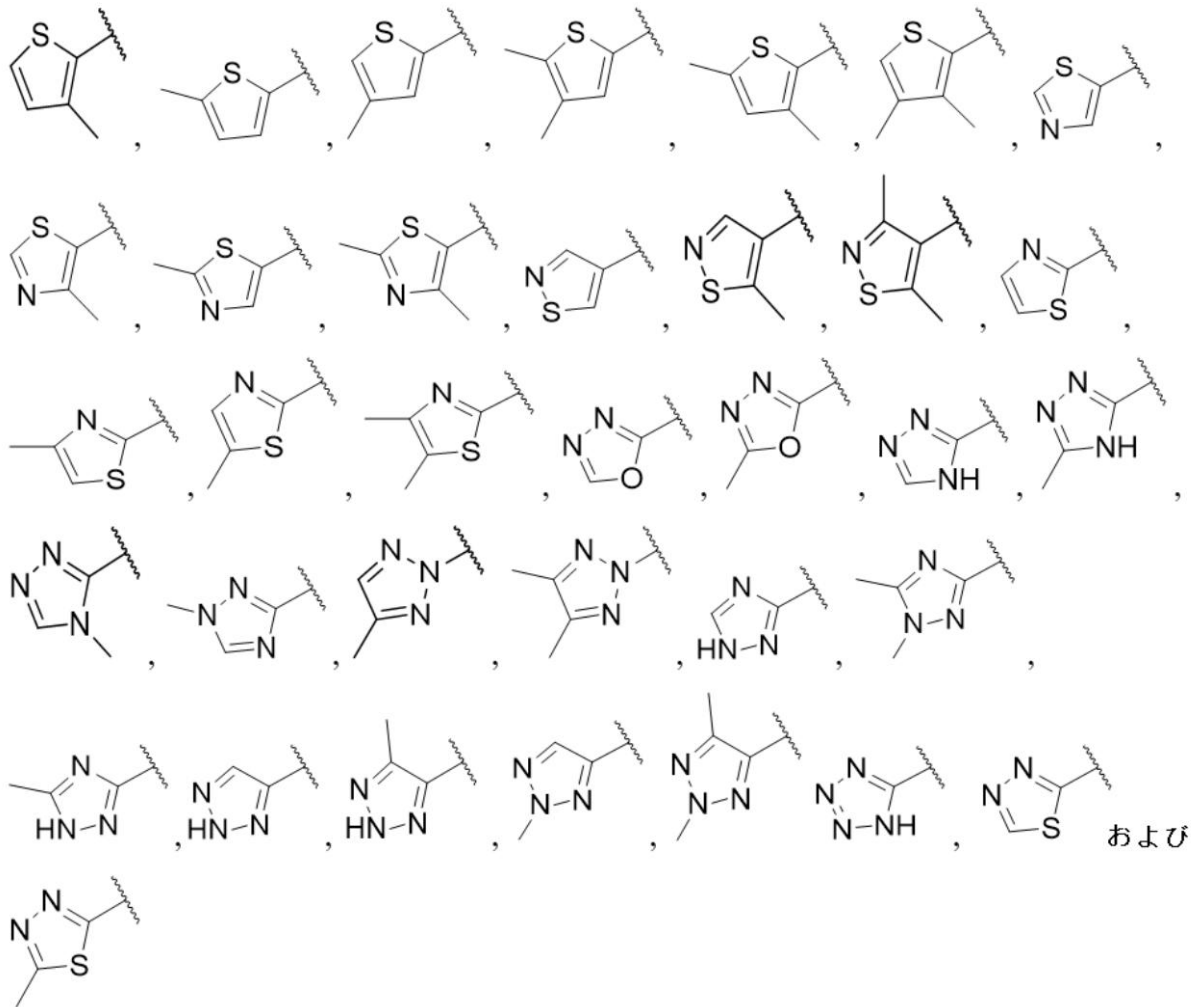
10

20

30

40

【化 4 1】



10

20

30

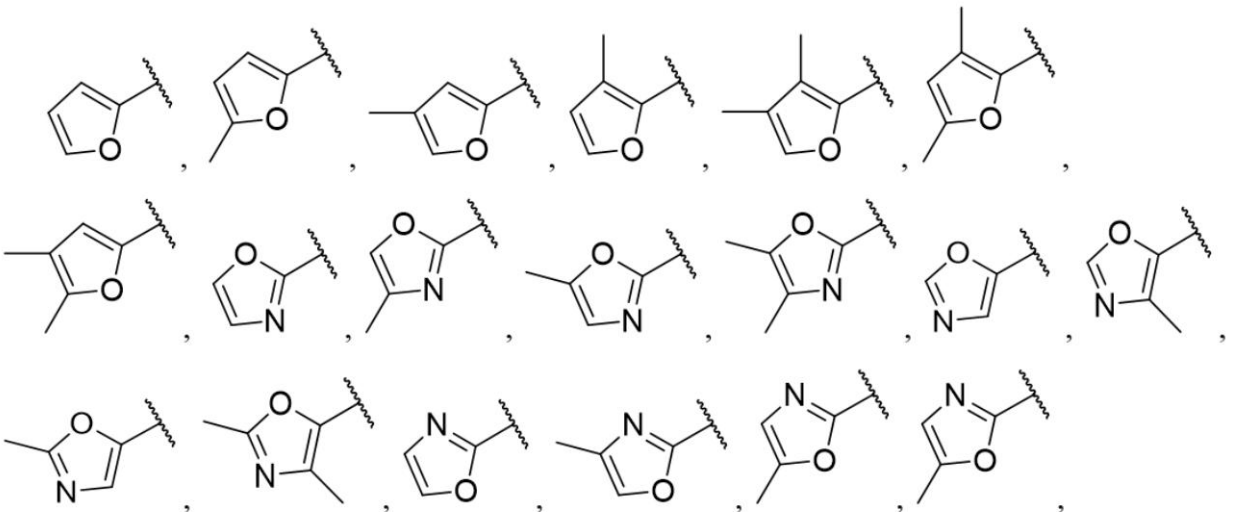
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕

から成る群から選択される 5 員ヘテロアリールである。

【0076】

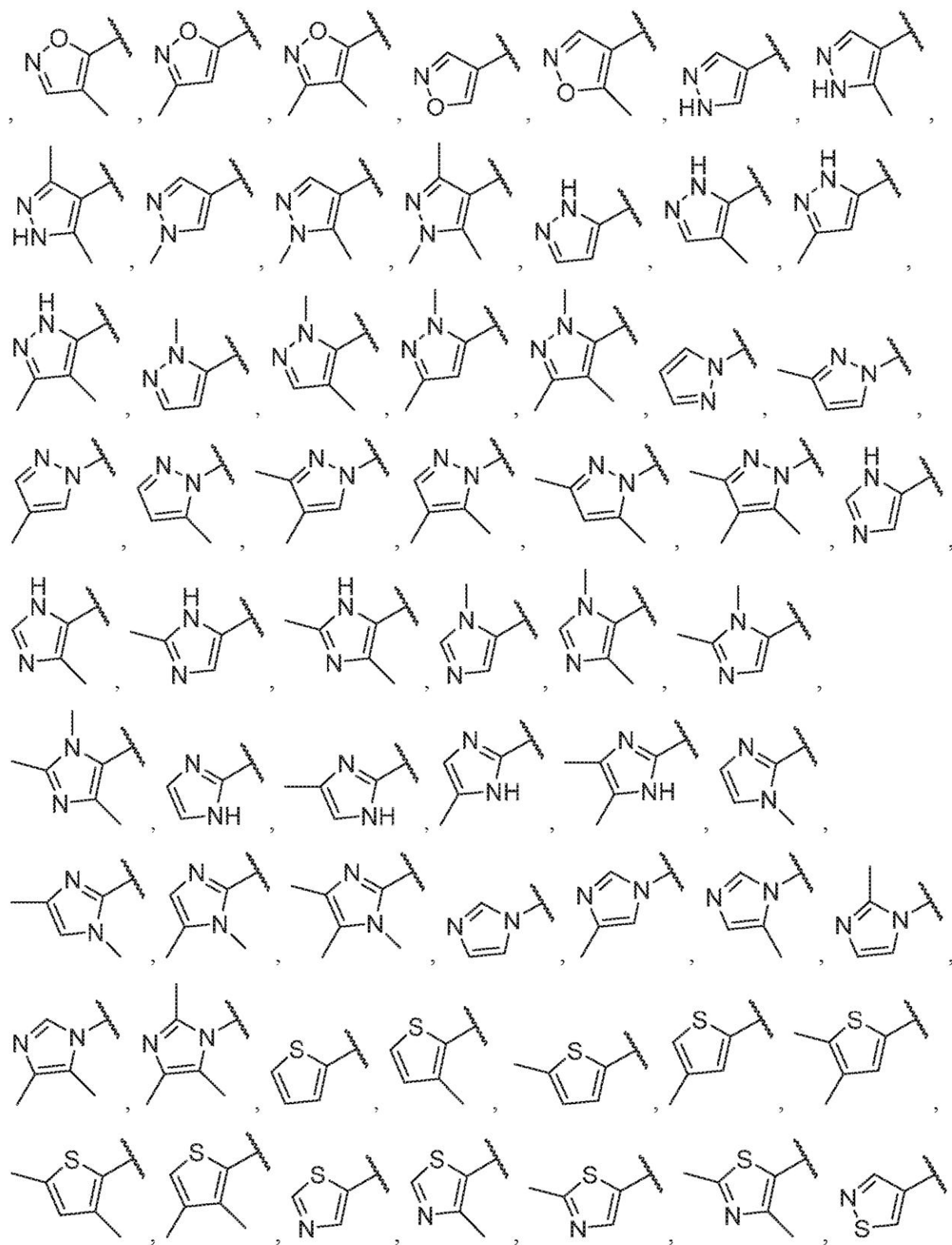
いくつかの実施態様において、Bは

【化 4 2】

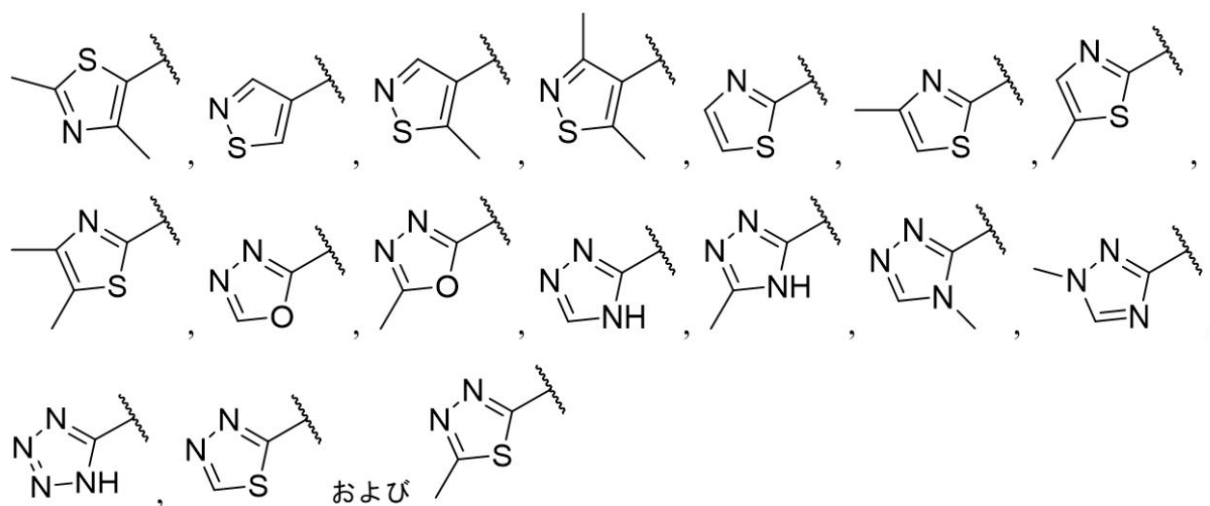


40

【化 4 3】



【化 4 4】



10

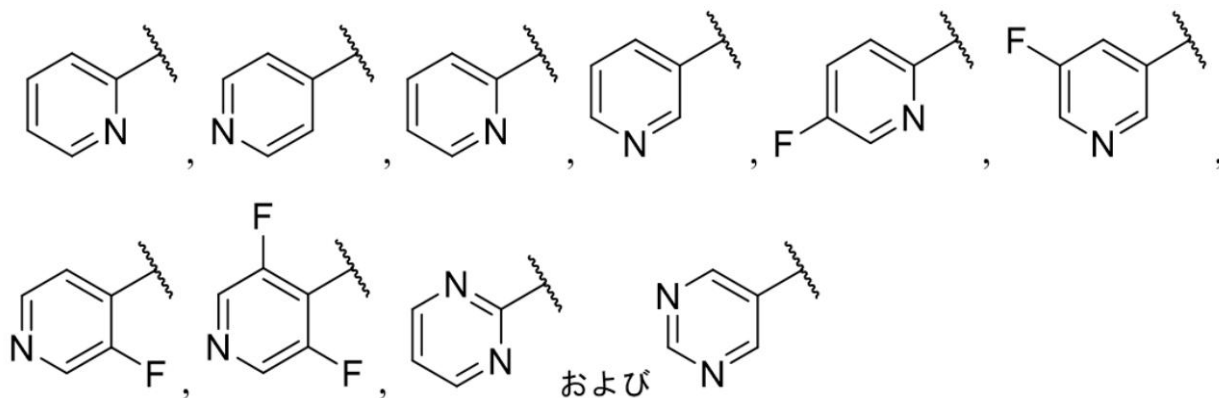
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される 5 員ヘテロアリールである。

【0077】

いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で場合により置換されていてよいピリジルまたはピリミジルである。いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個のハロ基で場合により置換されていてよいピリジルまたはピリミジルである。いくつかの実施態様において、B は

20

【化 4 5】



30

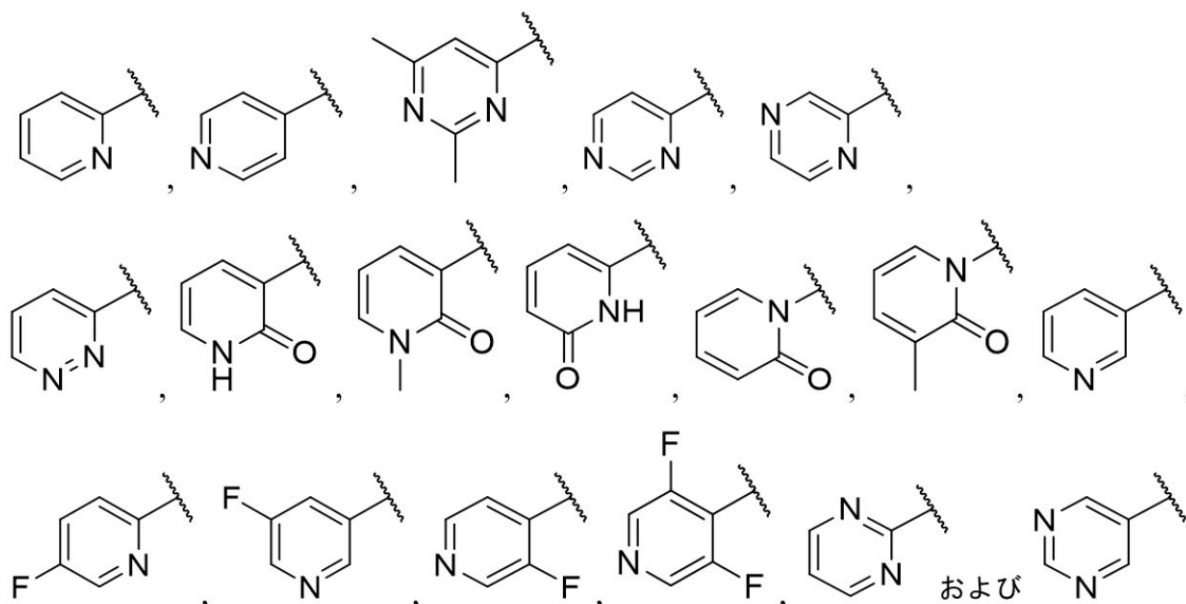
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される 6 員ヘテロアリールである。

【0078】

いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^4 で場合により置換されていてよいピリジルまたはピリミジルである。いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個の R^3 で場合により置換されていてよい。いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよい 1 ~ 3 個のハロ基で場合により置換されていてよいピリジルまたはピリミジルである。いくつかの実施態様において、B は

40

【化 4 6】



10

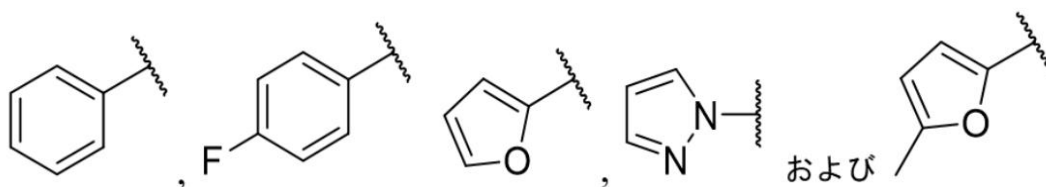
〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される 6 員ヘテロアリールである。

【0079】

20

いくつかの実施態様において、B は

【化 4 7】



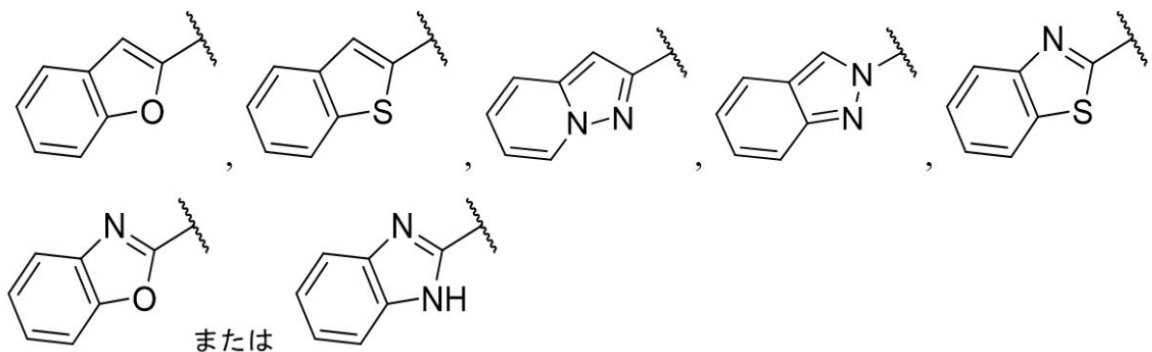
30

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0080】

いくつかの実施態様において、B は、同一でも異なってもよく、かつ一方の環または両方の環に存在し得る 1 ~ 3 個の R⁴ で場合により置換されていてよい二環式ヘテロアリールである。いくつかの実施態様において、B は

【化 4 8】



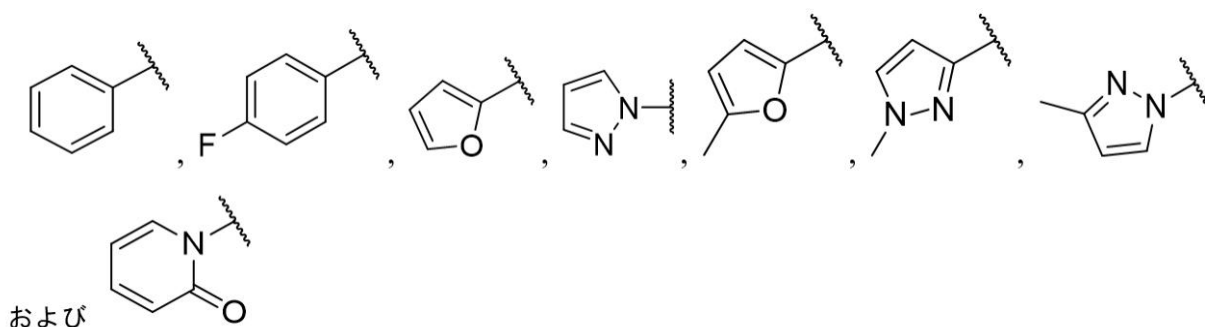
40

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される二環式ヘテロアリールである。

【0081】

いくつかの実施態様において、B は

【化 4 9】



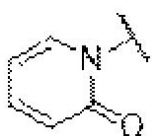
10

〔式中、波線は親分子への結合点を示す〕
から成る群から選択される。

【0082】

いくつかの実施態様において、Bは

【化 5 0】



である。いくつかの実施態様において、Bは

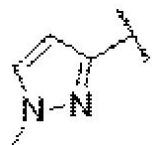
20

【化 5 1】



である。いくつかの実施態様において、Bは

【化 5 2】



30

である。いくつかの実施態様において、Bは

【化 5 3】



である。

【0083】

各々および全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、Bの各記載はR¹および/またはR²の各記載と組み合わせられ得ると理解される。同様に、各々および全ての組合せが具体的にかつ個別に列挙されるかのように、Bの各記載はAの各記載(およびさらにR¹およびR²の各記載)と組み合わせられ得ると理解される。例えば、ある態様において、ある態様におけるBの各記載は、R¹およびR²がそれぞれ水素である一例と組み合わせられ得ると理解される。このようなある一例において、Bは本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、R¹およびR²は、各々水素であり、Aは、場合によりR³で置換されていてよい4-ヒドロキシフェニルまたは場合によりR⁴で置換されていてよい4-ヒドロキシ-2-ピリジルである。別の一例において、Bは本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、R¹およびR²は本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、Aは、場合によりR³で置換されていてよい4-ヒドロキシフェニルまたは場合によりR⁴で置換されていてよい4-ヒ

40

50

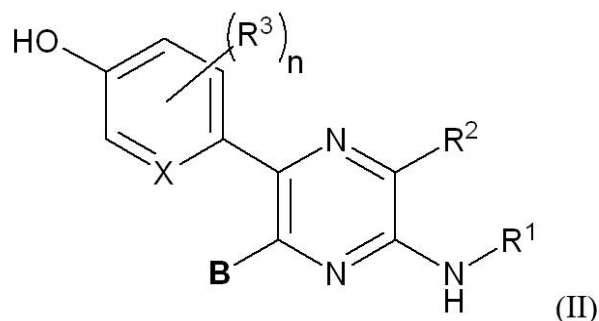
ドロキシ - 2 - ピリジルである。別の一例において、B は本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、 R^1 および R^2 は各々水素であり、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリアル(例えば、キノリニルまたはインダゾリル)である。別の一例において、B は本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、 R^1 および R^2 は本明細書における任意の一例において定義されるとおりであり、A は、場合により R^4 で置換されていてよい 9 または 10 員二環式ヘテロアリアル(例えば、キノリニルまたはインダゾリル)である。

【0084】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(II)：

【化54】

10



〔式中、

20

R^1 、 R^2 および B は、式(I)またはそのいずれかの実施態様もしくは態様または例について定義されるとおりであり、

X は CH または CR^3 であり；

各 R^3 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成し；そして

n は 0、1、2 または 3 である〕

のものまたはその塩である。

【0085】

いくつかの実施態様において、式(II)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0086】

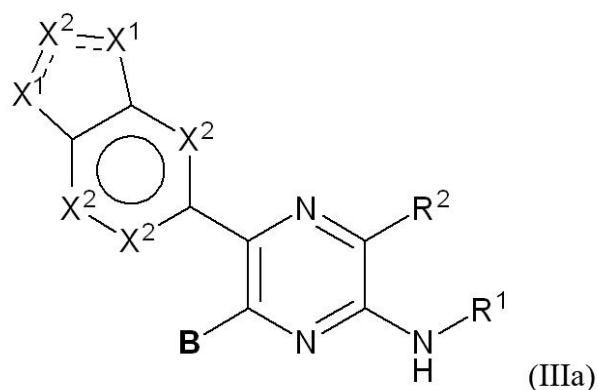
式(II)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^3 は、ハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。

40

【0087】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIa)の化合物またはその塩である：

【化 5 5】



10

〔式中、

R^1 、 R^2 および B は、式 (I) またはそのいずれかの実施態様もしくは態様または例について定義されるとおりであり；

各 X^1 は独立して、 O 、 S 、 NH 、 NR^{4a} 、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、 N 、 CH または CR^{4b} であり；

各 X^2 は独立して、 NH 、 NR^{4a} 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、 CH 、 CR^{4b} または N であり；

各

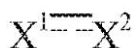
20

【化 5 6】



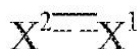
は単結合または二重結合であるが、但し

【化 5 7】



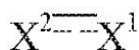
が二重結合であるとき、

【化 5 8】



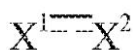
は単結合であり、

【化 5 9】



が二重結合であるとき、

【化 6 0】



30

は単結合であり；

R^{4a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{4b} はハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；ここで各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；そして

R^6 および R^7 はそれぞれ独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

50

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物またはその塩であるが、

但し、提供される化合物は表 1 から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

【0088】

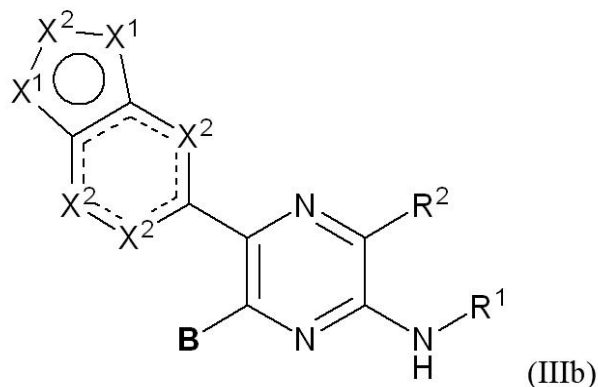
いくつかの実施態様において、式(IIIa)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0089】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIb)：

【化61】

10



20

〔式中、

R^1 、 R^2 および B は、式(I)について定義されるとおりであり；

各 X^1 は独立して、O、S、NH、 NR^{4a} 、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、N、 CH または CR^{4b} であり；

各 X^2 は独立して、NH、 NR^{4a} 、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、 CH 、 CR^{4b} または N であり；

各

【化62】

30

は単結合または二重結合であり；

R^{4a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；
そして

R^6 および R^7 はそれぞれ、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物であるが、

但し、提供される化合物は表 1 から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

【0090】

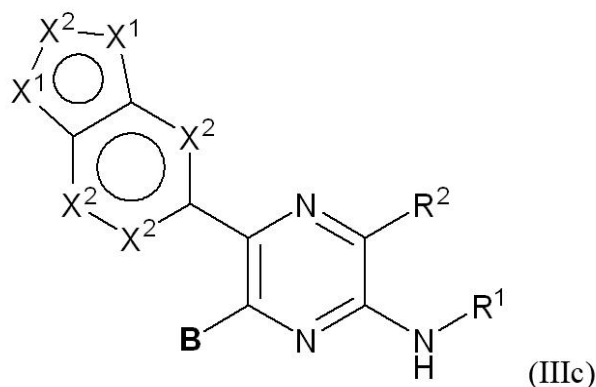
いくつかの実施態様において、式(IIIb)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

50

【 0 0 9 1 】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIc)：

【 化 6 3 】



10

〔 式 中、

R¹、R² および B は、式(I)について定義されるとおりであり；各 X¹ は独立して、O、S、NH、NR^{4a}、CH₂、CHR^{4b}、CR^{4b}R^{4b}、N、CH または CR^{4b} であり；各 X² は独立して、CH、CR^{4b} または N であり；R^{4a} は C₁ - C₆ アルキルであり；各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃ - C₆ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C₁ - C₆ アルキルであり；ここで各 R⁵ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルであり；そしてR⁶ および R⁷ はそれぞれ、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルである；または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

の化合物またはその塩であるが、

但し、提供される化合物は表 1 から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

【 0 0 9 2 】

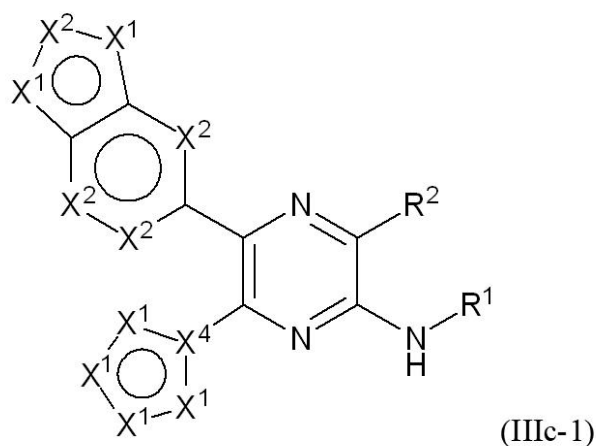
いくつかの実施態様において、式(IIIc)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 0 9 3 】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIc-1)：

30

【化 6 4】



10

〔式中、

R¹ および R² は式(I)について定義されるとおりであり；各 X¹ および X² は、式(IIIc)について定義されるとおりであり；X⁴ はCまたはNである〕

の化合物またはその塩であるが；

但し、提供される化合物は表1から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

20

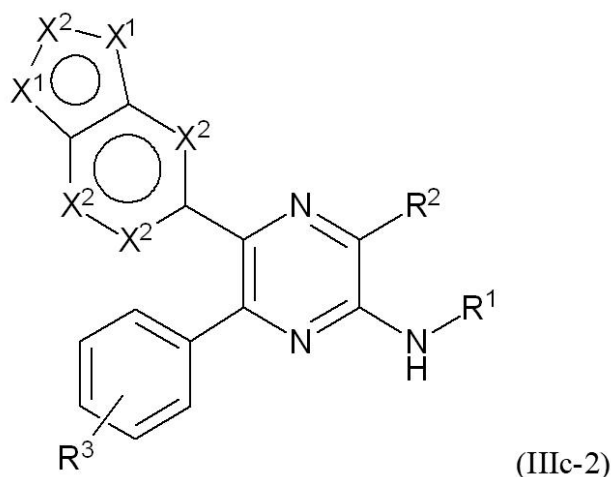
【0094】

いくつかの実施態様において、式(IIIc-1)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0095】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIc-2)：

【化 6 5】



30

40

〔式中、

R¹、R² および R³ は、式(I)について定義されるとおりであり；各 X¹ および X² は、式(IIIc)について定義されるとおりである〕

の化合物またはその塩であるが；

但し、提供される化合物は表1から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

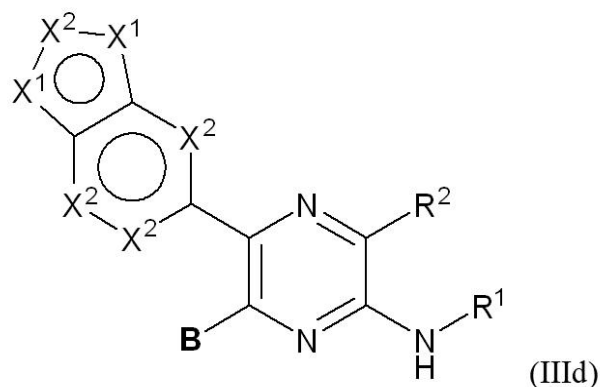
【0096】

いくつかの実施態様において、式(IIIc-2)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0097】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIId)：

【化 6 6】



10

〔式中、

R¹、R² および B は、式 (I) について定義されるとおりであり；各 X¹ は独立して、O、S、NH、CH₂、CHR^{4b}、CR^{4b}R^{4b}、N、CH または CR^{4b}；各 X² は独立して、CH、CR^{4b} または N；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、
 -C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、
 -OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、
 -S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲン
 で置換されていてよい C₁-C₆アルキルであり；ここで各 R⁵ は独立して、水素、C₁-C₆アルキルまたは C₃-C₆シクロアルキルであり；そして

R⁶ および R⁷ はそれぞれ、独立して、水素、C₁-C₆アルキルまたは C₃-C₆シクロアルキルである；または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

の化合物またはその塩である。

【0098】

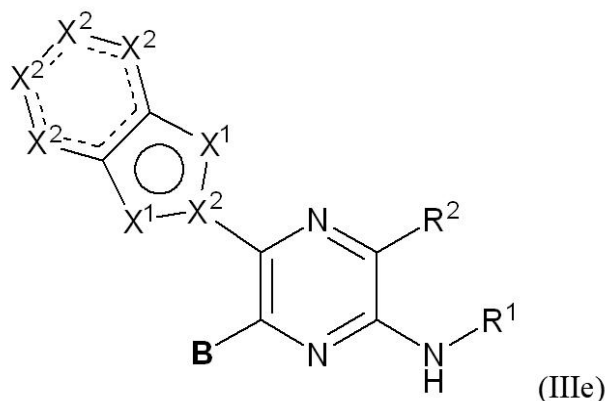
30

いくつかの実施態様において、式 (IIIId) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0099】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IIIe)：

【化 6 7】



40

〔式中、

R¹、R² および B は、式 (I) について定義されるとおりであり；各 X¹ は独立して、O、S、NH、NR^{4a}、CH₂、CHR^{4b}、CR^{4b}R^{4b}、N

50

、CHまたは CR^{4b} であり；

各 X^2 は独立して、O、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、CH、 CR^{4b} またはNであり；

各

【化68】

は単結合または二重結合であり；

R^{4a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；ここで各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；そして R^6 および R^7 はそれぞれ、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって3～6員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物またはその塩であるが、

但し、提供される化合物は表1から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

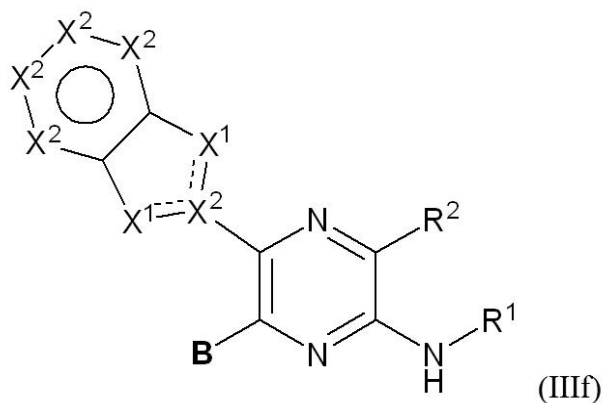
【0100】

いくつかの実施態様において、式(IIIe)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0101】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IIIf)：

【化69】



〔式中、

R^1 、 R^2 および B は、式(I)について定義されるとおりであり；

各 X^1 は独立して、O、S、NH、 NR^{4a} 、 CH_2 、 CHR^{4b} 、 $CR^{4b}R^{4b}$ 、N、CHまたは CR^{4b} であり；

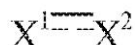
各 X^2 は独立して、C、CH、 CR^{4b} またはNであり；

各

【化70】

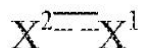
は単結合または二重結合であるが、但し

【化 7 1】



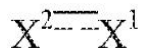
が二重結合であるとき、

【化 7 2】



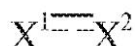
は単結合であり、

【化 7 3】



が二重結合であるとき、

【化 7 4】



は単結合であり；

R^{4a} は C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、
 -C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、
 -OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、
 -S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆ シクロアルキルまたは場合によりハロゲ
 ンで置換されていてよい C₁-C₆ アルキルであり；ここで各 R⁵ は独立して、水素、C₁-C₆ アルキルまたは C₃-C₆ シクロアルキルであり；そして

R⁶ および R⁷ はそれぞれ、独立して、水素、C₁-C₆ アルキルまたは C₃-C₆ シク
 ロアルキルである；

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリル
 を形成する]

の化合物またはその塩であるが、

但し、提供される化合物は表 1 から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

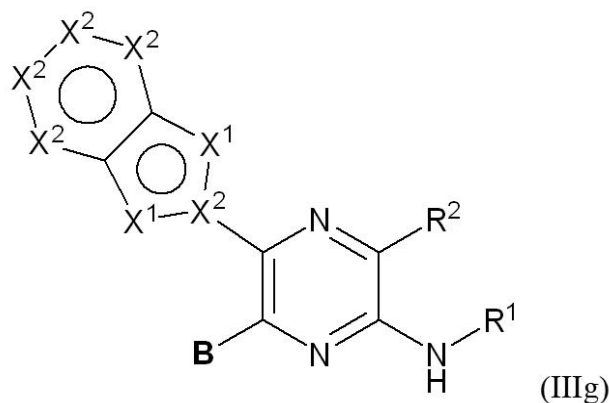
【0102】

いくつかの実施態様において、式(III f)の化合物またはその互変異性体または異性体、
 または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0103】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(III g)：

【化 7 5】



〔式中、

R¹、R² および B は、式(I)について定義されるとおりであり；各 X¹ は独立して、O、S、NH、NR^{4a}、N、CH または CR^{4b} であり；

各 X^2 は独立して、C、CH、 CR^{4b} または N であり；

R^{4a} は $C_1 - C_6$ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルであり；ここで各 R^5 は独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルであり；そして R^6 および R^7 はそれぞれ、独立して、水素、 $C_1 - C_6$ アルキルまたは $C_3 - C_6$ シクロアルキルである；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物またはその塩であるが、

但し、提供される化合物は表 1 から選択される化合物以外の化合物またはその塩である。

【0104】

いくつかの実施態様において、式(IIIg)の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0105】

式(III)の化合物のいくつかの実施態様において、 R^{4b} は、ハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルから成る群から選択される。

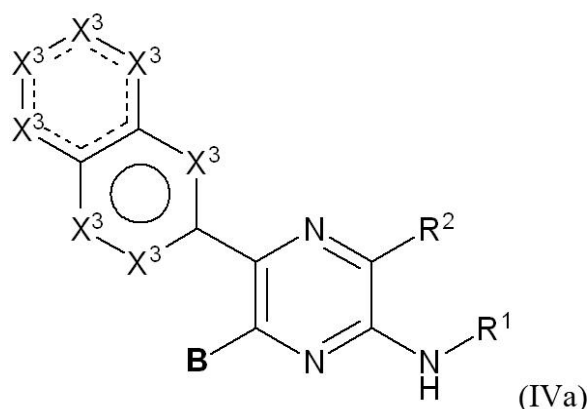
【0106】

式(III)の化合物のいくつかの実施態様において、 X^1 の一方は N であり、 X^1 の他方は NR^{4a} であり、各 X^2 は CH または CR^{4b} である。式(III)の化合物の他の実施態様において、 X^1 の一方は N であり、 X^1 の他方は O または S であり、各 X^2 は CH または CR^{4b} である。

【0107】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物は、式(IVa)：

【化76】



〔式中、

R^1 、 R^2 および B は、式(I)について定義されるとおりであり；

各 X^3 は独立して、NH、 NR^4 、 CH_2 、 CHR^4 、 CR^4R^4 、 CR^4 、CH、C=O、O または N であり；

各

【化77】

~~~~~  
-----

は単結合または二重結合であり；

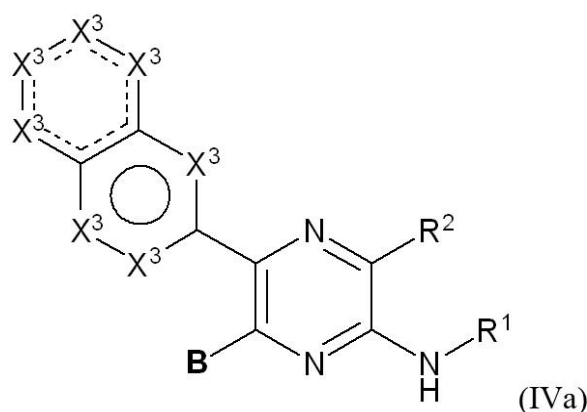
各  $R^4$  は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3-C_6$  シクロアルキル、場合によりハロゲンで置換されていてよい  $(C_1-C_3)$  アルキレン) (6 員アリアル) または場合によりハロゲンで置換されていてよい  $C_1-C_6$  アルキルであり；ここで各  $R^5$  は独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキルまたは  $C_3-C_6$  シクロアルキルであり；そして  $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキルまたは  $C_3-C_6$  シクロアルキルである；  
 または  $R^6$  および  $R^7$  は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕  
 の化合物またはその塩である。

10

【0108】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IVa) :

【化78】



20

〔式中、

$R^1$ 、 $R^2$  および  $B$  は、式 (I) について定義されるとおりであり；

各  $X^3$  は独立して、 $NH$ 、 $NR^4$ 、 $CH_2$ 、 $CHR^4$ 、 $CR^4R^4$ 、 $CR^4$ 、 $CH$  または  $N$  であり；

30

各

【化79】

は単結合または二重結合であり；

各  $R^4$  は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3-C_6$  シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい  $C_1-C_6$  アルキルであり；ここで各  $R^5$  は独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキルまたは  $C_3-C_6$  シクロアルキル；および  $R^6$  および  $R^7$  はそれぞれ、独立して、水素、 $C_1-C_6$  アルキルまたは  $C_3-C_6$  シクロアルキルである；

40

または  $R^6$  および  $R^7$  は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

の化合物またはその塩である。

【0109】

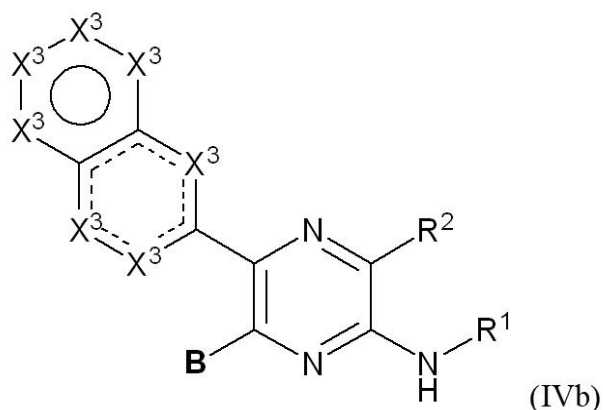
いくつかの実施態様において、式 (IVa) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

50

【 0 1 1 0 】

いくつかの実施態様において、式 ( I ) の化合物は、式 ( IVb ) :

【 化 8 0 】



10

〔 式 中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup> および B は、式 ( I ) について定義されるとおりであり ;各 X<sup>3</sup> は独立して、NH、NR<sup>4</sup>、CH<sub>2</sub>、CHR<sup>4</sup>、CR<sup>4</sup>R<sup>4</sup>、CR<sup>4</sup>、CH または N であり ;

各

20

【 化 8 1 】

~~~~~  
--- ---

は単結合または二重結合であり ;

各 R⁴ は独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、
 -C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-
 OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷
 、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲン
 で置換されていてよい C₁-C₆アルキルであり ; ここで各 R⁵ は独立して、水素、C₁
 -C₆アルキルまたは C₃-C₆シクロアルキルであり ; そして

30

R⁶ および R⁷ は独立して、水素、C₁-C₆アルキルまたは C₃-C₆シクロアルキル ;または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する]

の化合物またはその塩である。

【 0 1 1 1 】

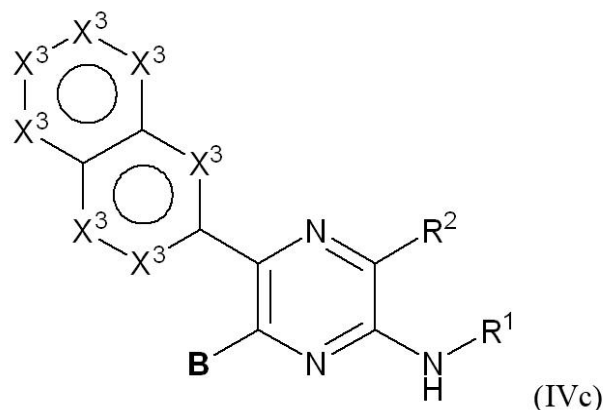
いくつかの実施態様において、式 (IVb) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【 0 1 1 2 】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IVc) :

40

【化 8 2】



10

〔式中、

R^1 、 R^2 および B は、式 (I) について定義されるとおりであり；

各 X^3 は独立して、 CR^4 、 CH または N であり；

各 R^4 は独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルであり；ここで各 R^5 は独立して、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり；そして

20

R^6 および R^7 はそれぞれ、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキルまたは C_3-C_6 シクロアルキルであり；

または R^6 および R^7 は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

の化合物またはその塩である。

【0113】

いくつかの実施態様において、式 (IVc) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

30

【0114】

式 (IV) のいくつかの実施態様において、 R^4 はハロゲン、 $-OR^5$ および場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルから成る群から選択される。

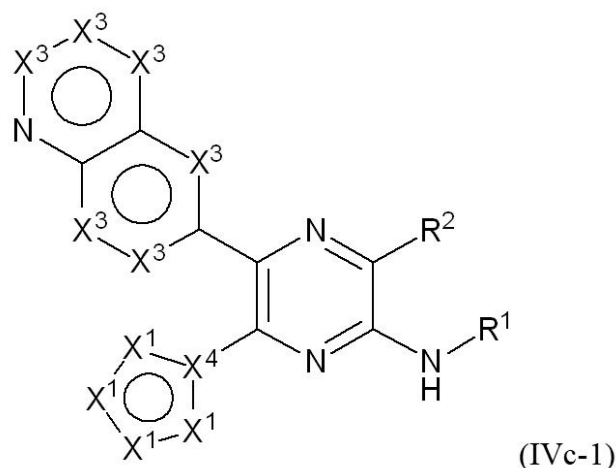
【0115】

いくつかの実施態様において、1 個の X^3 は N であり、残りの X^3 は、それぞれ CR^4 である。いくつかの実施態様において、 X^3 の 2 個は N であり、残りの X^3 は、それぞれ CR^4 である。

【0116】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IVc-1)：

【化 8 3】



10

20

30

〔式中、

R¹ および R² は、式 (I) について定義されるとおりであり；各 X¹ は独立して、O、S、NH、NR^{4a}、N、CH または CR^{4b} であり；X⁴ は C または N であり；各 X³ は、式 (IVc) について定義されるとおりであり；R^{4a} は C₁ - C₆ アルキルであり；

各 R^{4b} は独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、
 -C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、
 -OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、
 -S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃ - C₆ シクロアルキルまたは場合によりハロゲン
 で置換されていてよい C₁ - C₆ アルキルであり；ここで各 R⁵ は独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルであり；そして

R⁶ および R⁷ はそれぞれ、独立して、水素、C₁ - C₆ アルキルまたは C₃ - C₆ シクロアルキルである；

または R⁶ および R⁷ は、それらが結合する原子と一体となって 3 ~ 6 員ヘテロシクリルを形成する〕

の化合物またはその塩である。

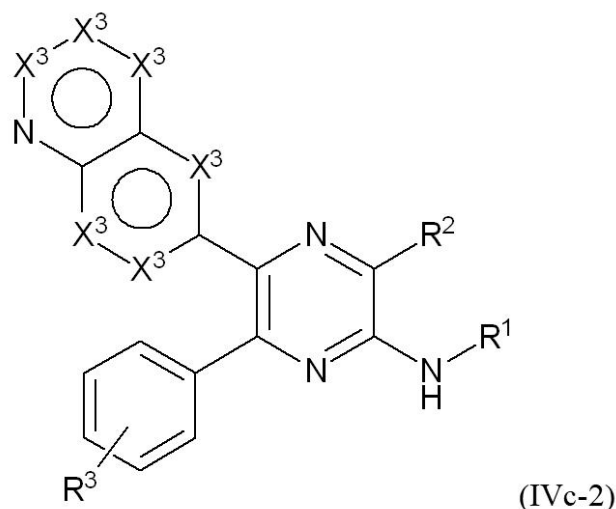
【0117】

いくつかの実施態様において、式 (IVc-1) の化合物またはその互変異性体または異性体または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

【0118】

いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、式 (IVc-2)：

【化 8 4】



〔式中、

 R^1 、 R^2 および R^3 は、式(I)について定義されるとおりであり；各 X_3 は、式(IVc)について定義されるとおりである〕

の化合物またはその塩である。

【0119】

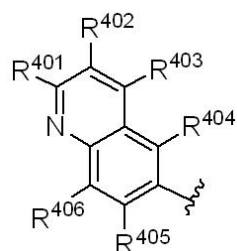
いくつかの実施態様において、式(IVc-2)の化合物またはその互変異性体または異性体、または前記いずれかの薬学的に許容される塩が提供される。

20

【0120】

式(I)、式(IVa)、式(IVb)または式(IVc)の化合物のいくつかの実施態様において、Aは

【化 8 5】



〔式中、

 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、 R^4 である〕

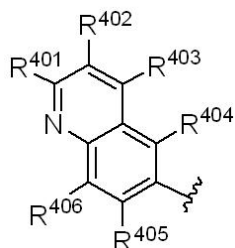
である。いくつかの実施態様において、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} 、および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルである。

40

【0121】

式(I)、式(IVa)、式(IVb)または式(IVc)の化合物のいくつかの実施態様において、Aは

【化 8 6】



〔式中、

R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルである〕

10

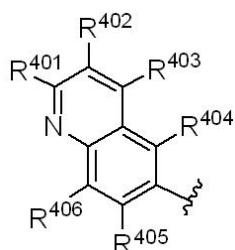
であり、Bは、場合により R^3 で置換されていてよいフェニルである。

【0122】

式(I)、式(IVa)、式(IVb)または式(IVc)の化合物のいくつかの実施態様において、Aは

20

【化 8 7】



〔式中、

R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい $C_1 - C_6$ アルキルである〕

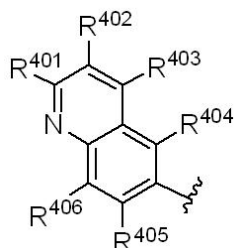
30

であり、Bは、場合により R^4 で置換されていてよい5～6員ヘテロアリールである。

【0123】

式(I)の化合物、式(IVa)、式(IVb)または式(IVc)の化合物のいくつかの実施態様において、Aは

【化 8 8】



〔式中、

R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、

40

50

- OC(O)NR⁶R⁷、- NR⁵C(O)R⁶、- NR⁵C(O)NR⁶R⁷、- S(O)R⁵、
- S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されてい
てよいC₁-C₆アルキルである]

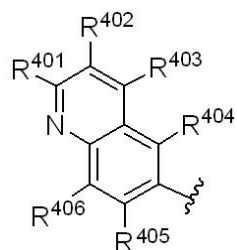
であり、Bは、場合により、フラニル、オキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、イソ
オキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリ
ル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよびテトラゾリルのような5員ヘテロア
リールであり、これらの各々は、場合によりR⁴で置換されていてよい。

【0124】

式(I)、式(IVa)、式(IVb)または式(IVc)の化合物のいくつかの実施態様において、A
は

10

【化89】

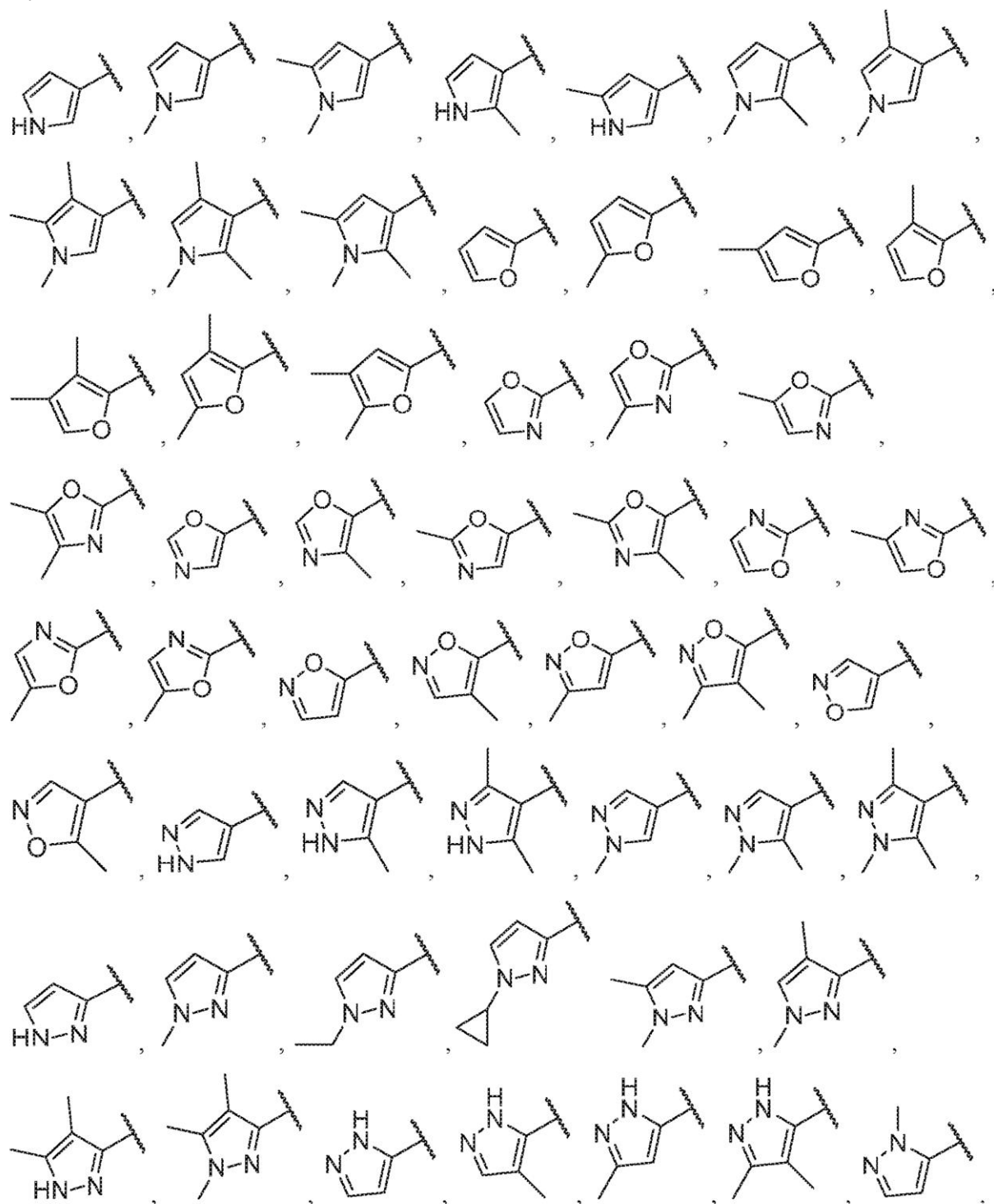


〔式中、

R⁴⁰¹、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴、R⁴⁰⁵およびR⁴⁰⁶はそれぞれ、独立し
て、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C(O)R⁵、
-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-OC(O)R⁵、
-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、
-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されてい
てよいC₁-C₆アルキルである]
であり、Bは

20

【化 9 0】

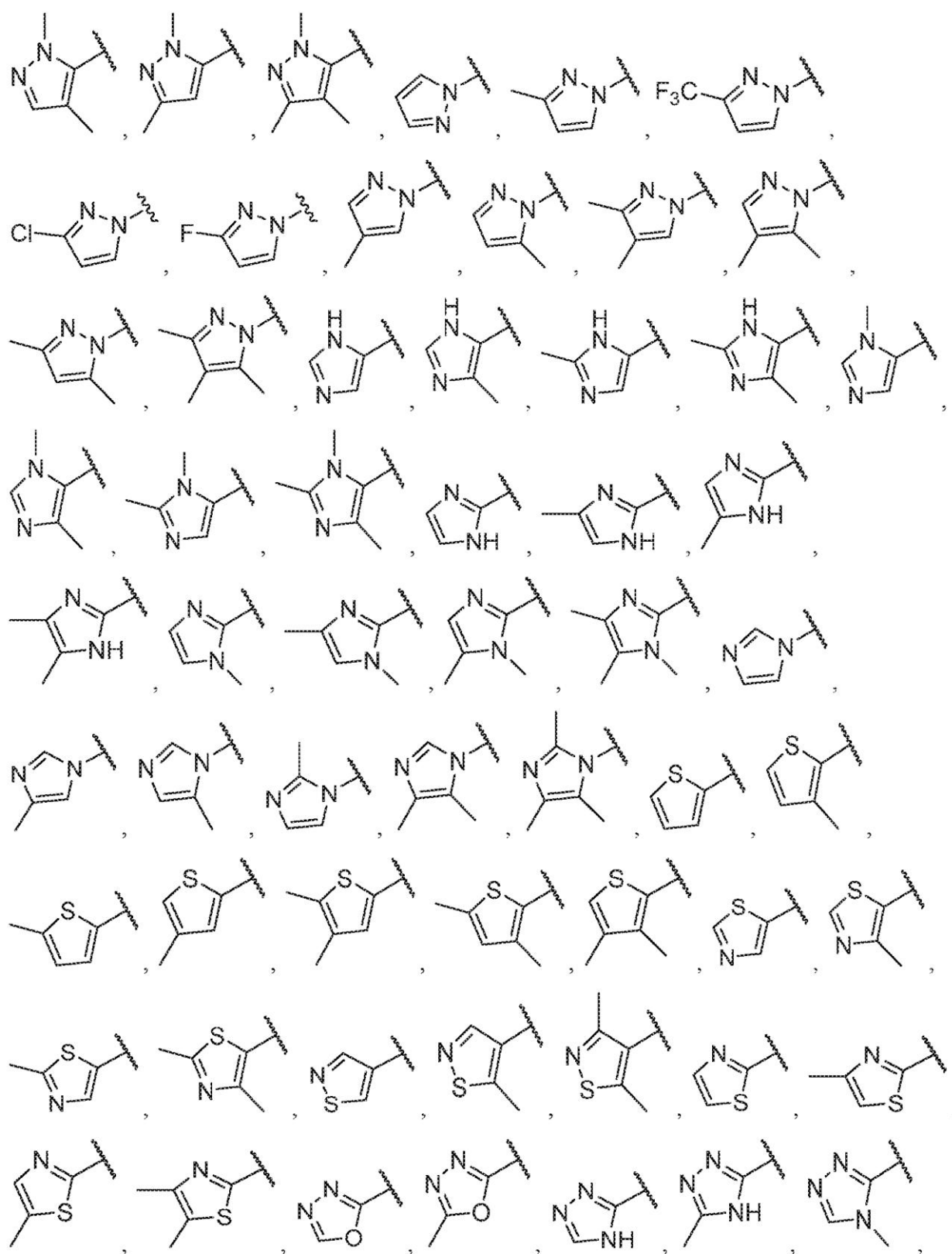


10

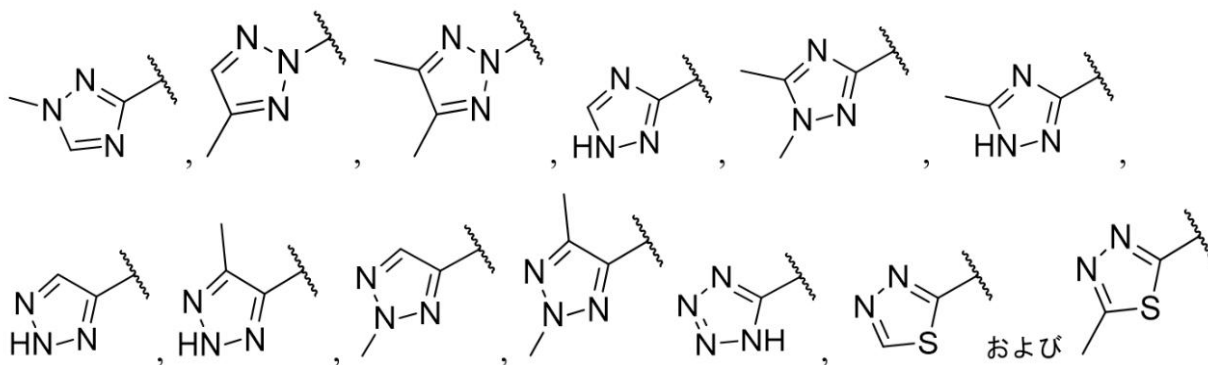
20

30

【化 9 1】



【化 9 2】



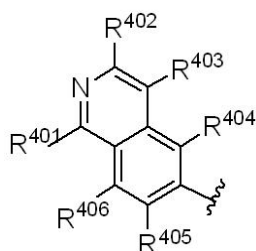
10

から成る群から選択される。

【 0 1 2 5】

式 (I)、式 (IVa)、式 (IVb) または式 (IVc) の化合物のいくつかの実施態様において、A は

【化 9 3】



20

〔式中、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、 R^4 である〕

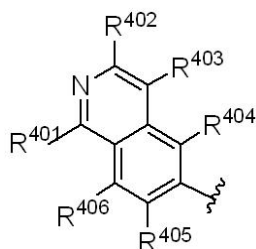
である。いくつかの実施態様において、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルである。

30

【 0 1 2 6】

式 (I)、式 (IVa)、式 (IVb) または式 (IVc) の化合物のいくつかの実施態様において、A は

【化 9 4】



40

〔式中、 R^{401} 、 R^{402} 、 R^{403} 、 R^{404} 、 R^{405} および R^{406} はそれぞれ、独立して、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-OR^5$ 、 $-SR^5$ 、 $-NR^6R^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-C(O)R^5$ 、 $-C(O)OR^5$ 、 $-C(O)NR^6R^7$ 、 $-C(O)NR^5S(O)_2R^6$ 、 $-OC(O)R^5$ 、 $-OC(O)NR^6R^7$ 、 $-NR^5C(O)R^6$ 、 $-NR^5C(O)NR^6R^7$ 、 $-S(O)R^5$ 、 $-S(O)_2R^5$ 、 C_3-C_6 シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよい C_1-C_6 アルキルである〕

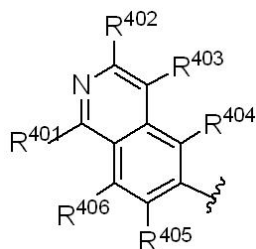
であり、B は、場合により R^3 で置換されていてよいフェニルである。

50

【 0 1 2 7 】

式 (I)、式 (IVa)、式 (IVb) または式 (IVc) の化合物のいくつかの実施態様において、A は

【 化 9 5 】



10

〔 式中、

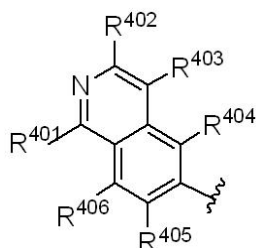
R⁴⁰¹、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴、R⁴⁰⁵ および R⁴⁰⁶ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC₁-C₆アルキルである〕

であり、Bは場合によりR⁴で置換されていてよい5～6員ヘテロアリアルである。

【 0 1 2 8 】

式 (I)、式 (IVa)、式 (IVb) または式 (IVc) の化合物のいくつかの実施態様において、A は

【 化 9 6 】



30

〔 式中、

R⁴⁰¹、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴、R⁴⁰⁵ および R⁴⁰⁶ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されていてよいC₁-C₆アルキルである〕

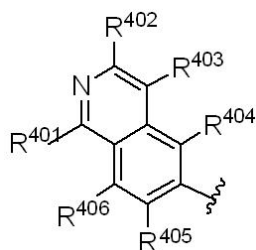
であり、Bはフラニル、オキサゾリル、チオフェニル、ピラゾリル、イソオキサゾリル、1,3,4-オキサジアゾリル、イミダゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、1,3,4-チアジアゾリルおよびテトラゾリルのような5員ヘテロアリアルであり、これらの各々は、場合により、R⁴で置換されていてよい。

40

【 0 1 2 9 】

式 (I)、式 (IVa)、式 (IVb) または式 (IVc) の化合物のいくつかの実施態様において、A は

【化 9 7】

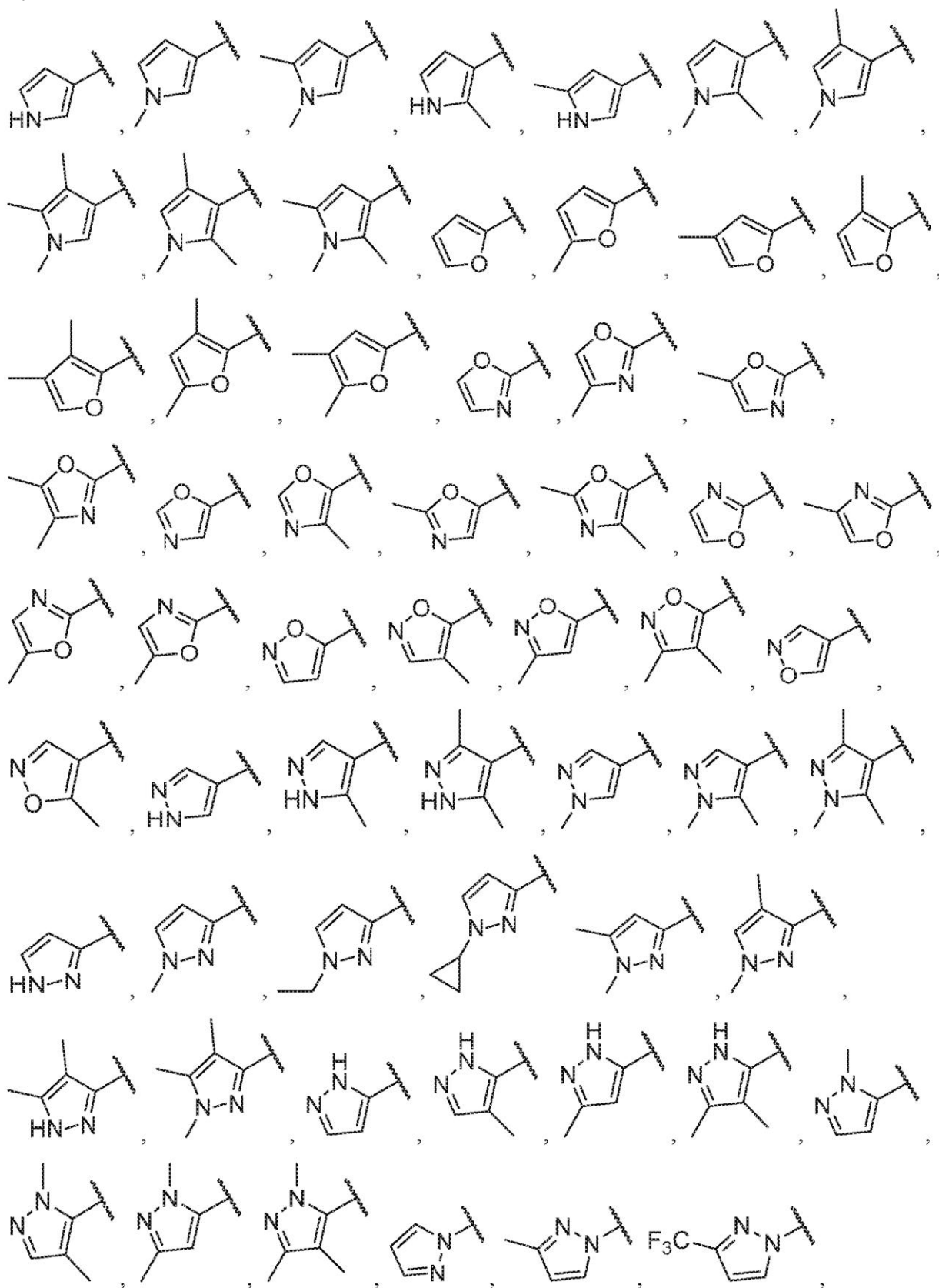


〔式中、

R⁴⁰¹、R⁴⁰²、R⁴⁰³、R⁴⁰⁴、R⁴⁰⁵ および R⁴⁰⁶ はそれぞれ、独立して、ハロゲン、-CN、-OR⁵、-SR⁵、-NR⁶R⁷、-NO₂、-C(O)R⁵、-C(O)OR⁵、-C(O)NR⁶R⁷、-C(O)NR⁵S(O)₂R⁶、-OC(O)R⁵、-OC(O)NR⁶R⁷、-NR⁵C(O)R⁶、-NR⁵C(O)NR⁶R⁷、-S(O)R⁵、-S(O)₂R⁵、C₃-C₆シクロアルキルまたは場合によりハロゲンで置換されているC₁-C₆アルキルである〕
であり、Bは

10

【化 9 8】



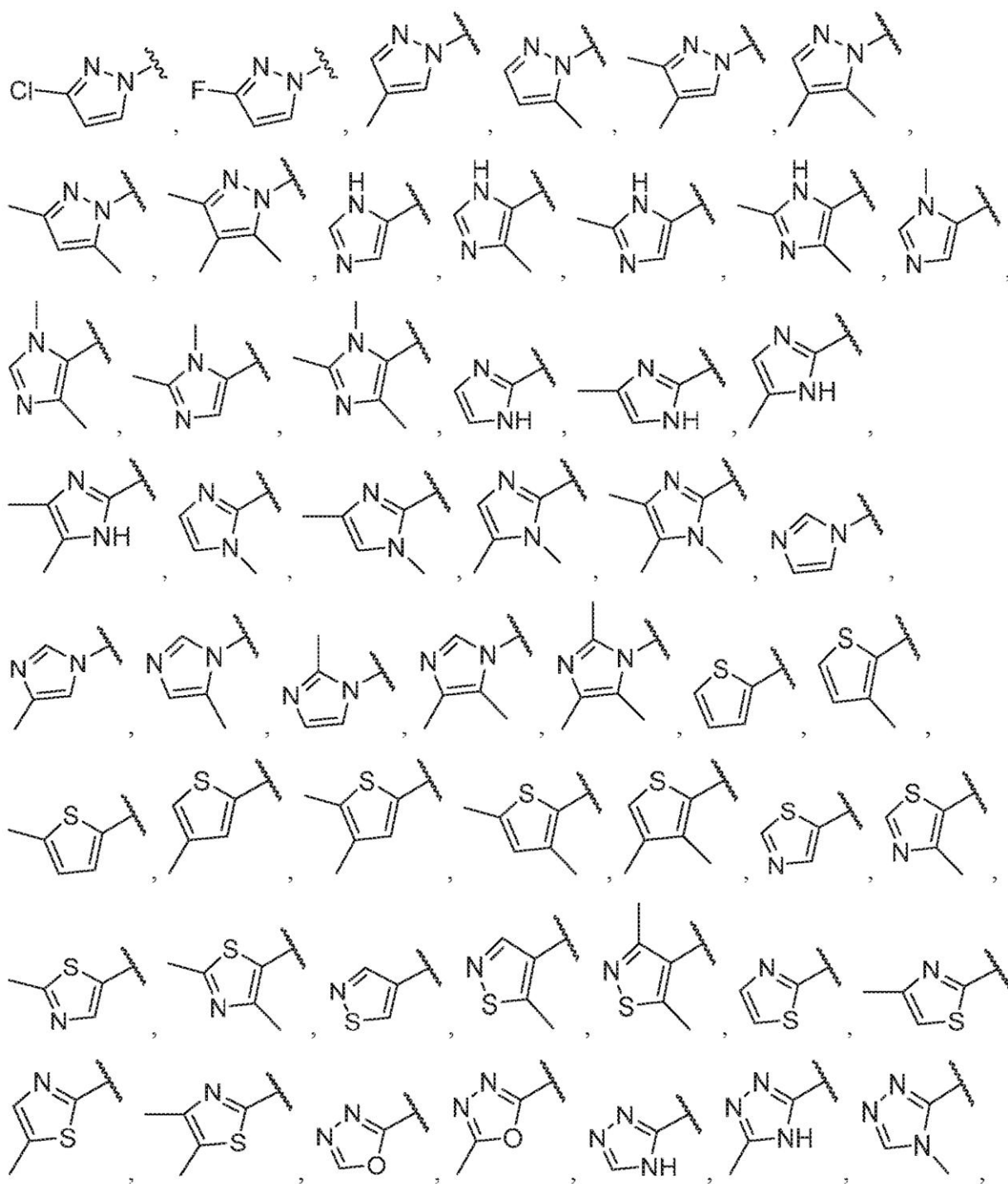
10

20

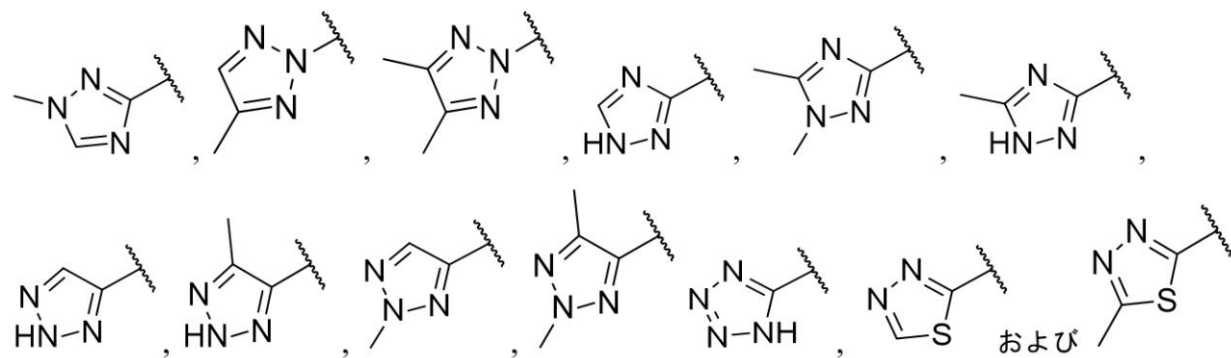
30

40

【化 9 9】



【化 1 0 0】



から成る群から選択される。

10

20

30

40

50

【0130】

本明細書で言及される化合物の塩、例えば薬学的に許容される塩もまた、提供される。本発明はまた、記載される化合物のあらゆるエナンチオマー形態またはジアステレオマー形態およびあらゆる互変異性体または他の形態を含む、任意のまたは全ての立体化学形態を含む。

【0131】

ある態様において、本明細書に記載の化合物は精製された形態であり得て、精製された形態の化合物を含む組成物が、本明細書に記載される。実質的に純粋な化合物の組成物のような本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物が、提供される。いくつかの実施態様において、本明細書に記載の化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。特に断らない限り、「実質的に純粋」とは、35%以下の不純物を含む組成物を意図し、ここで不純物とは、組成物の大部分を構成する化合物以外の化合物またはその塩を示す。いくつかの実施態様において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、ここで前記組成物は25%以下、20%以下、15%以下、10%以下または5%以下の不純物を含む。いくつかの実施態様において、実質的に純粋な化合物またはその塩の組成物が提供され、ここで前記組成物は組成物中に3%以下、2%以下、1%以下または0.5%以下の不純物を含む。

10

【0132】

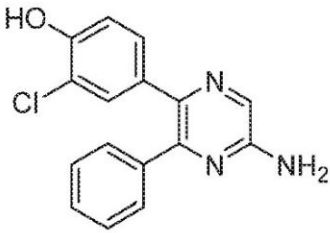
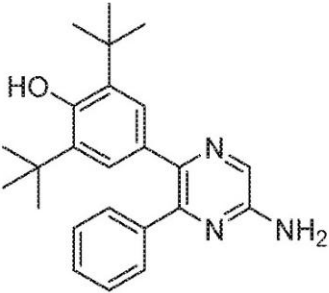
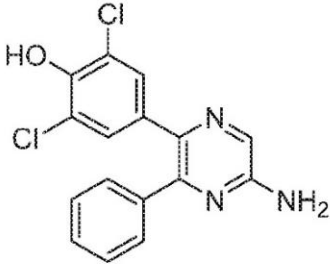
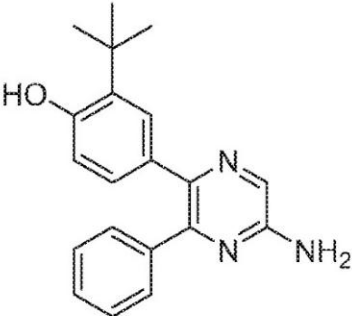
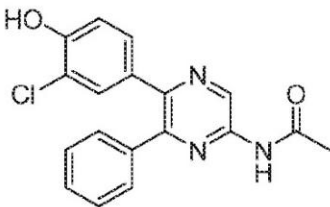
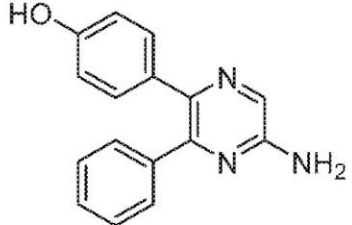
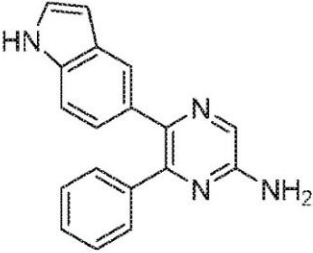
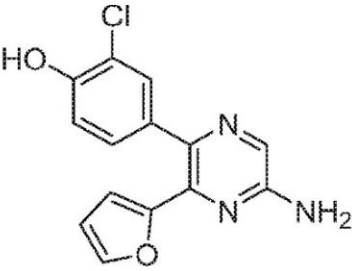
代表的な化合物を表2に列挙する。示されていなければ、個々のエナンチオマーおよびジアステレオマーおよびそれらの対応する構造は、そこから容易に決定され得ると理解される。化合物1.180~1.185は参照化合物として提供される。

20

【0133】

【表 2 - 1】

表 2

化合物番号	構造	化合物番号	構造
1.1		1.5	
1.2		1.6	
1.3		1.7	
1.4		1.8	

10

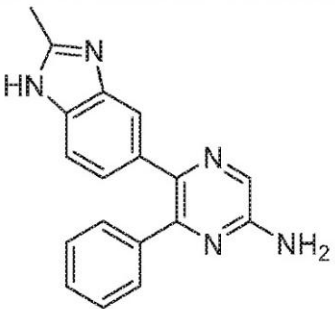
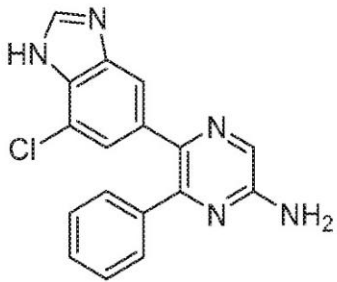
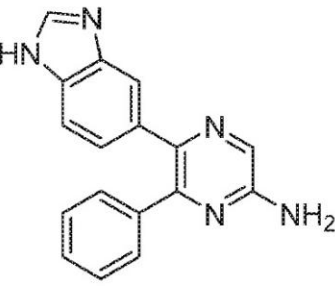
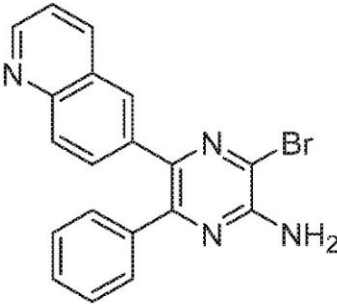
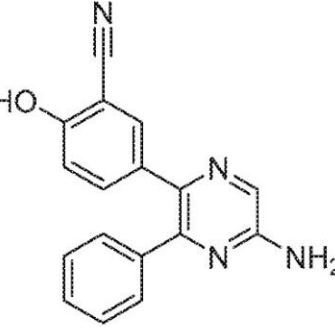
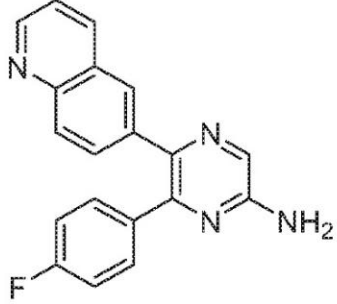
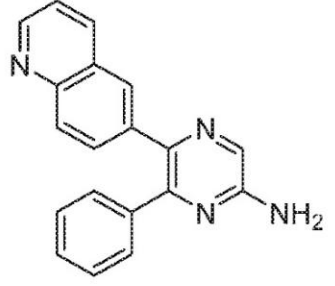
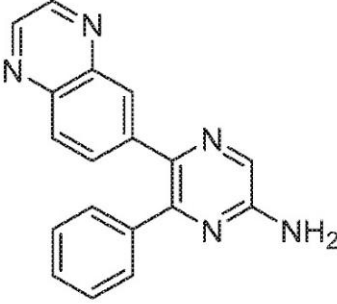
20

30

40

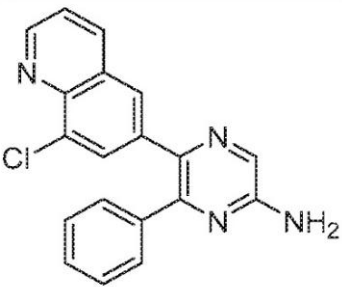
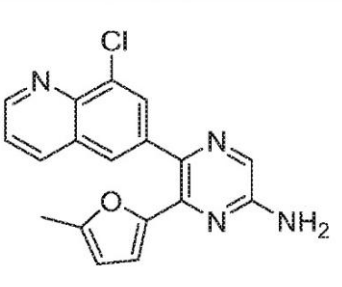
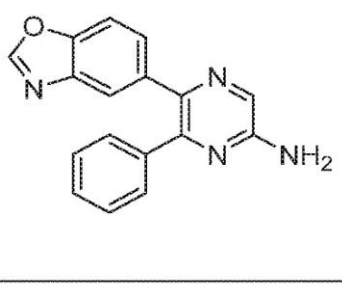
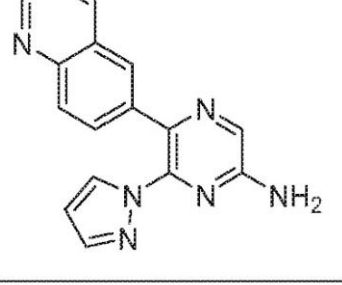
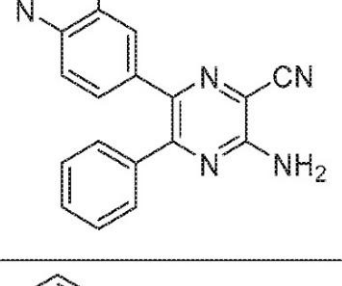
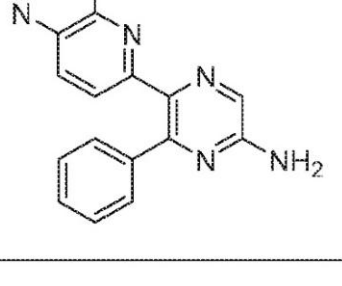
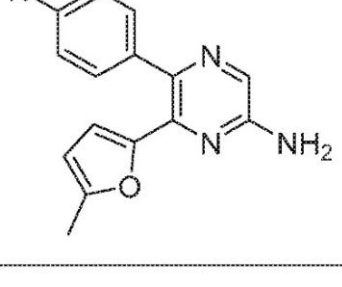
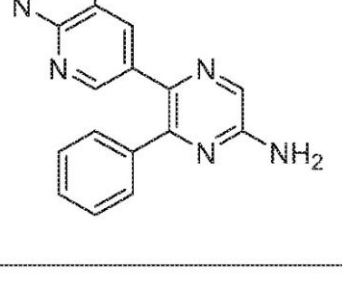
【 0 1 3 4 】

【表 2 - 2】

1.9		1.13	
1.10		1.14	
1.11		1.15	
1.12		1.16	

【 0 1 3 5 】

【表 2 - 3】

1.17		1.21	
1.18		1.22	
1.19		1.23	
1.20		1.24	

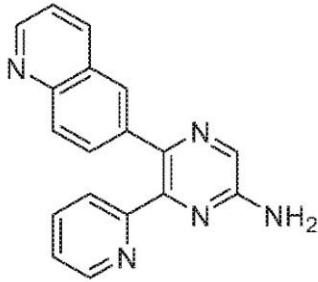
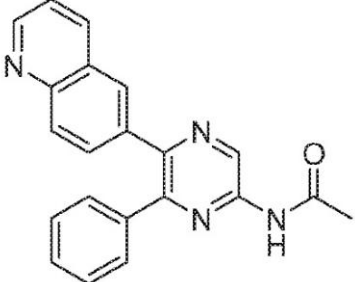
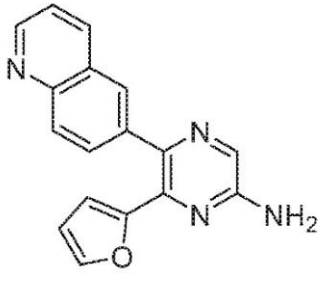
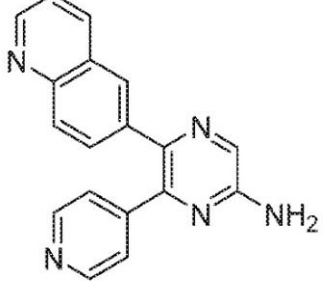
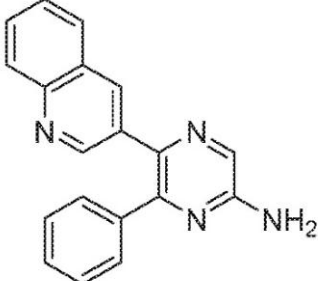
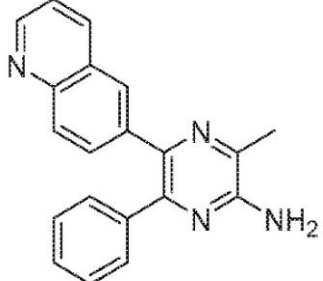
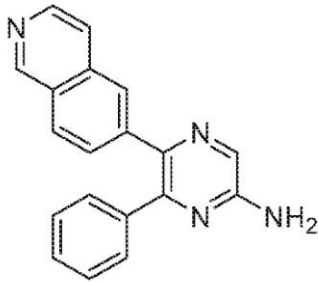
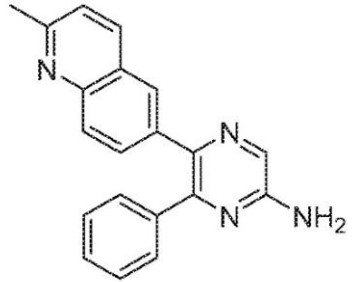
10

20

30

【 0 1 3 6 】

【表 2 - 4】

1.25		1.29	
1.26		1.30	
1.27		1.31	
1.28		1.32	

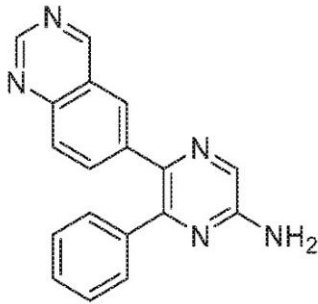
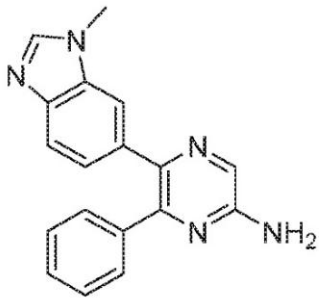
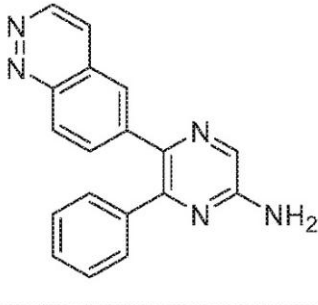
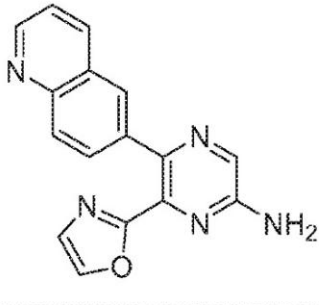
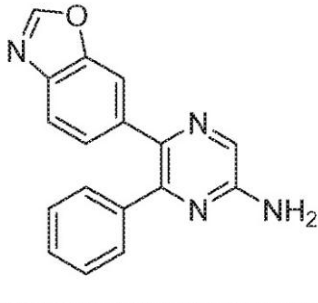
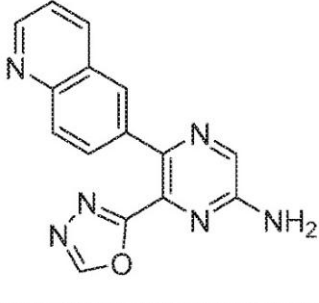
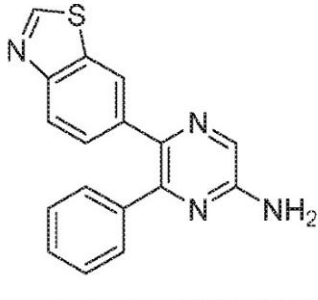
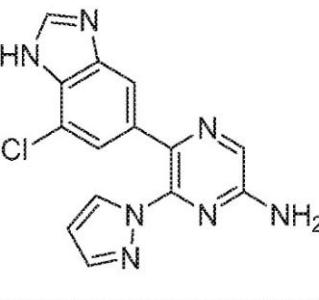
10

20

30

【 0 1 3 7 】

【表 2 - 5】

1.33		1.37	
1.34		1.38	
1.35		1.39	
1.36		1.40	

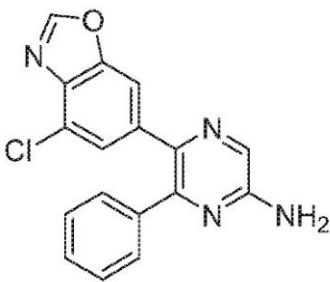
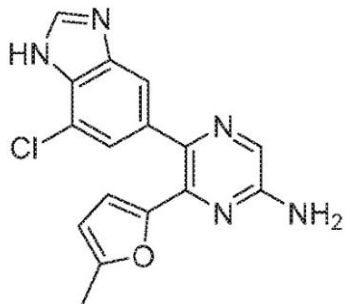
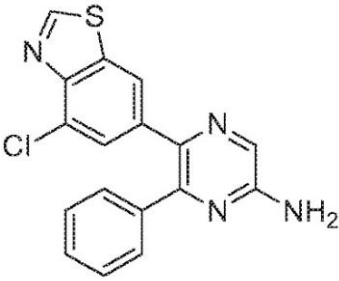
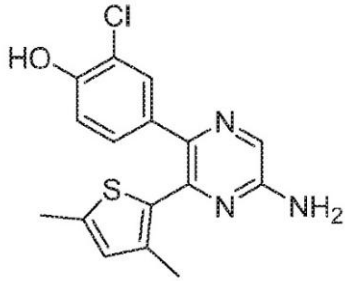
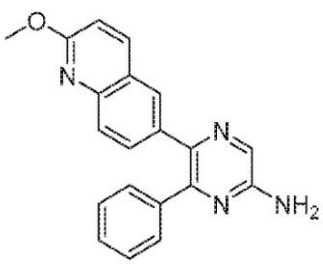
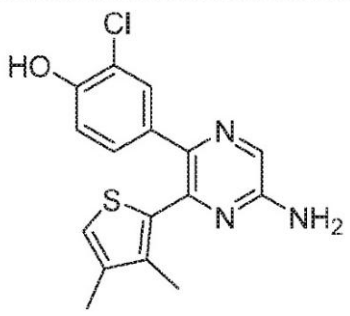
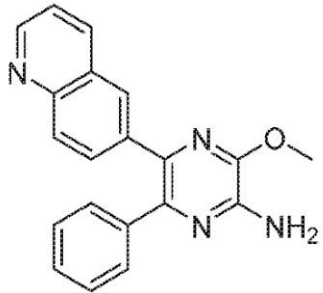
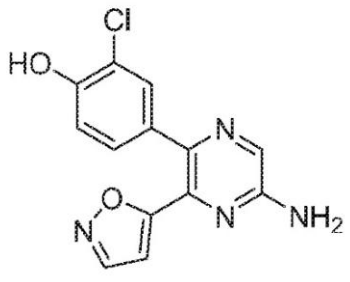
10

20

30

【 0 1 3 8 】

【表 2 - 6】

1.41		1.45	
1.42		1.46	
1.43		1.47	
1.44		1.48	

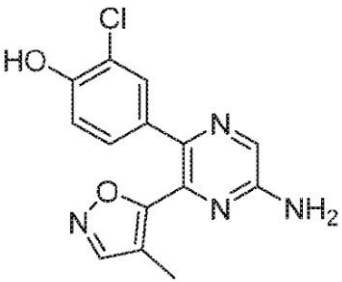
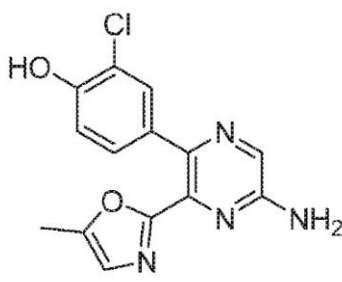
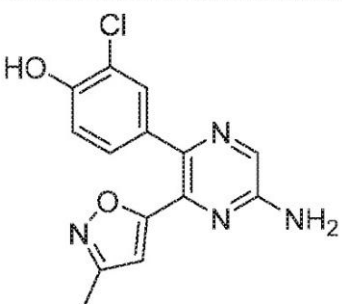
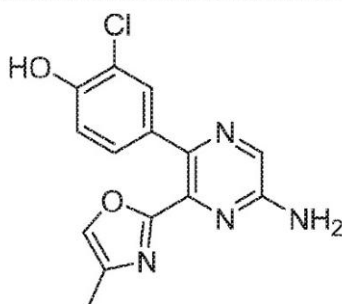
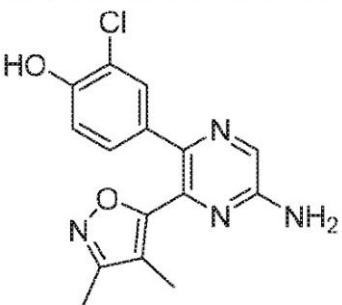
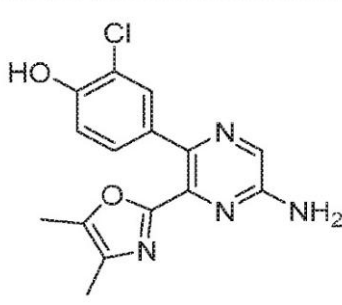
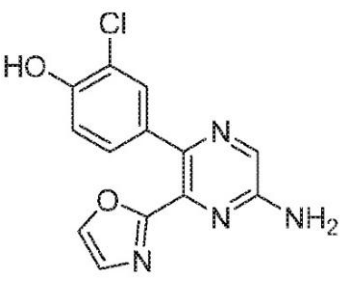
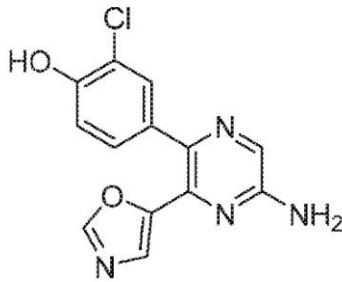
10

20

30

【 0 1 3 9 】

【表 2 - 7】

1.49		1.53	
1.50		1.54	
1.51		1.55	
1.52		1.56	

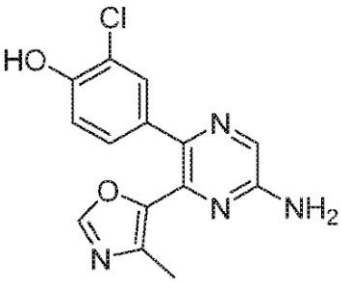
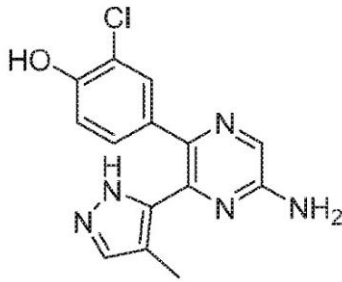
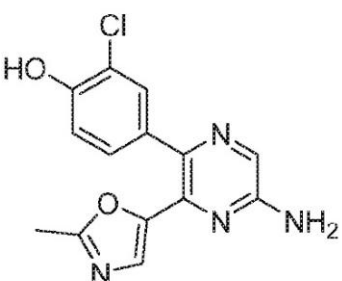
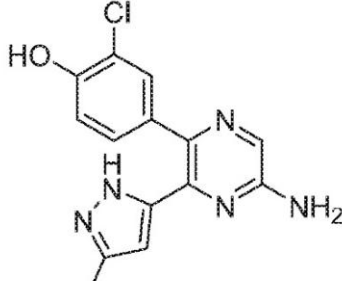
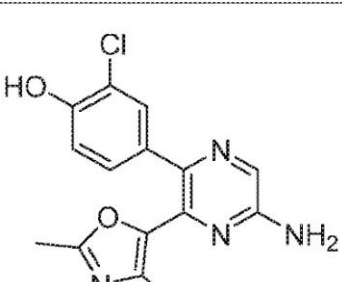
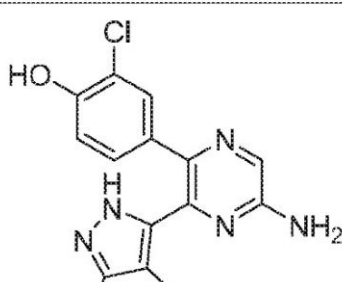
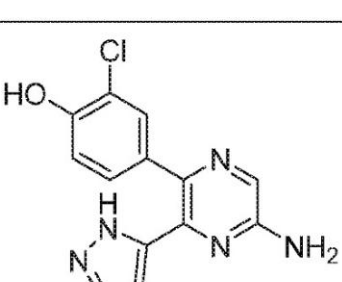
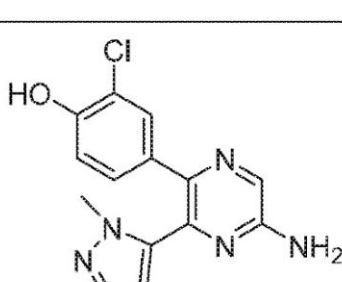
10

20

30

【 0 1 4 0 】

【表 2 - 8】

1.57		1.61	
1.58		1.62	
1.59		1.63	
1.60		1.64	

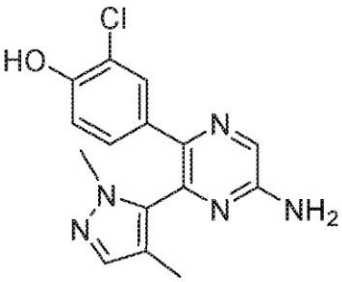
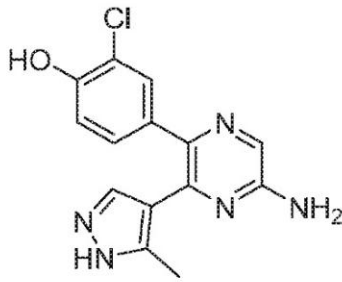
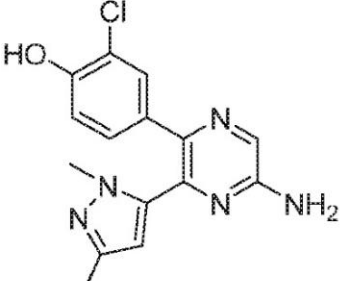
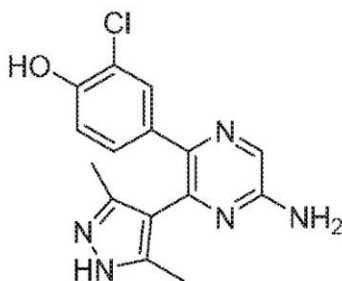
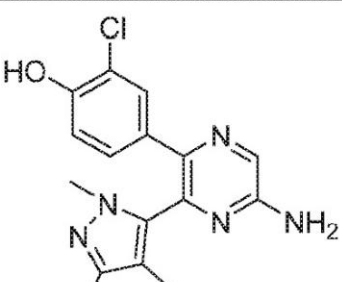
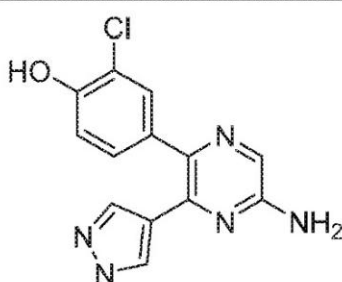
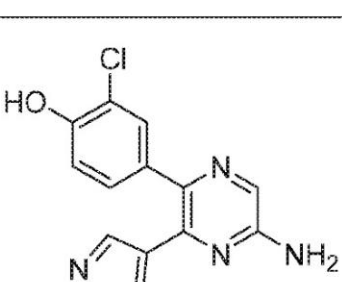
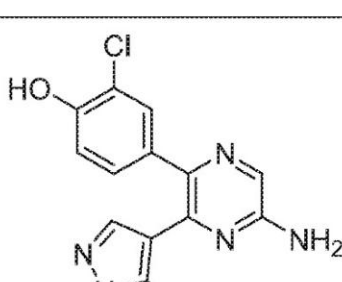
10

20

30

【 0 1 4 1 】

【表 2 - 9】

1.65		1.69	
1.66		1.70	
1.67		1.71	
1.68		1.72	

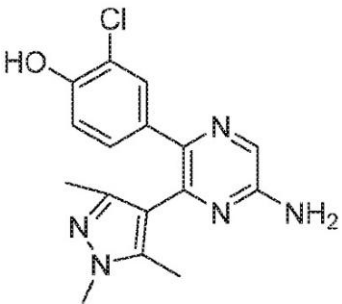
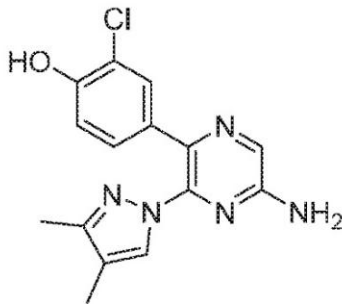
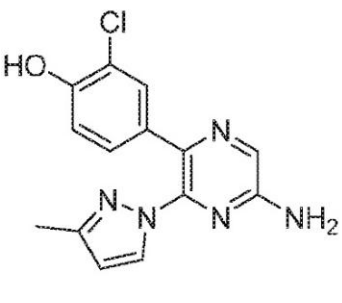
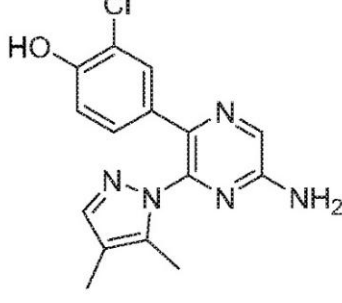
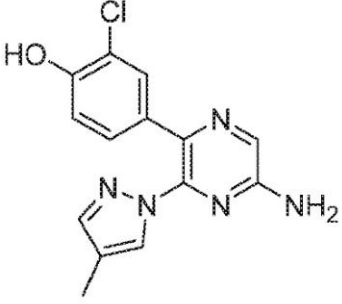
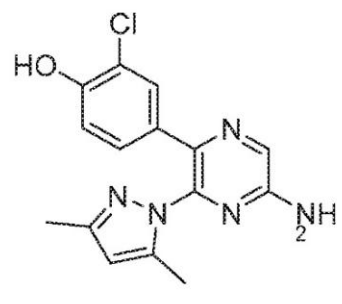
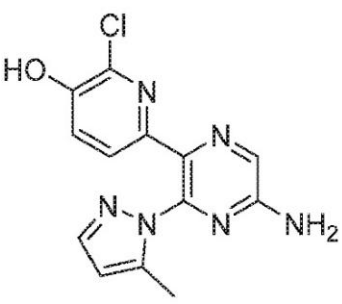
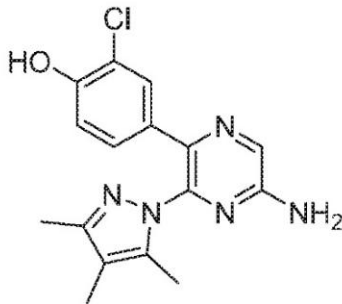
10

20

30

【 0 1 4 2 】

【表 2 - 1 0】

1.73		1.77	
1.74		1.78	
1.75		1.79	
1.76		1.80	

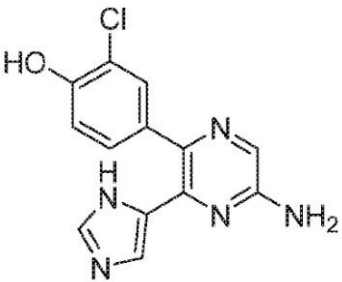
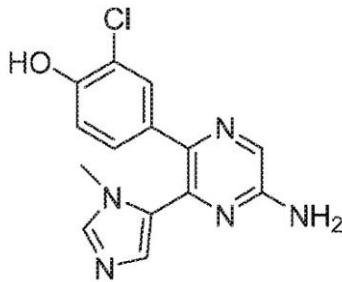
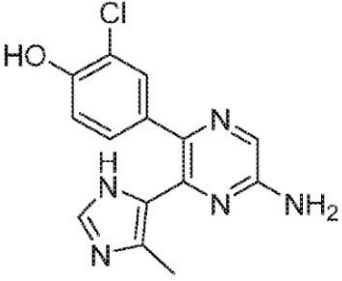
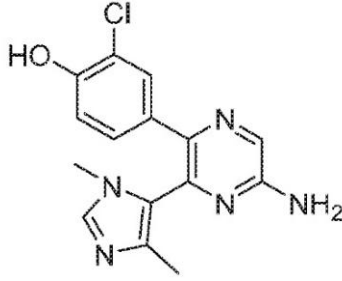
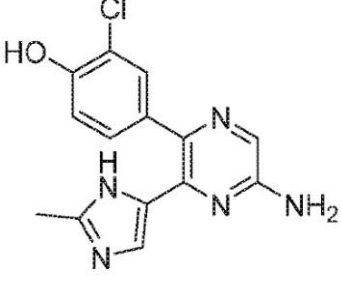
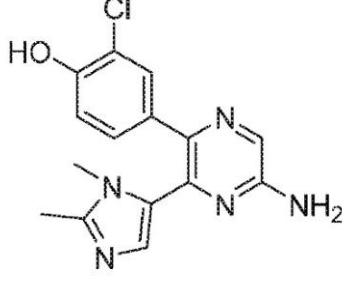
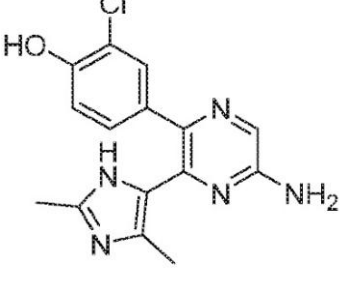
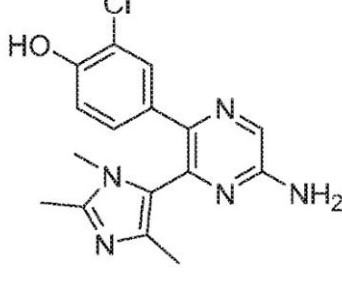
10

20

30

【 0 1 4 3 】

【表 2 - 1 1】

1.81		1.85	
1.82		1.86	
1.83		1.87	
1.84		1.88	

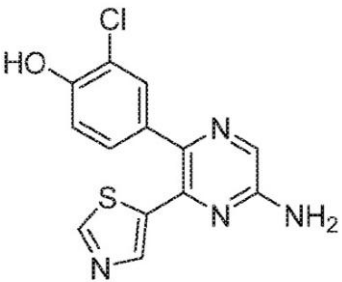
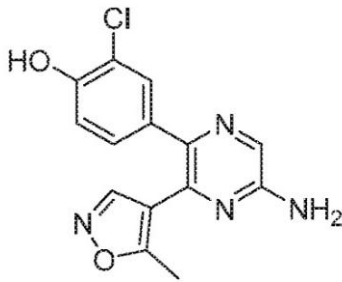
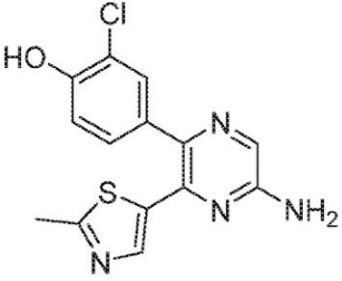
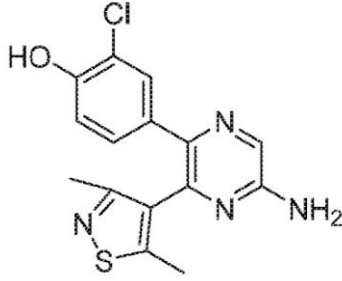
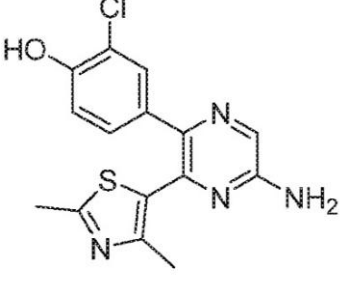
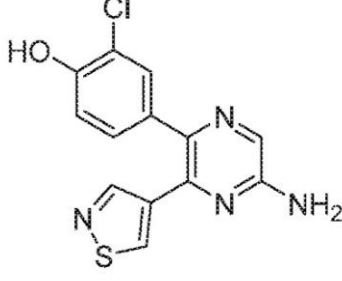
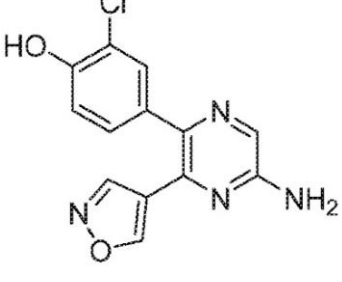
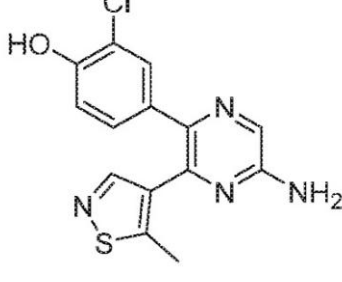
10

20

30

【 0 1 4 4 】

【表 2 - 1 2】

1.89		1.93	
1.90		1.94	
1.91		1.95	
1.92		1.96	

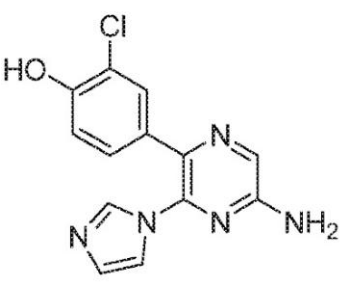
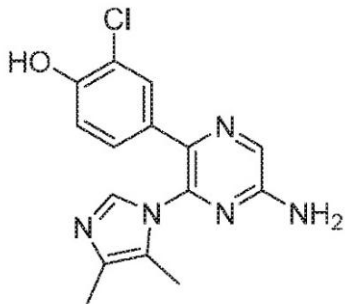
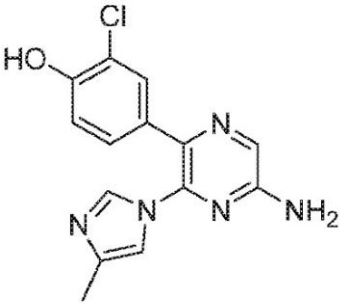
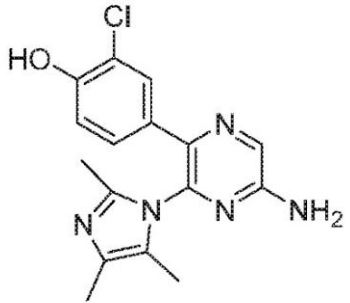
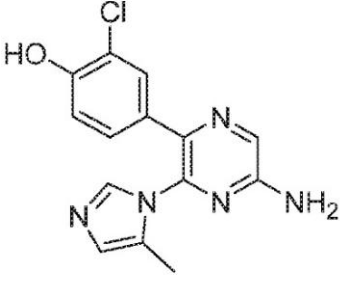
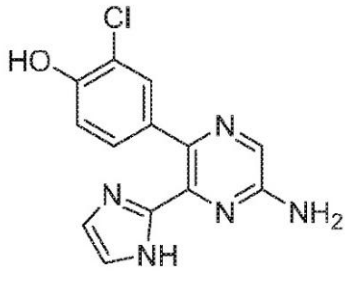
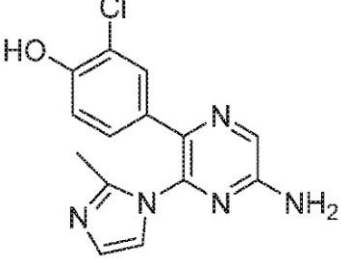
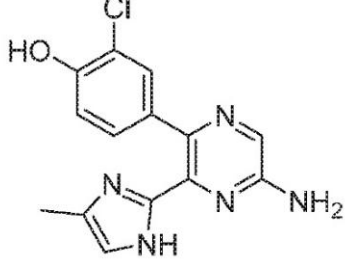
10

20

30

【 0 1 4 5 】

【表 2 - 1 3】

1.97		1.101	
1.98		1.102	
1.99		1.103	
1.100		1.104	

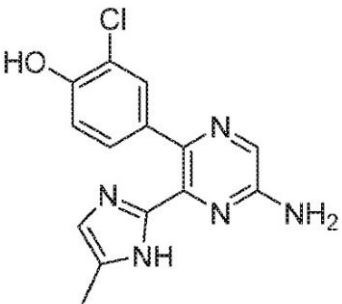
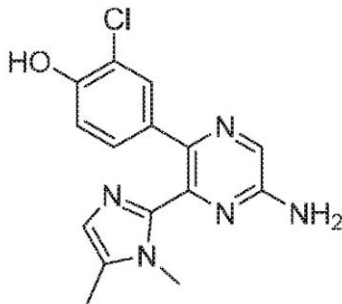
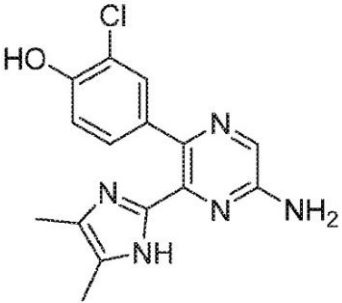
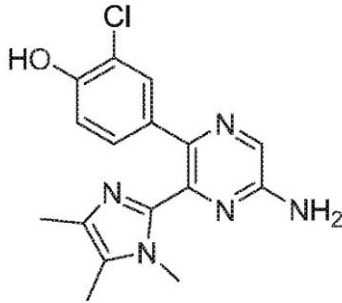
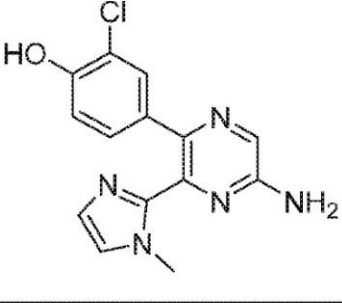
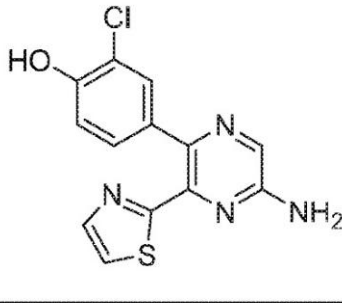
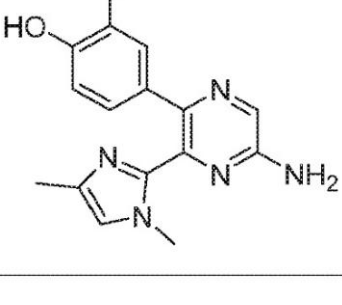
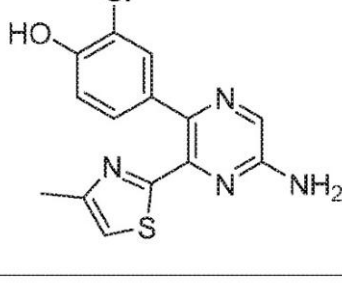
10

20

30

【 0 1 4 6 】

【表 2 - 1 4】

1.105		1.109	
1.106		1.110	
1.107		1.111	
1.108		1.112	

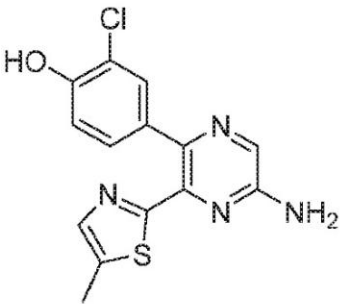
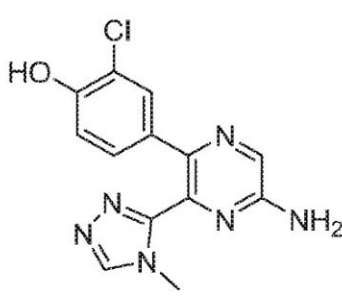
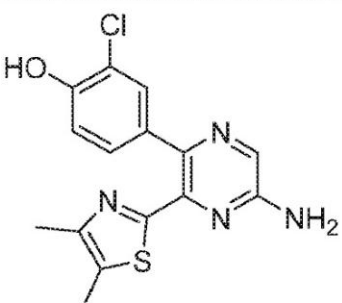
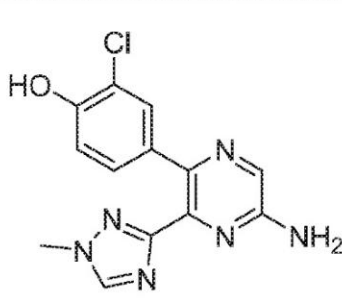
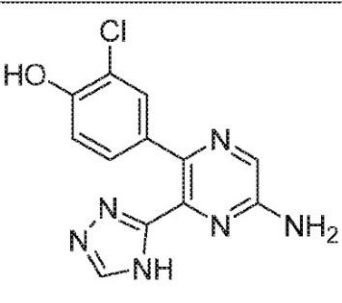
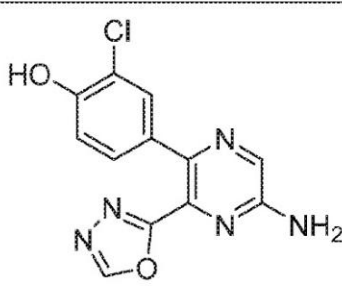
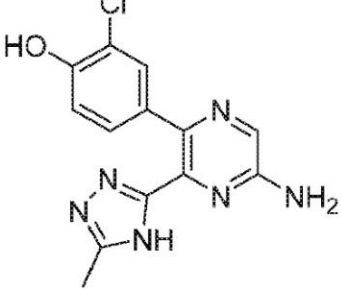
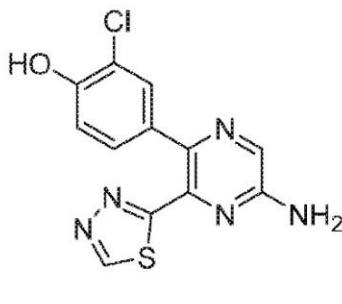
10

20

30

【 0 1 4 7 】

【表 2 - 1 5】

1.113		1.117	
1.114		1.118	
1.115		1.119	
1.116		1.120	

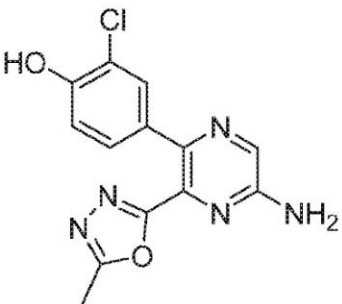
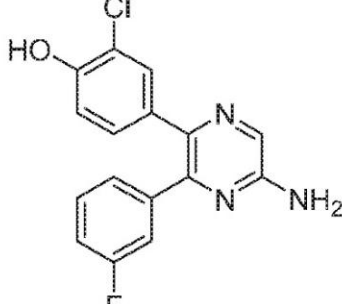
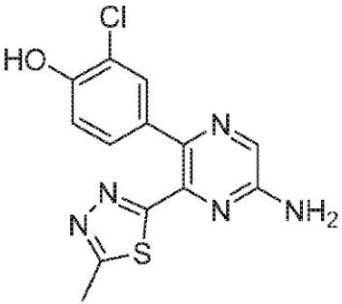
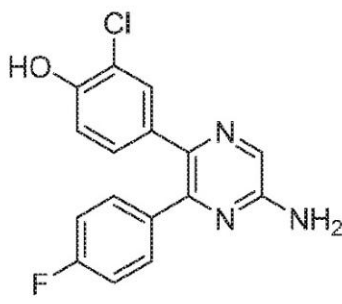
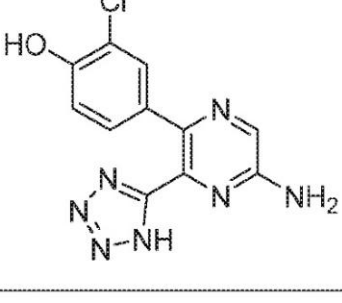
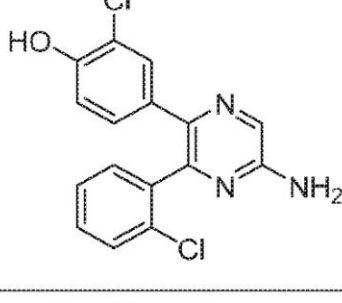
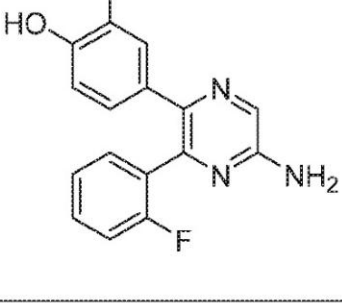
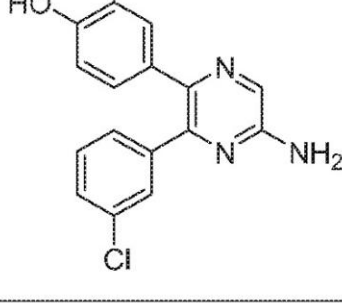
10

20

30

40

【表 2 - 1 6】

1.121		1.125	
1.122		1.126	
1.123		1.127	
1.124		1.128	

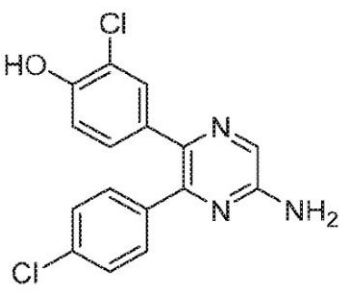
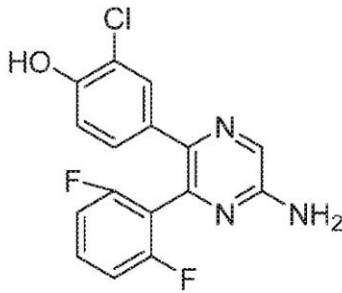

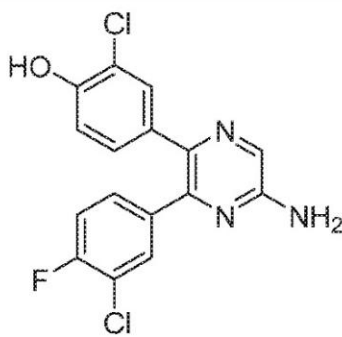
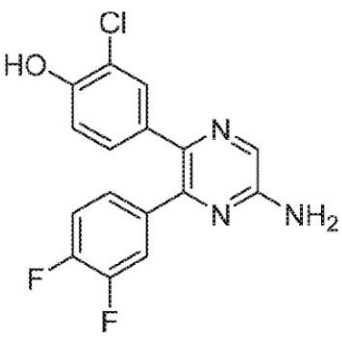
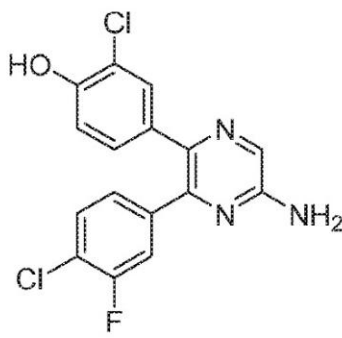
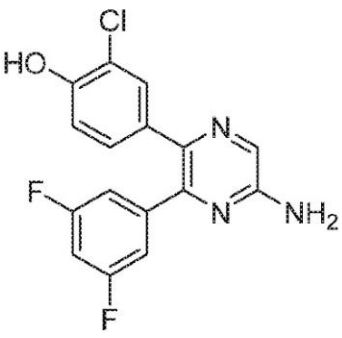
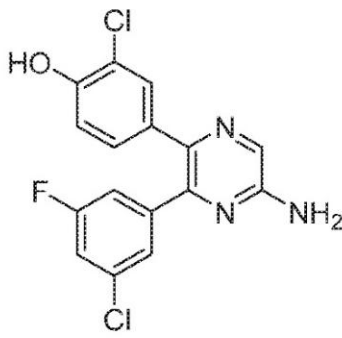
10

20

30

40

【表 2 - 1 7】

1.129		1.133	
1.130		1.134	
1.131		1.135	
1.132		1.136	

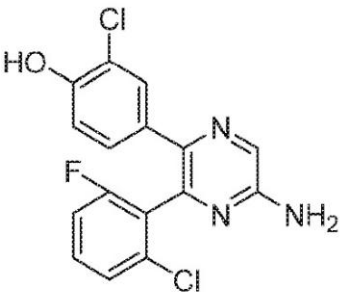
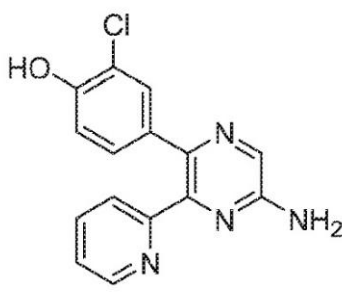

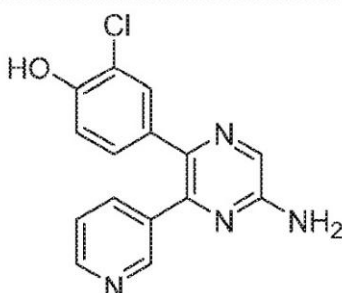
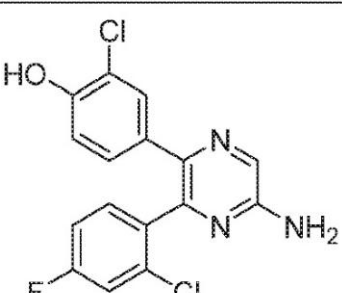
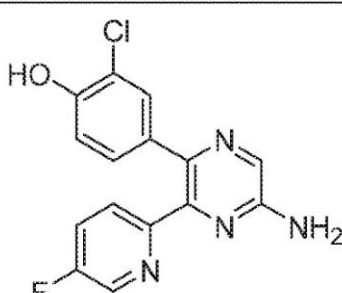
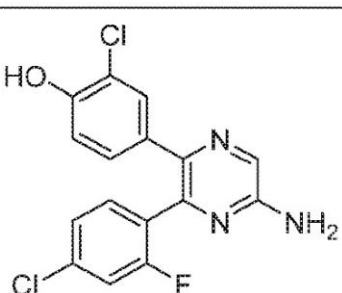
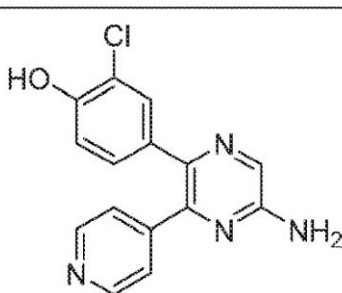
10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

1.137		1.141	
1.138		1.142	
1.139		1.143	
1.140		1.144	

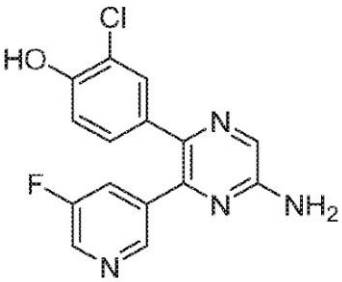
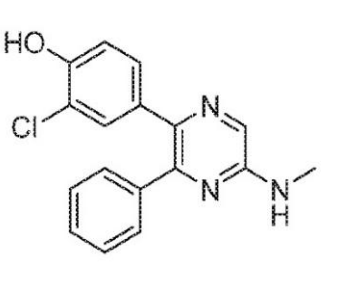
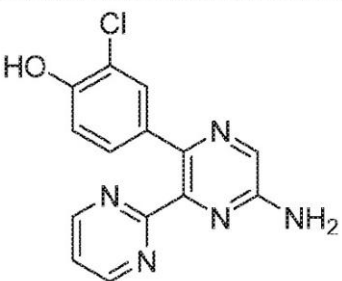
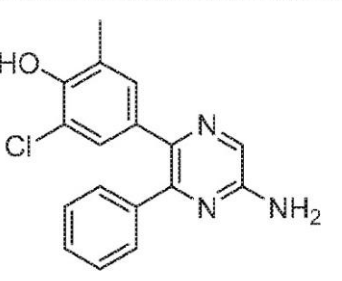
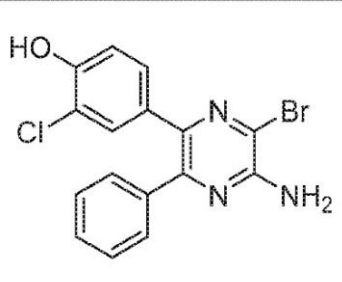
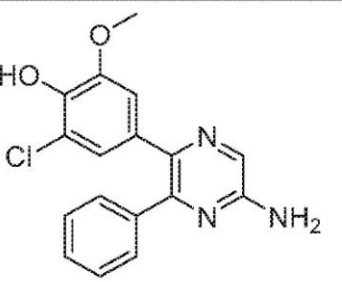
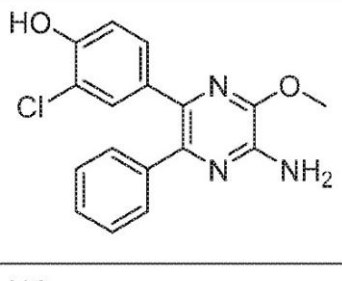
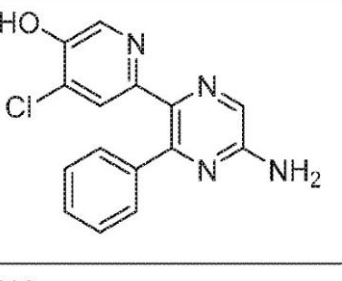
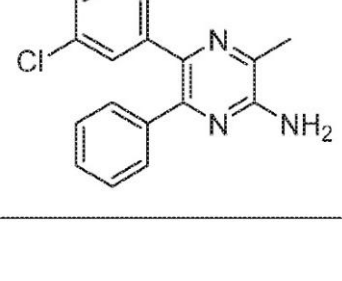
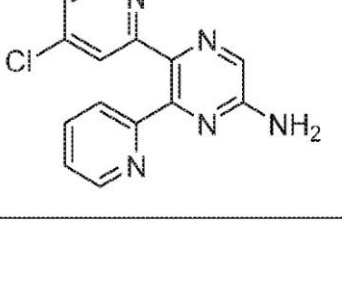
10

20

30

【 0 1 5 1 】

【表 2 - 1 9】

1.145		1.150	
1.146		1.151	
1.147		1.152	
1.148		1.153	
1.149		1.154	

10

20

30

40

【 0 1 5 2 】

【表 2 - 2 0】

1.155		1.160	
1.156		1.161	
1.157		1.162	
1.158		1.163	
1.159		1.164	

10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

1.165		1.170	
1.166		1.171	
1.167		1.172	
1.168		1.173	
1.169		1.174	

10

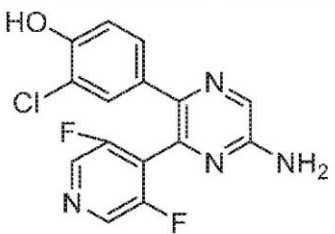
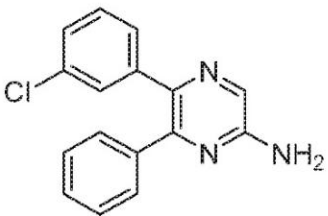
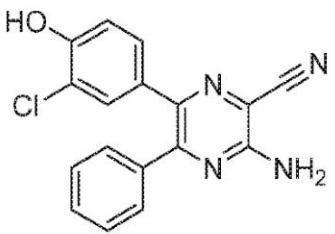
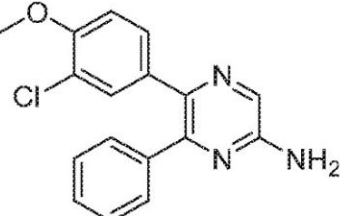
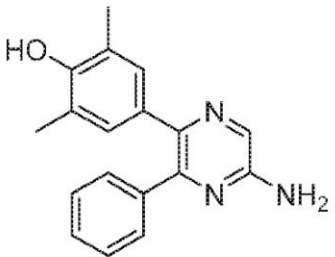
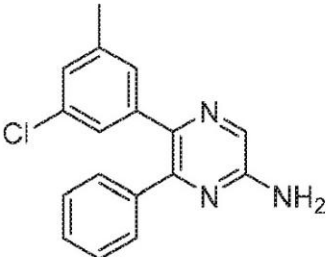
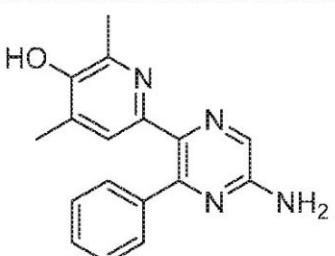
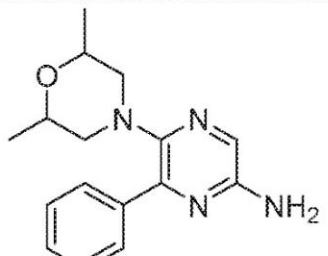
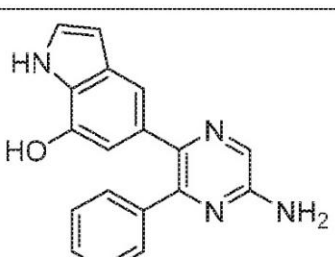
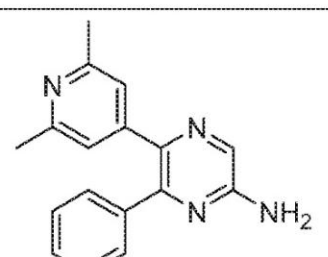
20

30

40

【 0 1 5 4 】

【表 2 - 2 2】

1.175		1.180	
1.176		1.181	
1.177		1.182	
1.178		1.183	
1.179		1.184	

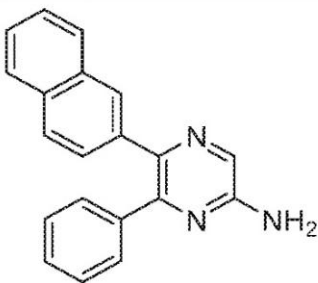
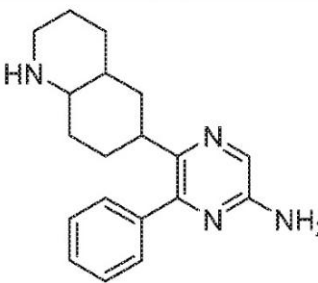
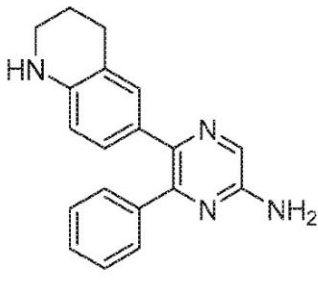
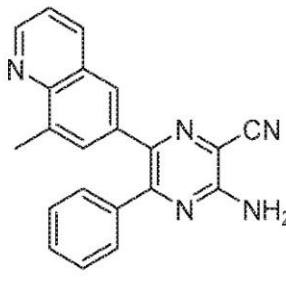
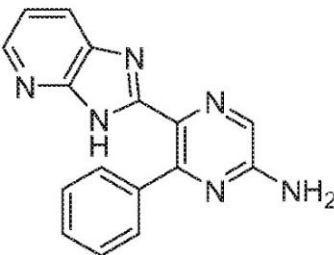
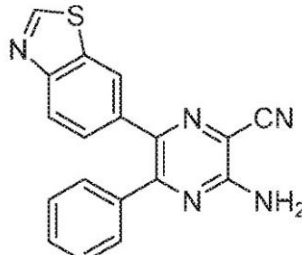
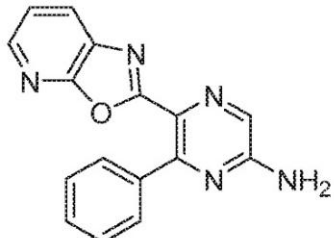
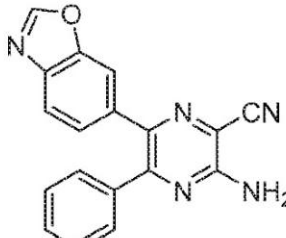
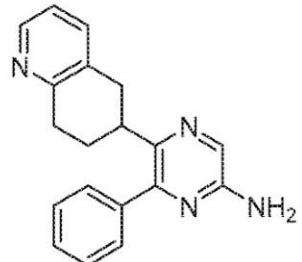
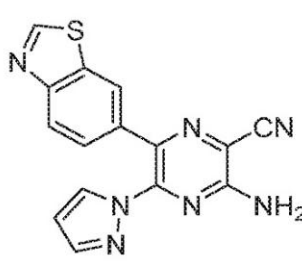
10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

1.185		1.190	
1.186		1.191	
1.187		1.192	
1.188		1.193	
1.189		1.194	

【表 2 - 2 4】

1.195		1.199	
1.196		1.200	
1.197		1.201	
1.198		1.202	

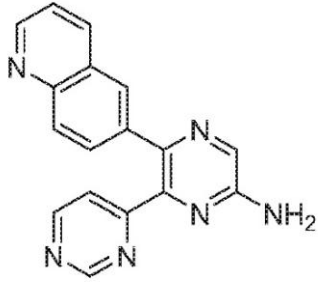
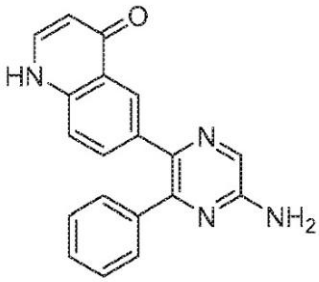
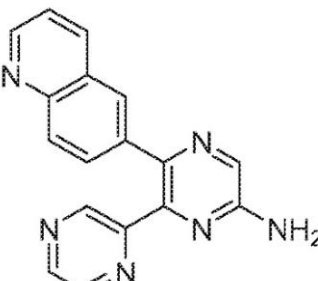
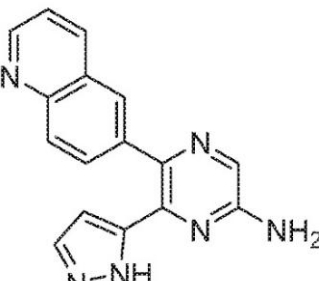
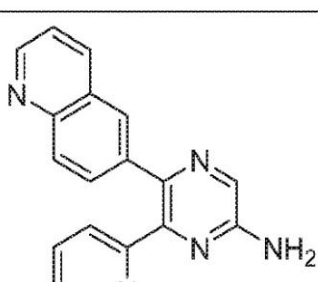
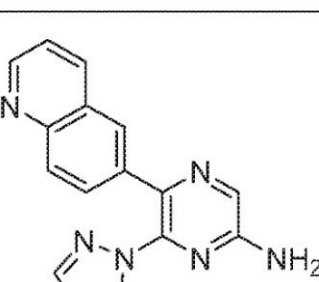
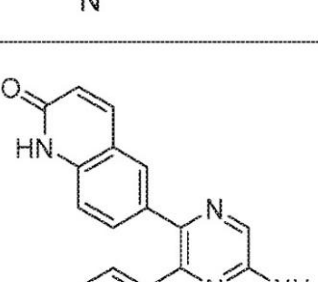
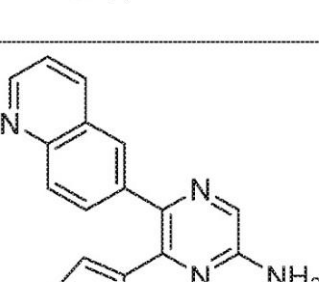
10

20

30

【 0 1 5 7 】

【表 2 - 2 5】

1.203		1.207	
1.204		1.208	
1.205		1.209	
1.206		1.210	


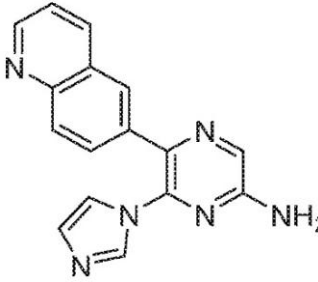
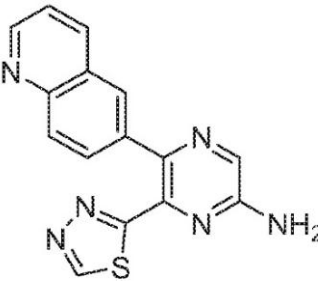
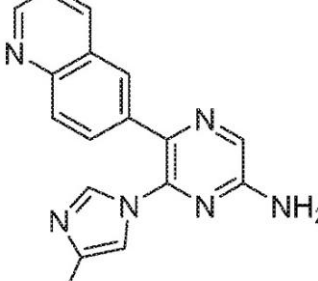
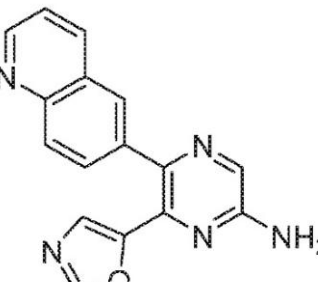
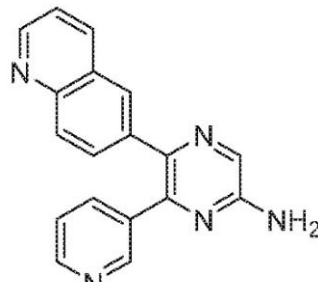
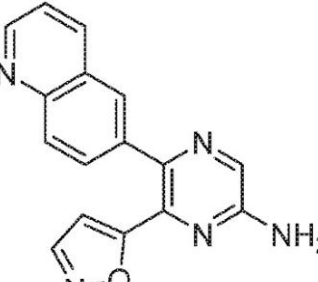
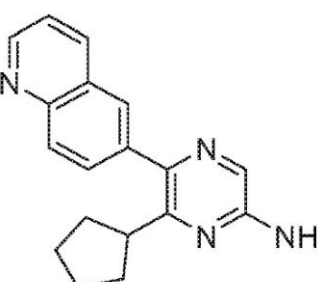
10

20

30

【 0 1 5 8 】

【表 2 - 2 6】

1.211		1.215	
1.212		1.216	
1.213		1.217	
1.214		1.218	

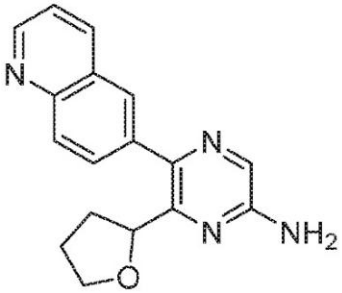
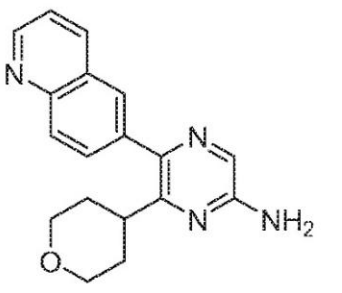
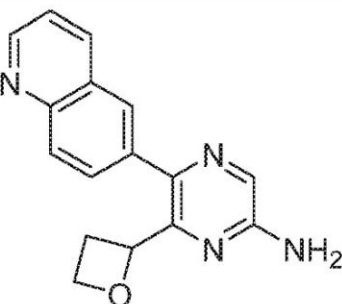
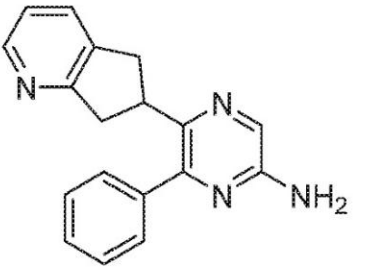
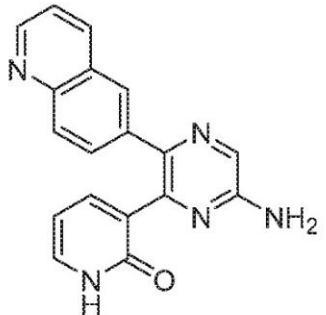
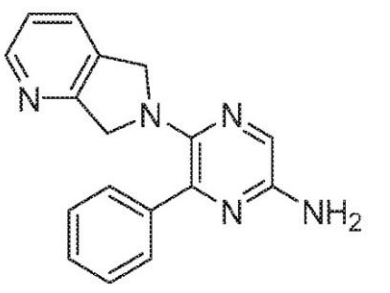
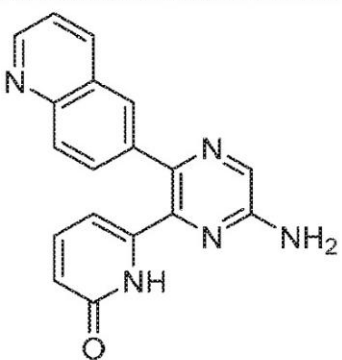
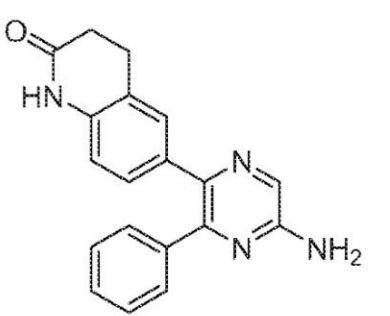
10

20

30

【 0 1 5 9 】

【表 2 - 2 7】

1.219		1.223	
1.220		1.224	
1.221		1.225	
1.222		1.226	

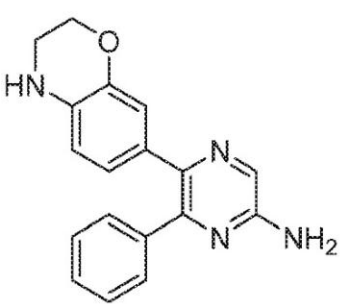

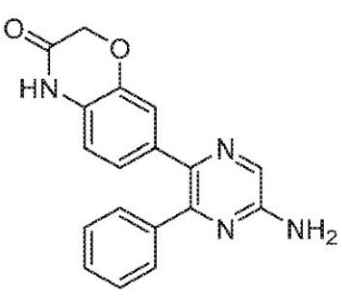
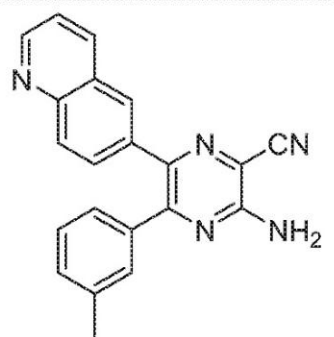
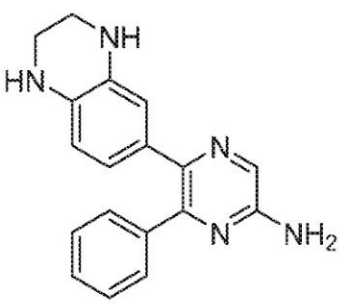

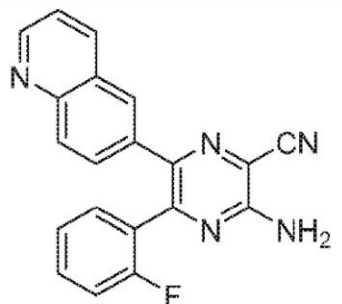
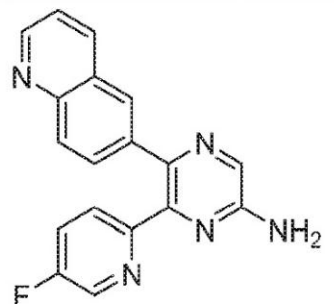
10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

1.227		1.231	
1.228		1.232	
1.229		1.233	
1.230		1.234	

【 0 1 6 1 】

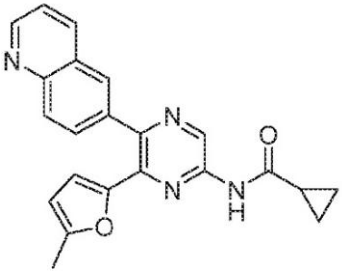

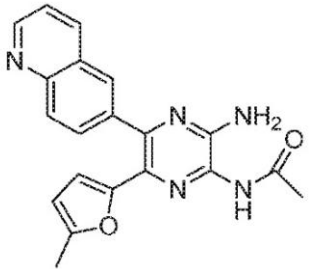
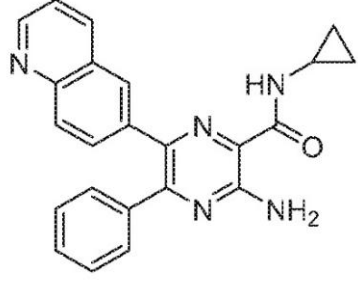
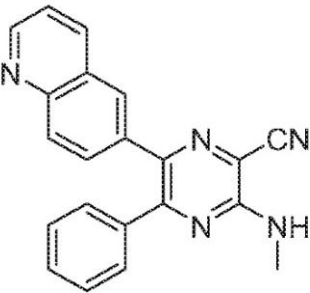
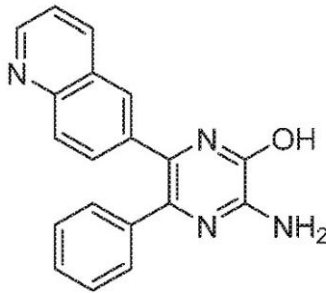
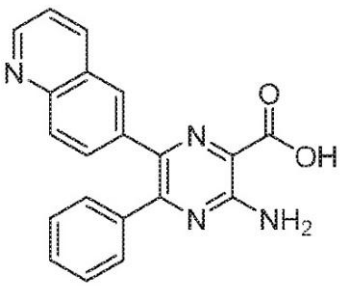
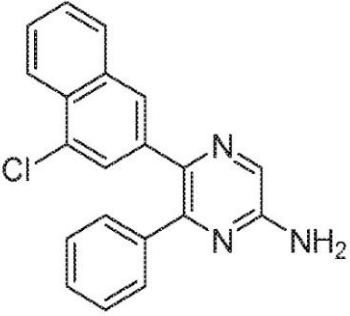
10

20

30

40

【表 2 - 2 9】

1.235		1.239	
1.236		1.240	
1.237		1.241	
1.238		1.242	

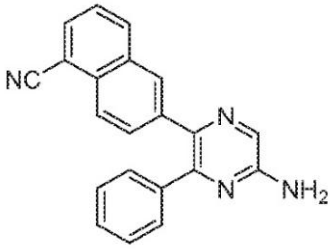
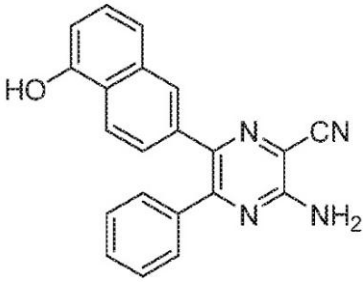
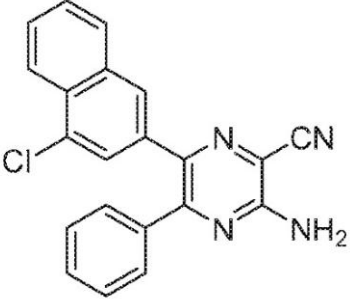
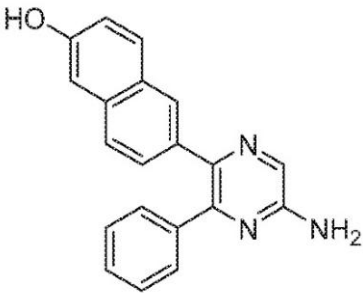
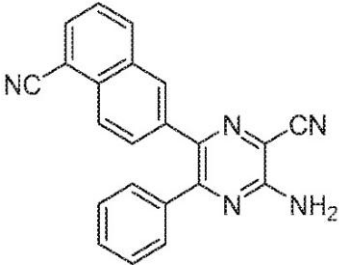
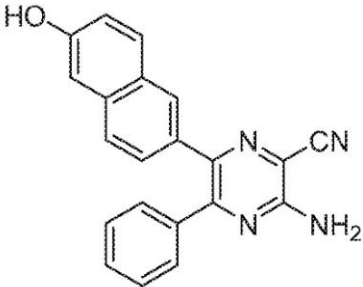
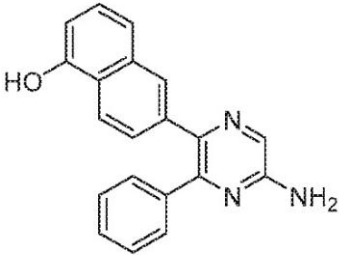
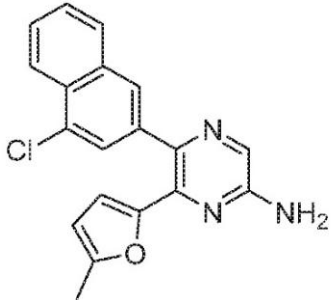
10

20

30

【 0 1 6 2 】

【表 2 - 3 0】

1.243		1.247	
1.244		1.248	
1.245		1.249	
1.246		1.250	

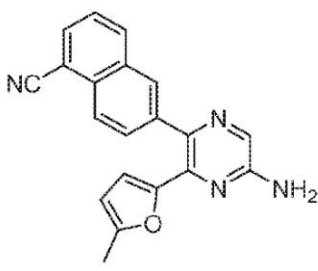
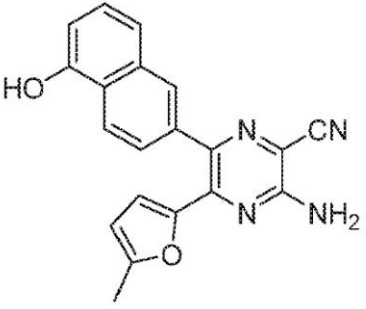
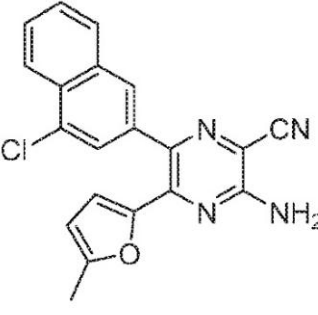
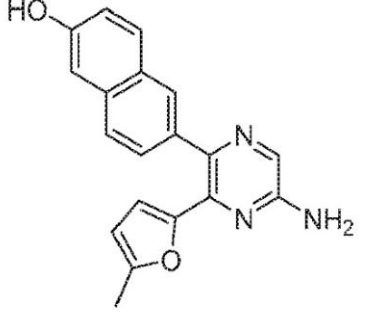
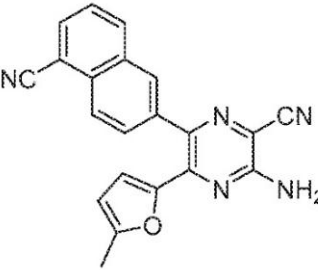
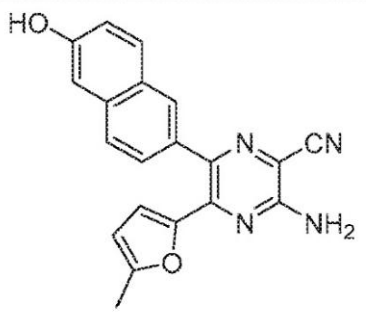
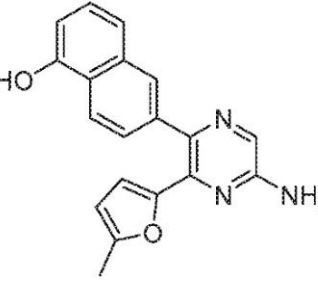
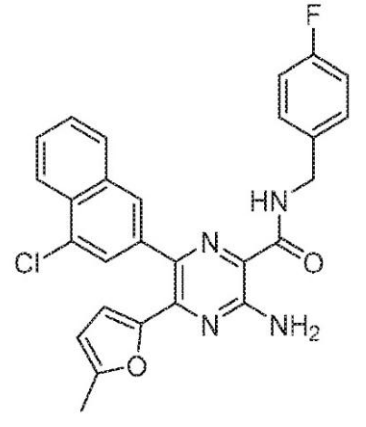
10

20

30

【 0 1 6 3 】

【表 2 - 3 1】

1.251		1.255	
1.252		1.256	
1.253		1.257	
1.254		1.258	

10

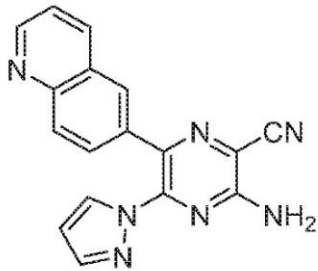
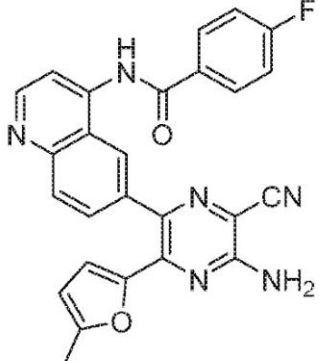
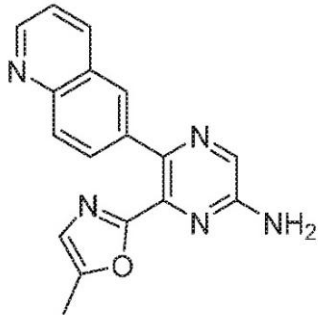
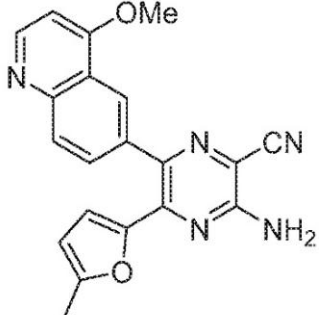
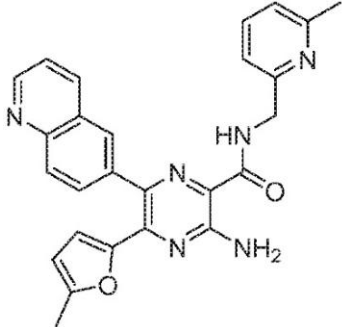
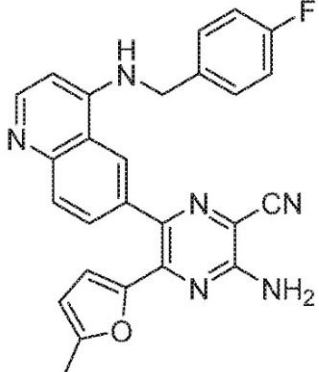
20

30

40

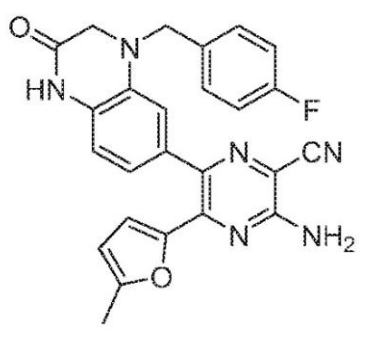
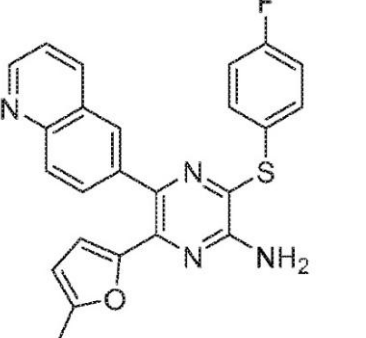
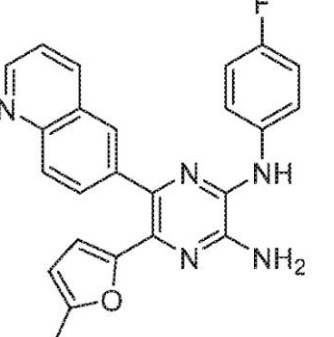
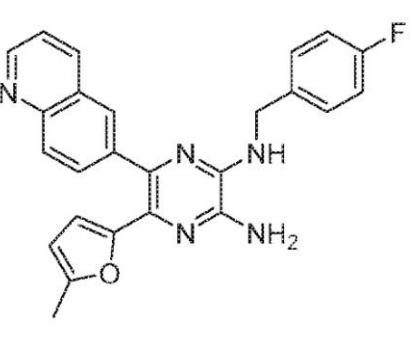
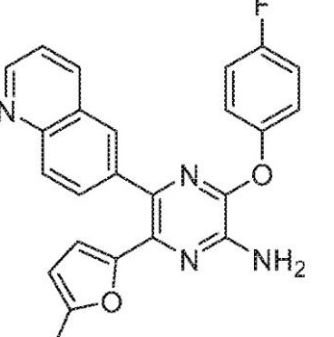
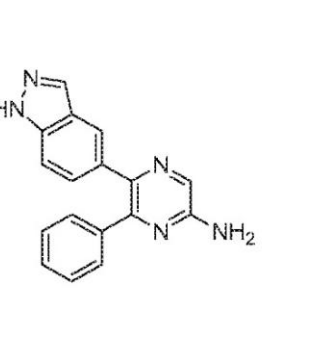
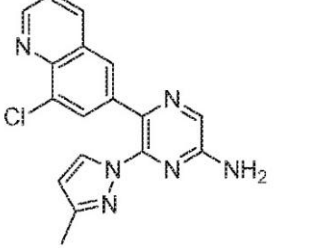
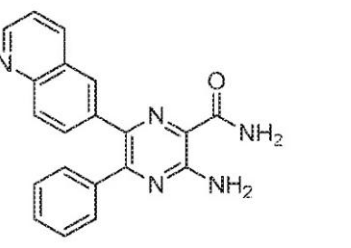
【 0 1 6 4 】

【表 2 - 3 2】

1.259		1.262		10
1.260		1.263		20
1.261		1.264		30

【 0 1 6 5 】

【表 2 - 3 3】

1.265		1.268	
1.266		1.269	
1.267		1.270	
1.271		1.272	

10

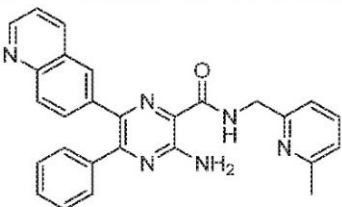
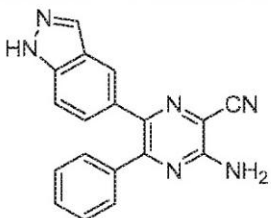
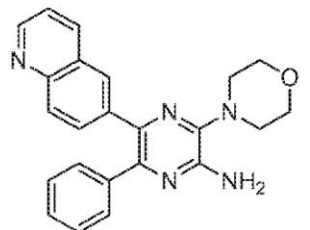
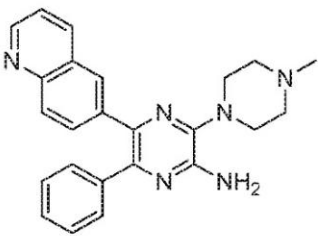
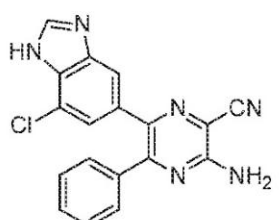
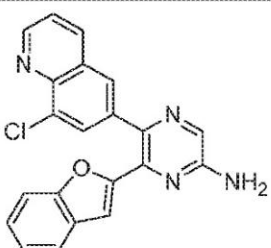
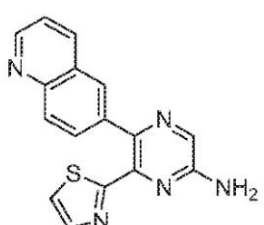
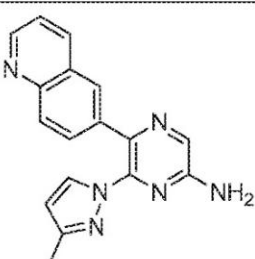
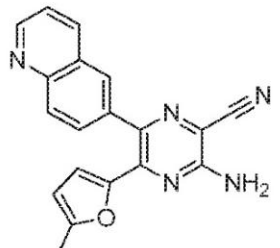
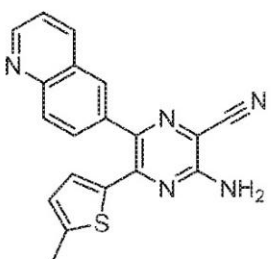
20

30

40

【 0 1 6 6 】

【表 2 - 3 4】

1.273		1.274	
1.275		1.276	
1.277		1.278	
1.279		1.280	
1.281		1.282	

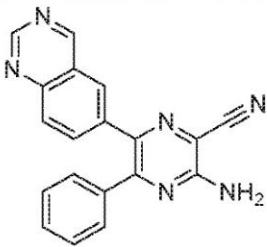
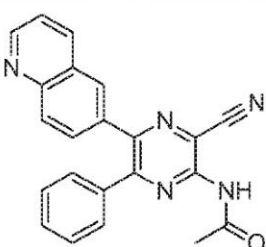
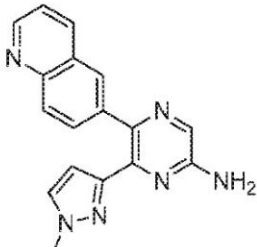
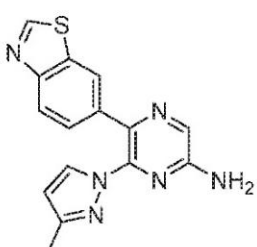
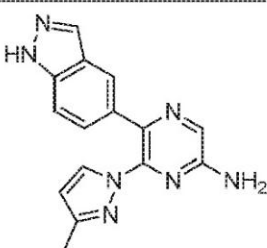
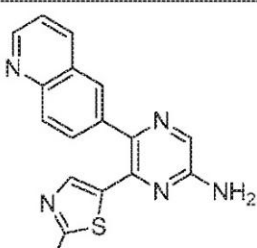
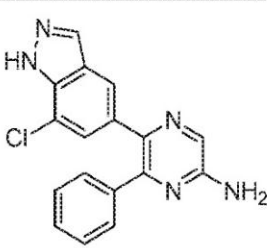
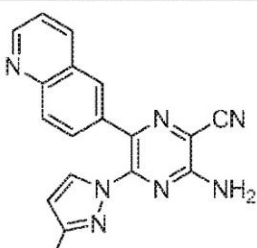
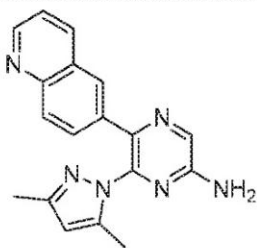
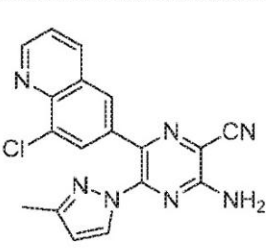
10

20

30

【 0 1 6 7 】

【表 2 - 3 5】

1.283		1.284	
1.285		1.286	
1.287		1.288	
1.289		1.290	
1.291		1.292	


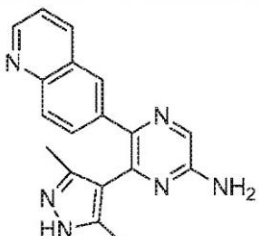
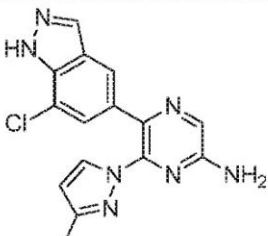
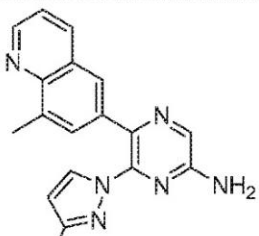
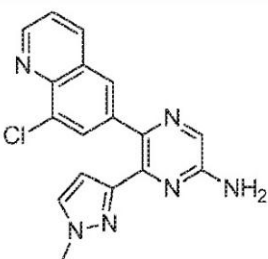
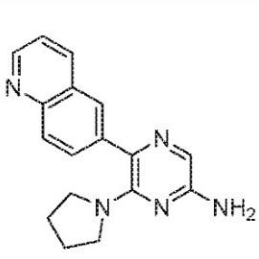
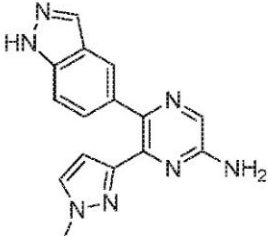
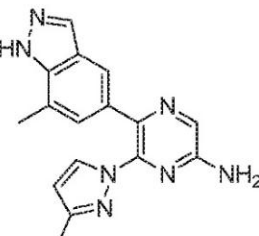
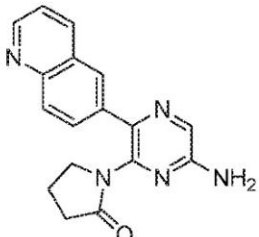
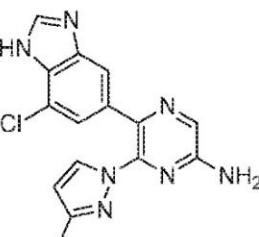
10

20

30

40

【表 2 - 3 6】

1.293		1.294	
1.295		1.296	
1.297		1.298	
1.299		1.300	
1.301		1.302	

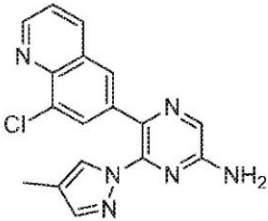
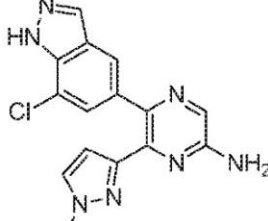
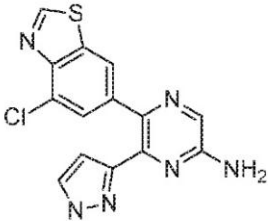
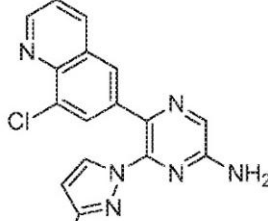
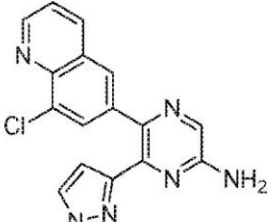
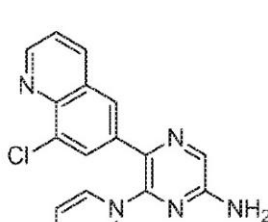
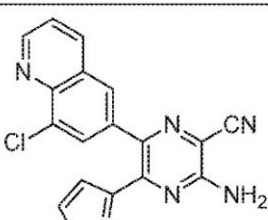
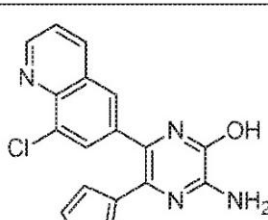
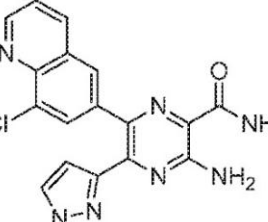
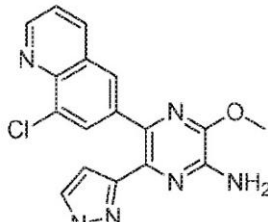
10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

1.303		1.304	
1.305		1.306	
1.307		1.308	
1.309		1.310	
1.311		1.312	

10

20

30

40

【表 2 - 3 8】

1.313		1.314	
1.315		1.316	
1.317		1.318	
1.319		1.320	
1.321		1.322	

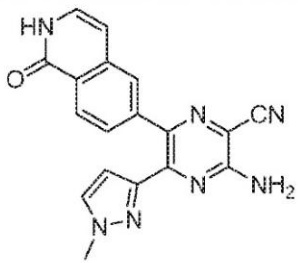
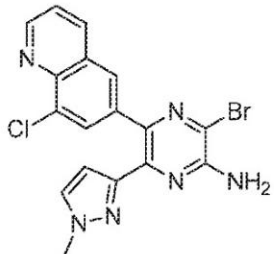
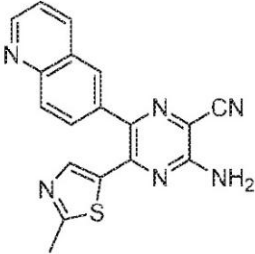
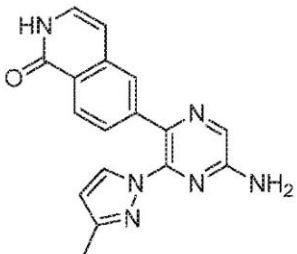
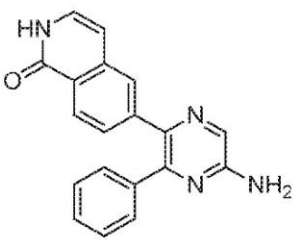
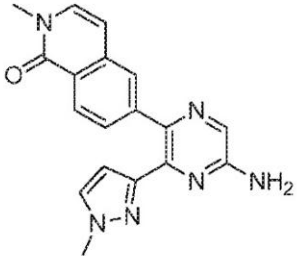
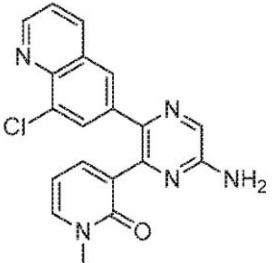
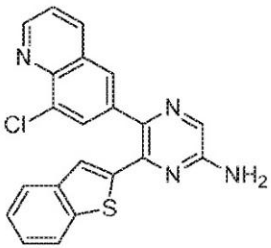
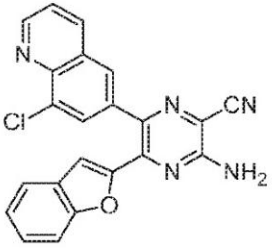
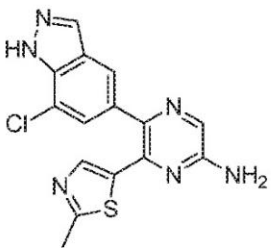
10

20

30

40

【表 2 - 3 9】

1.323		1.324	
1.325		1.326	
1.327		1.328	
1.329		1.330	
1.331		1.332	

10

20

30

40

【表 2 - 4 0】

1.333		1.334	
1.335		1.336	
1.337		1.338	
1.339		1.340	
1.341		1.342	

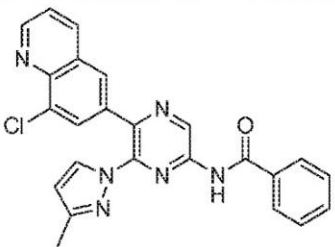
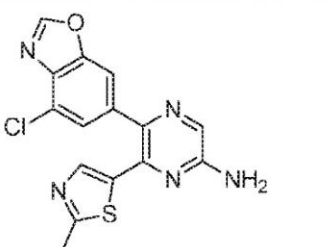
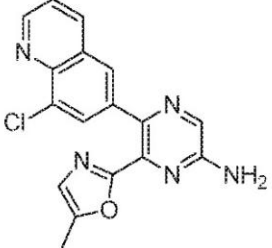
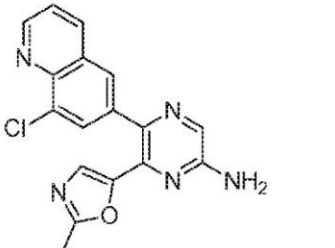
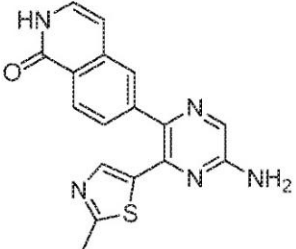
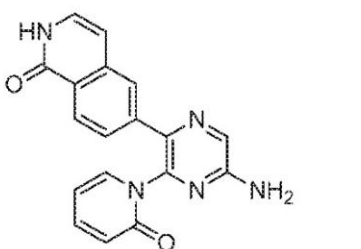
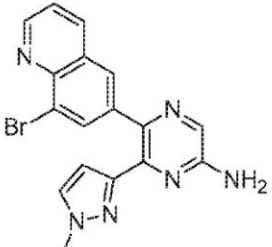
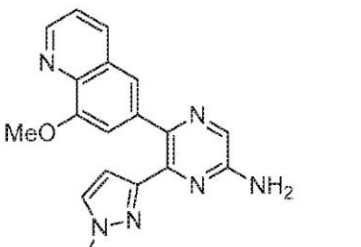
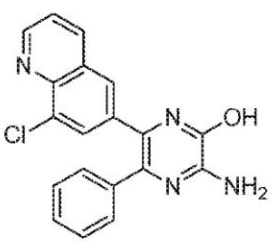

10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

1.343		1.344	
1.345		1.346	
1.347		1.348	
1.349		1.350	
1.351		1.352	

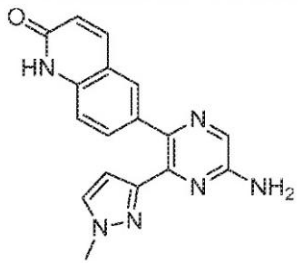
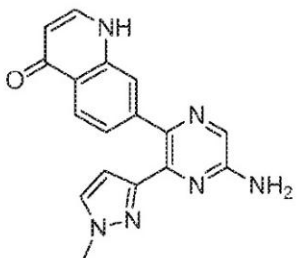
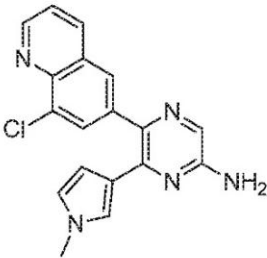
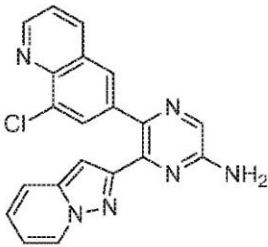
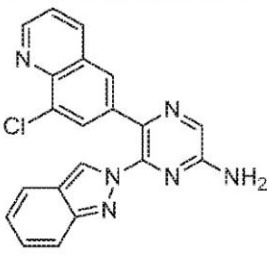
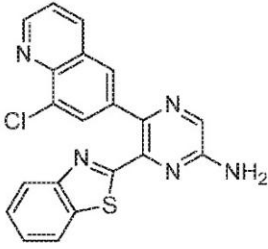
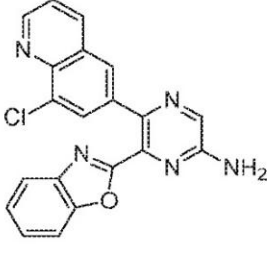
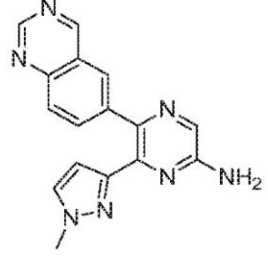
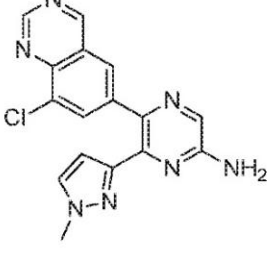
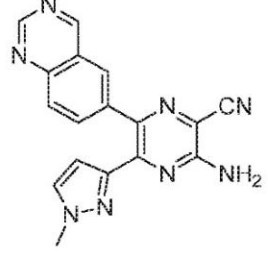
10

20

30

40

【表 2 - 4 2】

1.353		1.354	
1.355		1.356	
1.357		1.358	
1.359		1.360	
1.361		1.362	

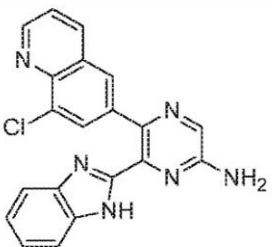
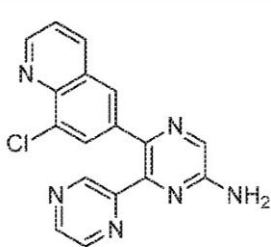
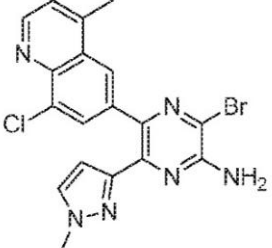
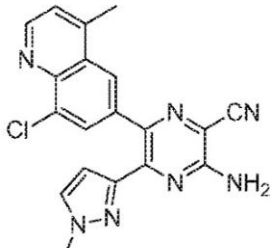
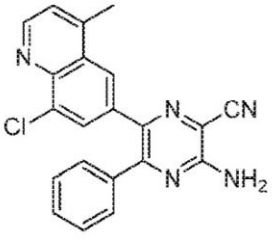
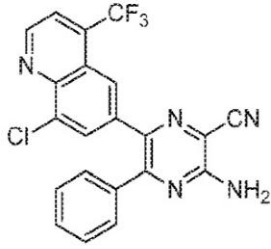
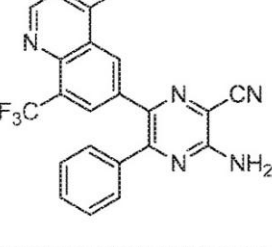
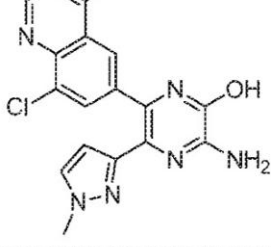
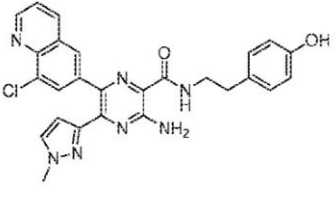
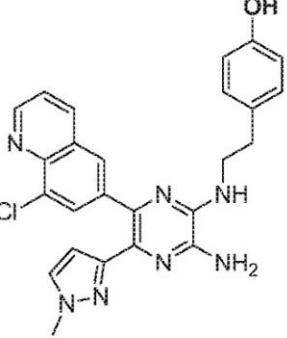
10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

1.363		1.364	
1.365		1.366	
1.367		1.368	
1.369		1.370	
1.371		1.372	

10

20

30

40

【 0 1 7 6 】

【表 2 - 4 4】

1.373		1.374	
1.375		1.376	
1.377		1.378	
1.379		1.380	

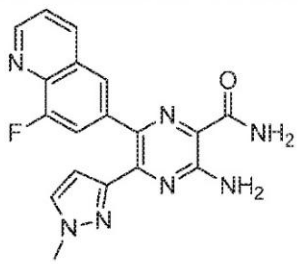
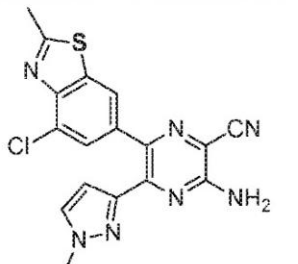
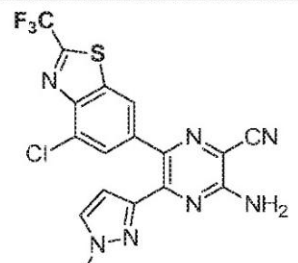
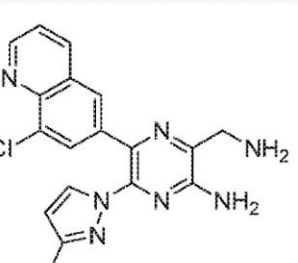
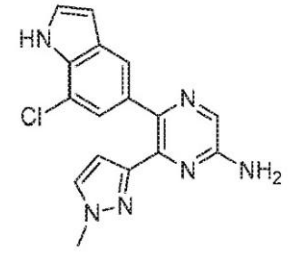
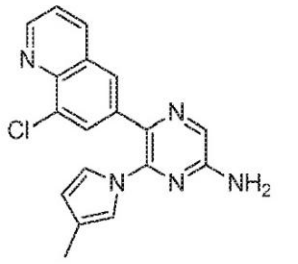
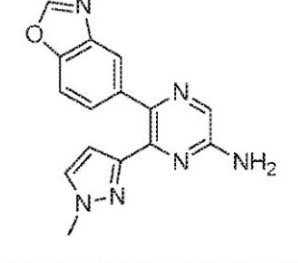
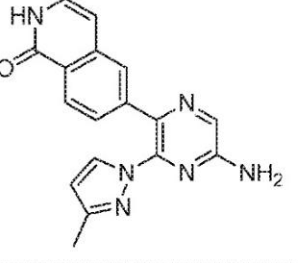
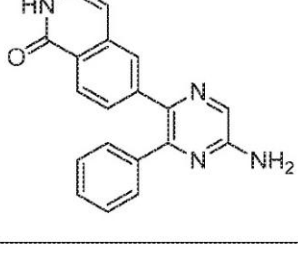
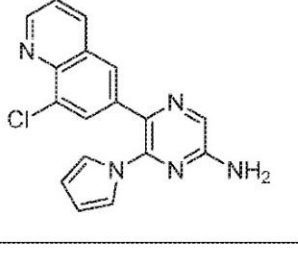
10

20

30

【 0 1 7 7 】

【表 2 - 4 5】

1.381		1.382	
1.383		1.384	
1.385		1.386	
1.387		1.388	
1.389		1.390	

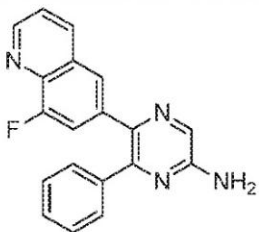
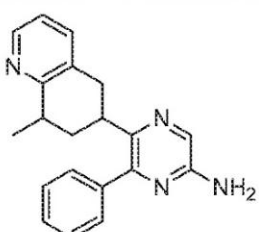
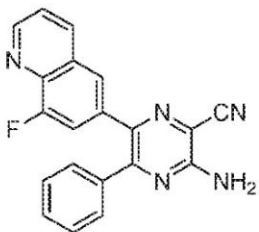
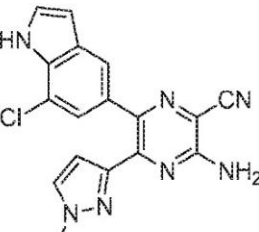
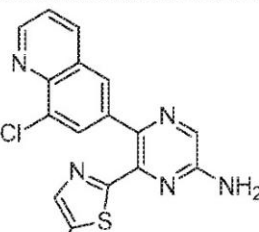
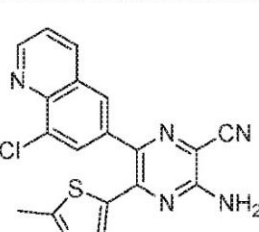
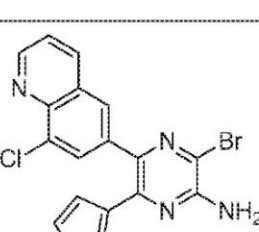
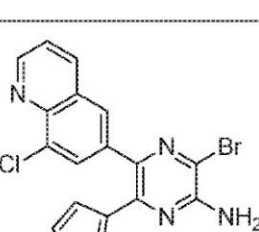
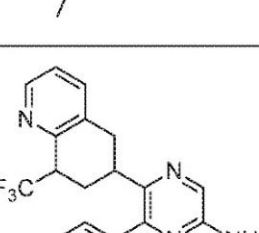
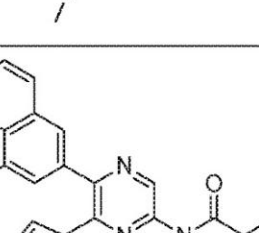
10

20

30

40

【表 2 - 4 6】

1.391		1.392	
1.393		1.394	
1.395		1.396	
1.397		1.398	
1.399		1.400	

10

20

30

40

【表 2 - 4 7】

1.401		1.402	
1.403		1.404	
1.405		1.406	
1.407		1.408	
1.409		1.410	

10

20

30

40

【表 2 - 4 8】

1.411		1.412	
1.413		1.414	
1.415		1.416	
1.417		1.418	
1.419		1.420	

10

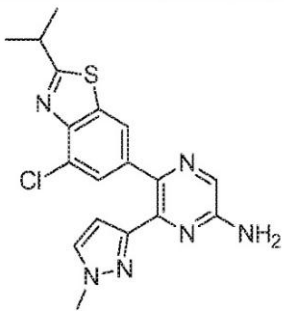
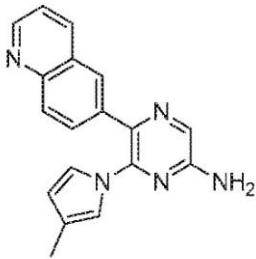
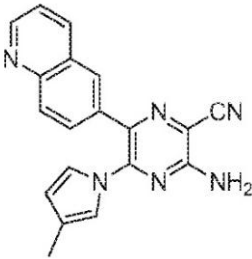

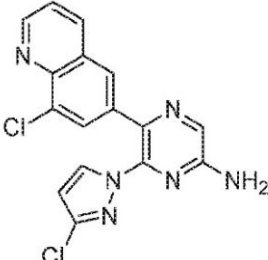
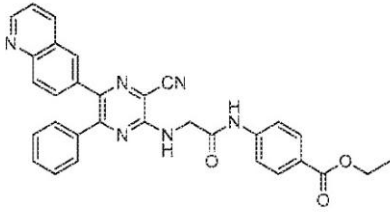
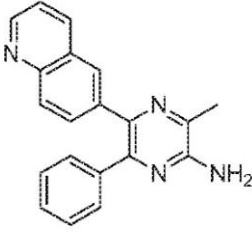
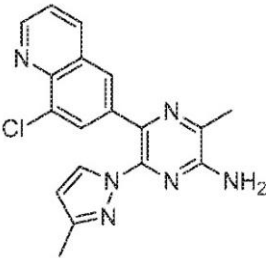
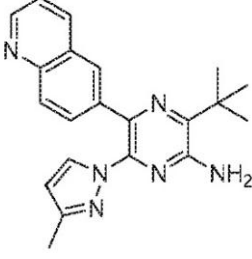
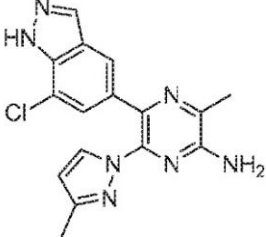
20

30

40

【 0 1 8 1 】

【表 2 - 4 9】

1.421		1.422	
1.423		1.424	
1.425		1.426	
1.427		1.428	
1.429		1.430	

10

20

30

40

【表 2 - 5 0】

1.431		1.432	
1.433		1.434	
1.435		1.436	
1.437		1.438	
1.439		1.440	

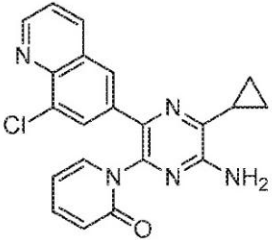
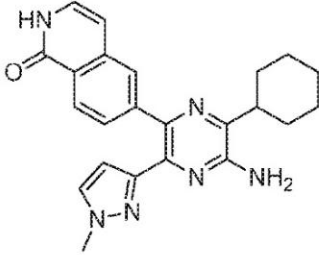
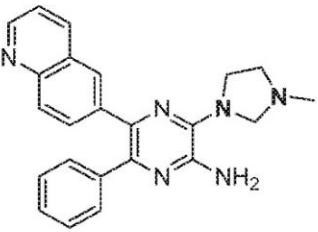
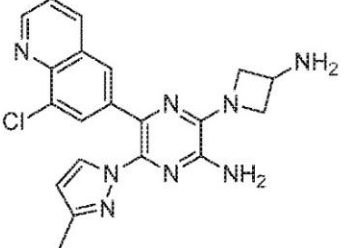
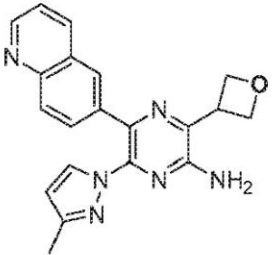
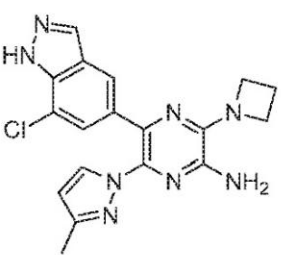
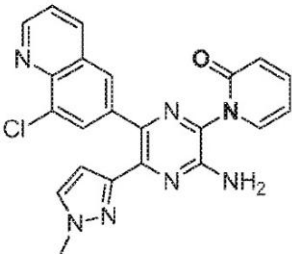
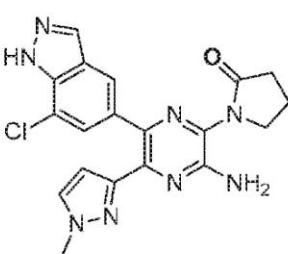
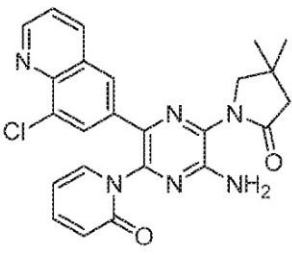
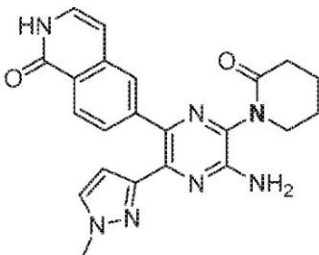
10

20

30

40

【表 2 - 5 1】

1.441		1.442	
1.443		1.444	
1.445		1.446	
1.447		1.448	
1.449		1.450	

10

20

30

40

【表 2 - 5 2】

1.451		1.452	
1.453		1.454	
1.455		1.456	
1.457		1.458	
1.459		1.460	

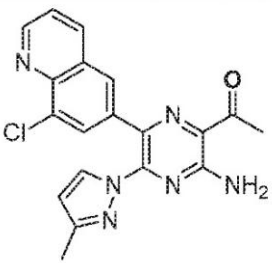
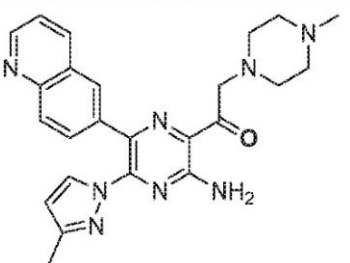
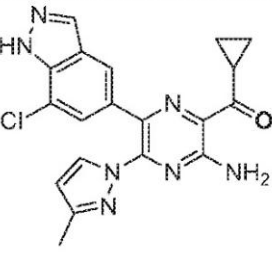
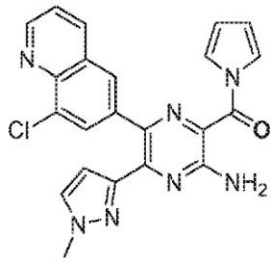
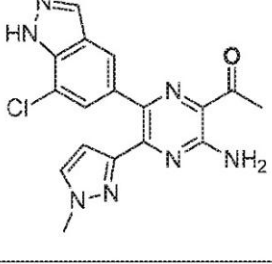
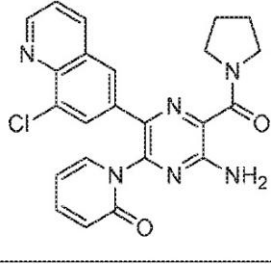
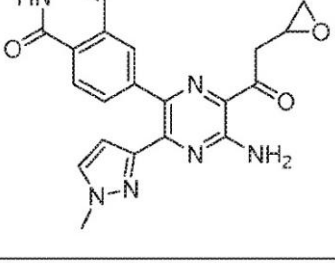
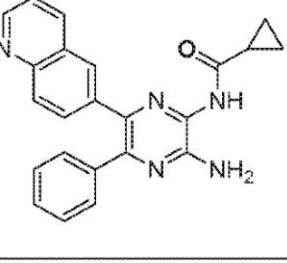
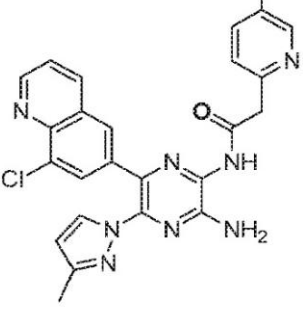
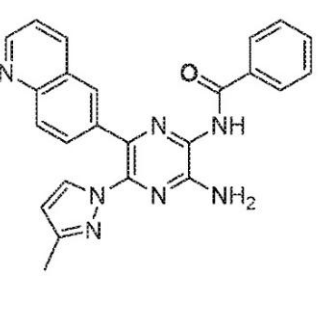
10

20

30

40

【表 2 - 5 3】

1.461		1.462	
1.463		1.464	
1.465		1.466	
1.467		1.468	
1.469		1.470	

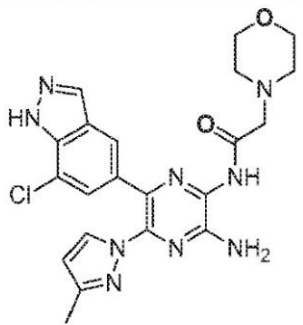
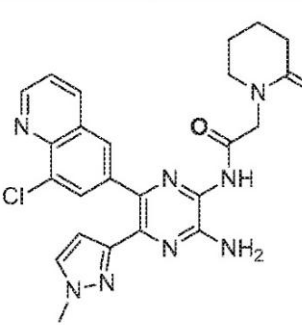
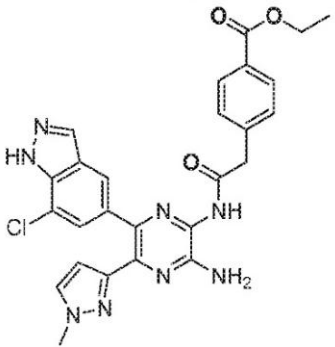
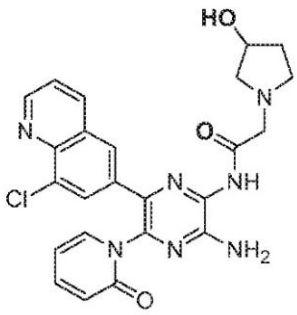
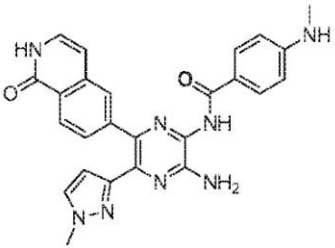
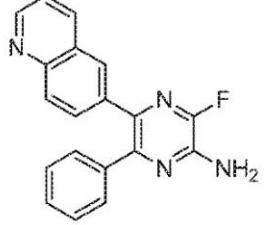
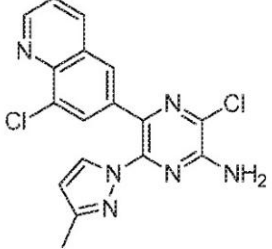

10

20

30

40

【表 2 - 5 4】

1.471		1.472	
1.473		1.474	
1.475		1.476	
1.477		1.478	

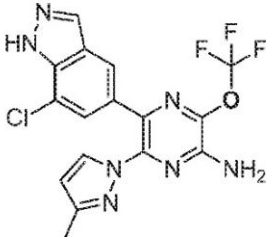
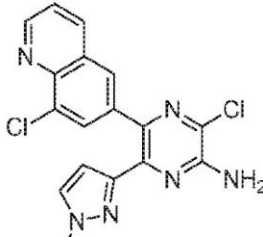
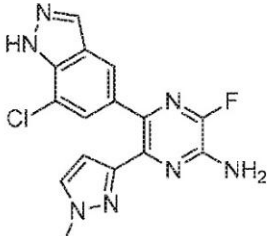
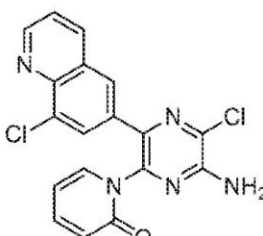
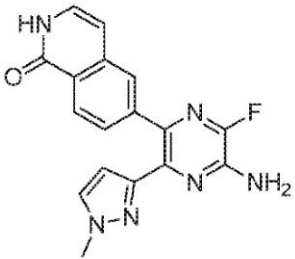
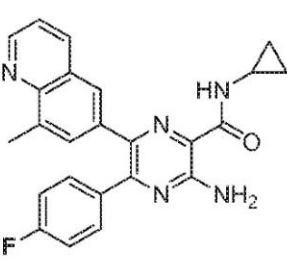
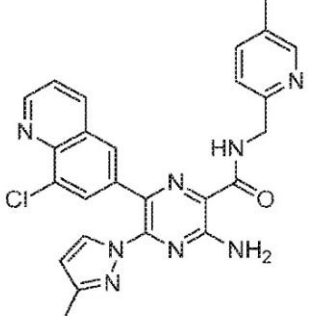
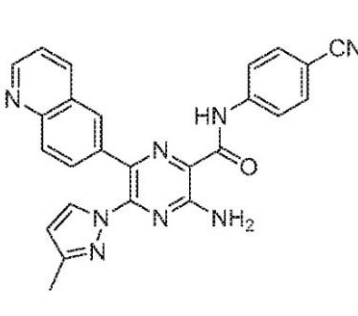
10

20

30

【 0 1 8 7 】

【表 2 - 5 5】

1.479		1.480	
1.481		1.482	
1.483		1.484	
1.485		1.486	

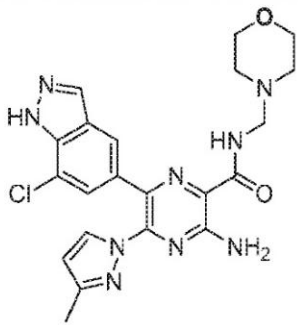
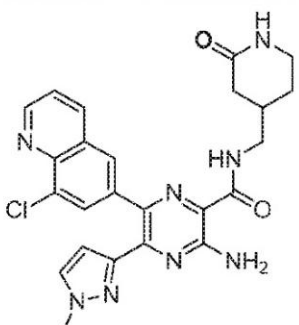
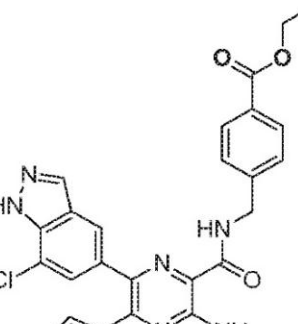
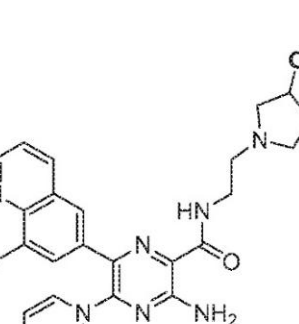
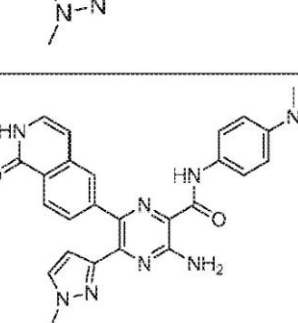
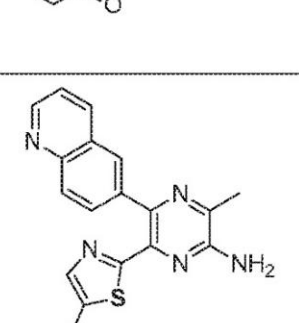
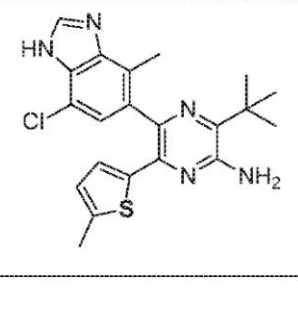
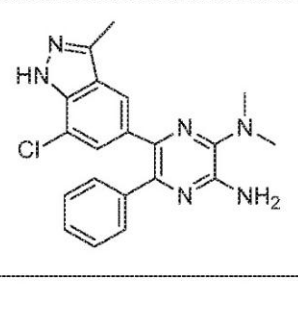
10

20

30

【 0 1 8 8 】

【表 2 - 5 6】

1.487		1.488	
1.489		1.490	
1.491		1.492	
1.493		1.494	

10

20

30

【 0 1 8 9 】

【表 2 - 5 7】

1.495		1.496	
1.497		1.498	
1.499		1.500	
1.501		1.502	
1.503		1.504	

10

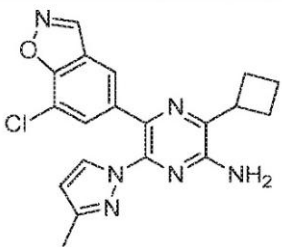
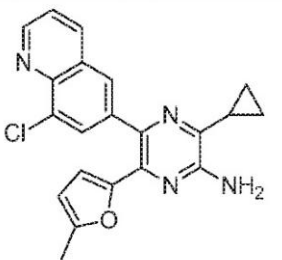
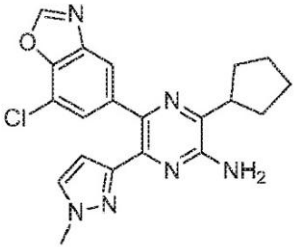
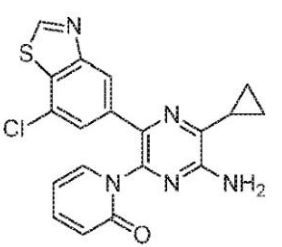
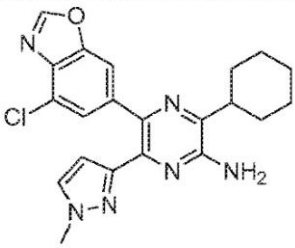
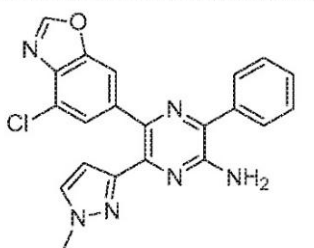

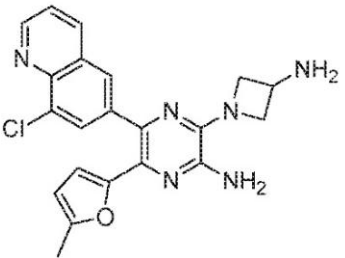
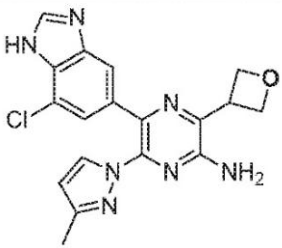
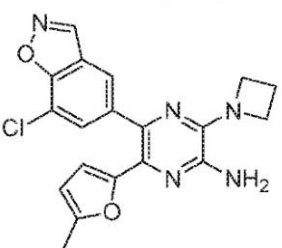
20

30

【 0 1 9 0 】

40

【表 2 - 5 8】

1.505		1.506	
1.507		1.508	
1.509		1.510	
1.511		1.512	
1.513		1.514	

【表 2 - 5 9】

1.515		1.516	
1.517		1.518	
1.519		1.520	
1.521		1.522	
1.523		1.524	

10

20

30

【 0 1 9 2 】

40

【表 2 - 6 0】

1.525		1.526	
1.527		1.528	
1.529		1.530	
1.531		1.532	
1.533		1.534	

10

20

30

40

【表 2 - 6 1】

1.535		1.536	
1.537		1.538	
1.539		1.540	
1.541		1.542	

【 0 1 9 4 】

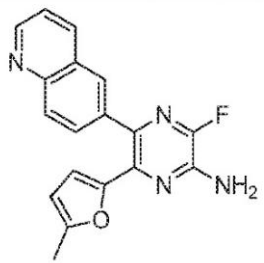
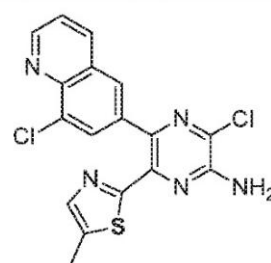
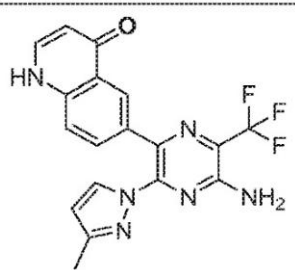
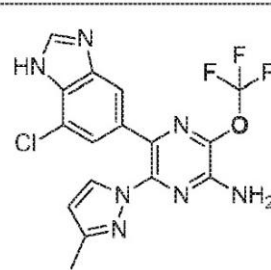
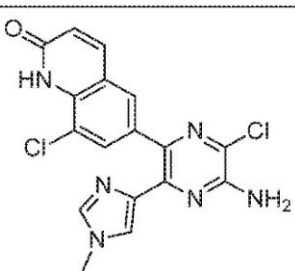
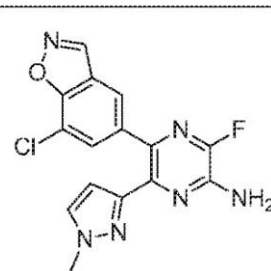
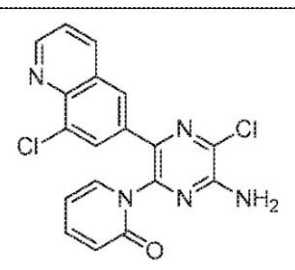
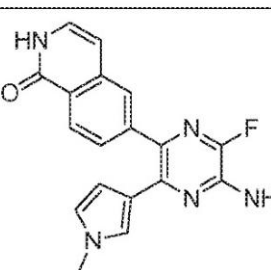
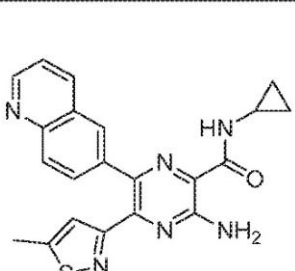
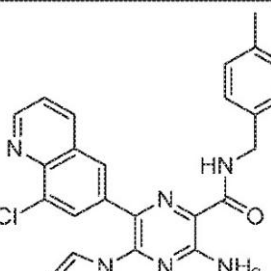
10

20

30

40

【表 2 - 6 2】

1.543		1.544	
1.545		1.546	
1.547		1.548	
1.549		1.550	
1.551		1.552	

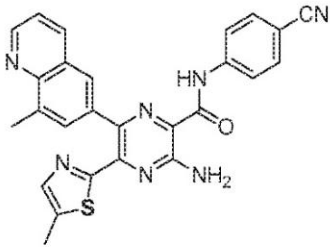
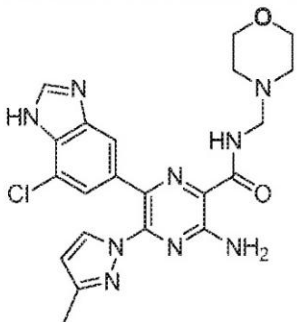
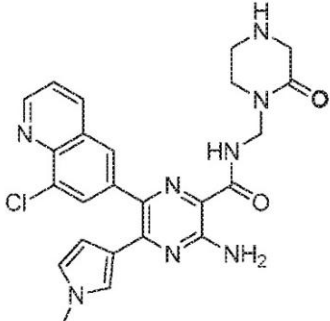
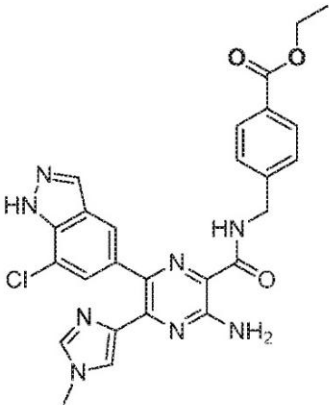
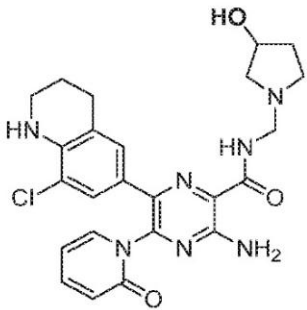
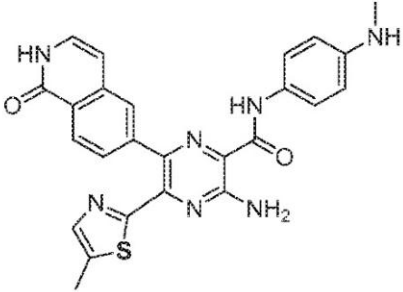
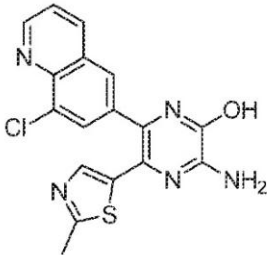
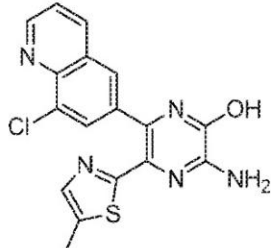
10

20

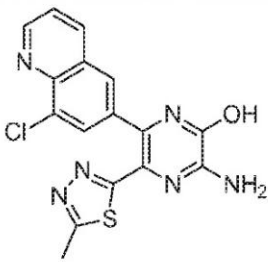
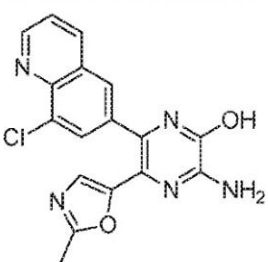
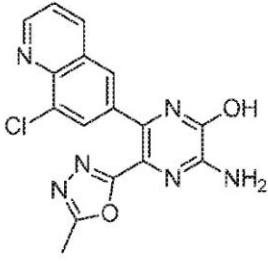
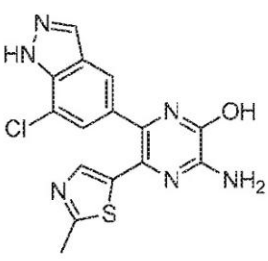
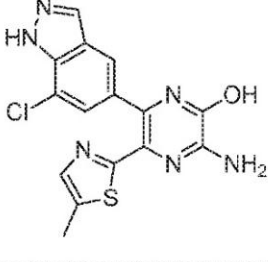
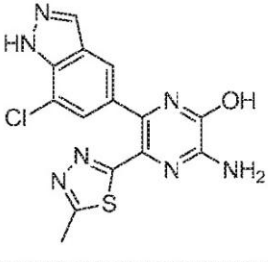
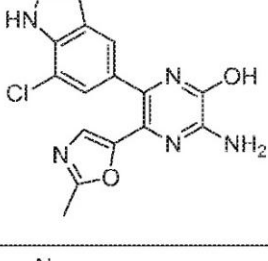
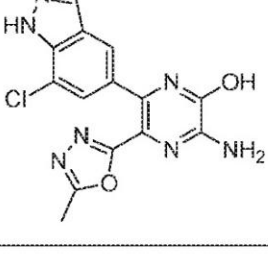
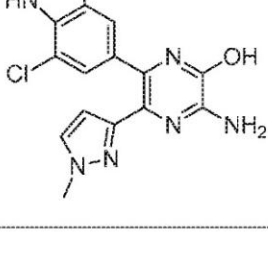
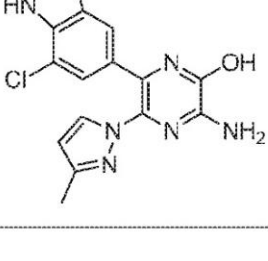
30

40

【表 2 - 6 3】

1.553		1.554	
1.555		1.556	
1.557		1.558	
1.559		1.560	

【表 2 - 6 4】

1.561		1.562	
1.563		1.564	
1.565		1.566	
1.567		1.568	
1.569		1.570	

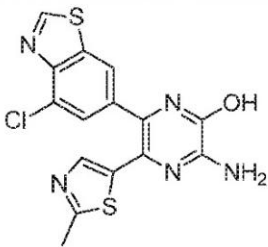
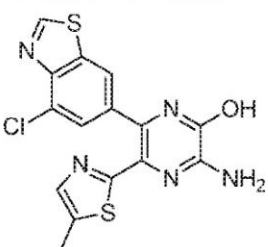
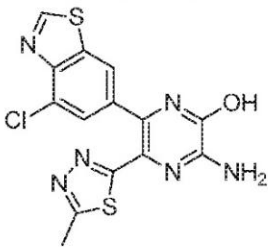
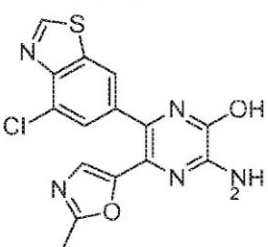
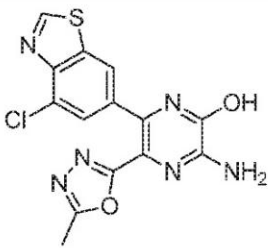
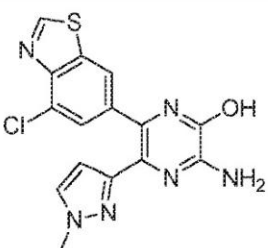
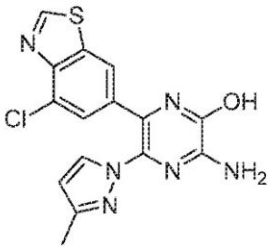
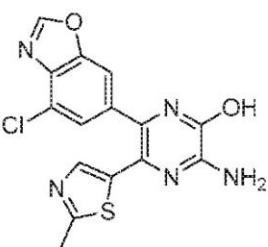
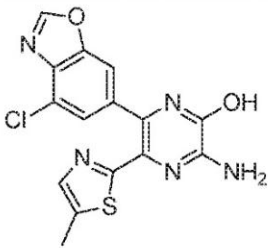
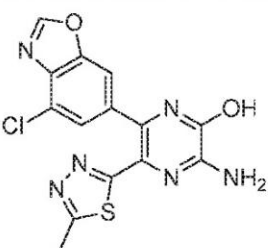
10

20

30

40

【表 2 - 6 5】

1.571		1.572	
1.573		1.574	
1.575		1.576	
1.577		1.578	
1.579		1.580	

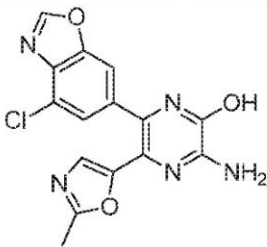
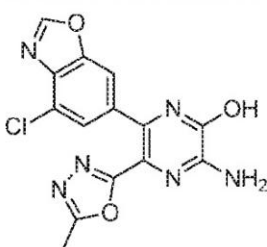
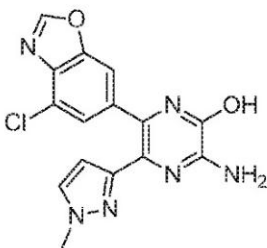
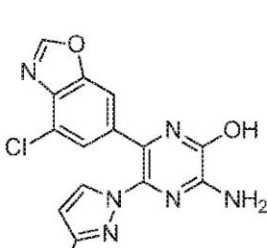
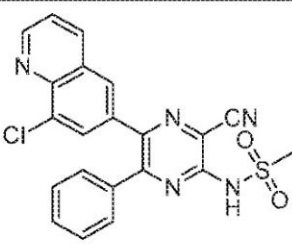
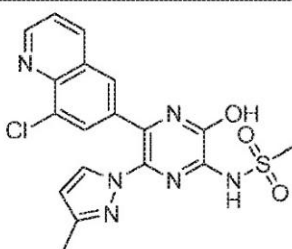
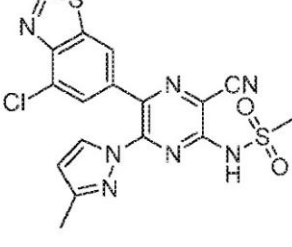
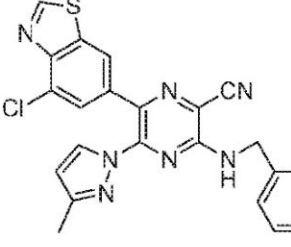
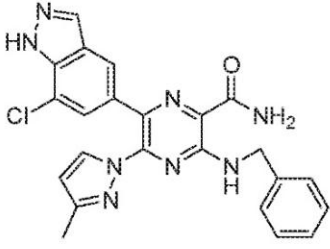
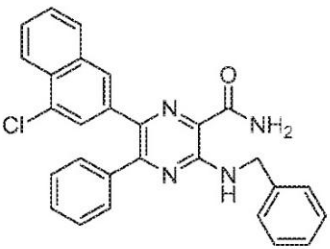
10

20

30

40

【表 2 - 6 6】

1.581		1.582	
1.583		1.584	
1.585		1.586	
1.587		1.588	
1.589		1.590	

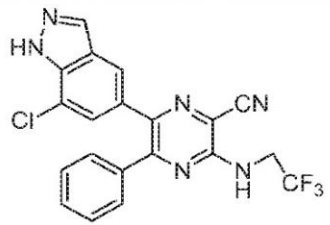
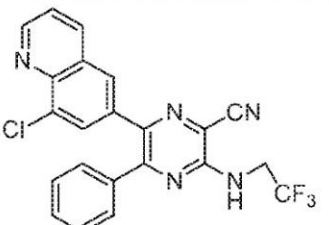
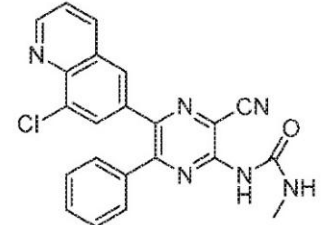
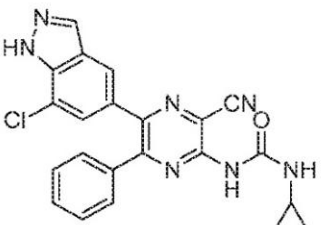
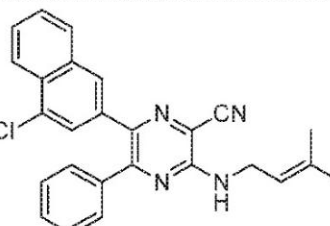
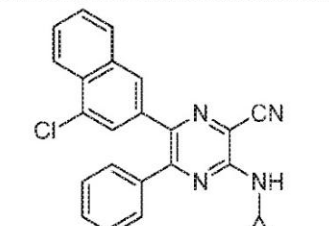
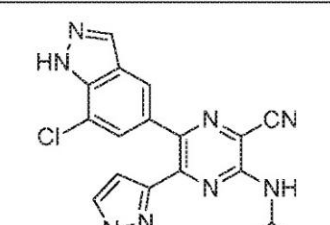
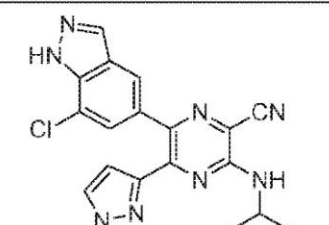
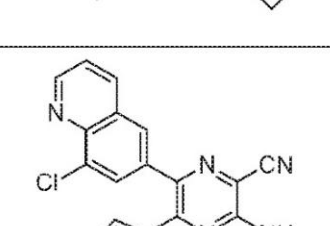
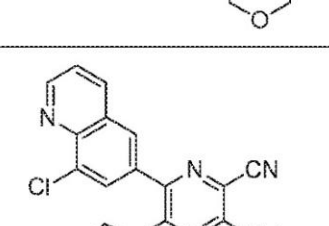
10

20

30

40

【表 2 - 6 7】

1.591		1.592	
1.593		1.594	
1.595		1.596	
1.597		1.598	
1.599		1.600	

10

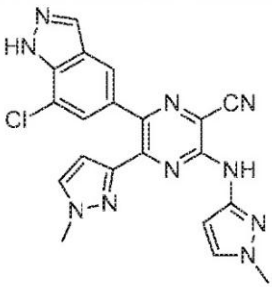
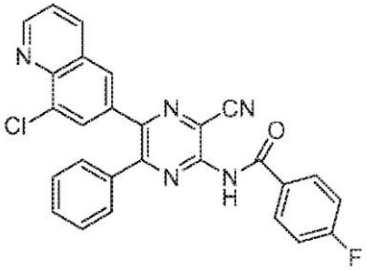
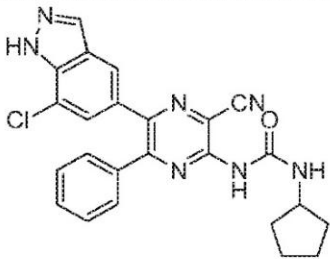
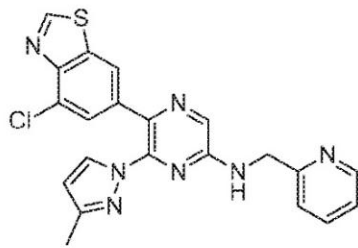
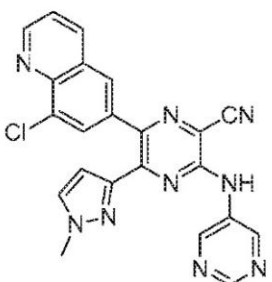
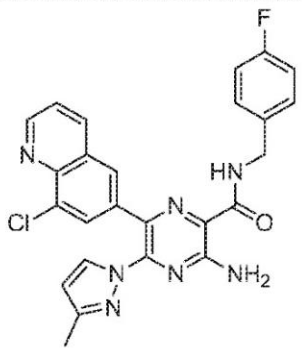
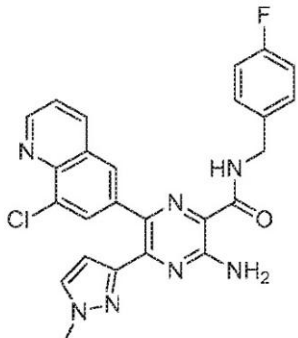
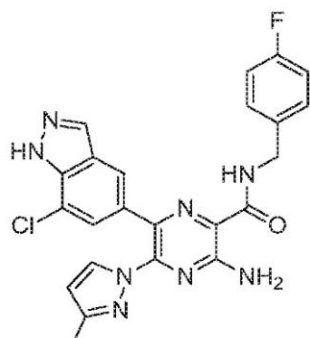
20

30

40

【 0 2 0 0 】

【表 2 - 6 8】

1.601		1.602	
1.603		1.604	
1.605		1.606	
1.607		1.608	

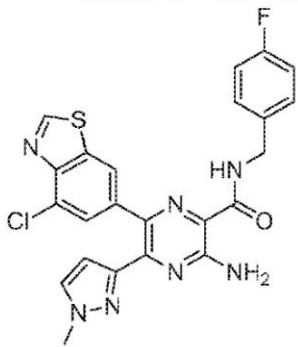
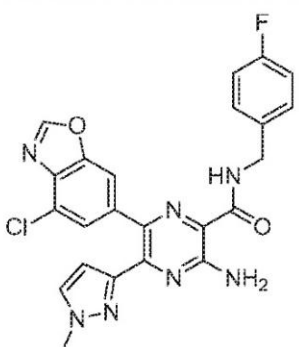
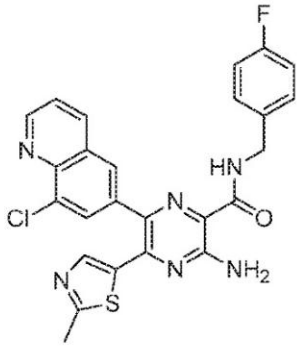

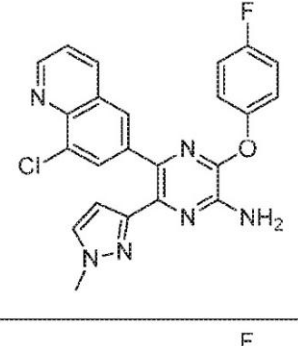
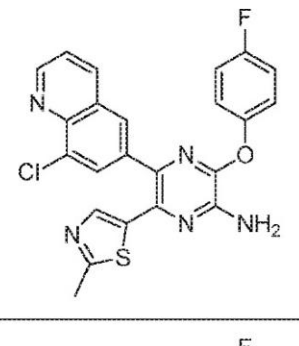
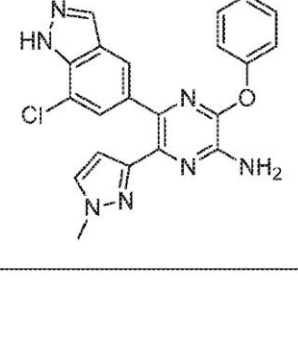
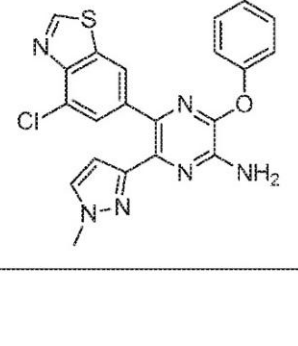
10

20

30

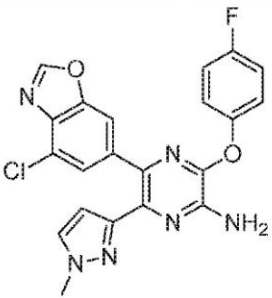
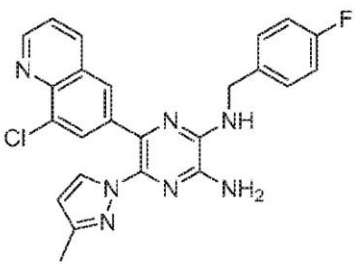
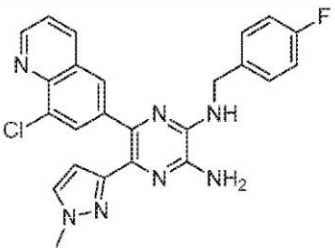
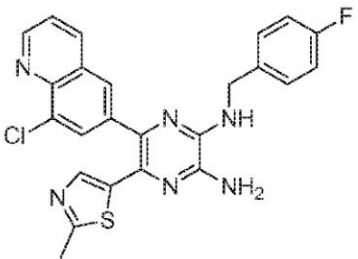
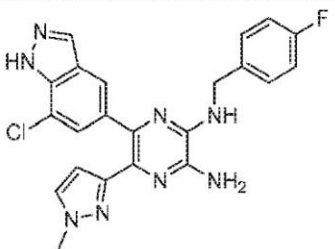
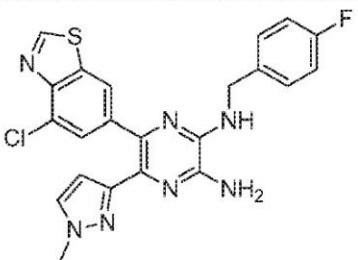
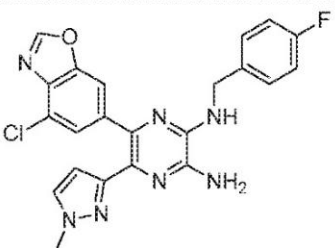
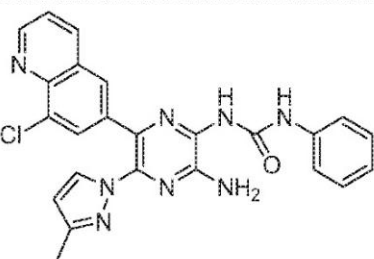
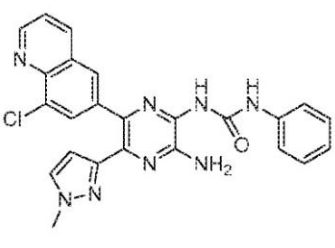
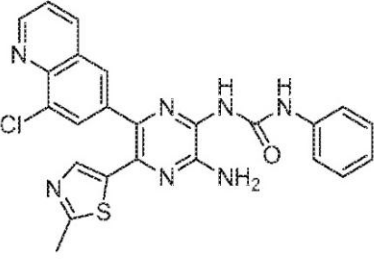
40

【表 2 - 6 9】

1.609		1.610	
1.611		1.612	
1.613		1.614	
1.615		1.616	

【 0 2 0 2 】

【表 2 - 7 0】

1.617		1.618	
1.619		1.620	
1.621		1.622	
1.623		1.624	
1.625		1.626	

10

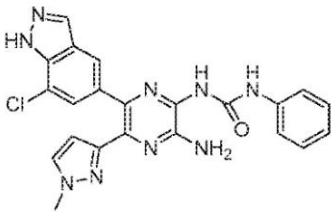
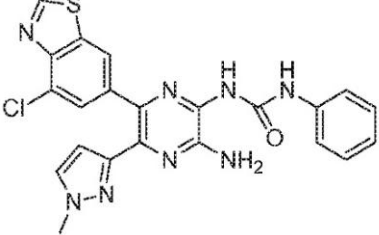
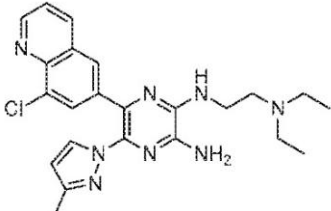
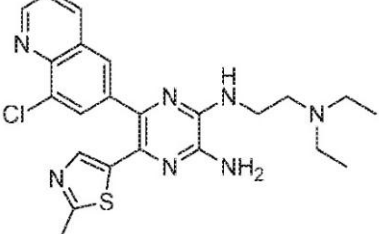
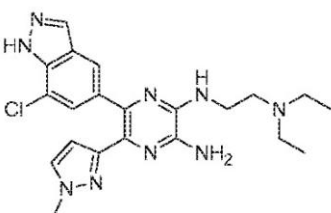
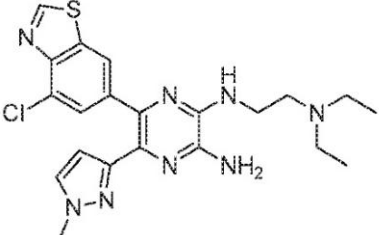
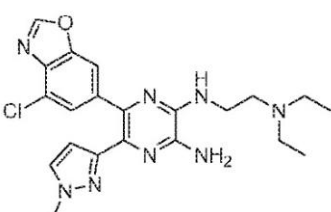
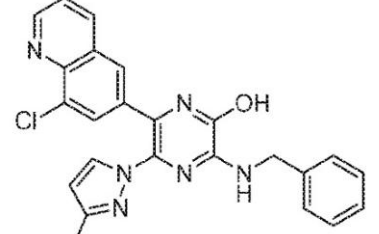
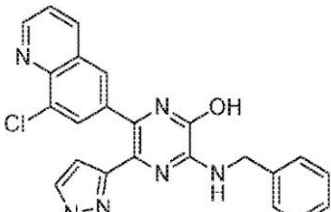
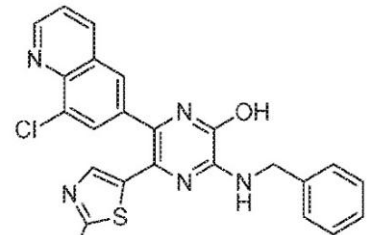
20

30

40

【 0 2 0 3 】

【表 2 - 7 1】

1.627		1.628	
1.629		1.630	
1.631		1.632	
1.633		1.634	
1.635		1.636	

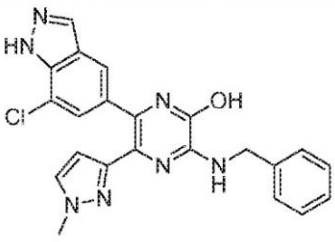
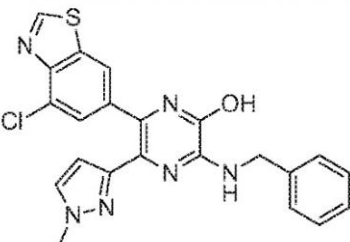
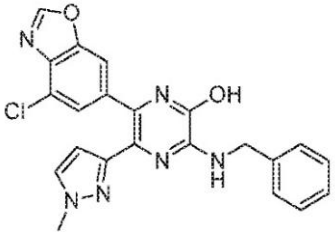
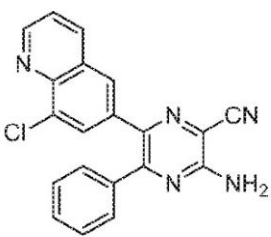
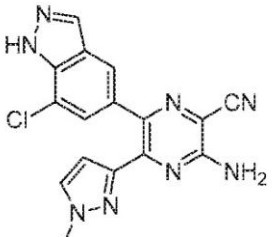
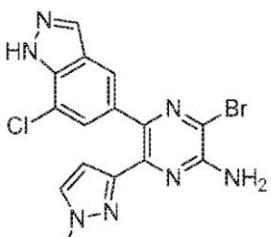
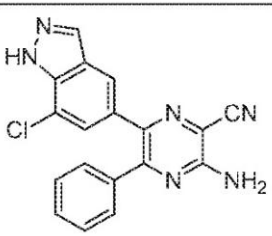
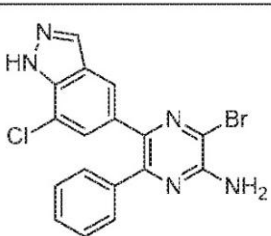
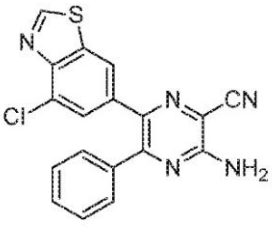
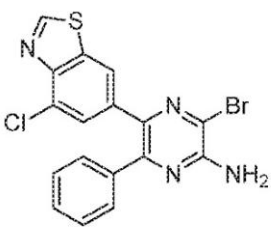
10

20

30

40

【表 2 - 7 2】

1.637		1.638	
1.639		1.640	
1.641		1.642	
1.643		1.644	
1.645		1.646	

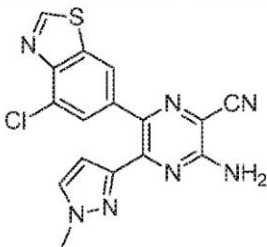

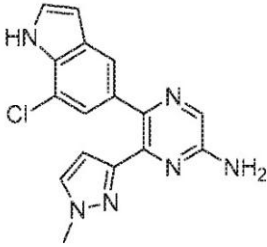
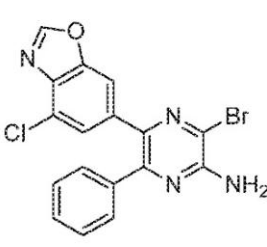
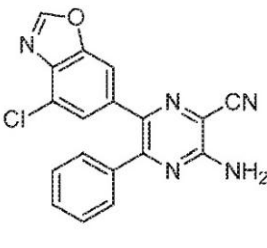
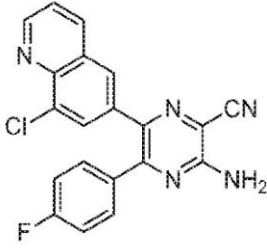
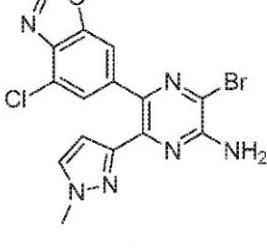
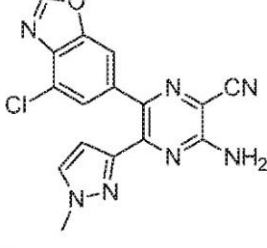
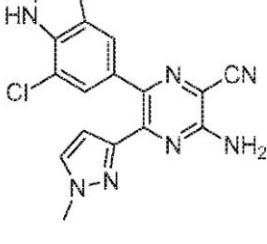
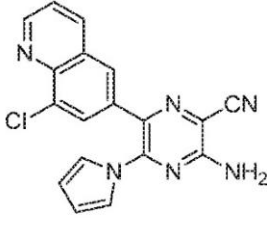
10

20

30

【 0 2 0 5 】

【表 2 - 7 3】

1.647		1.648	
1.649		1.650	
1.651		1.652	
1.653		1.654	
1.655		1.656	

10

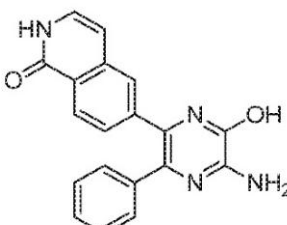
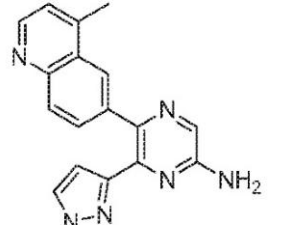
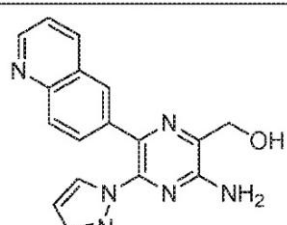
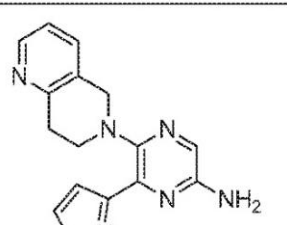
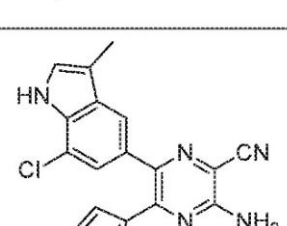
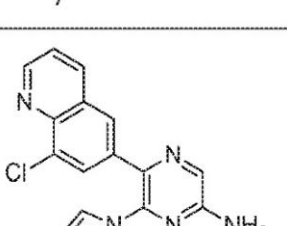
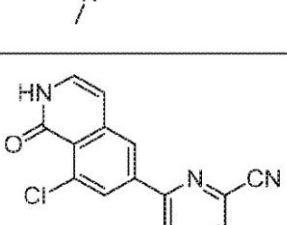
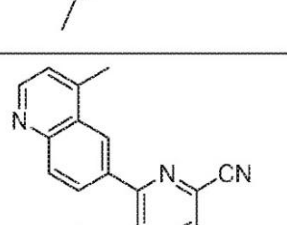
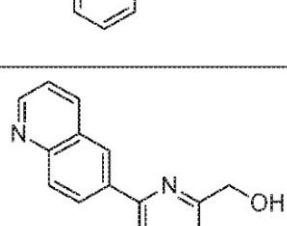
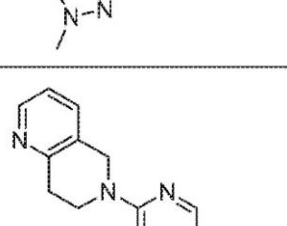
20

30

40

【 0 2 0 6 】

【表 2 - 7 4】

1.657		1.658	
1.659		1.660	
1.661		1.662	
1.663		1.664	
1.665		1.666	

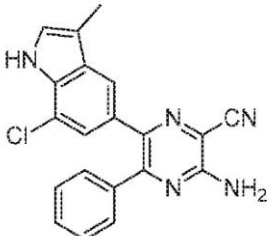
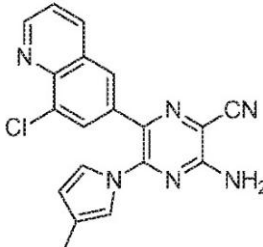
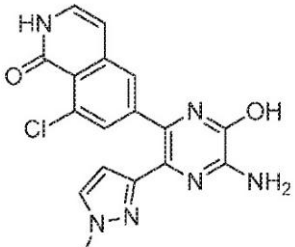

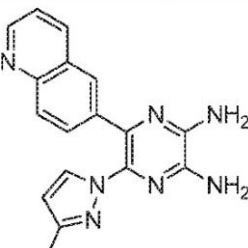
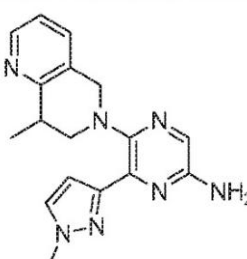

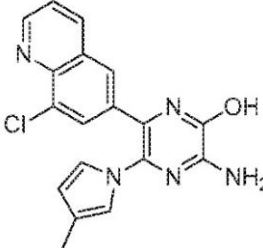
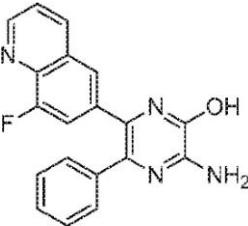
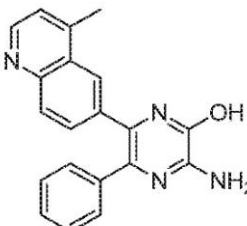
10

20

30

40

【表 2 - 7 5】

1.667		1.668	
1.669		1.670	
1.671		1.672	
1.673		1.674	
1.675		1.676	

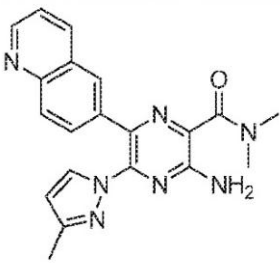
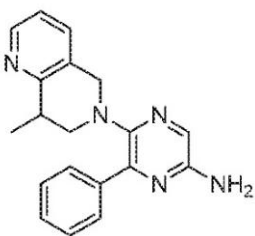
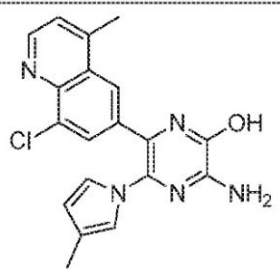
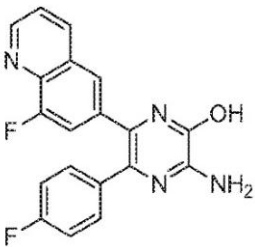
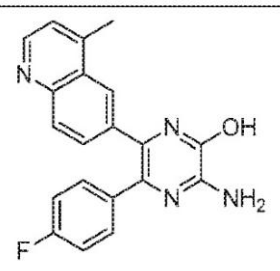
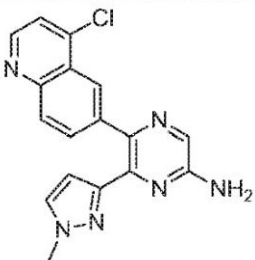

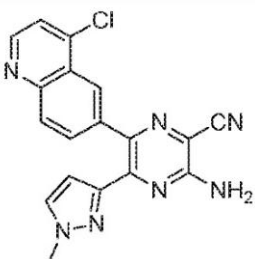
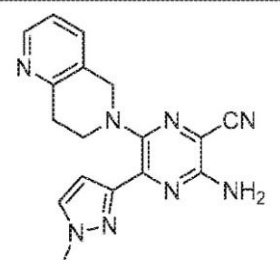
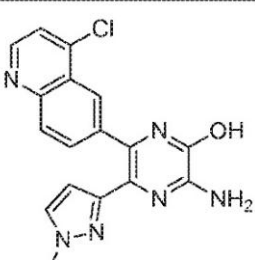
10

20

30

40

【表 2 - 7 6】

1.677		1.678	
1.679		1.680	
1.681		1.682	
1.683		1.684	
1.685		1.686	

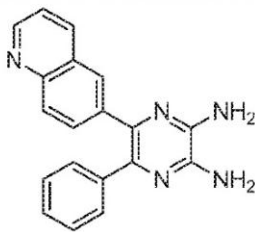
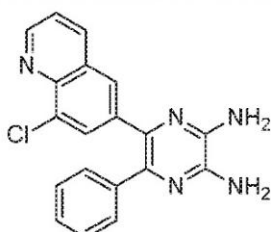
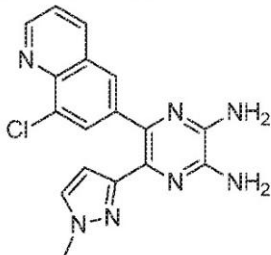
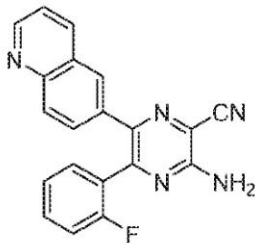
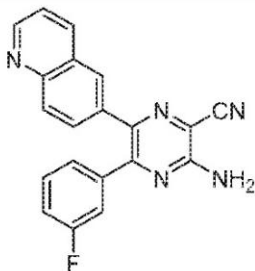
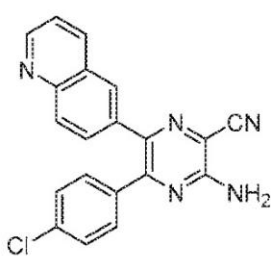

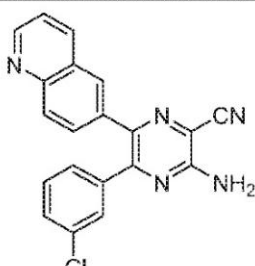
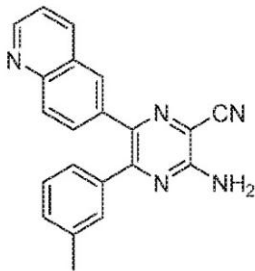
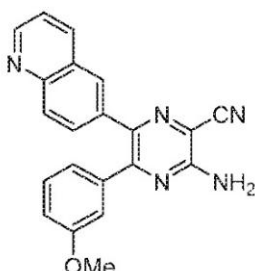
10

20

30

40

【表 2 - 7 7】

1.687		1.688	
1.689		1.690	
1.691		1.692	
1.693		1.694	
1.695		1.696	

10




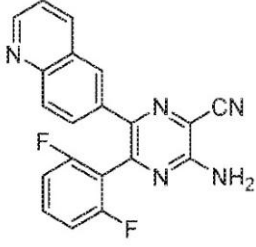
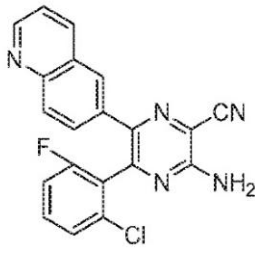
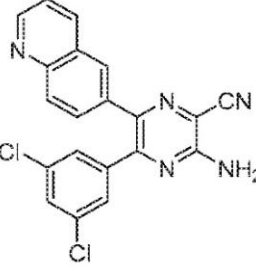
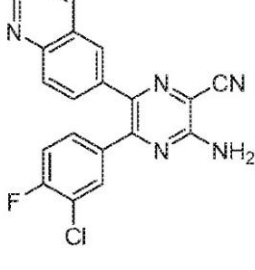
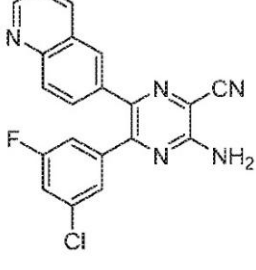
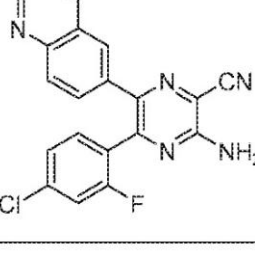
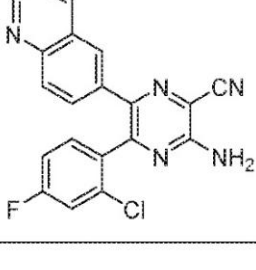
20

30

40

【 0 2 1 0 】

【表 2 - 7 8】

1.697		1.698	
1.699		1.700	
1.701		1.702	
1.703		1.704	
1.705		1.706	

10

20

30

40

【 0 2 1 1 】

【表 2 - 7 9】

1.707		1.708	
1.709		1.710	
1.711		1.712	
1.713		1.714	
1.715		1.716	

10

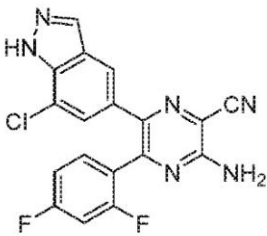

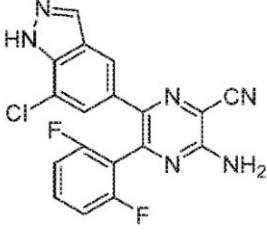
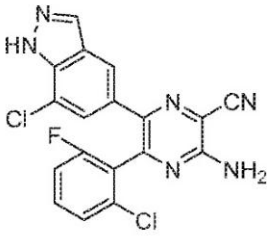
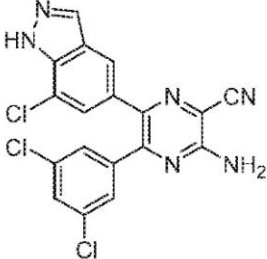


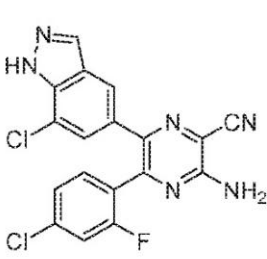
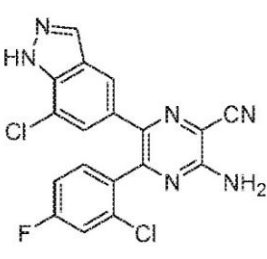
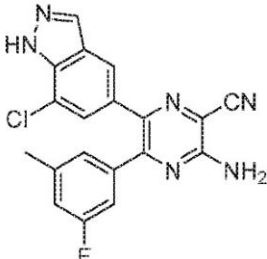
20

30

40

【 0 2 1 2 】

【表 2 - 8 0】

1.717		1.718	
1.719		1.720	
1.721		1.722	
1.723		1.724	
1.725		1.726	

10

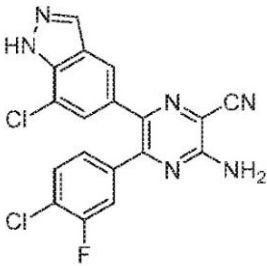
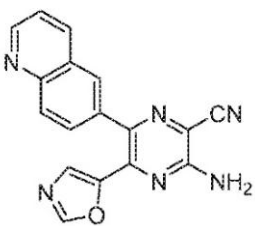
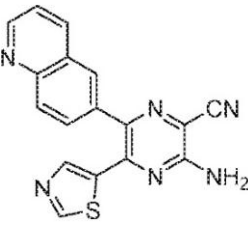

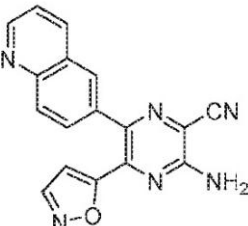
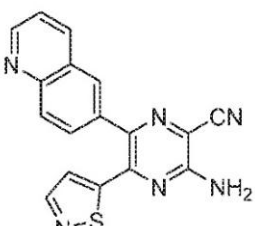
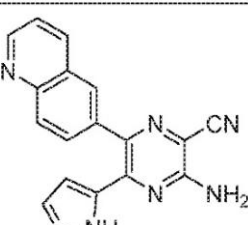
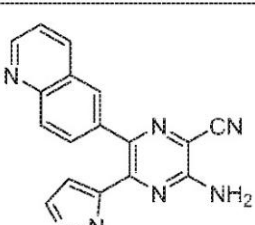
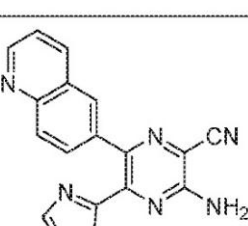
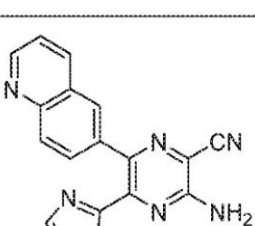
20

30

40

【 0 2 1 3 】

【表 2 - 8 1】

1.727		1.728	
1.729		1.730	
1.731		1.732	
1.733		1.734	
1.735		1.736	

10


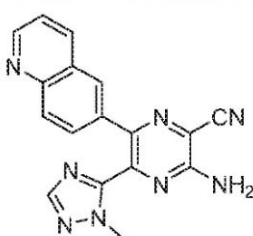
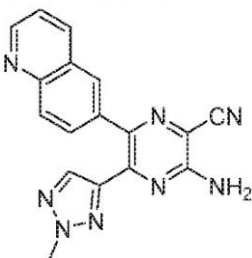
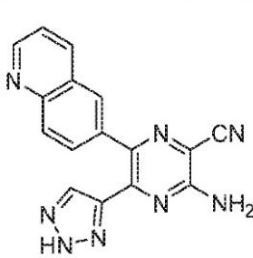

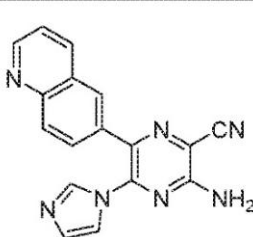
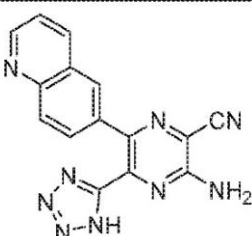
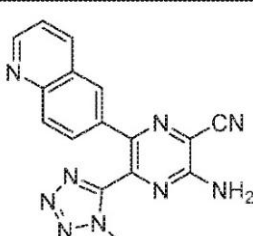
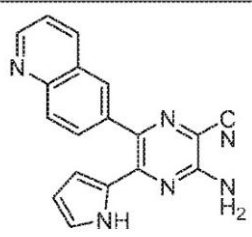
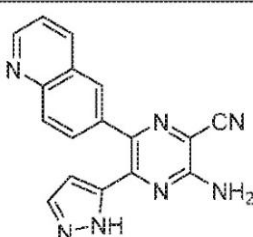
20

30

40

【 0 2 1 4 】

【表 2 - 8 2】

1.737		1.738	
1.739		1.740	
1.741		1.742	
1.743		1.744	
1.745		1.746	

10

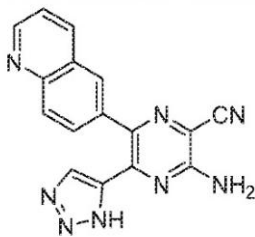
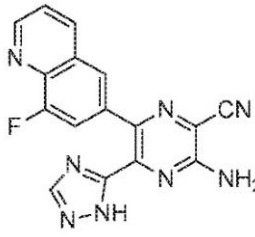
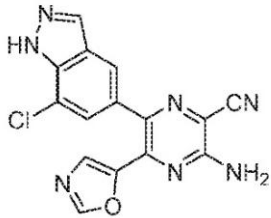
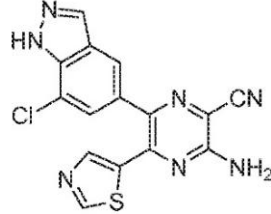

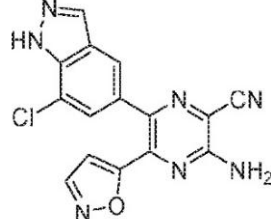
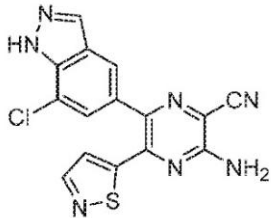
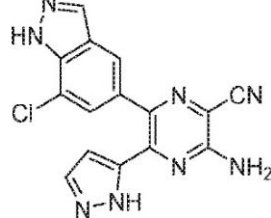
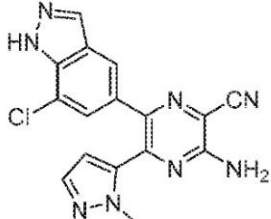
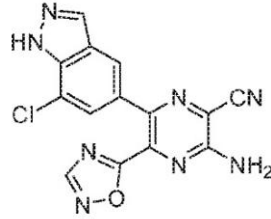
20

30

40

【 0 2 1 5 】

【表 2 - 8 3】

1.747		1.748	
1.749		1.750	
1.751		1.752	
1.753		1.754	
1.755		1.756	

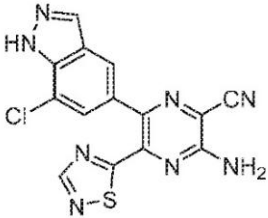

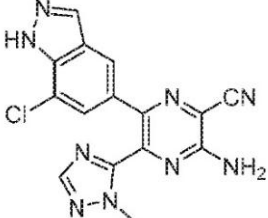
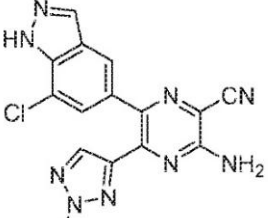
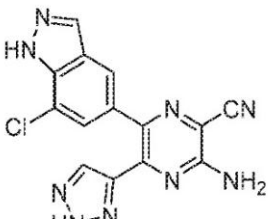
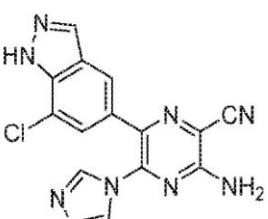
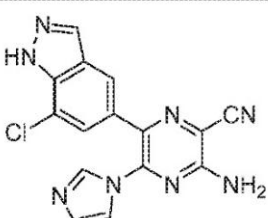
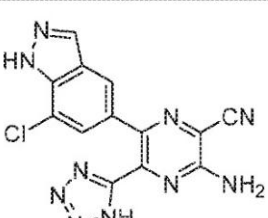
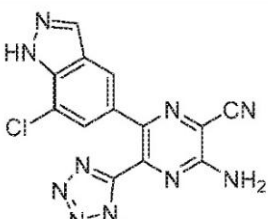
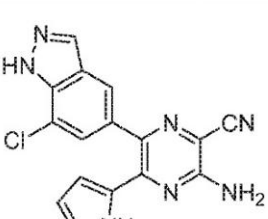
10

20

30

40

【表 2 - 8 4】

1.757		1.758	
1.759		1.760	
1.761		1.762	
1.763		1.764	
1.765		1.766	

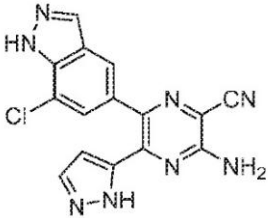
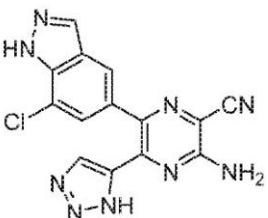

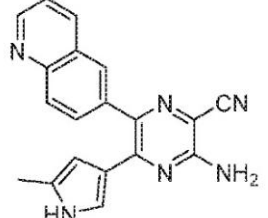
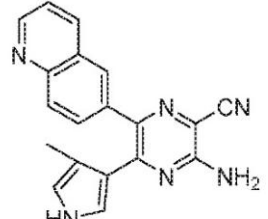
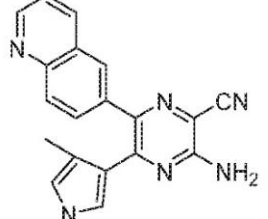
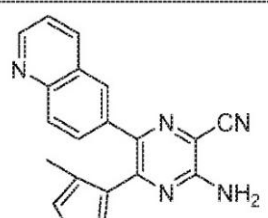
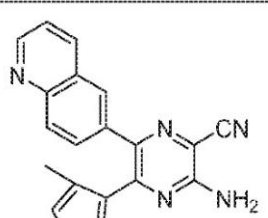
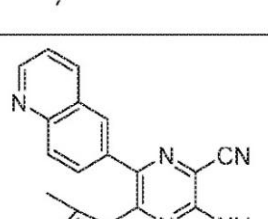
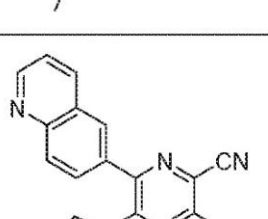
10

20

30

40

【表 2 - 8 5】

1.767		1.768	
1.769		1.770	
1.771		1.772	
1.773		1.774	
1.775		1.776	

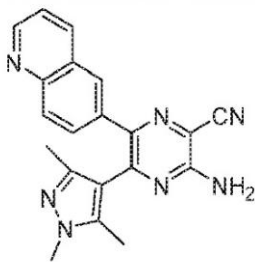
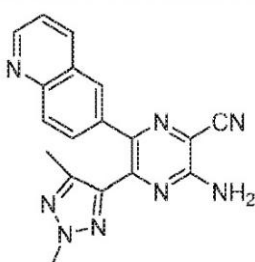
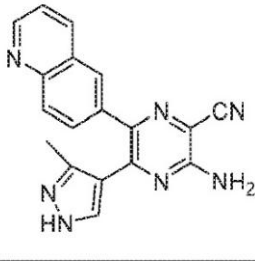
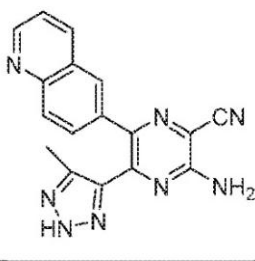
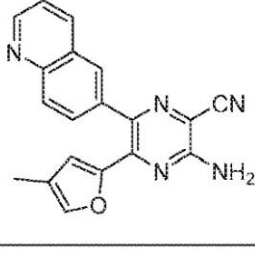
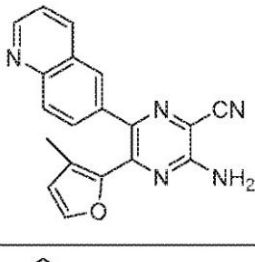
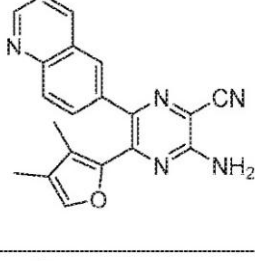
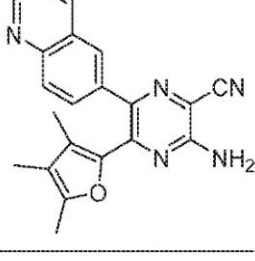
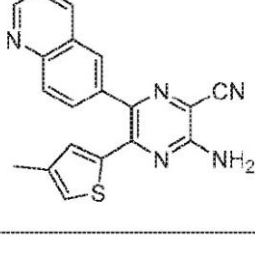
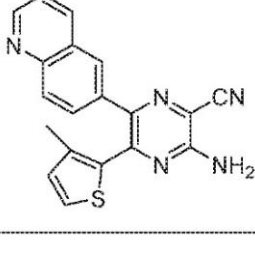
10

20

30

40

【表 2 - 8 6】

1.777		1.778	
1.779		1.780	
1.781		1.782	
1.783		1.784	
1.785		1.786	

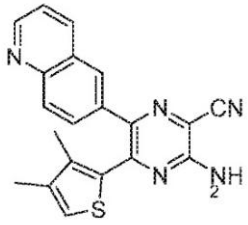
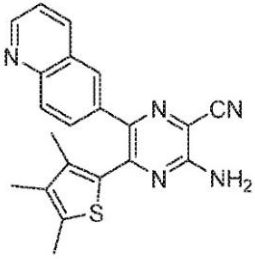
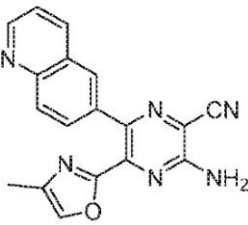
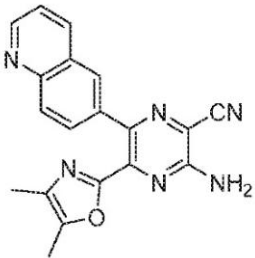
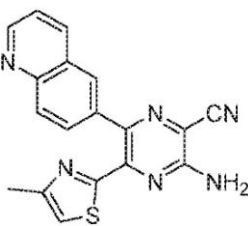
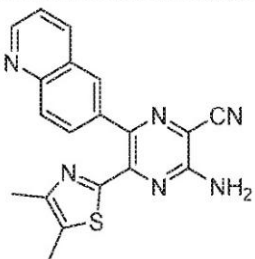
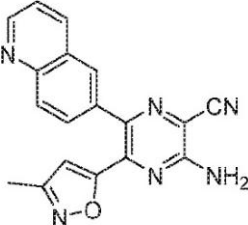
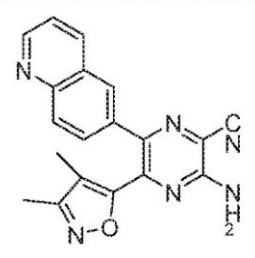
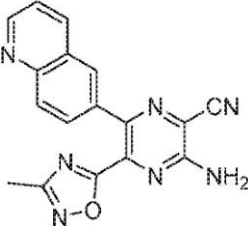
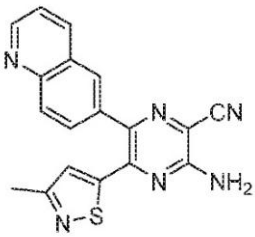
10

20

30

40

【表 2 - 8 7】

1.787		1.788	
1.789		1.790	
1.791		1.792	
1.793		1.794	
1.795		1.796	

10

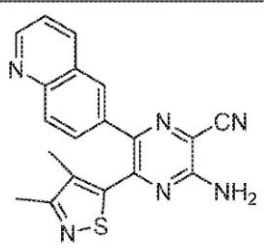
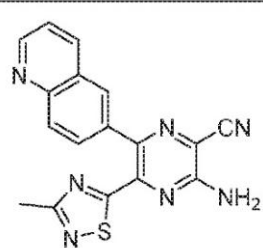
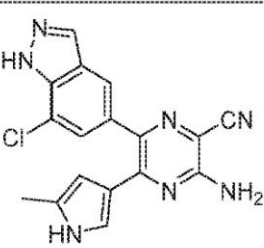
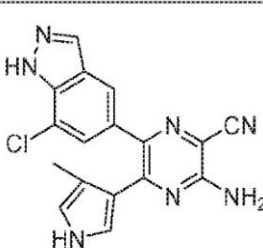
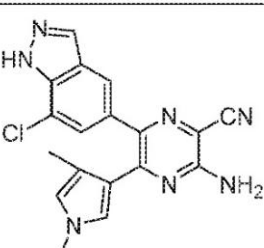
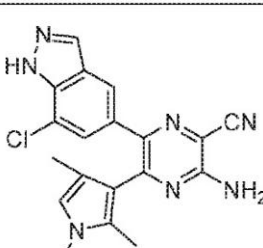
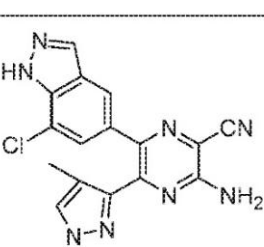
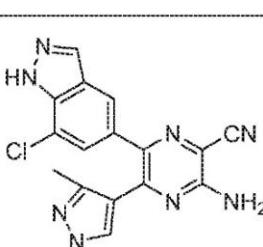
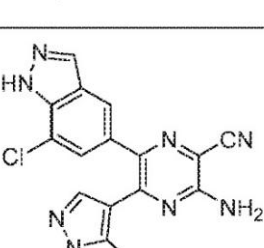
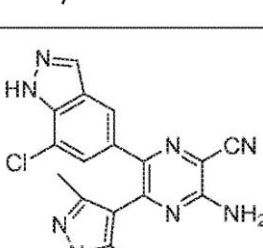
20

30

40

【 0 2 2 0 】

【表 2 - 8 8】

1.797		1.798	
1.799		1.800	
1.801		1.802	
1.803		1.804	
1.805		1.806	

10

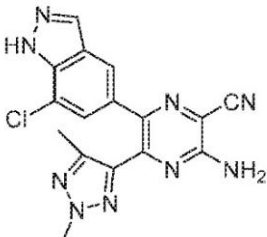
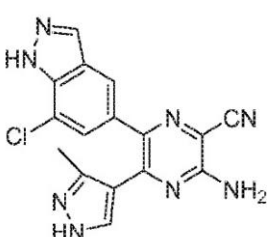
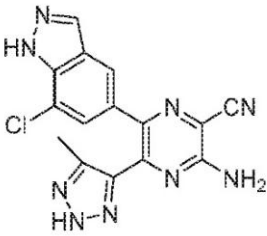
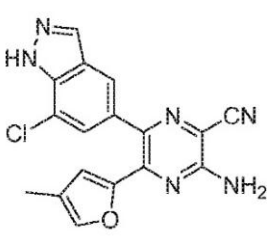
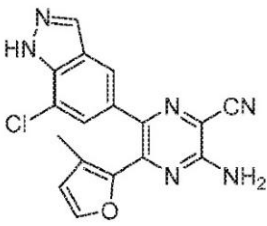
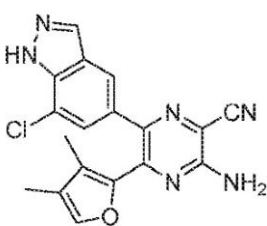
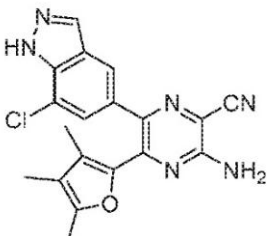
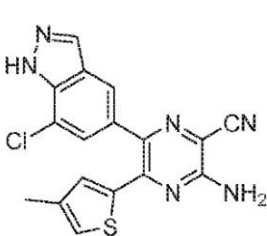
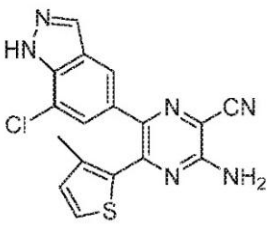
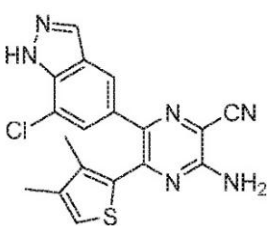
20

30

40

【 0 2 2 1 】

【表 2 - 8 9】

1.807		1.808	
1.809		1.810	
1.811		1.812	
1.813		1.814	
1.815		1.816	

10

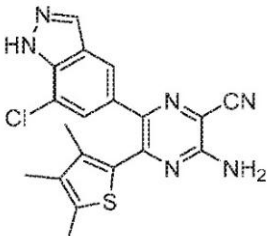
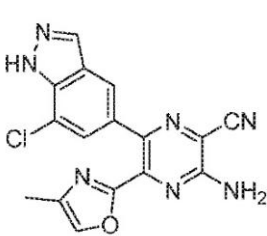
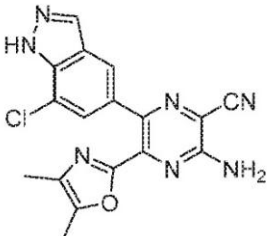
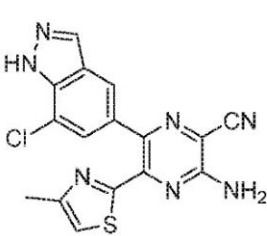
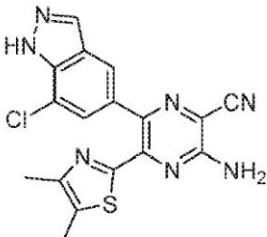
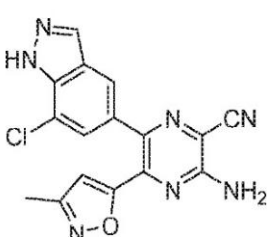
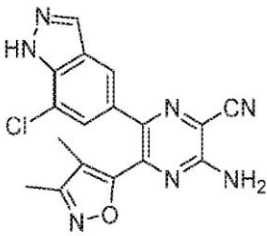
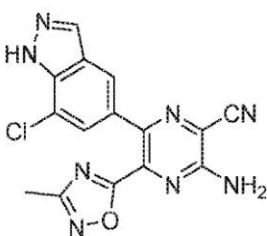
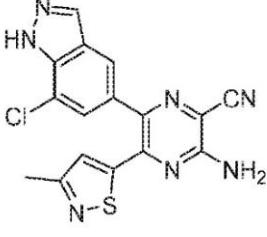
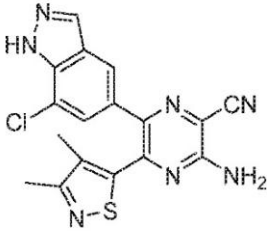
20

30

40

【 0 2 2 2 】

【表 2 - 9 0】

1.817		1.818	
1.819		1.820	
1.821		1.822	
1.823		1.824	
1.825		1.826	

10

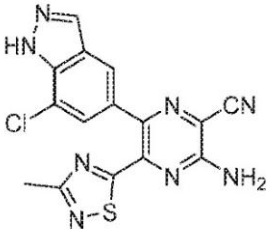
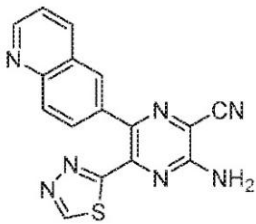
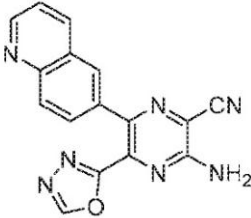
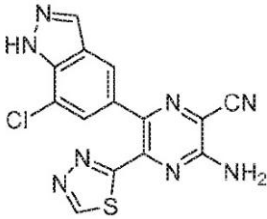
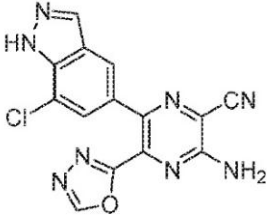
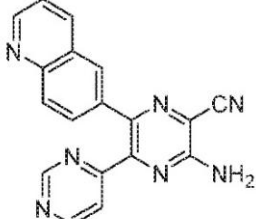

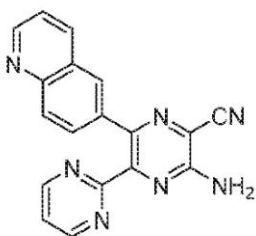
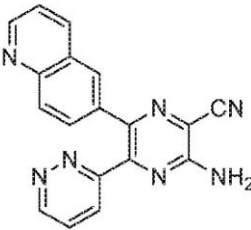
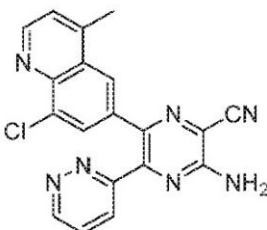
20

30

40

【 0 2 2 3 】

【表 2 - 9 1】

1.827		1.828	
1.829		1.830	
1.831		1.832	
1.833		1.834	
1.835		1.836	

10

20

30

【 0 2 2 4 】

【表 2 - 9 2】

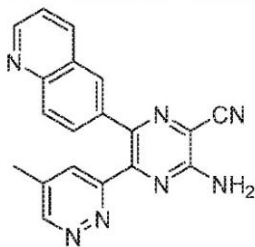

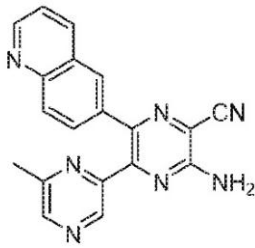
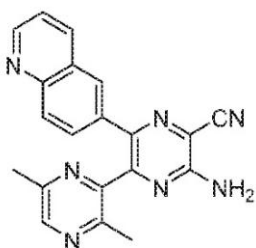

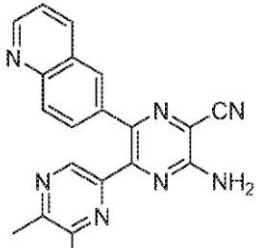
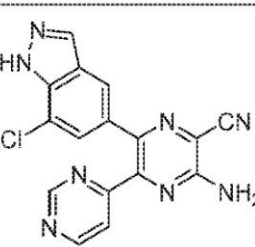
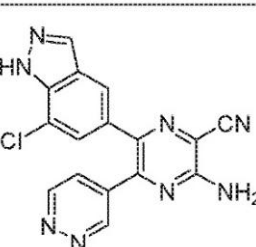
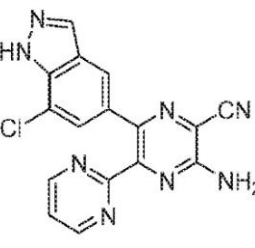
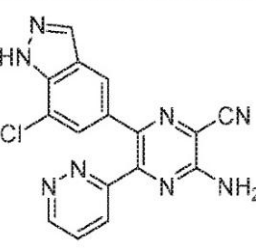
1.837		1.838	
1.839		1.840	
1.841		1.842	
1.843		1.844	
1.845		1.846	

10

20

30

【表 2 - 9 3】

1.847		1.848	
1.849		1.850	
1.851		1.852	
1.853		1.854	
1.855		1.856	

10

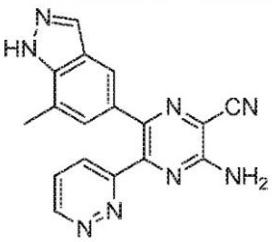
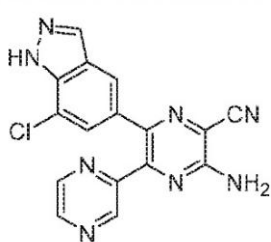
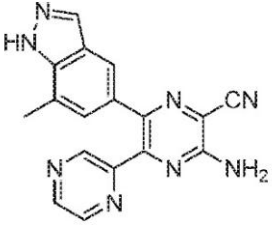
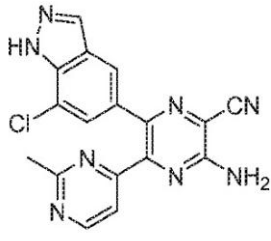
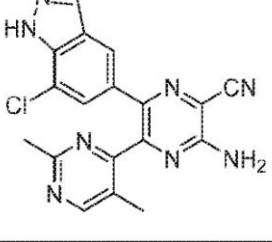
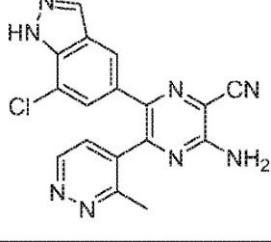
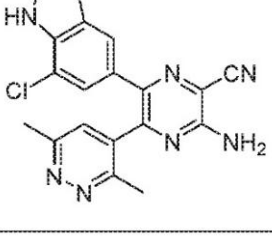
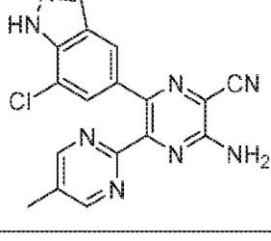
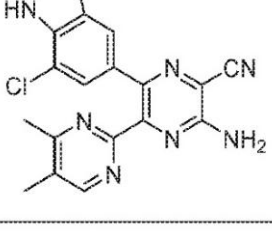
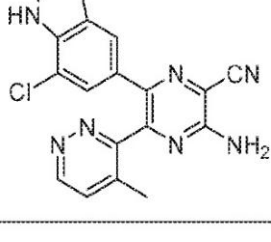
20

30

40

【 0 2 2 6 】

【表 2 - 9 4】

1.857		1.858	
1.859		1.860	
1.861		1.862	
1.863		1.864	
1.865		1.866	

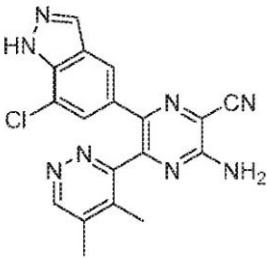
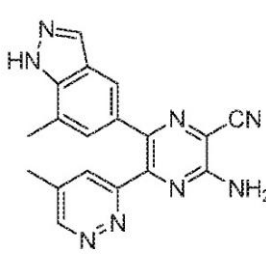
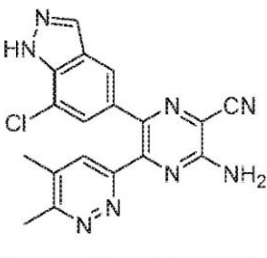
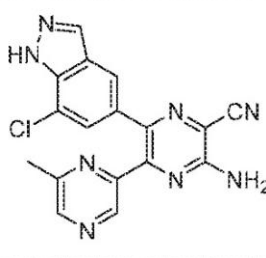
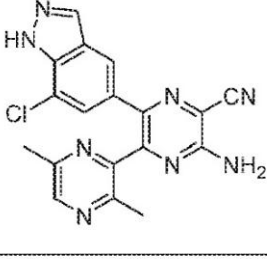
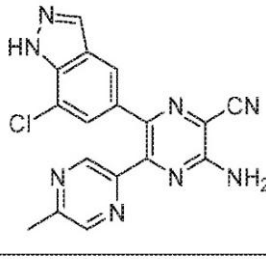
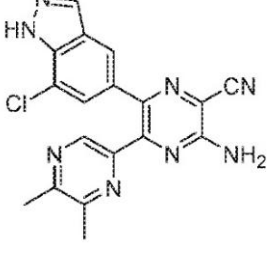
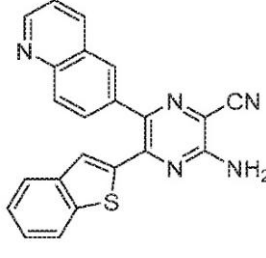
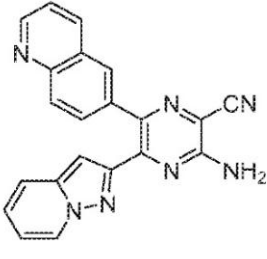
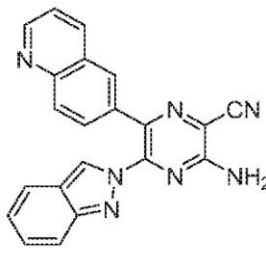
10

20

30

【 0 2 2 7 】

【表 2 - 9 5】

1.867		1.868	
1.869		1.870	
1.871		1.872	
1.873		1.874	
1.875		1.876	

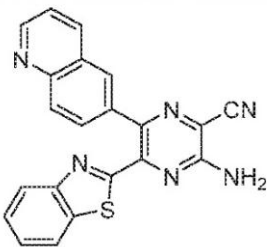
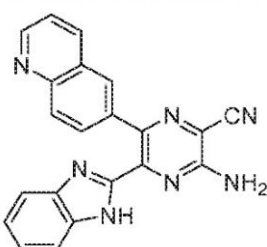
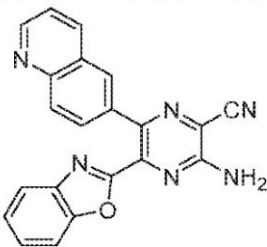
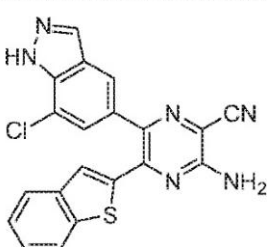
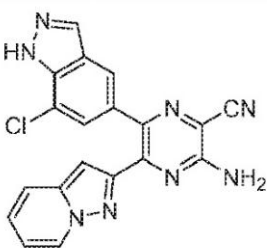
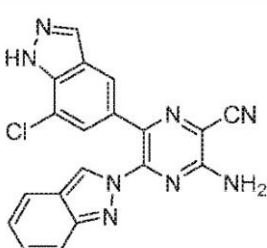
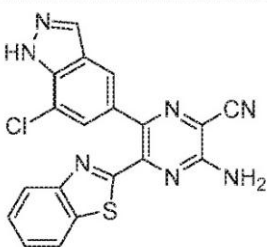
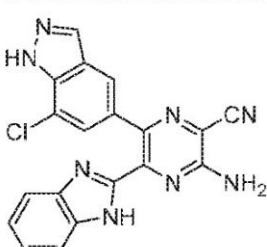
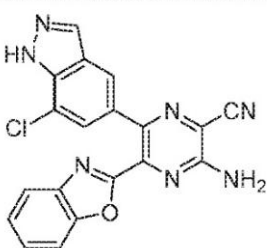
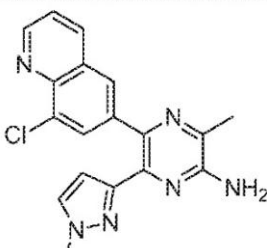
10

20

30

40

【表 2 - 9 6】

1.877		1.878	
1.879		1.880	
1.881		1.882	
1.883		1.884	
1.885		1.886	

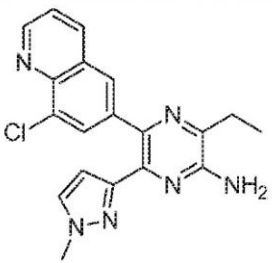
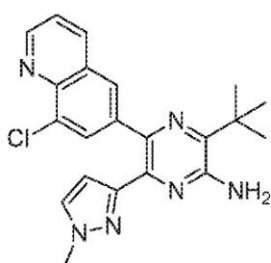
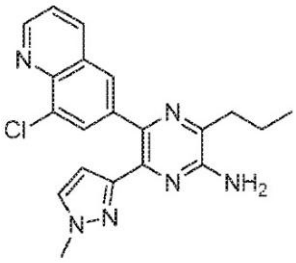
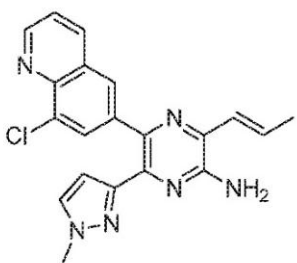
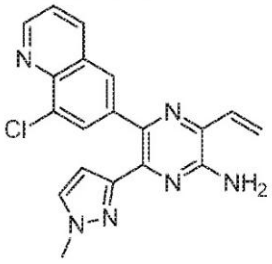
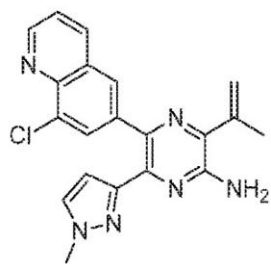
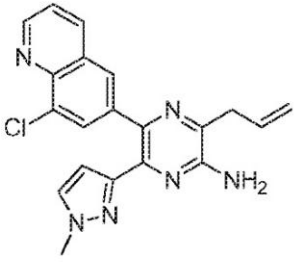
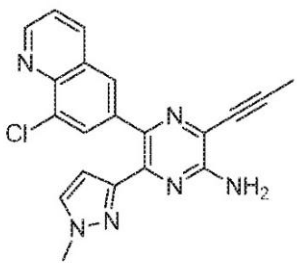
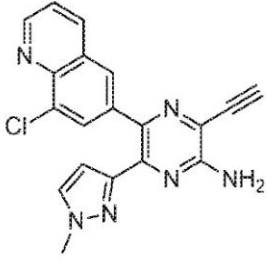
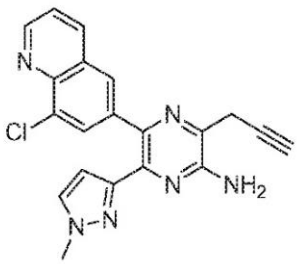
10

20

30

40

【表 2 - 9 7】

1.887		1.888	
1.889		1.890	
1.891		1.892	
1.893		1.894	
1.895		1.896	

10

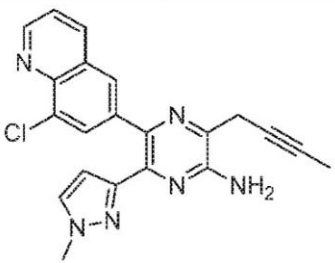
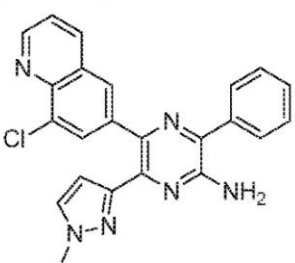
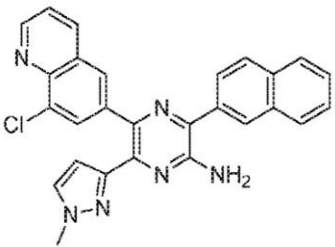
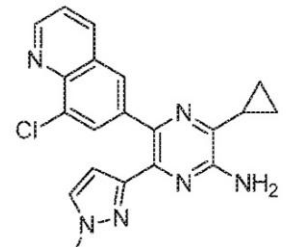
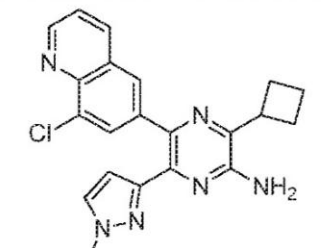
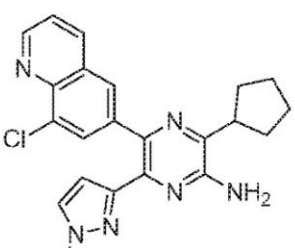
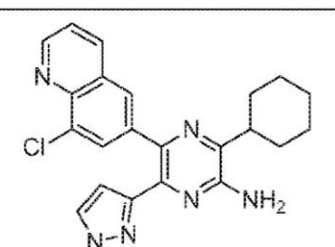
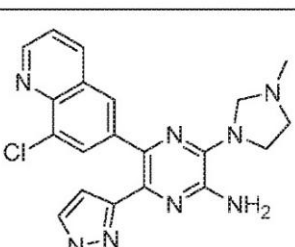
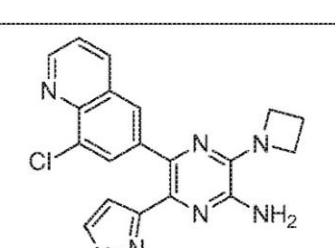
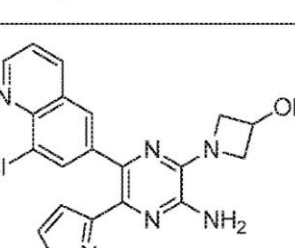
20

30

40

【 0 2 3 0 】

【表 2 - 9 8】

1.897		1.898	
1.899		1.900	
1.901		1.902	
1.903		1.904	
1.905		1.906	

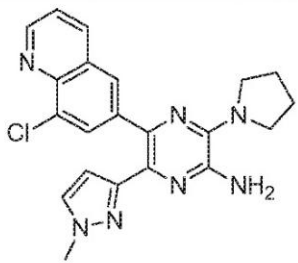
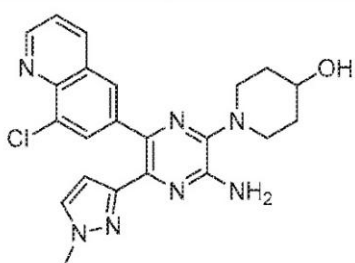
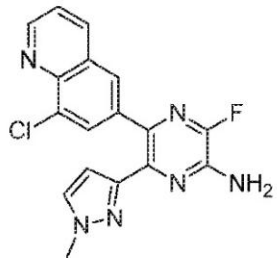



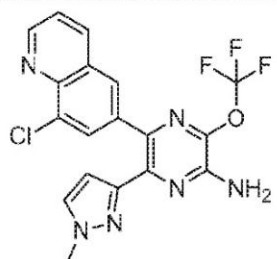
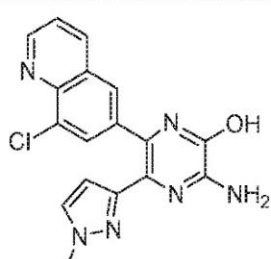
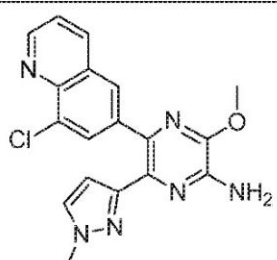
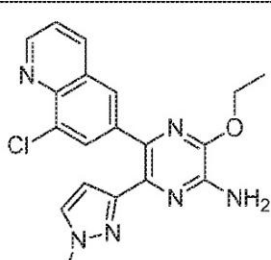
10

20

30

40

【表 2 - 9 9】

1.907		1.908	
1.909		1.910	
1.911		1.912	
1.913		1.914	
1.915		1.916	

【 0 2 3 2 】

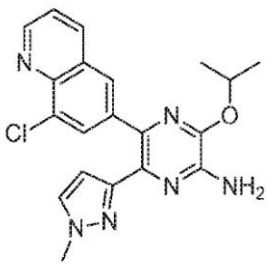
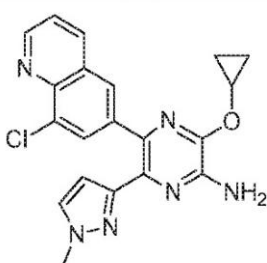
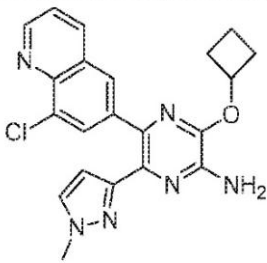

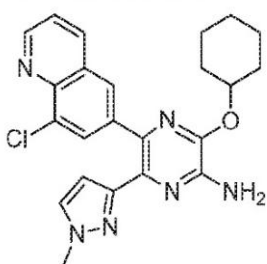
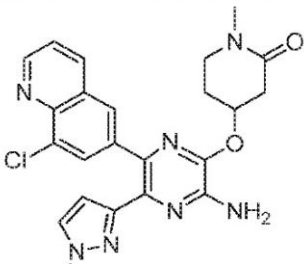
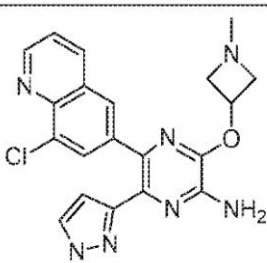
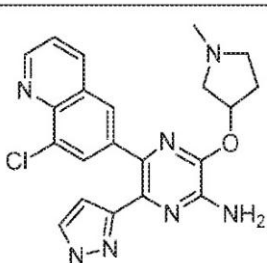
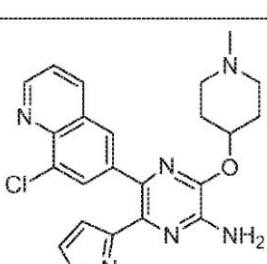
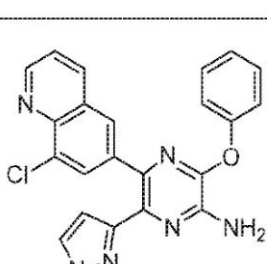
10

20

30

40

【表 2 - 1 0 0】

1.917		1.918	
1.919		1.920	
1.921		1.922	
1.923		1.924	
1.925		1.926	



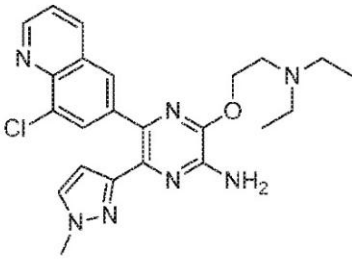
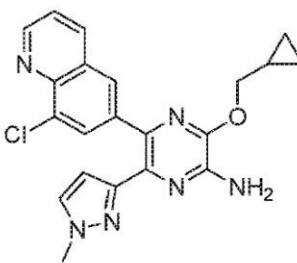
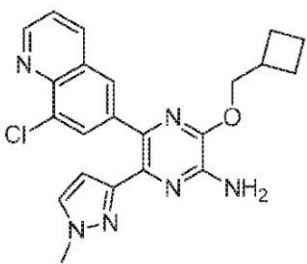

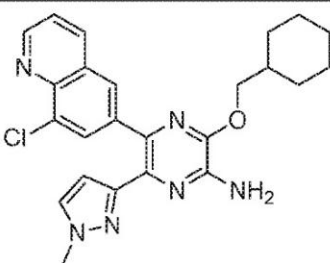
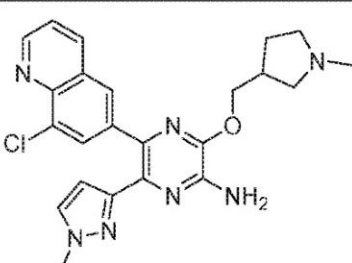

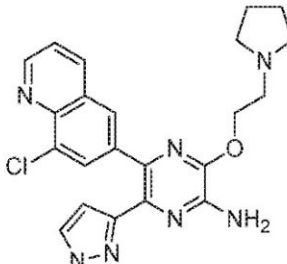
10

20

30

40

【表 2 - 1 0 1】

1.927		1.928	
1.929		1.930	
1.931		1.932	
1.933		1.934	
1.935		1.936	

10

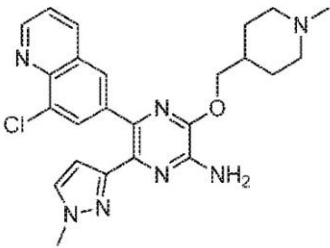
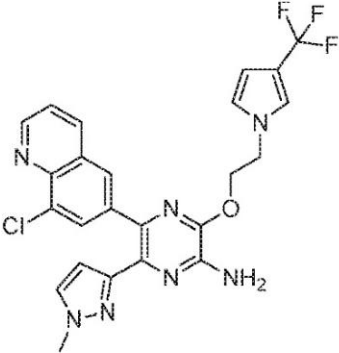
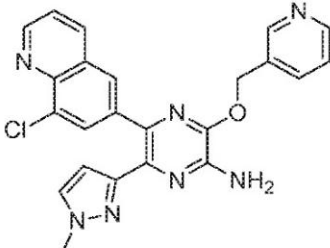
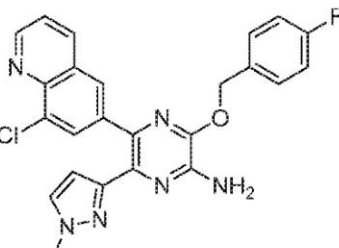
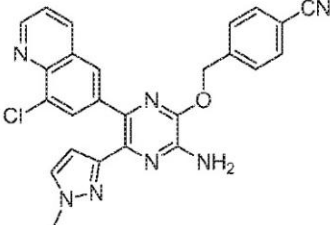
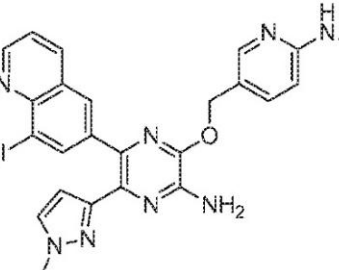
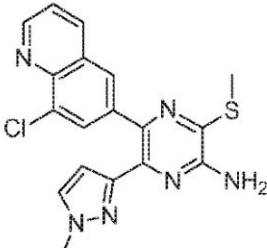
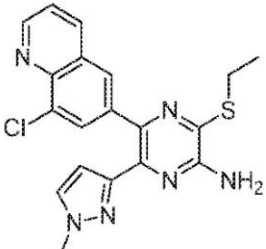
20

30

40

【 0 2 3 4 】

【表 2 - 1 0 2】

1.937		1.938	
1.939		1.940	
1.941		1.942	
1.943		1.944	

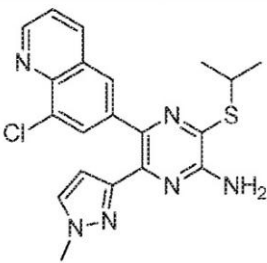
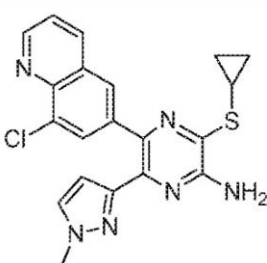
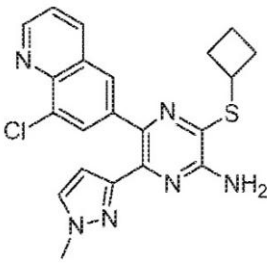
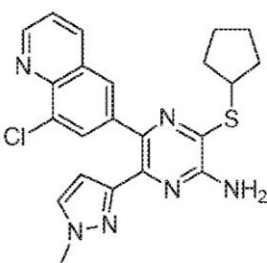
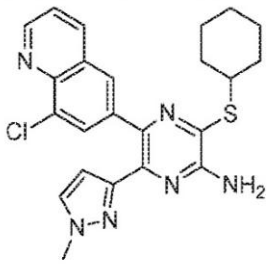
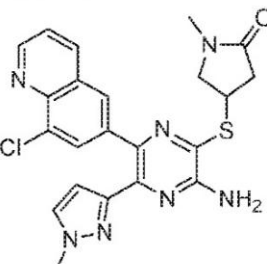
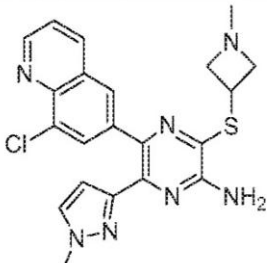
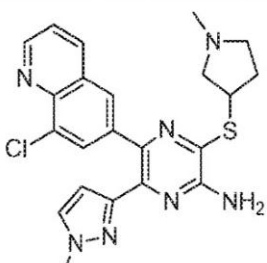
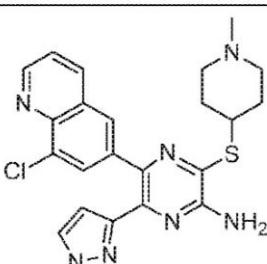
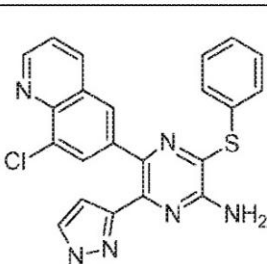
10

20

30

【 0 2 3 5 】

【表 2 - 1 0 3】

1.945		1.946	
1.947		1.948	
1.949		1.950	
1.951		1.952	
1.953		1.954	

10

20

30

40

【 0 2 3 6 】

【表 2 - 1 0 4】

1.955		1.956	
1.957		1.958	
1.959		1.960	
1.961		1.962	
1.963		1.964	

10

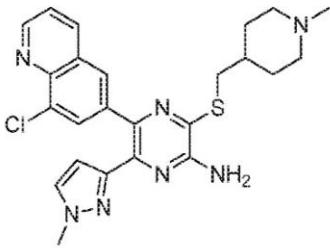
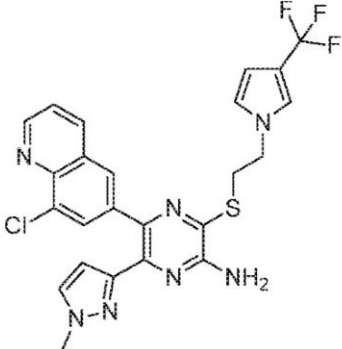
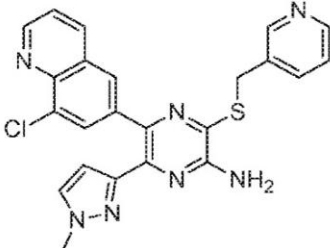
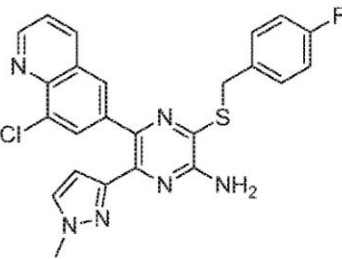
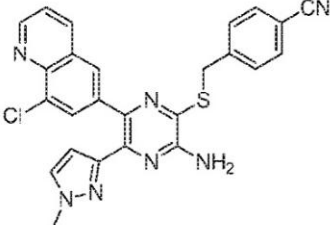
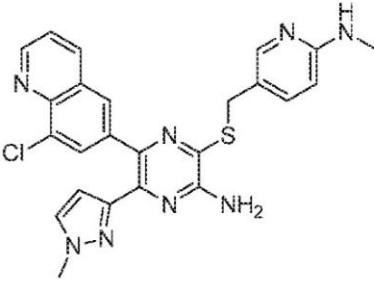
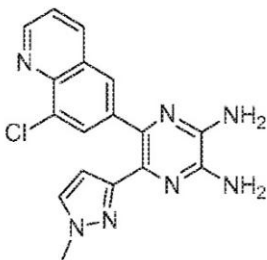
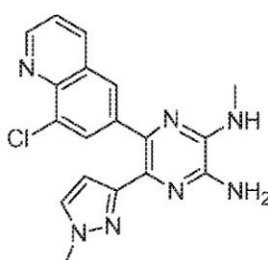
20

30

40

【 0 2 3 7 】

【表 2 - 1 0 5】

1.965		1.966	
1.967		1.968	
1.969		1.970	
1.971		1.972	

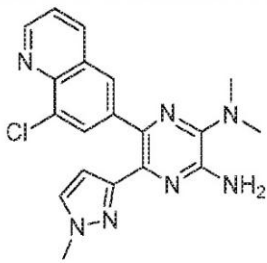
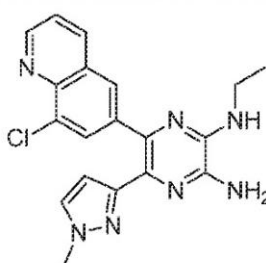
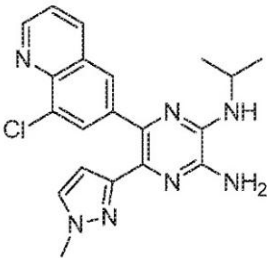
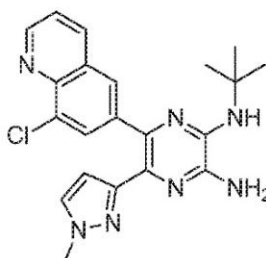
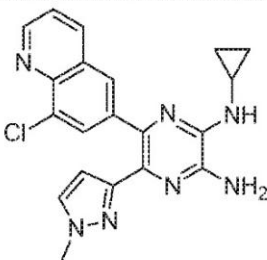
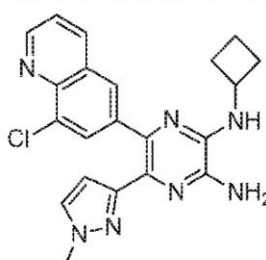
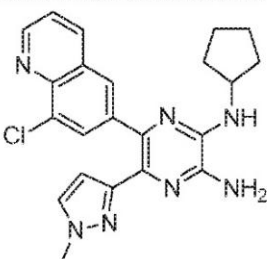

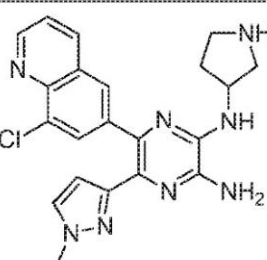
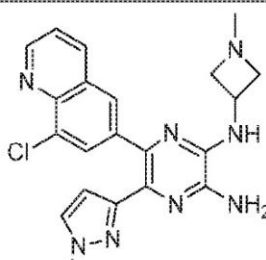
10

20

30

【 0 2 3 8 】

【表 2 - 1 0 6】

1.973		1.974	
1.975		1.976	
1.977		1.978	
1.979		1.980	
1.981		1.982	

10

20

30

40

【 0 2 3 9 】

【表 2 - 1 0 7】

1.983		1.984	
1.985		1.986	
1.987		1.988	
1.989		1.990	
1.991		1.992	

10

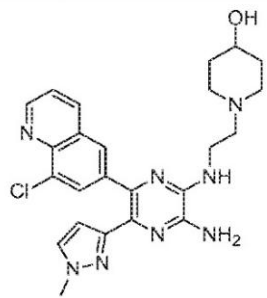
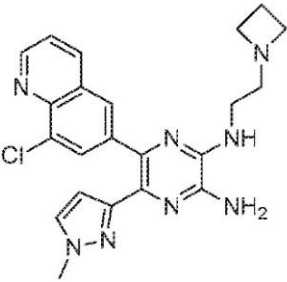
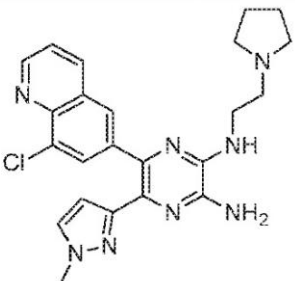
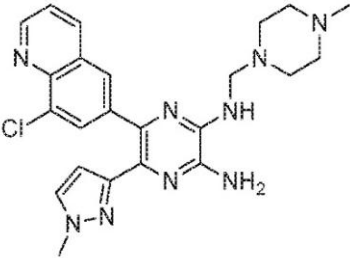
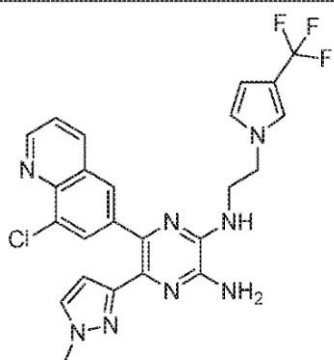
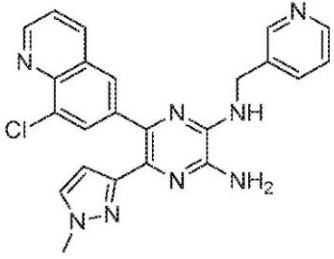
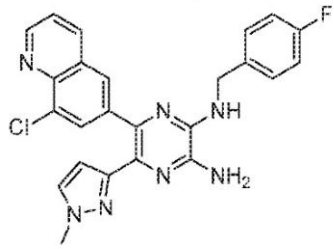
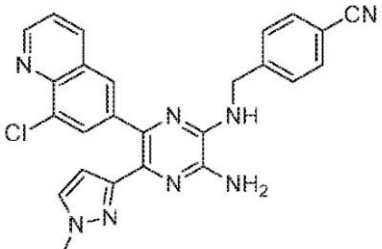
20

30

40

【 0 2 4 0 】

【表 2 - 1 0 8】

1.993		1.994	
1.995		1.996	
1.997		1.998	
1.999		2.000	

10

20

30

【 0 2 4 1 】

【表 2 - 1 0 9】

2.001		2.002	
2.003		2.004	
2.005		2.006	
2.007		2.008	
2.009		2.010	

10

20

30

40

【 0 2 4 2 】

【表 2 - 1 1 0】

2.011		2.012	
2.013		2.014	
2.015		2.016	
2.017		2.018	
2.019		2.020	

10

20

30

40

【 0 2 4 3 】

【表 2 - 1 1 1】

2.021		2.022	
2.023		2.024	
2.025		2.026	
2.027		2.028	
2.029		2.030	

10

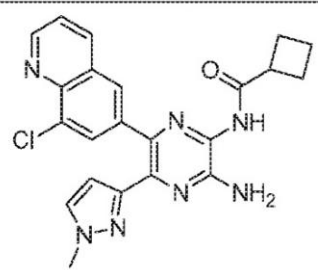
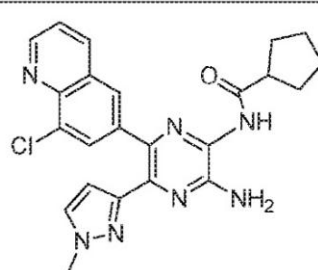
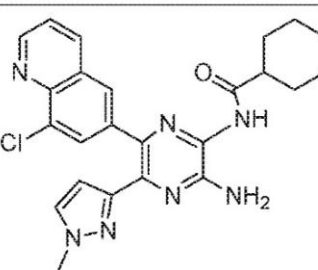
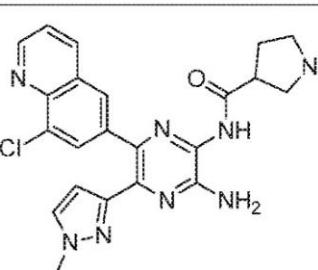
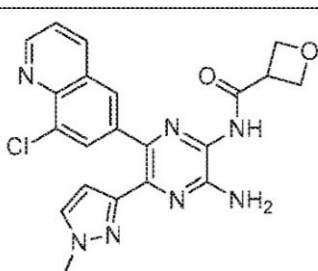
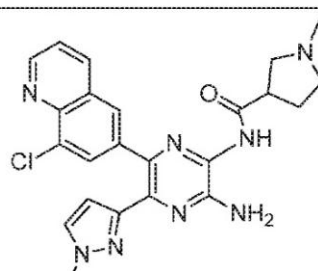
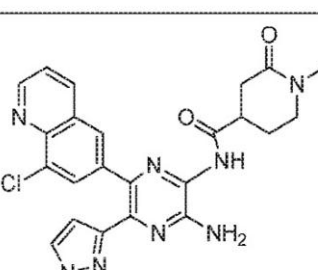
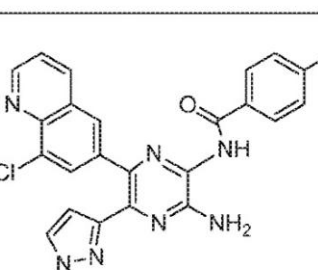
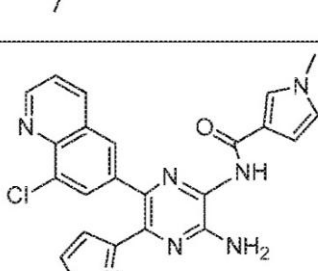
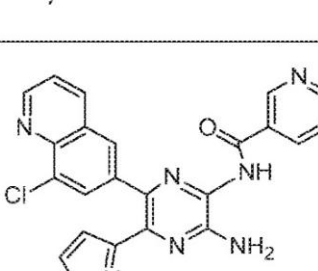
20

30

40

【 0 2 4 4 】

【表 2 - 1 1 2】

2.031		2.032	
2.033		2.034	
2.035		2.036	
2.037		2.038	
2.039		2.040	

10

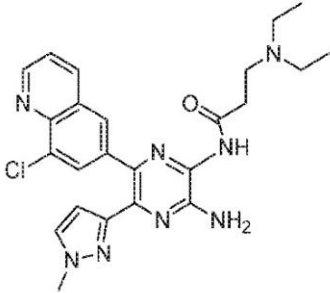
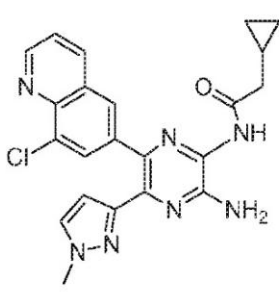
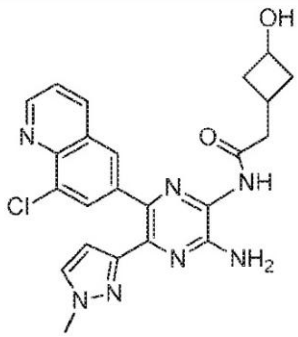
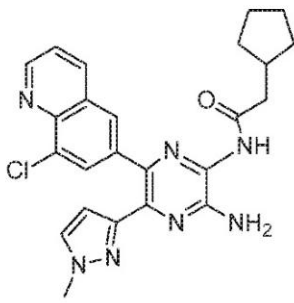
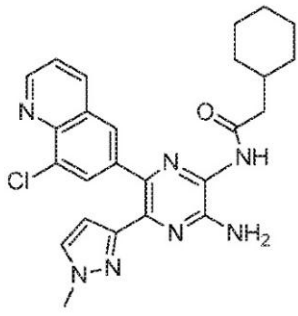
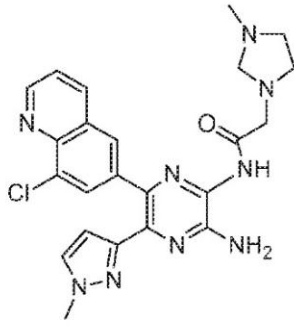
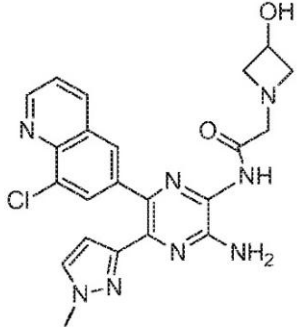
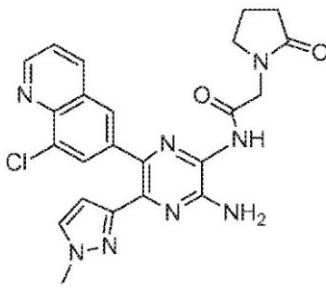
20

30

40

【 0 2 4 5 】

【表 2 - 1 1 3】

2.041		2.042	
2.043		2.044	
2.045		2.046	
2.047		2.048	

10

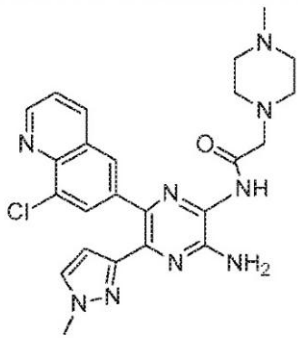
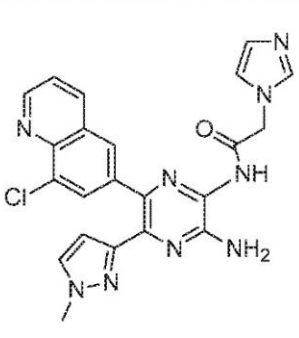
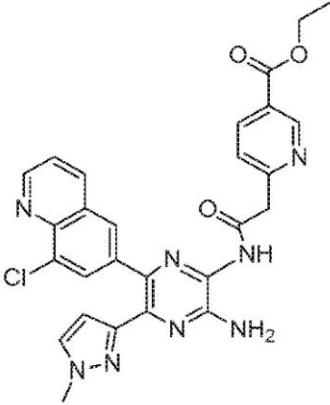
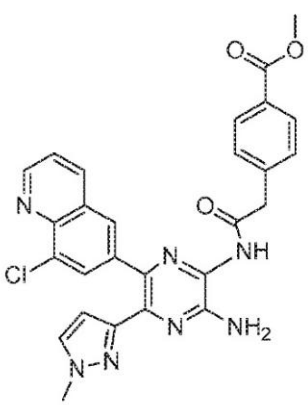
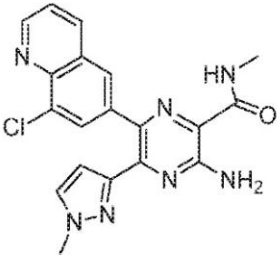
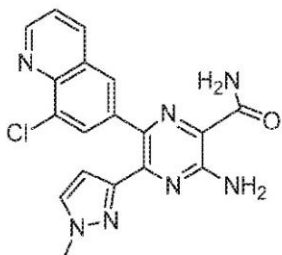
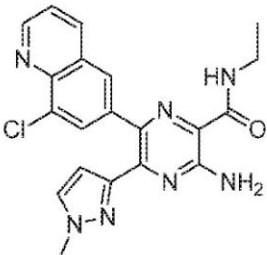
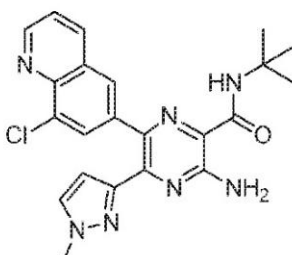
20

30

40

【 0 2 4 6 】

【表 2 - 1 1 4】

2.049		2.050	
2.051		2.052	
2.053		2.054	
2.055		2.056	

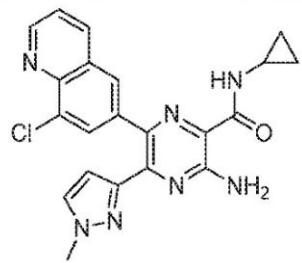
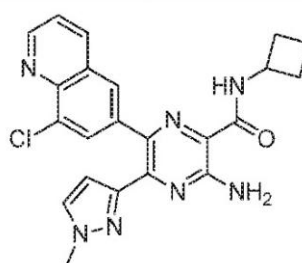
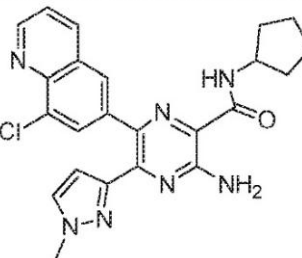
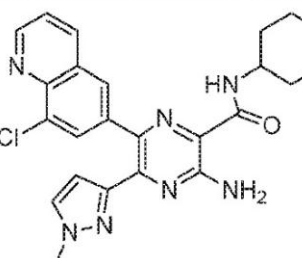
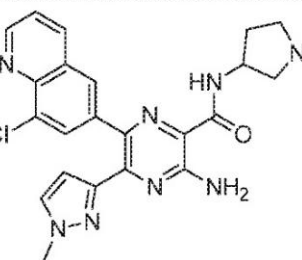
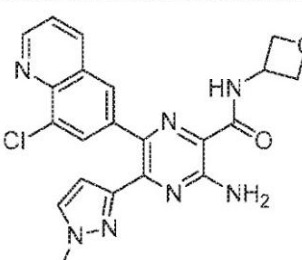
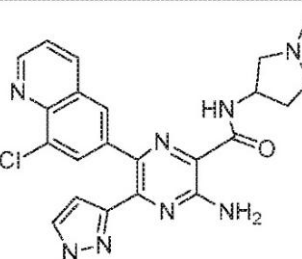
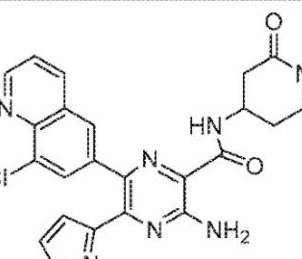
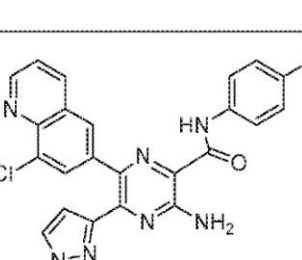
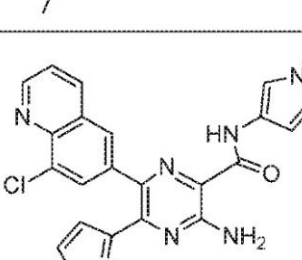
10

20

30

40

【表 2 - 1 1 5】

2.057		2.058	
2.059		2.060	
2.061		2.062	
2.063		2.064	
2.065		2.066	

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

10

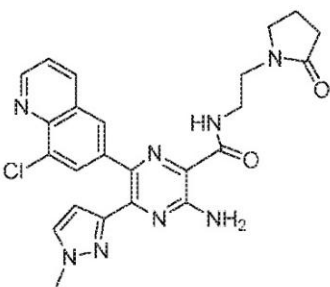
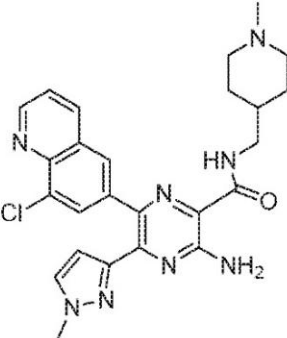
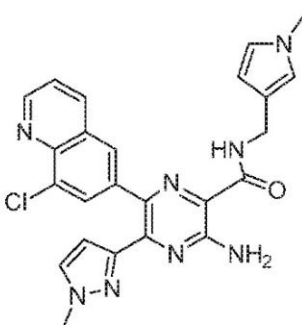
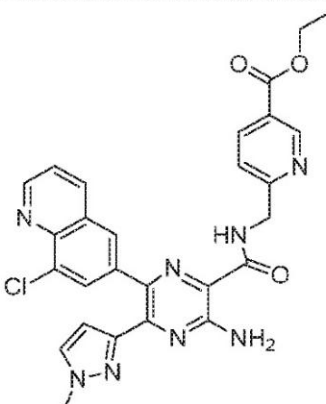
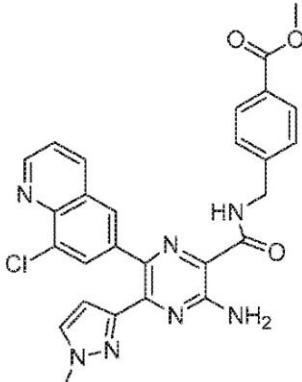

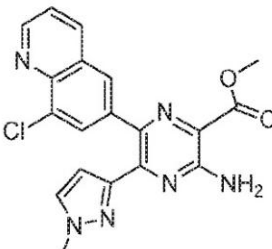
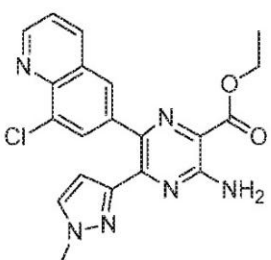
20

30

40

【 0 2 4 9 】

【表 2 - 1 1 7】

2.075		2.076	
2.077		2.078	
2.079		2.080	
2.081		2.082	

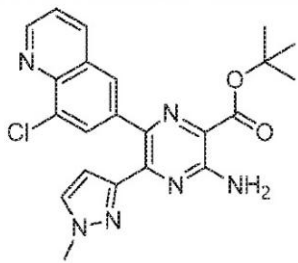
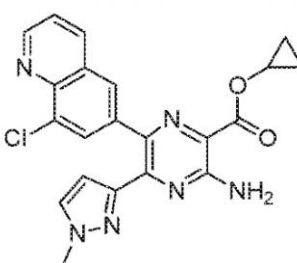
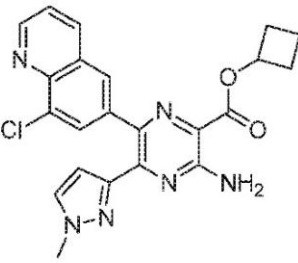
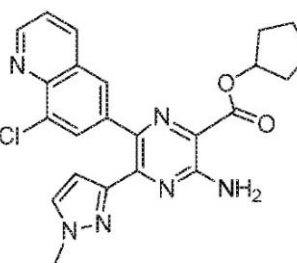
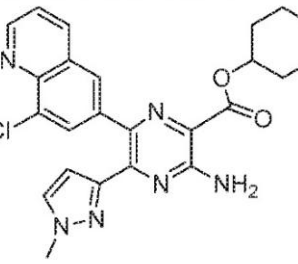
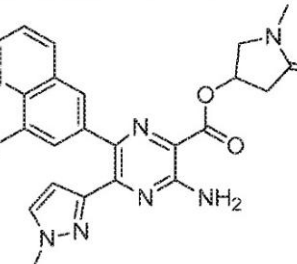
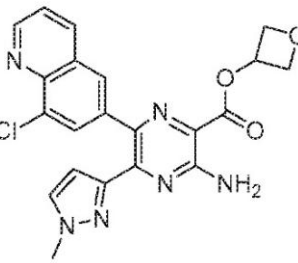
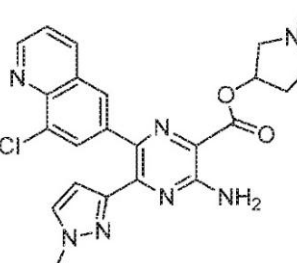
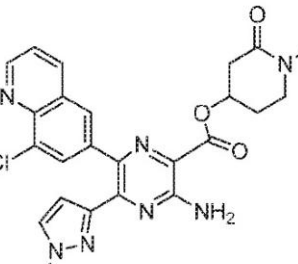
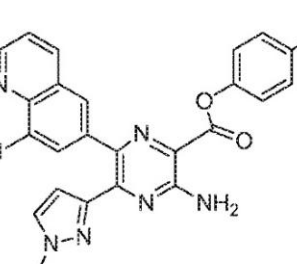
10

20

30

40

【表 2 - 1 1 8】

2.083		2.084	
2.085		2.086	
2.087		2.088	
2.089		2.090	
2.091		2.092	

10

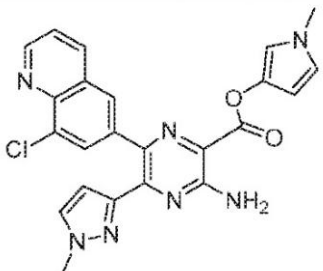
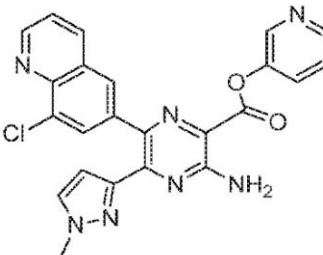
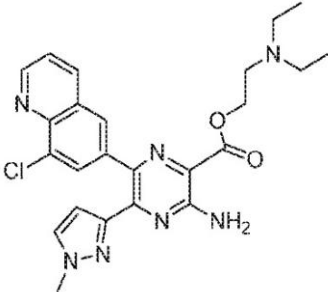
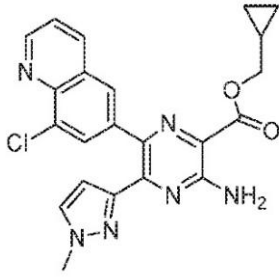
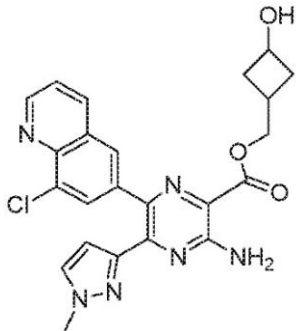
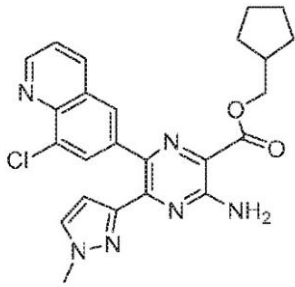
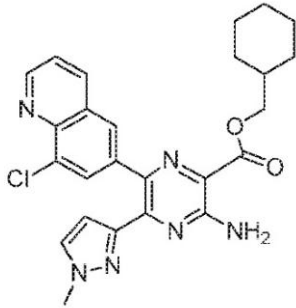
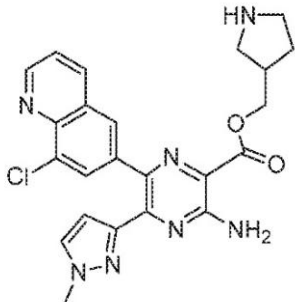
20

30

40

【 0 2 5 1 】

【表 2 - 1 1 9】

2.093		2.094	
2.095		2.096	
2.097		2.098	
2.099		2.100	

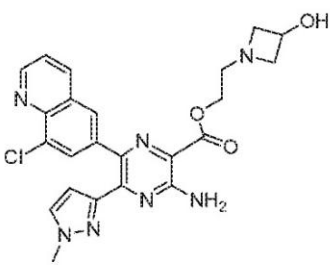
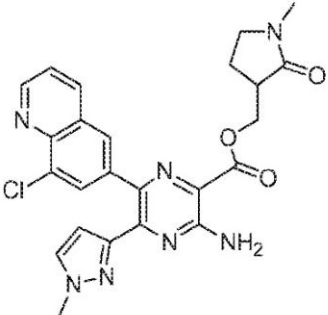
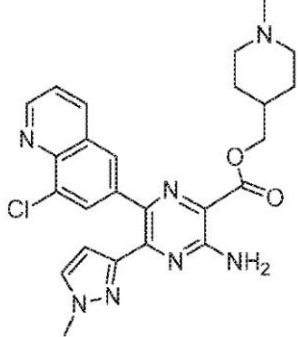
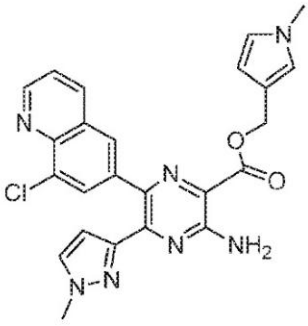
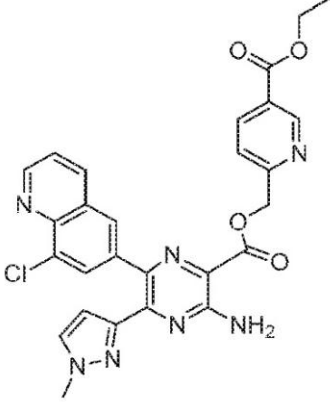
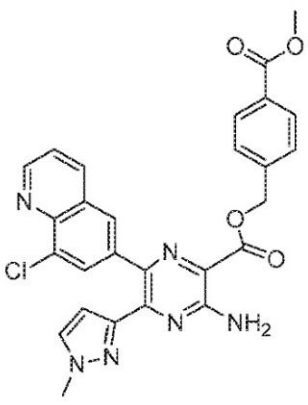
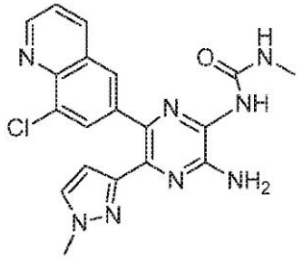
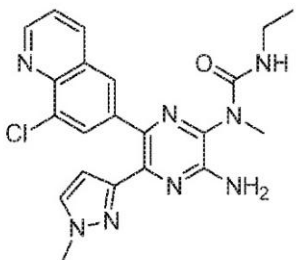
10

20

30

【 0 2 5 2 】

【表 2 - 1 2 0】

2.101		2.102	
2.103		2.104	
2.105		2.106	
2.107		2.108	

10



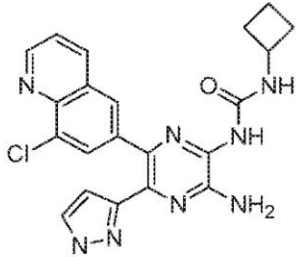
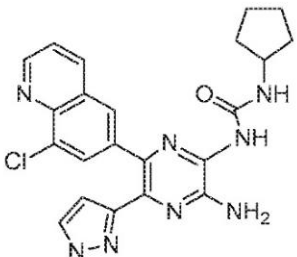
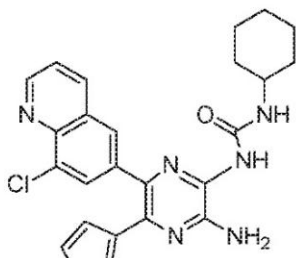
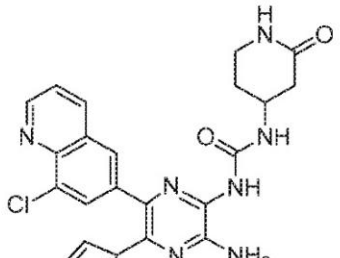
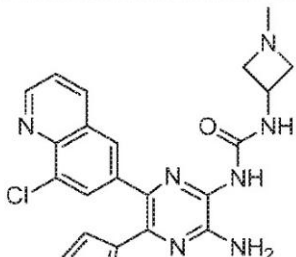
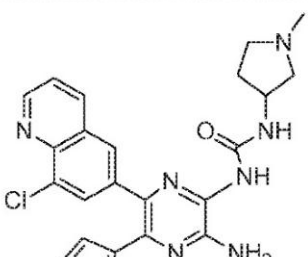
20

30

40

【 0 2 5 3 】

【表 2 - 1 2 1】

2.109		2.110	
2.111		2.112	
2.113		2.114	
2.115		2.116	

10

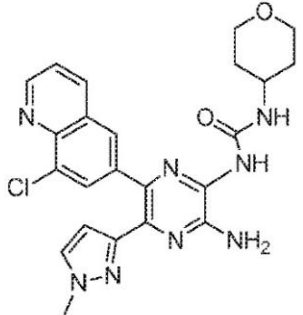
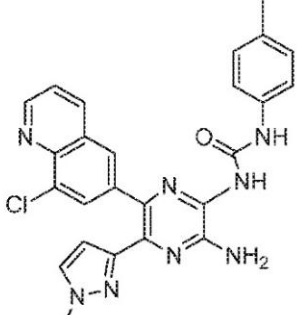
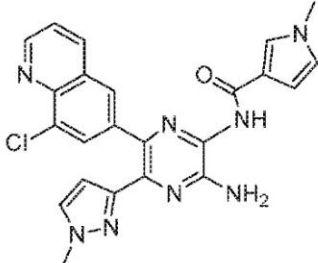
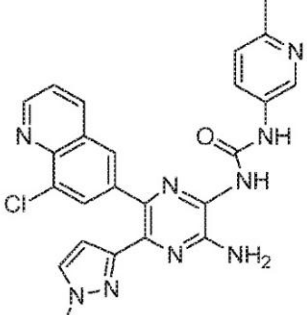
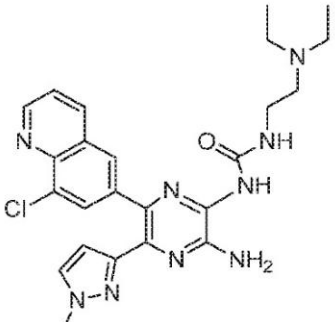
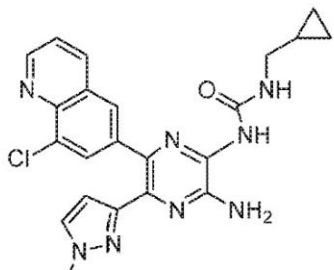
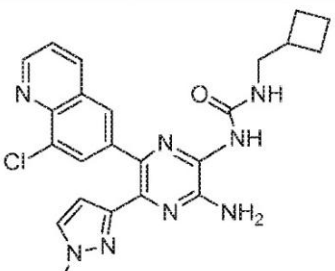
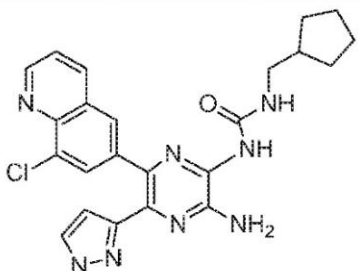
20

30

40

【 0 2 5 4 】

【表 2 - 1 2 2】

2.117		2.118	
2.119		2.120	
2.121		2.122	
2.123		2.124	

10

20

30

40

【 0 2 5 5 】

【表 2 - 1 2 3】

2.125		2.126	
2.127		2.128	
2.129		2.130	
2.131		2.132	

10

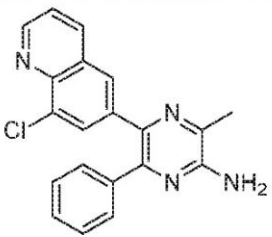
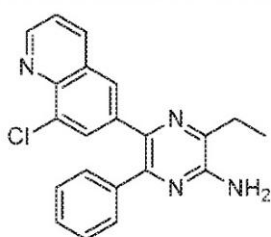
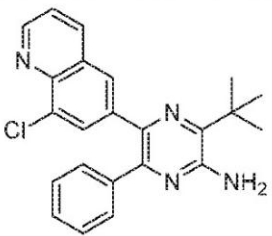
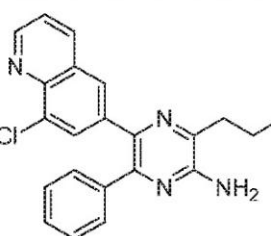
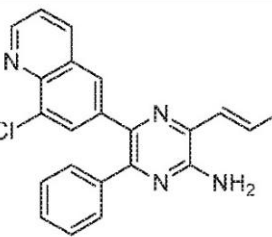
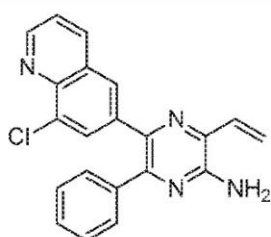
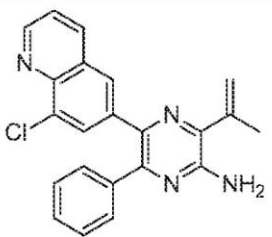
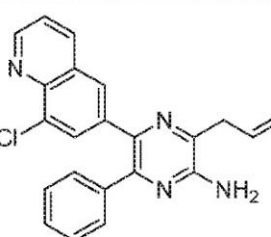
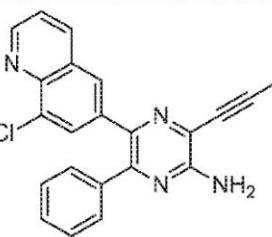
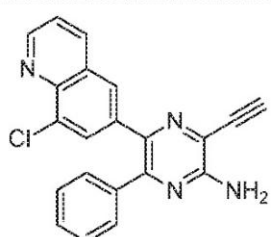
20

30

40

【 0 2 5 6 】

【表 2 - 1 2 4】

2.133		2.134	
2.135		2.136	
2.137		2.138	
2.139		2.140	
2.141		2.142	

10

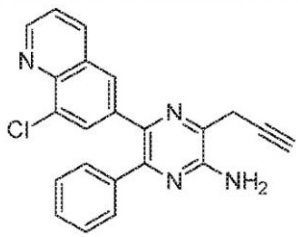
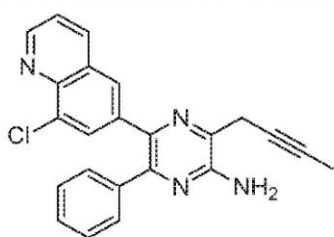
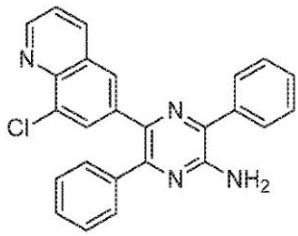
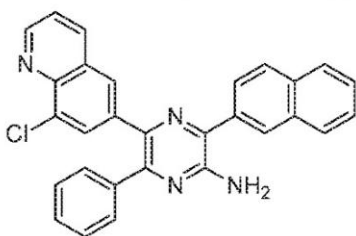
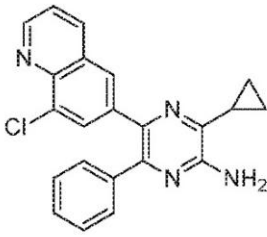
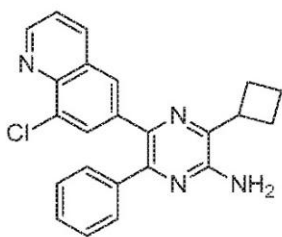
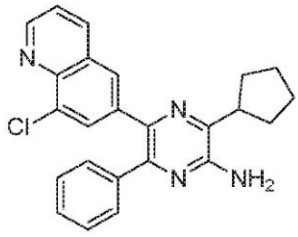
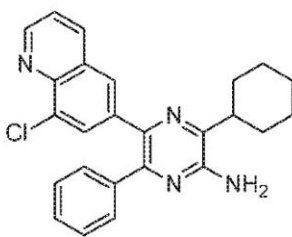
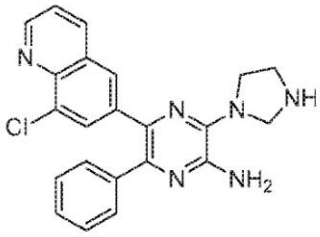
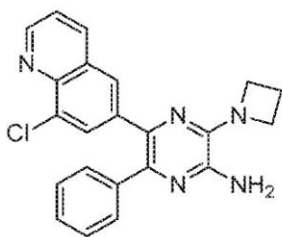
20

30

40

【 0 2 5 7 】

【表 2 - 1 2 5】

2.143		2.144	
2.145		2.146	
2.147		2.148	
2.149		2.150	
2.151		2.152	

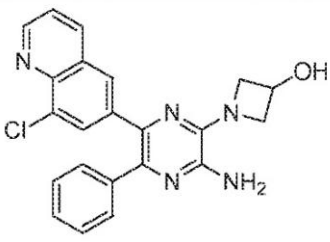
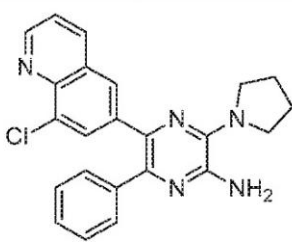
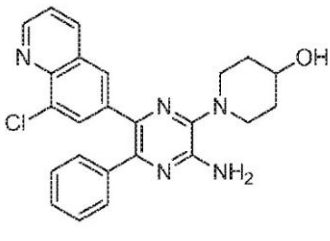
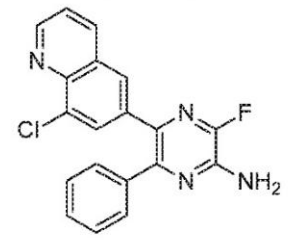
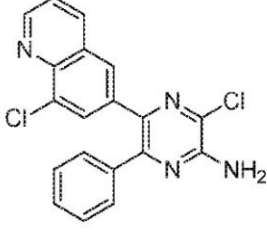
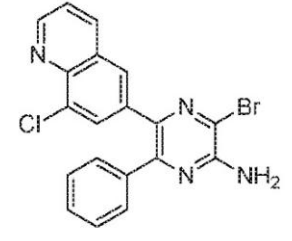
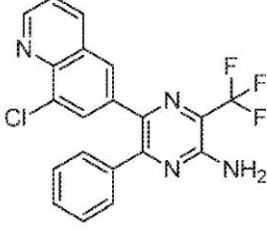
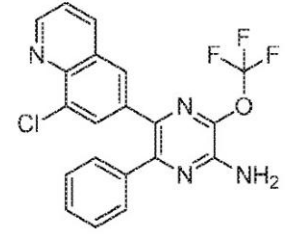
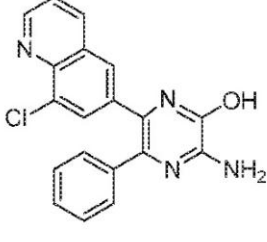
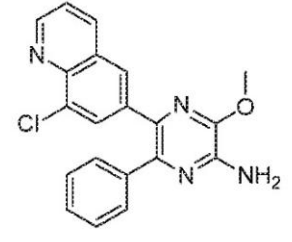
10

20

30

40

【表 2 - 1 2 6】

2.153		2.154	
2.155		2.156	
2.157		2.158	
2.159		2.160	
2.161		2.162	

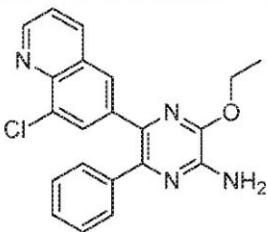
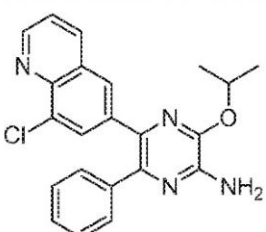
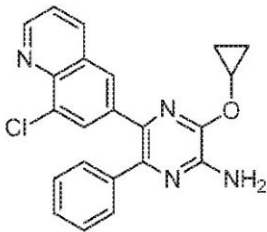
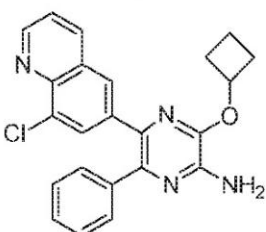
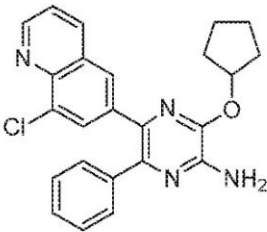
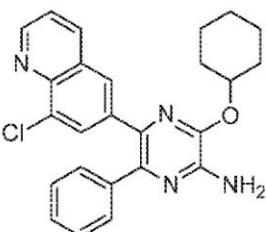
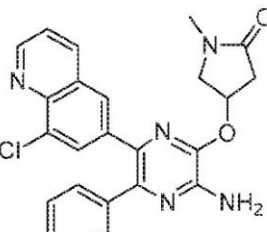
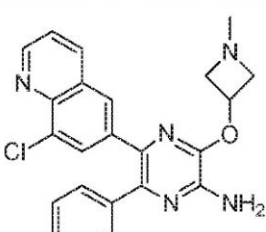
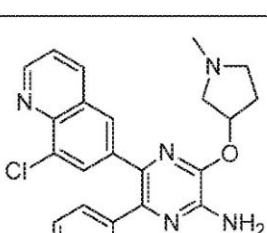
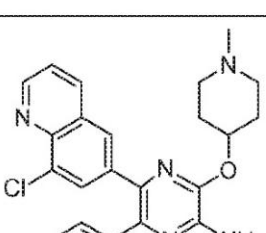
10

20

30

【 0 2 5 9 】

【表 2 - 1 2 7】

2.163		2.164	
2.165		2.166	
2.167		2.168	
2.169		2.170	
2.171		2.172	

10

20

30

40

【 0 2 6 0 】

【表 2 - 1 2 8】

2.173		2.174	
2.175		2.176	
2.177		2.178	
2.179		2.180	
2.181		2.182	

10

20

30

40

【 0 2 6 1 】

【表 2 - 1 2 9】

2.183		2.184	
2.185		2.186	
2.187		2.188	
2.189		2.190	
2.191		2.192	

10

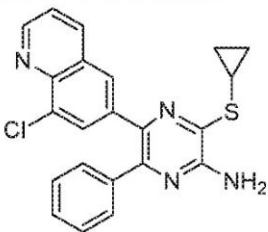
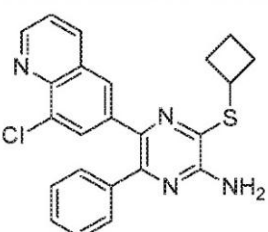
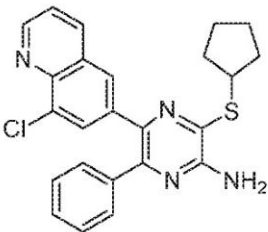
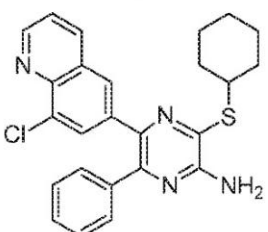

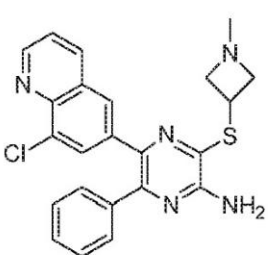
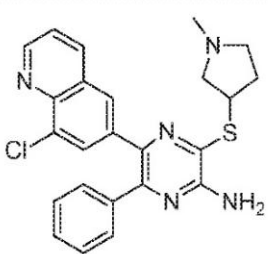
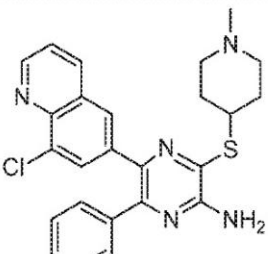
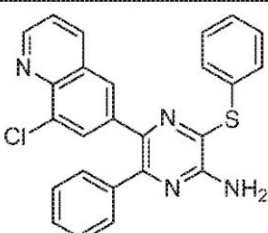
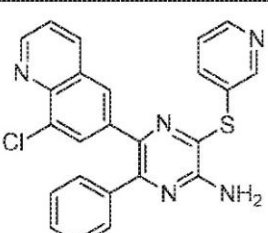
20

30

40

【 0 2 6 2 】

【表 2 - 1 3 0】

2.193		2.194	
2.195		2.196	
2.197		2.198	
2.199		2.200	
2.201		2.202	

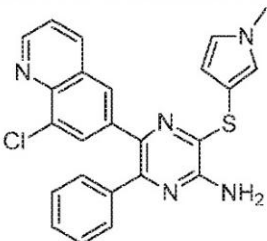
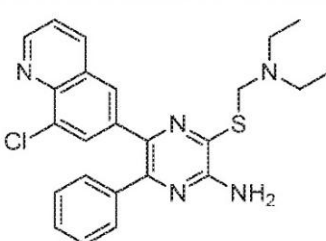
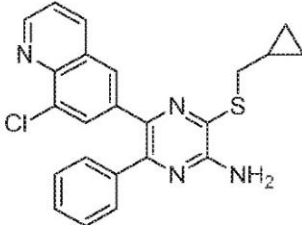
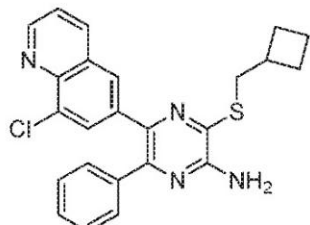
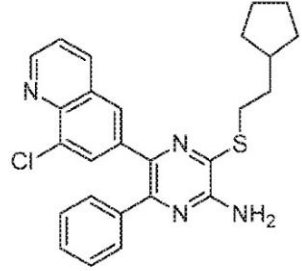
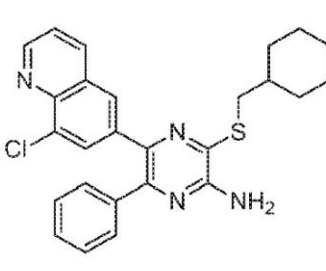
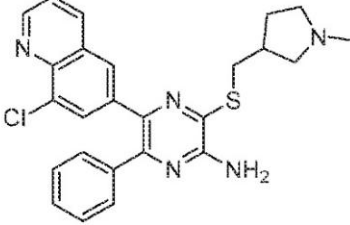
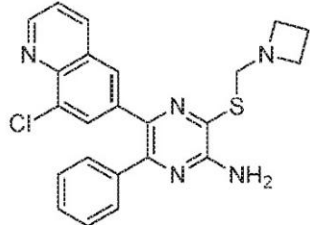
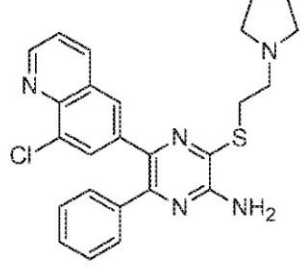
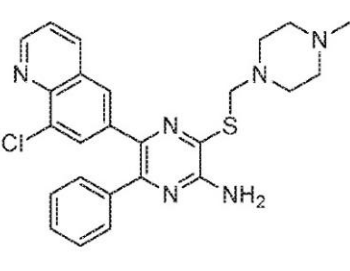
10

20

30

40

【表 2 - 1 3 1】

2.203		2.204	
2.205		2.206	
2.207		2.208	
2.209		2.210	
2.211		2.212	

10

20

30

40

【 0 2 6 4 】

【表 2 - 1 3 2】

2.213		2.214	
2.215		2.216	
2.217		2.218	
2.219		2.220	
2.221		2.222	

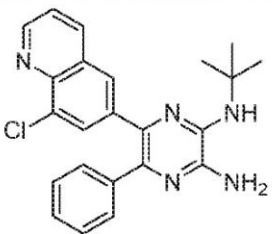
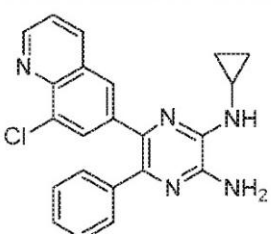
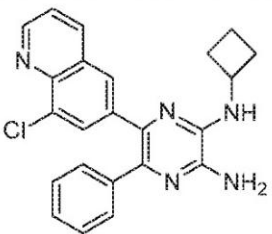
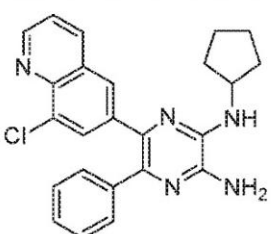
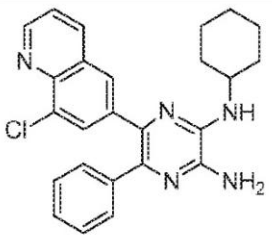
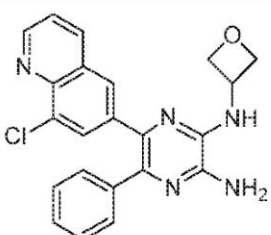
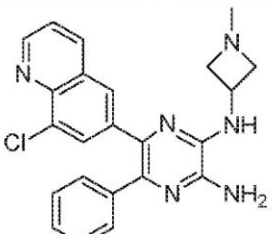
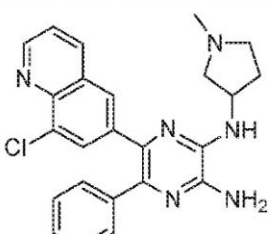
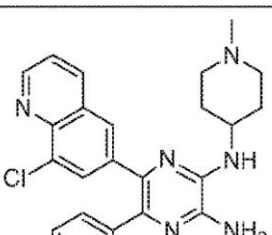
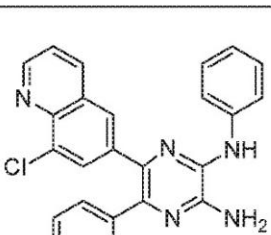
10

20

30

40

【表 2 - 1 3 3】

2.223		2.224	
2.225		2.226	
2.227		2.228	
2.229		2.230	
2.231		2.232	

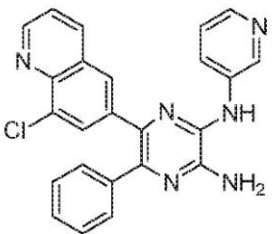
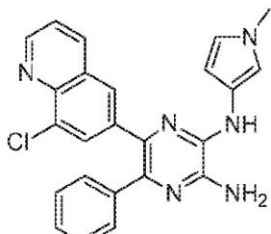
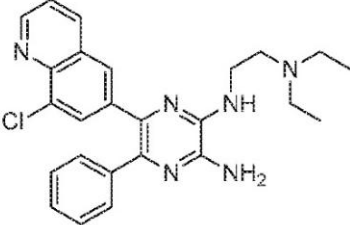
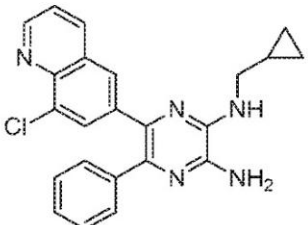
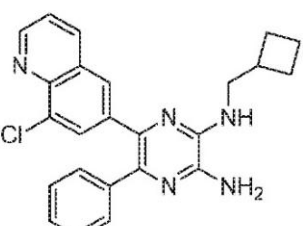
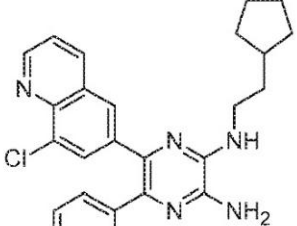
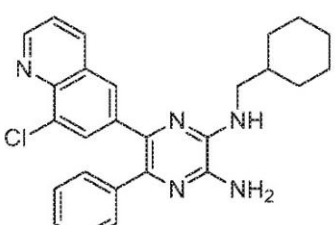
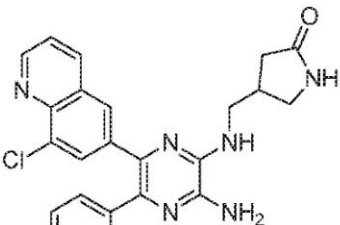
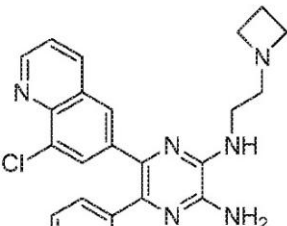
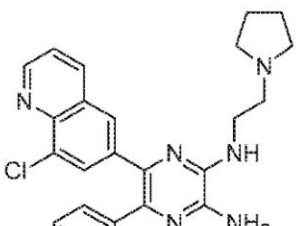
10

20

30

40

【表 2 - 1 3 4】

2.233		2.234	
2.235		2.236	
2.237		2.238	
2.239		2.240	
2.241		2.242	

10

20

30

40

【 0 2 6 7 】

【表 2 - 1 3 5】

2.243		2.244	
2.245		2.246	
2.247		2.248	
2.249		2.250	
2.251		2.252	

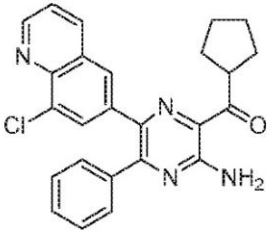
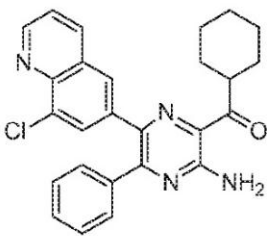
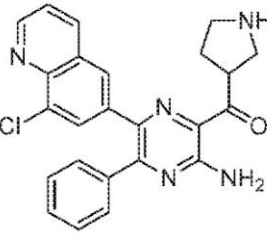
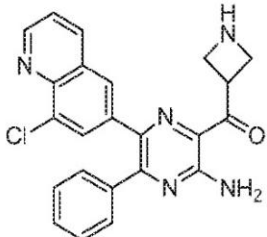
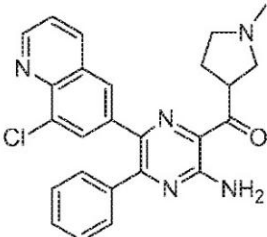
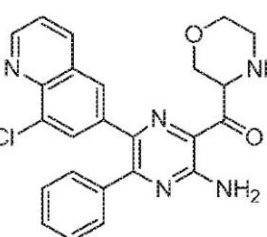
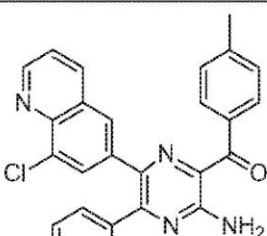
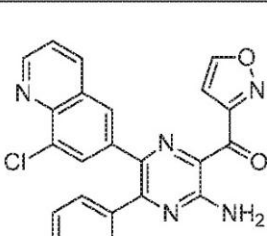
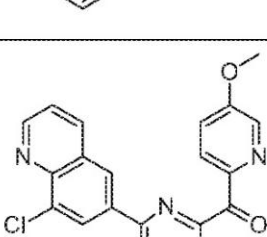
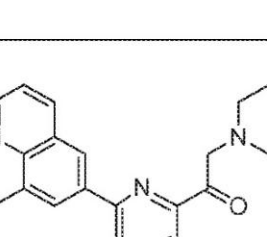
10

20

30

40

【表 2 - 1 3 6】

2.253		2.254	
2.255		2.256	
2.257		2.258	
2.259		2.260	
2.261		2.262	

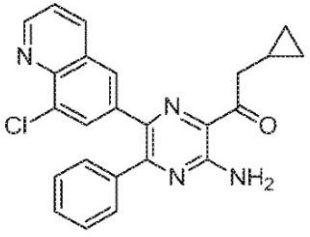
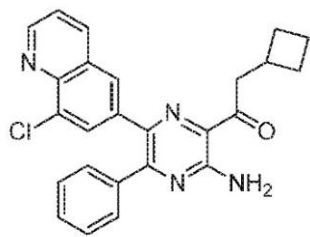

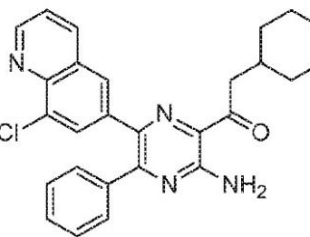
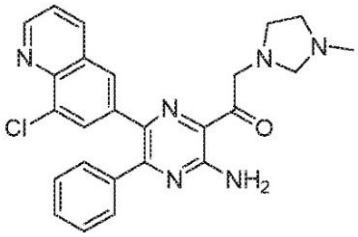
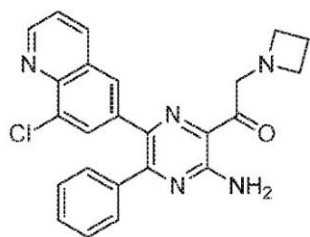
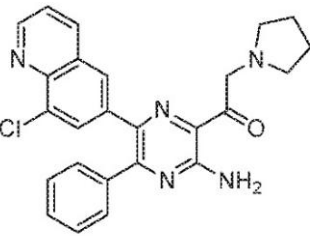
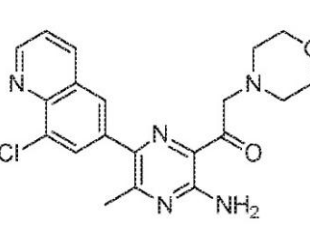
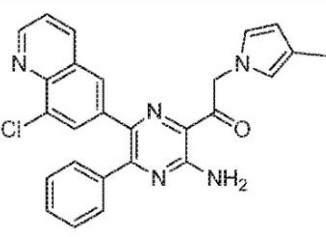
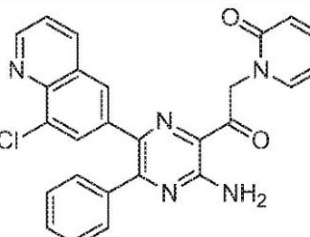
10

20

30

40

【表 2 - 1 3 7】

2.263		2.264	
2.265		2.266	
2.267		2.268	
2.269		2.270	
2.271		2.272	

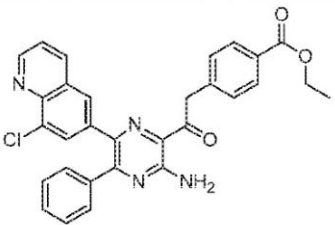
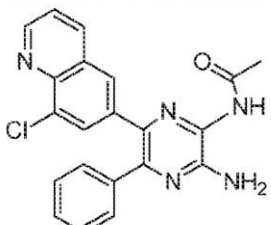
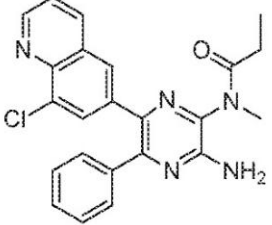
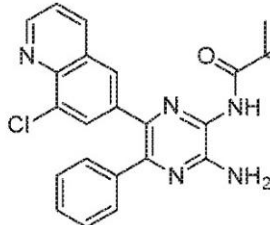
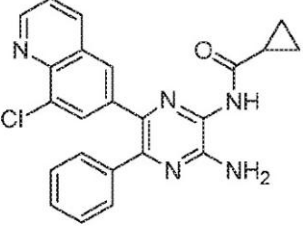
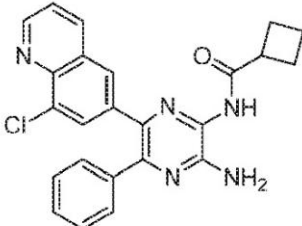
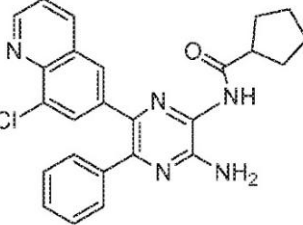
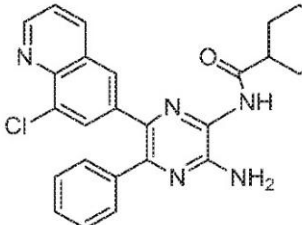
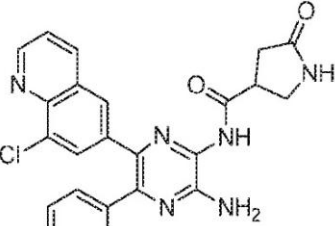
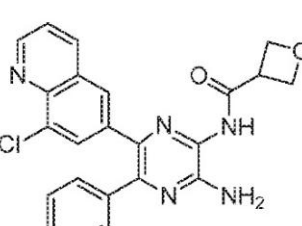
10

20

30

【 0 2 7 0 】

【表 2 - 1 3 8】

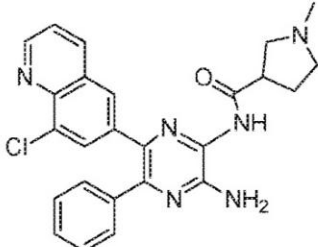
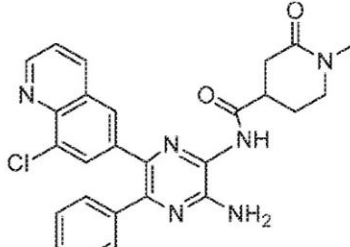
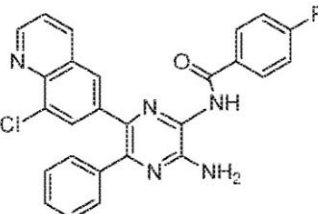
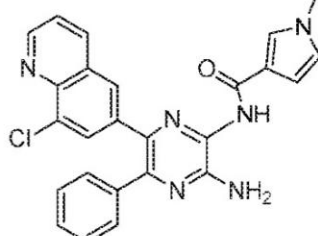
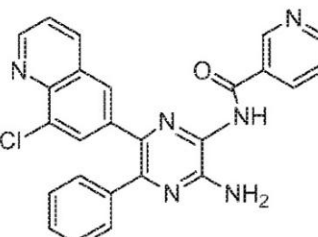
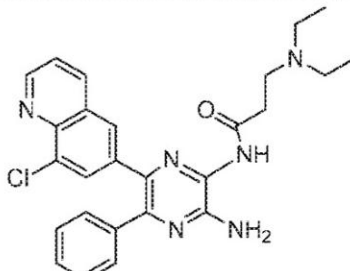
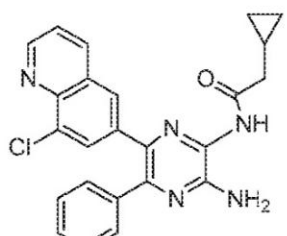
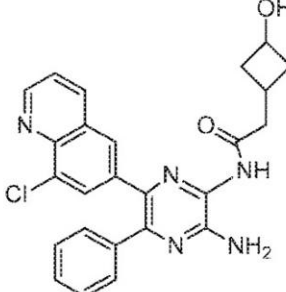
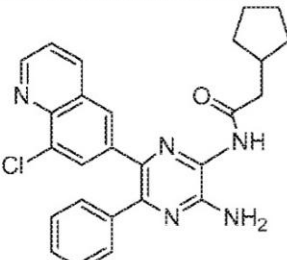
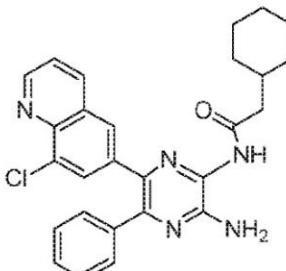
2.273		2.274	
2.275		2.276	
2.277		2.278	
2.279		2.280	
2.281		2.282	

10

20

30

【表 2 - 1 3 9】

2.283		2.284	
2.285		2.286	
2.287		2.288	
2.289		2.290	
2.291		2.292	

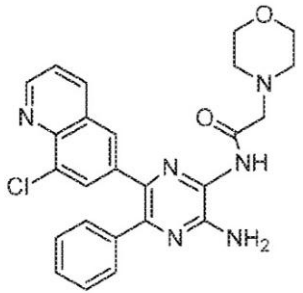
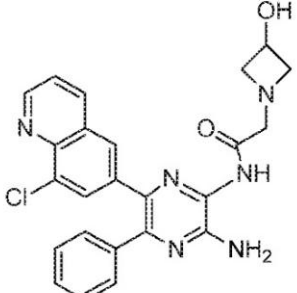
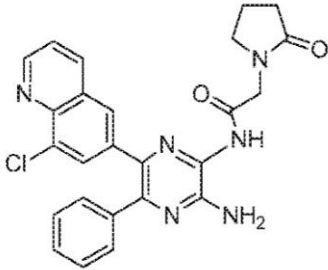
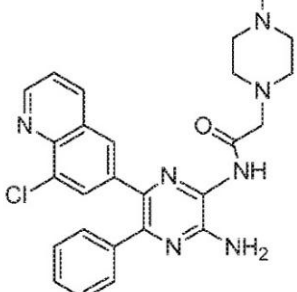
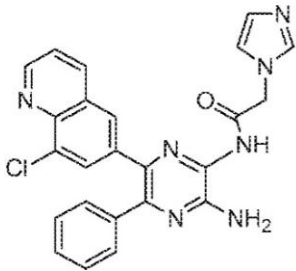
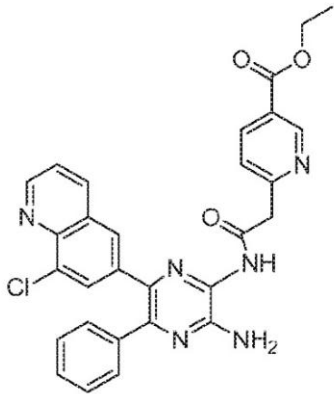
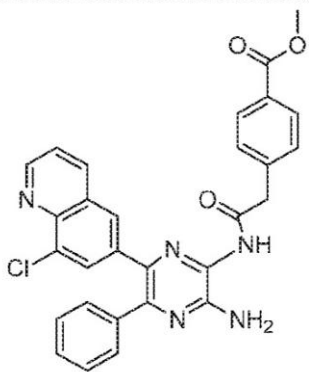
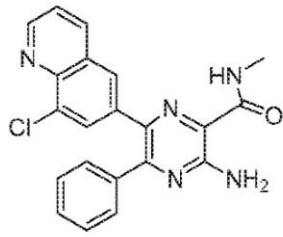
10

20

30

40

【表 2 - 1 4 0】

2.293		2.294	
2.295		2.296	
2.297		2.298	
2.299		2.300	

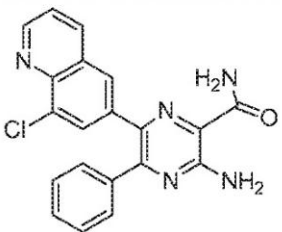
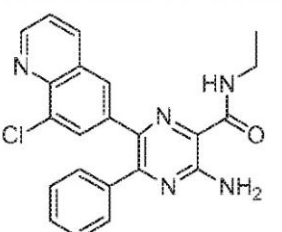
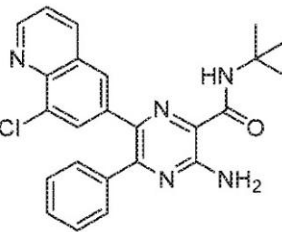

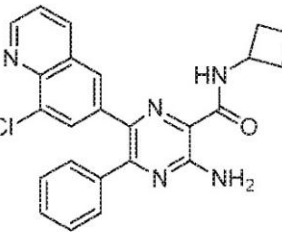
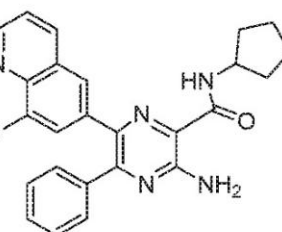
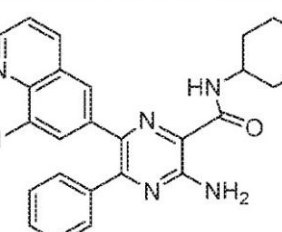
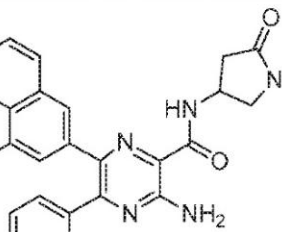
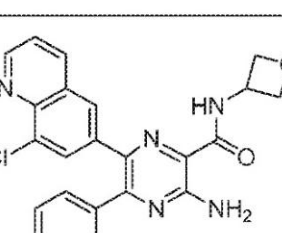
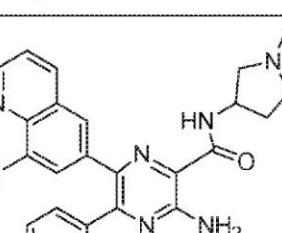
10

20

30

40

【表 2 - 1 4 1】

2.301		2.302	
2.303		2.304	
2.305		2.306	
2.307		2.308	
2.309		2.310	

10

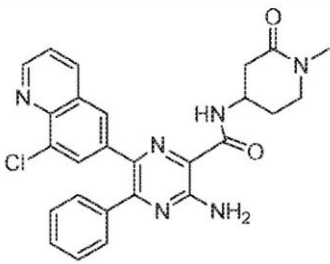
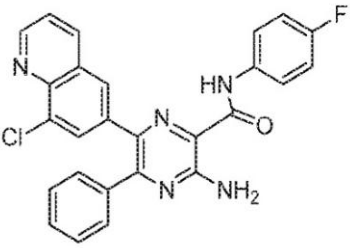
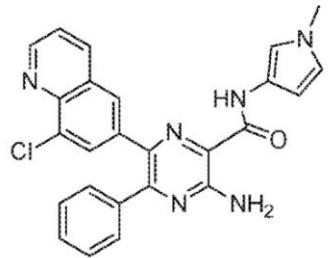
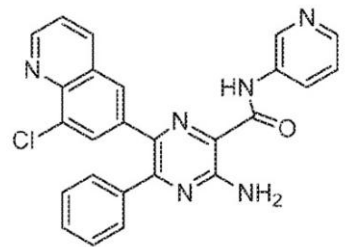
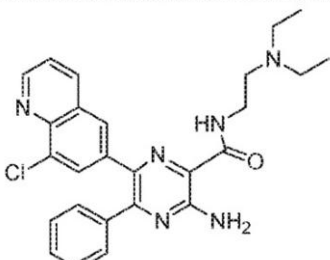
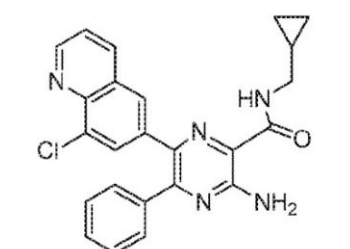
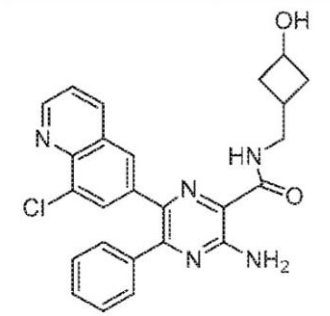
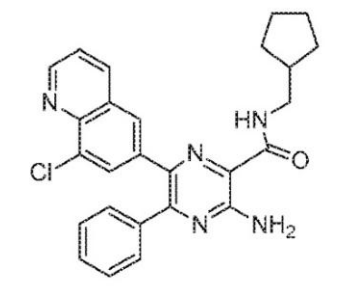
20

30

40

【 0 2 7 4 】

【表 2 - 1 4 2】

2.311		2.312	
2.313		2.314	
2.315		2.316	
2.317		2.318	

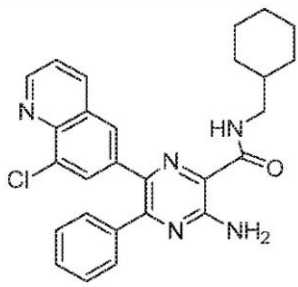
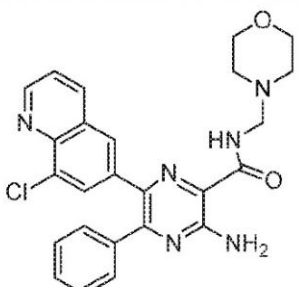
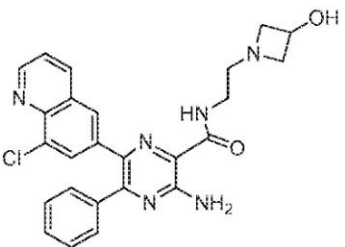
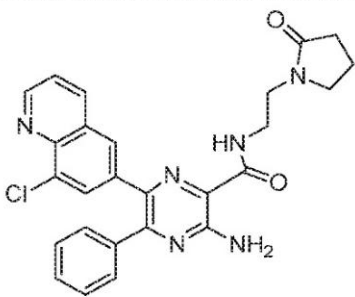
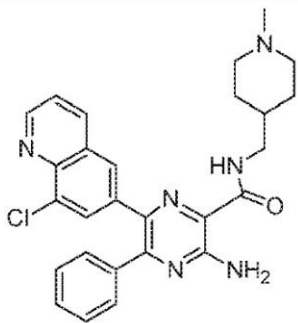
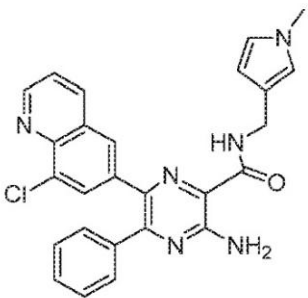
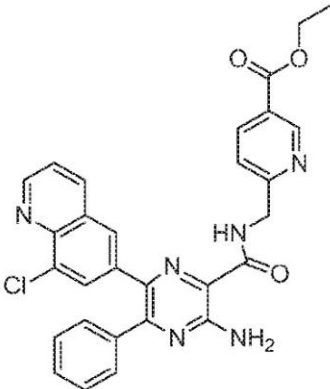
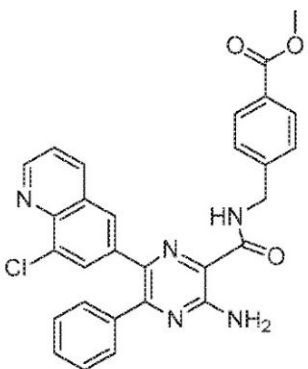
10

20

30

【 0 2 7 5 】

【表 2 - 1 4 3】

2.319		2.320	
2.321		2.322	
2.323		2.324	
2.325		2.326	

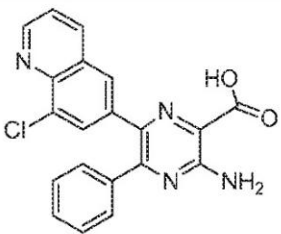
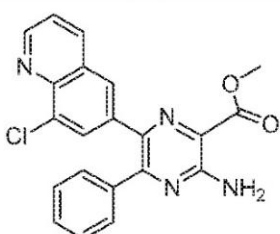
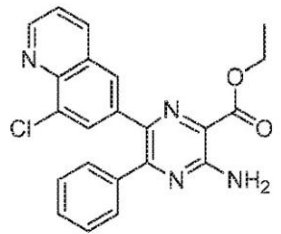
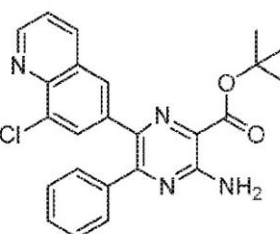
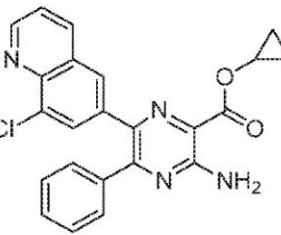
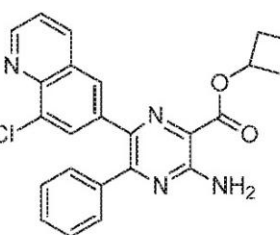
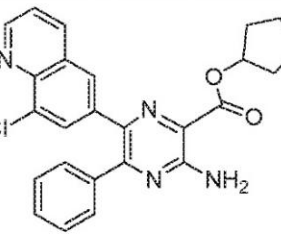
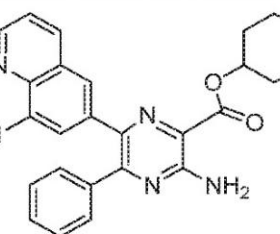
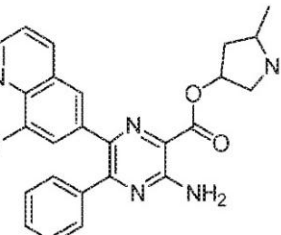
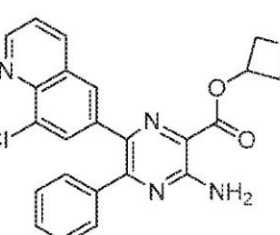
10

20

30

40

【表 2 - 1 4 4】

2.327		2.328	
2.329		2.330	
2.331		2.332	
2.333		2.334	
2.335		2.336	

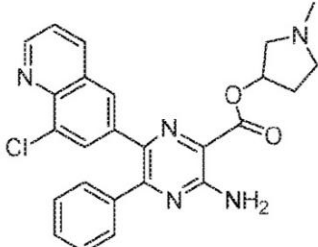
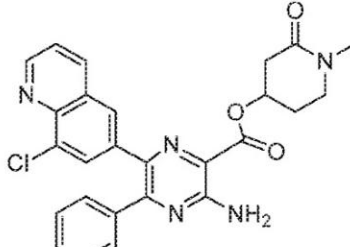
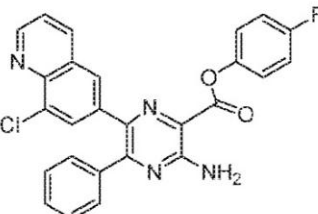
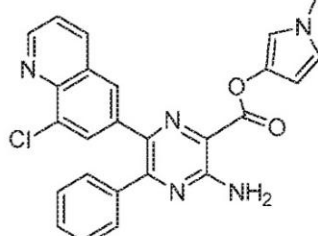
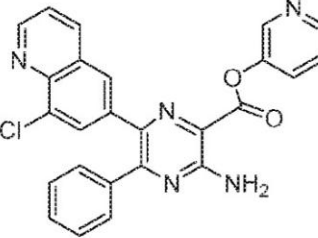
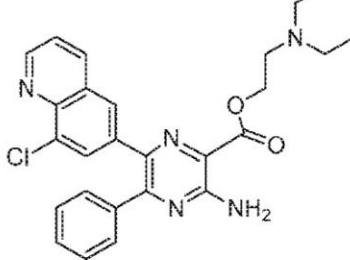
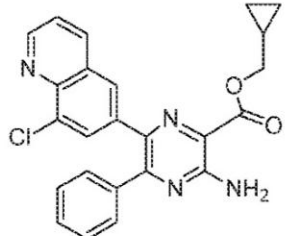
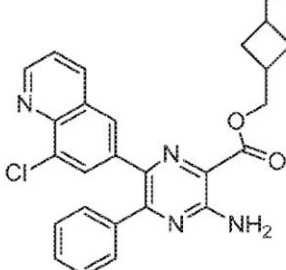
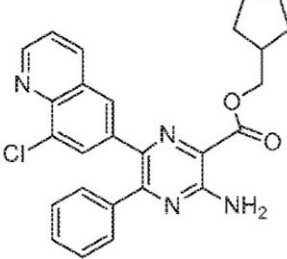
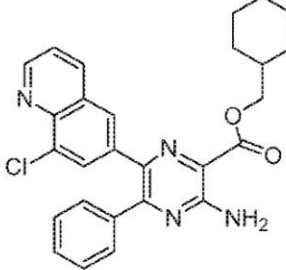
10

20

30

【 0 2 7 7 】

【表 2 - 1 4 5】

2.337		2.338	
2.339		2.340	
2.341		2.342	
2.343		2.344	
2.345		2.346	

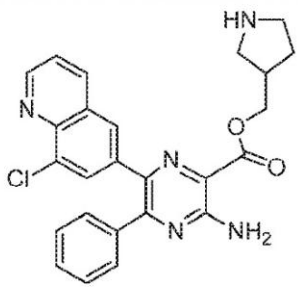
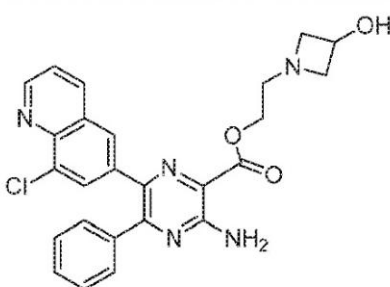
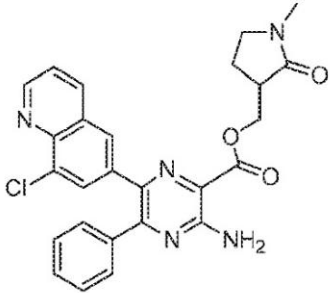
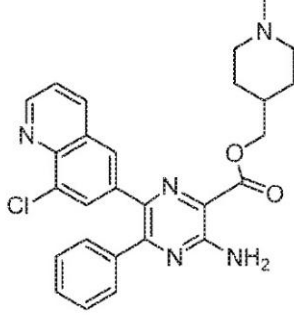
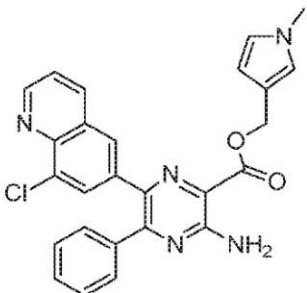
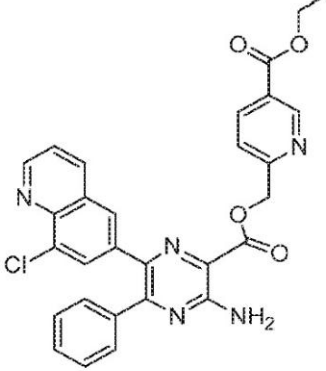
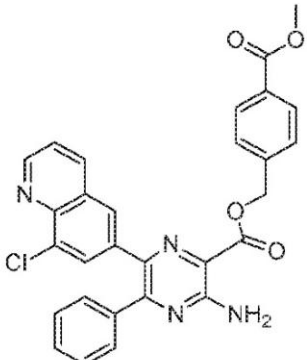
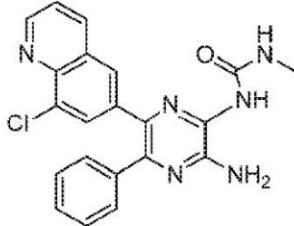
10

20

30

40

【表 2 - 1 4 6】

2.347		2.348	
2.349		2.350	
2.351		2.352	
2.353		2.354	

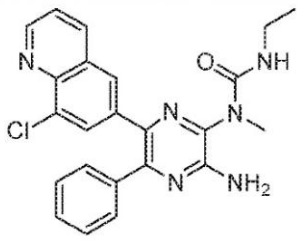
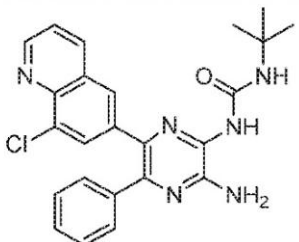
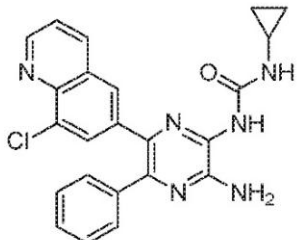
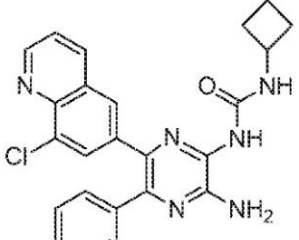
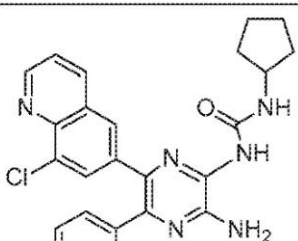
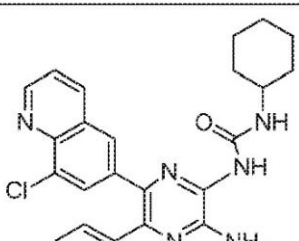
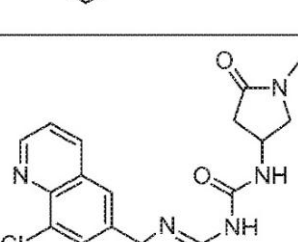
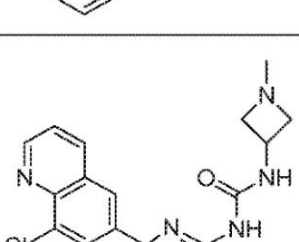
10

20

30

40

【表 2 - 1 4 7】

2.355		2.356	
2.357		2.358	
2.359		2.360	
2.361		2.362	

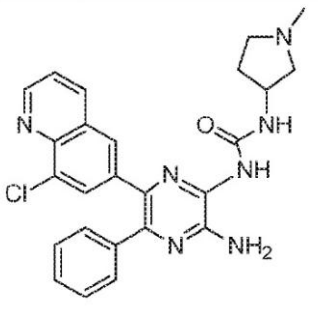
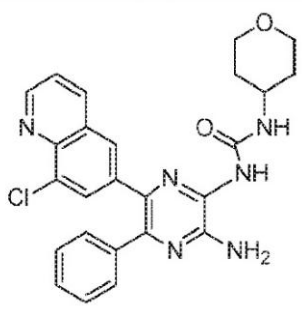
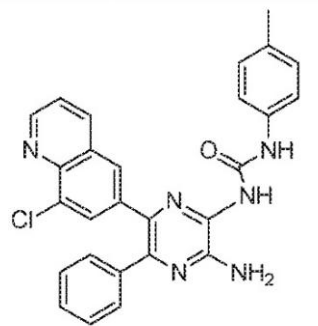
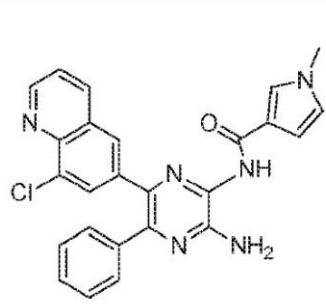
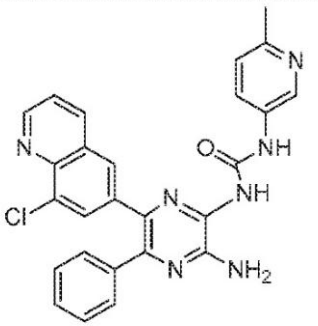
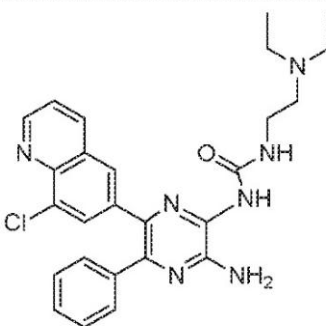
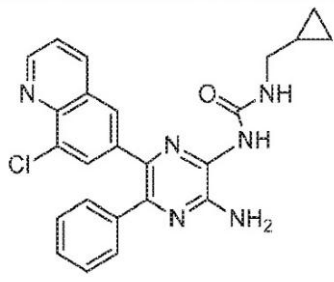
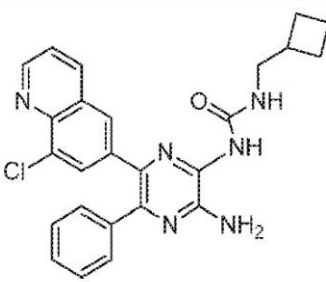
10

20

30

【 0 2 8 0 】

【表 2 - 1 4 8】

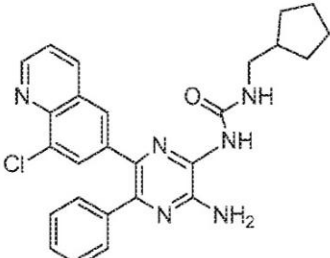
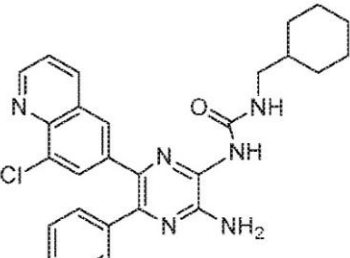
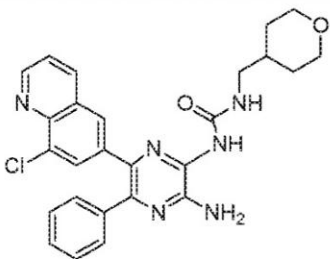
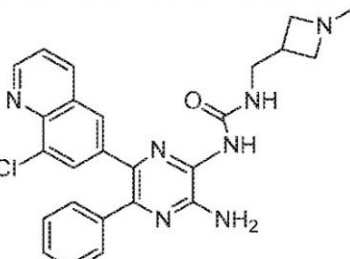
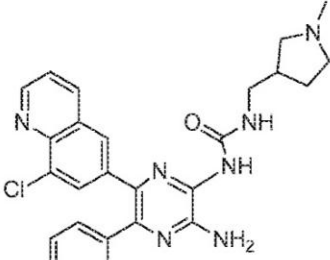
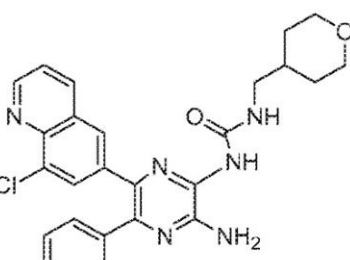
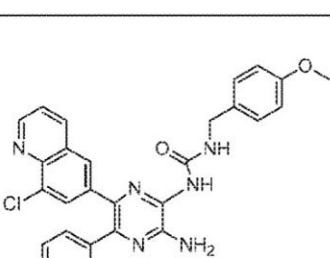
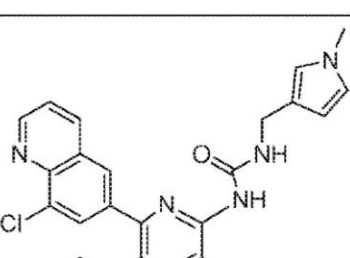
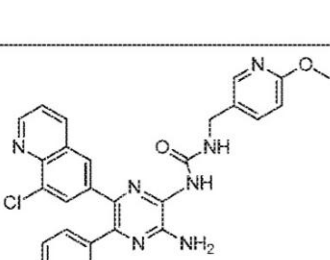
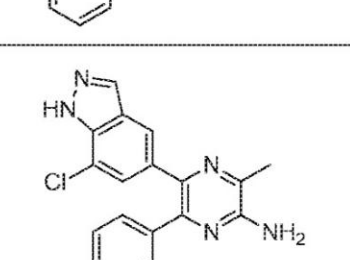
2.363		2.364	
2.365		2.366	
2.367		2.368	
2.369		2.370	

10

20

30

【表 2 - 1 4 9】

2.371		2.372	
2.373		2.374	
2.375		2.376	
2.377		2.378	
2.379		2.380	

10

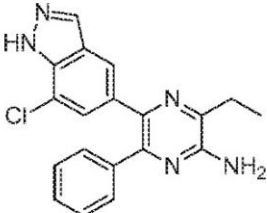
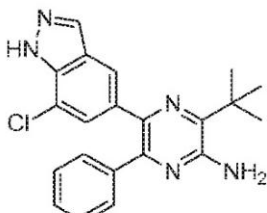
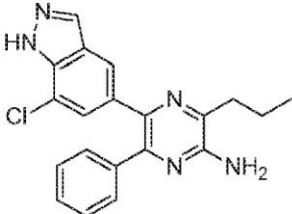
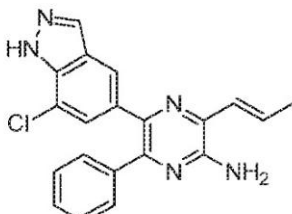
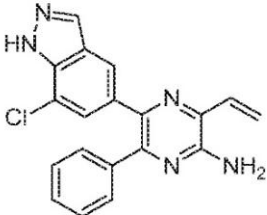
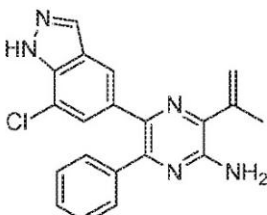
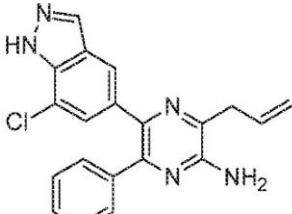
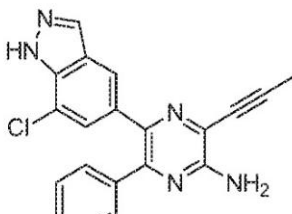
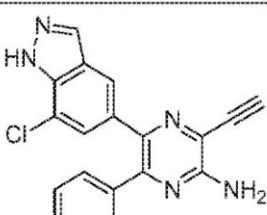
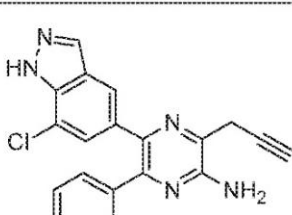
20

30

40

【 0 2 8 2 】

【表 2 - 1 5 0】

2.381		2.382	
2.383		2.384	
2.385		2.386	
2.387		2.388	
2.389		2.390	

10

20

30

【 0 2 8 3 】

【表 2 - 1 5 1】

2.391		2.392	
2.393		2.394	
2.395		2.396	
2.397		2.398	
2.399		2.400	
2.401		2.402	

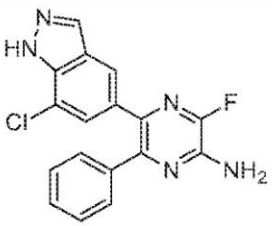
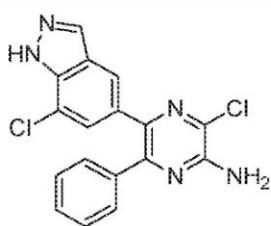
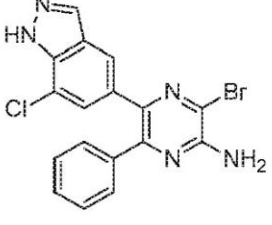
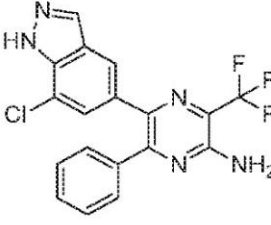
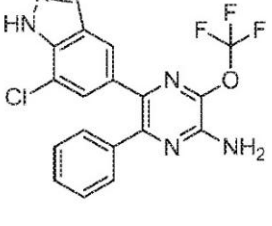
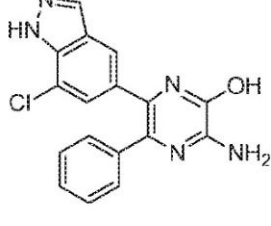
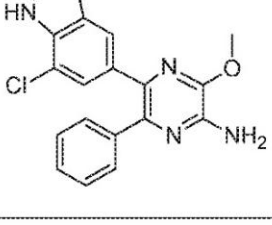
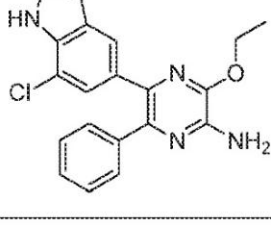
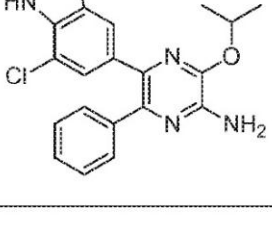
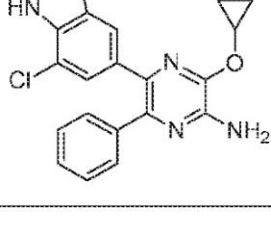
10

20

30

40

【表 2 - 1 5 2】

2.403		2.404	
2.405		2.406	
2.407		2.408	
2.409		2.410	
2.411		2.412	

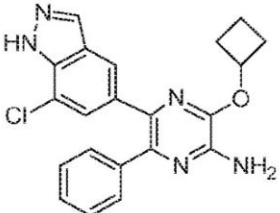
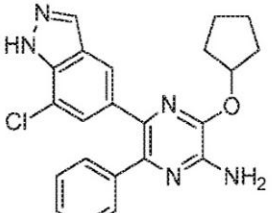
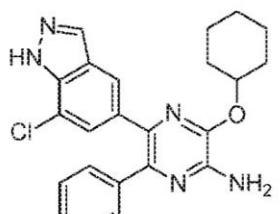
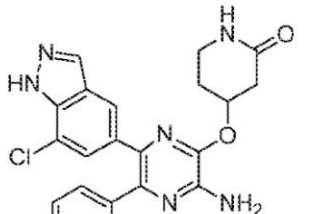
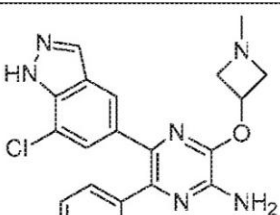
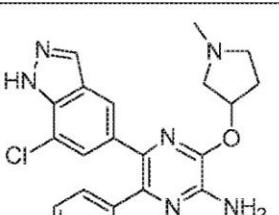
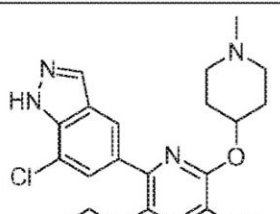
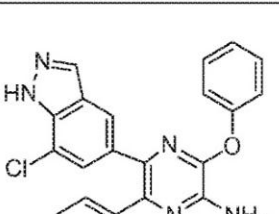
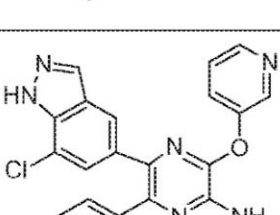
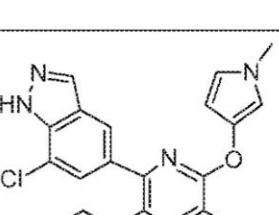
10

20

30

【 0 2 8 5 】

【表 2 - 1 5 3】

2.413		2.414	
2.415		2.416	
2.417		2.418	
2.419		2.420	
2.421		2.422	

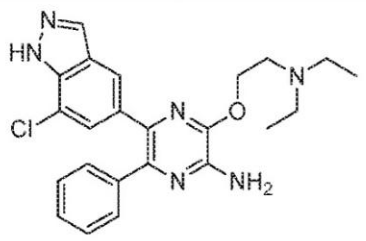
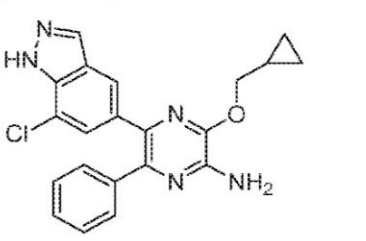
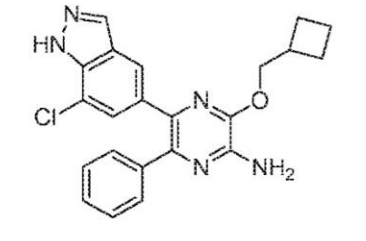
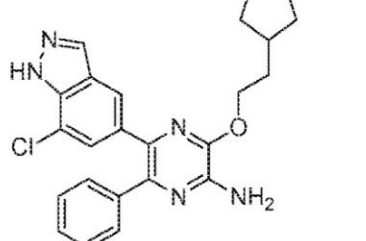
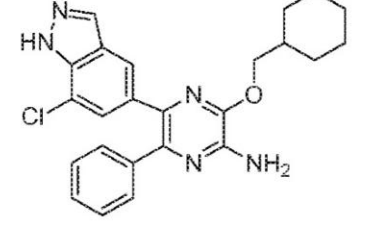
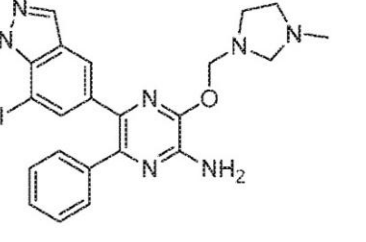
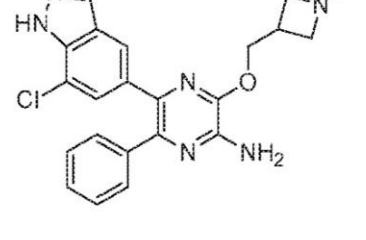
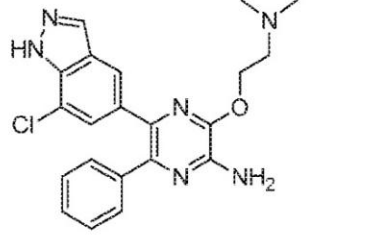
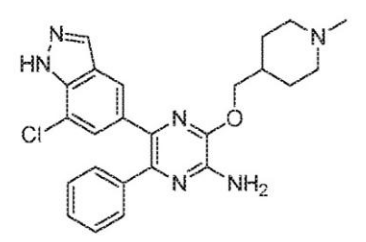
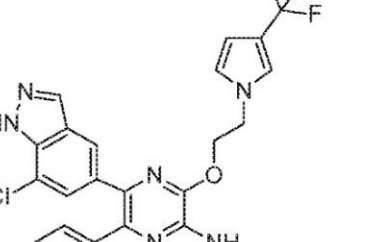
10

20

30

40

【表 2 - 1 5 4】

2.423		2.424	
2.425		2.426	
2.427		2.428	
2.429		2.430	
2.431		2.432	

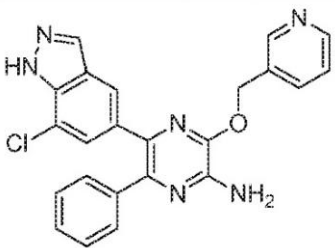
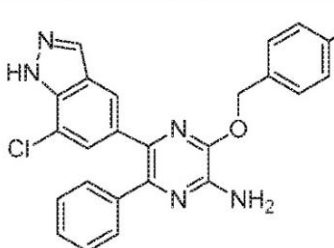
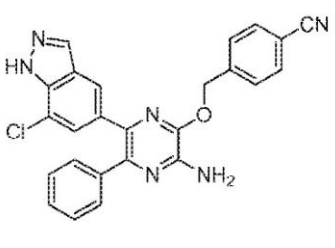
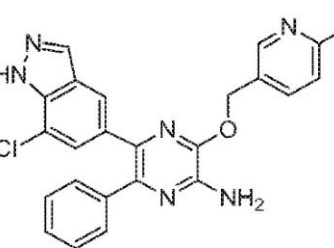
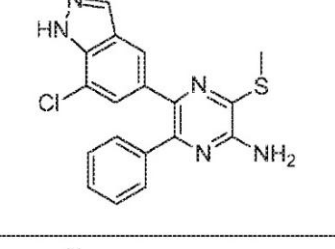
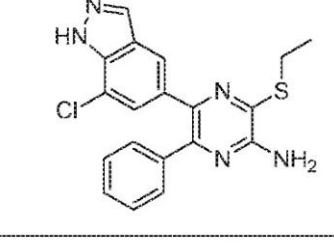
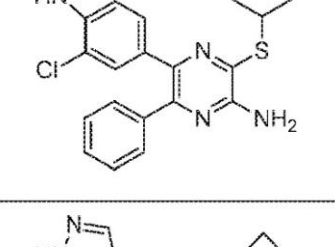
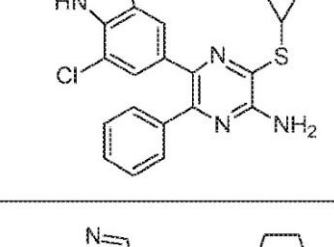
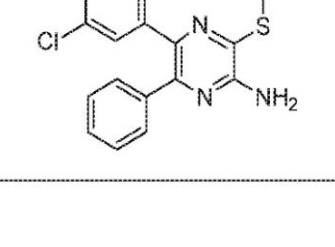
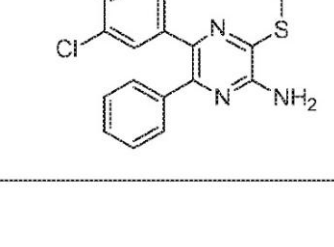
10

20

30

40

【表 2 - 1 5 5】

2.433		2.434	
2.435		2.436	
2.437		2.438	
2.439		2.440	
2.441		2.442	

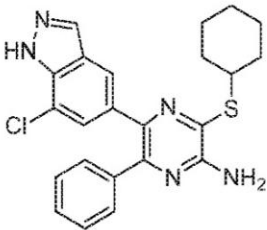
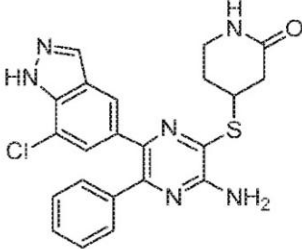
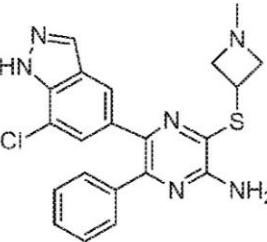
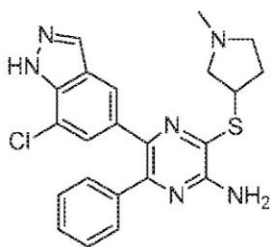
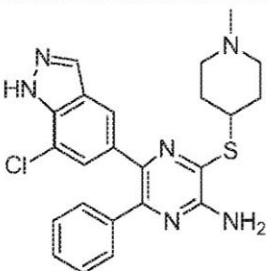
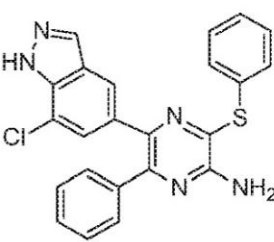
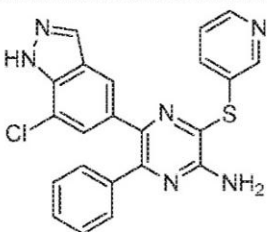
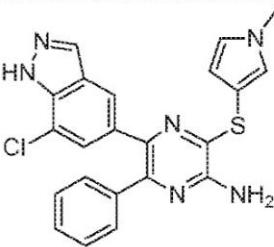
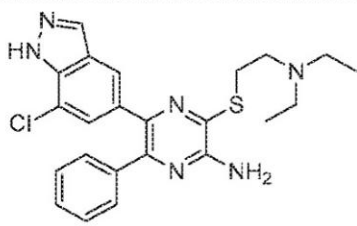
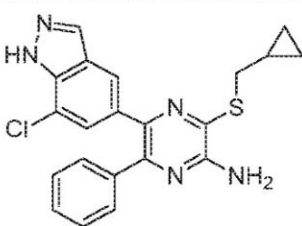
10

20

30

【 0 2 8 8 】

【表 2 - 1 5 6】

2.443		2.444	
2.445		2.446	
2.447		2.448	
2.449		2.450	
2.451		2.452	

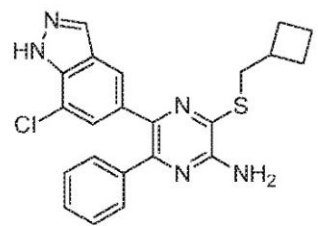
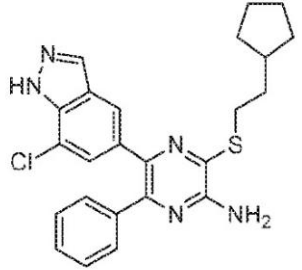
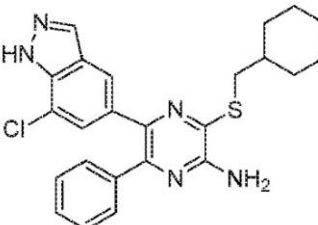
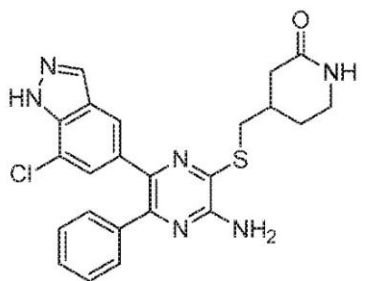
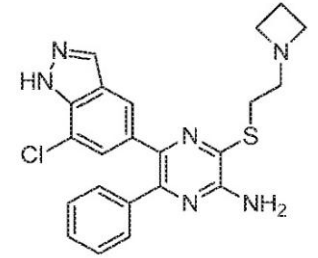
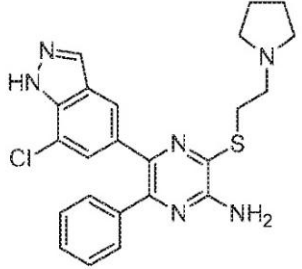
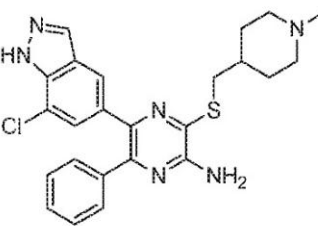
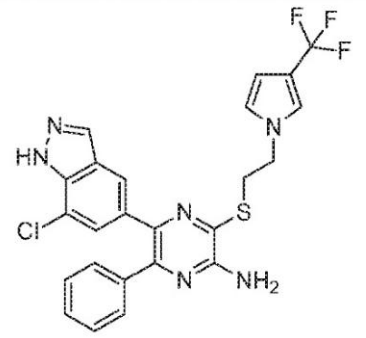
10

20

30

40

【表 2 - 1 5 7】

2.453		2.454	
2.455		2.456	
2.457		2.458	
2.459		2.460	
2.461		2.462	

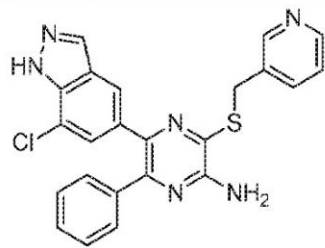
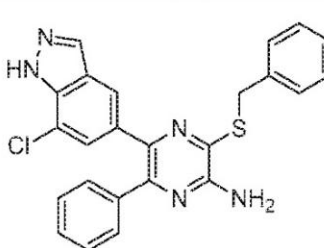
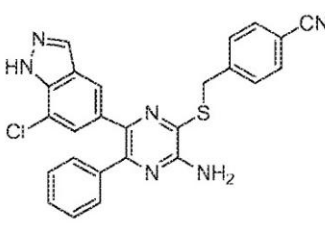
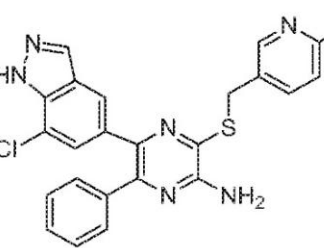
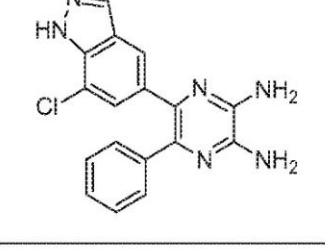
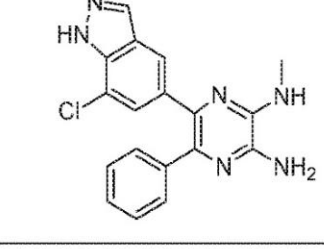
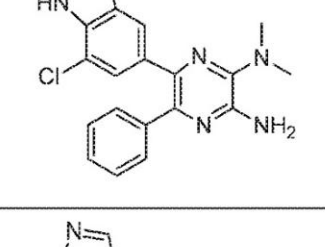
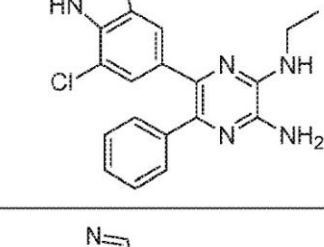
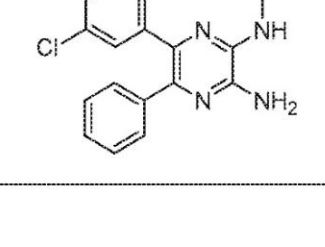
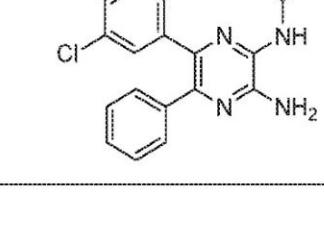
10

20

30

【 0 2 9 0 】

【表 2 - 1 5 8】

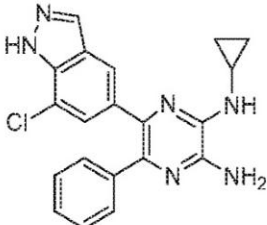
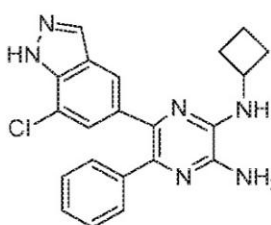
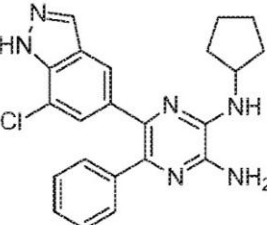
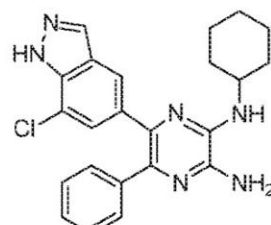
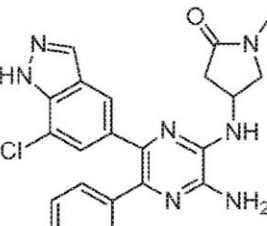
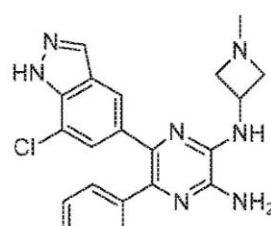
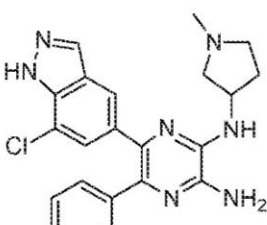
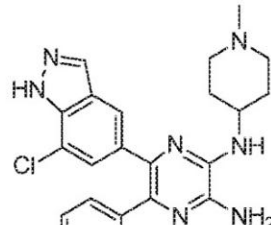
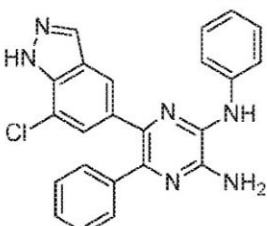
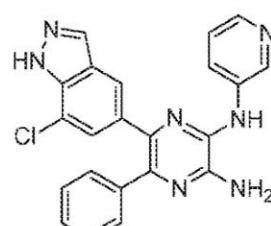
2.463		2.464	
2.465		2.466	
2.467		2.468	
2.469		2.470	
2.471		2.472	

10

20

30

【表 2 - 1 5 9】

2.473		2.474	
2.475		2.476	
2.477		2.478	
2.479		2.480	
2.481		2.482	

10

20

30

40

【表 2 - 1 6 0】

2.483		2.484	
2.485		2.486	
2.487		2.488	
2.489		2.490	
2.491		2.492	

10

20

30

40

【表 2 - 1 6 1】

2.493		2.494	
2.495		2.496	
2.497		2.498	
2.499		2.500	
2.501		2.502	

10

20

30

40

【表 2 - 1 6 2】

2.503		2.504	
2.505		2.506	
2.507		2.508	
2.509		2.510	
2.511		2.512	

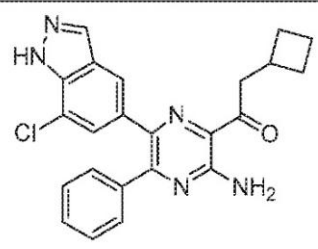
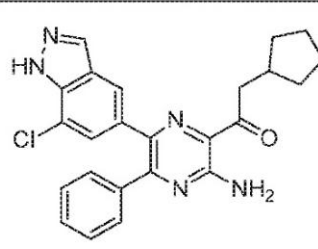
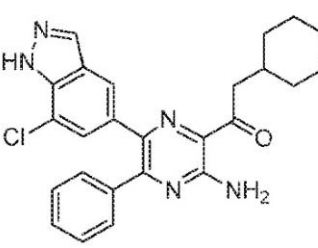
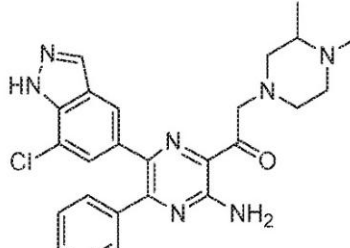
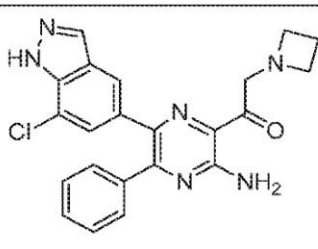
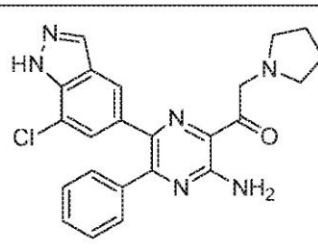
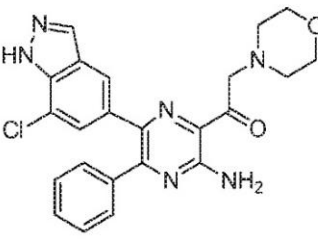
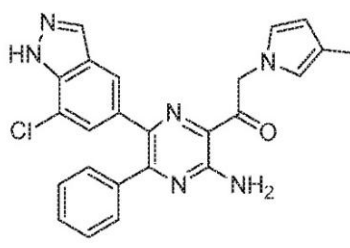
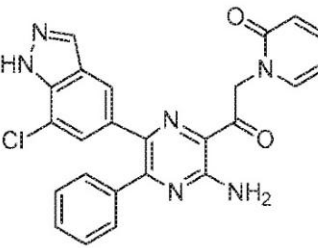
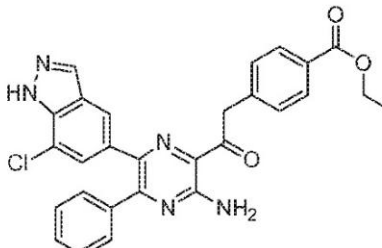
10

20

30

40

【表 2 - 1 6 3】


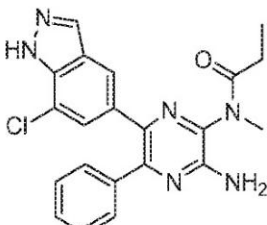
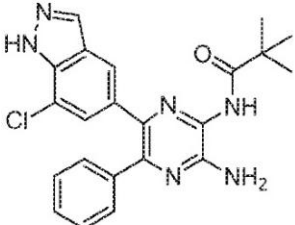
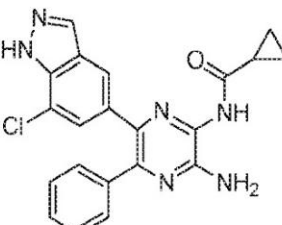
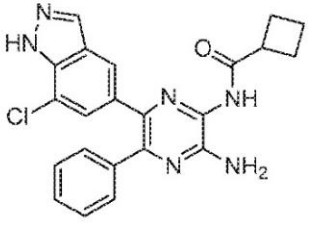
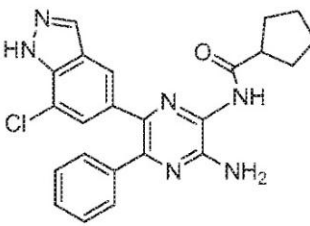
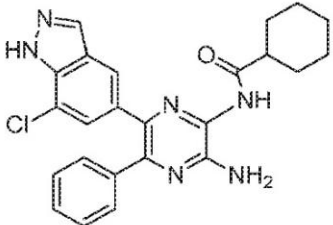
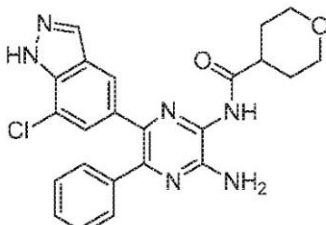

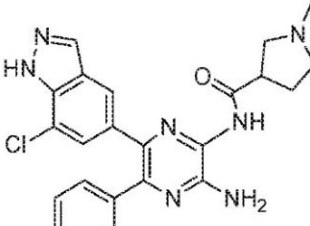
2.513		2.514	
2.515		2.516	
2.517		2.518	
2.519		2.520	
2.521		2.522	

10

20

30

【表 2 - 1 6 4】

2.523		2.524	
2.525		2.526	
2.527		2.528	
2.529		2.530	
2.531		2.532	

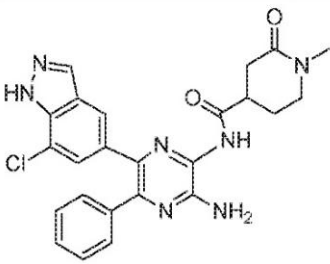
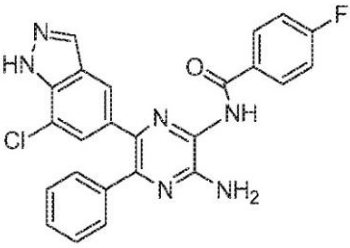
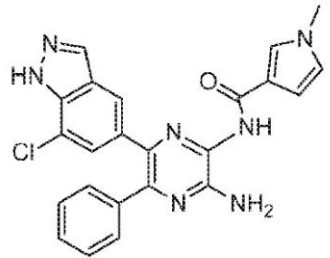
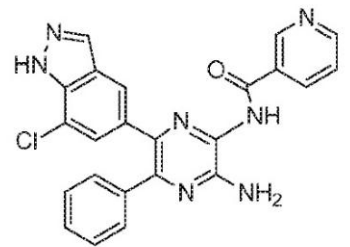
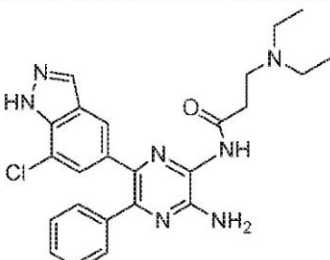
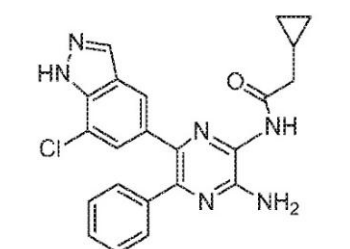
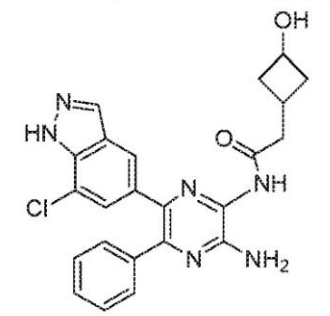
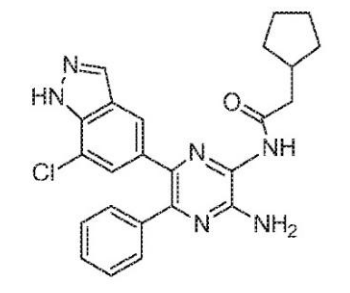
10

20

30

【 0 2 9 7 】

【表 2 - 1 6 5】

2.533		2.534	
2.535		2.536	
2.537		2.538	
2.539		2.540	

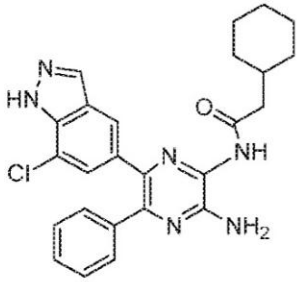
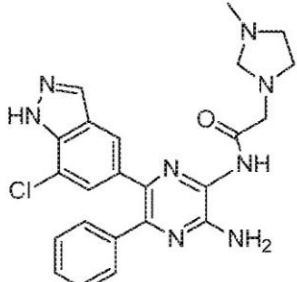
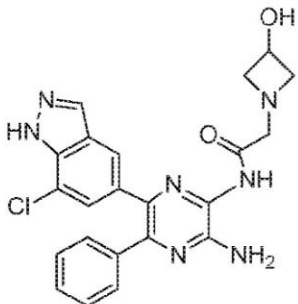
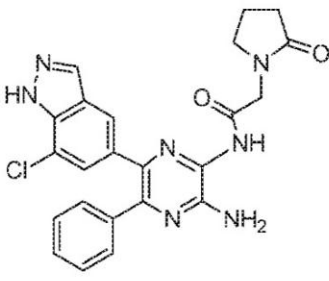
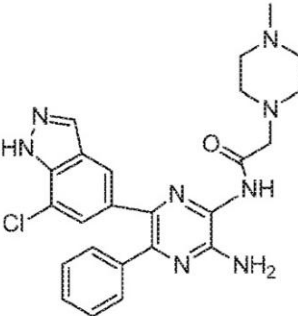
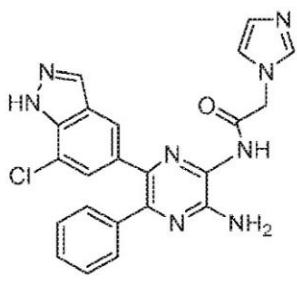
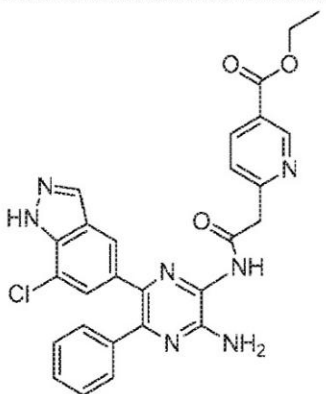
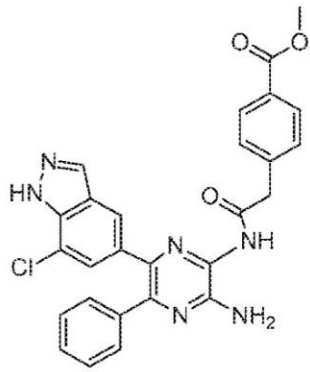
10

20

30

【 0 2 9 8 】

【表 2 - 1 6 6】

2.541		2.542	
2.543		2.544	
2.545		2.546	
2.547		2.548	

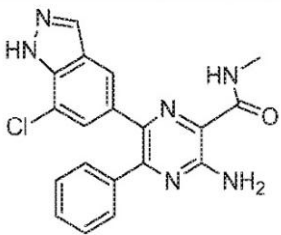
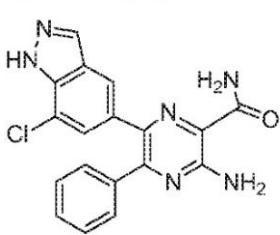
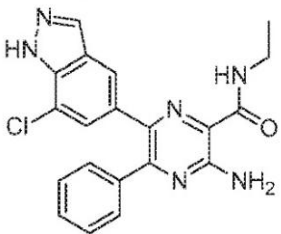
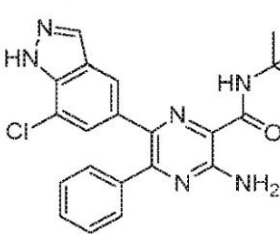
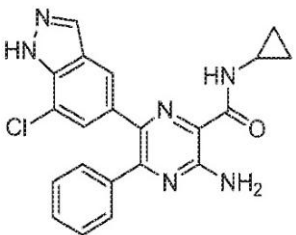
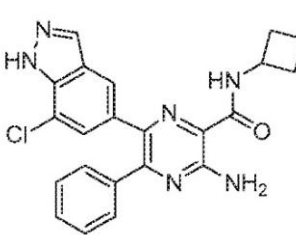
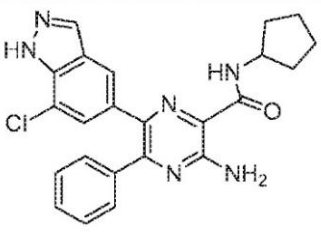
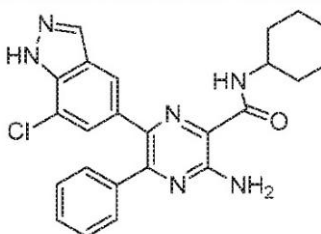
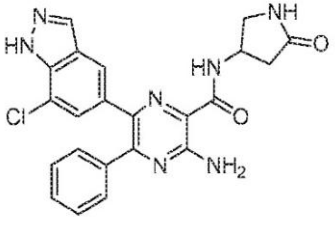
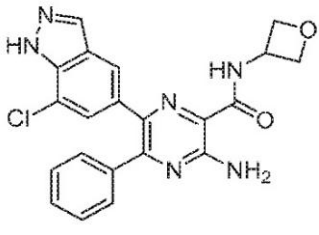
10

20

30

40

【表 2 - 1 6 7】

2.549		2.550	
2.551		2.552	
2.553		2.554	
2.555		2.556	
2.557		2.558	

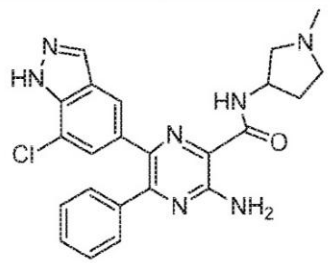
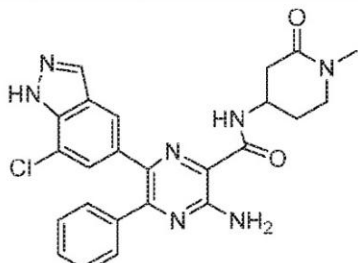
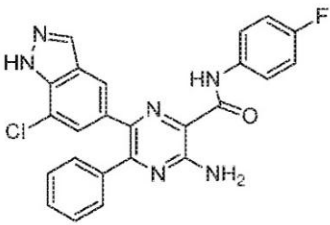
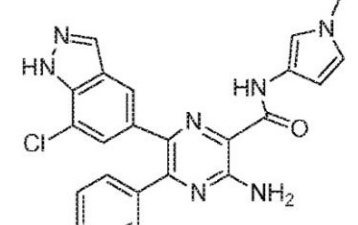
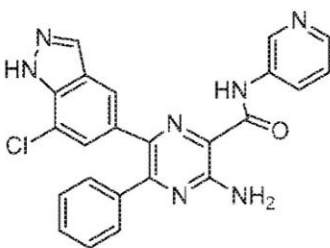
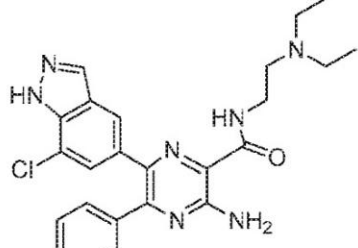
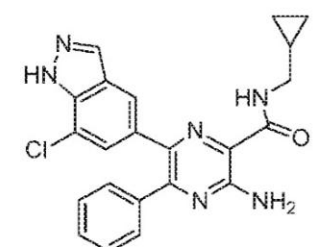
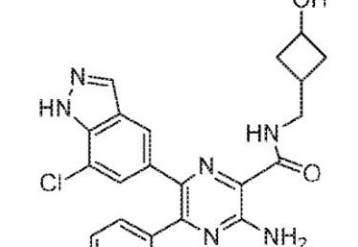
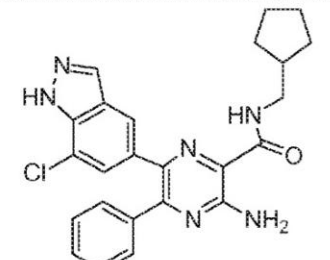
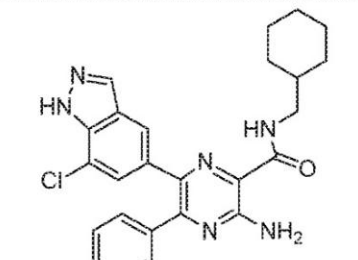
10

20

30

【 0 3 0 0 】

【表 2 - 1 6 8】

2.559		2.560	
2.561		2.562	
2.563		2.564	
2.565		2.566	
2.567		2.568	

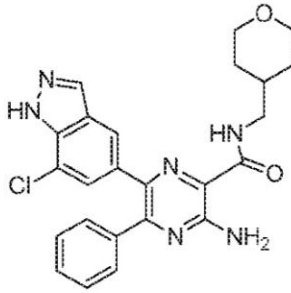
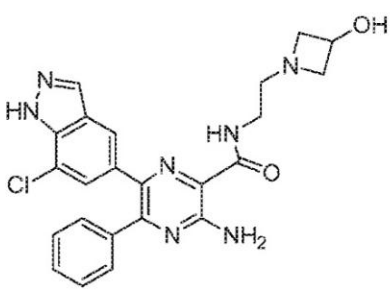
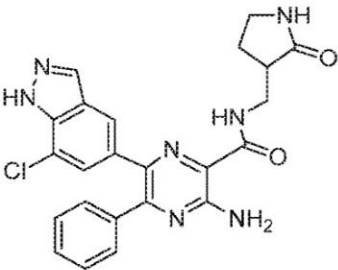
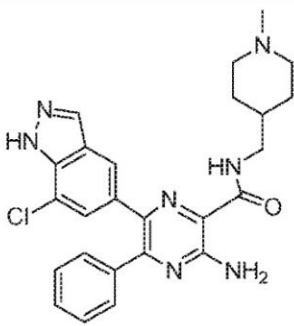
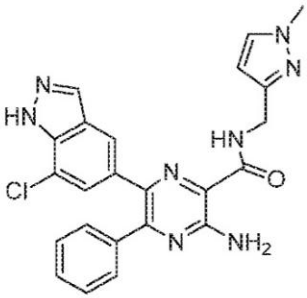
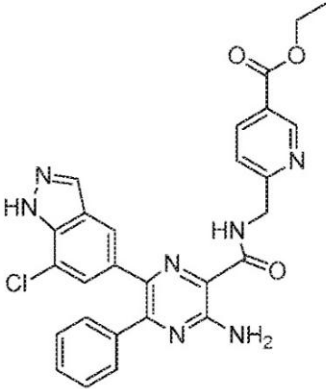
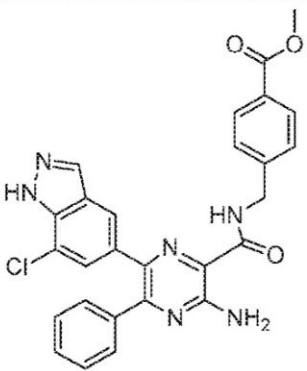
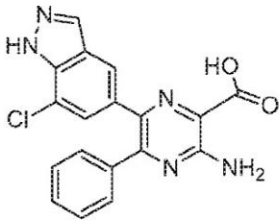
10

20

30

40

【表 2 - 1 6 9】

2.569		2.570	
2.571		2.572	
2.573		2.574	
2.575		2.576	

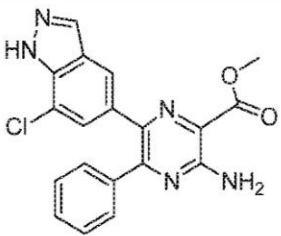
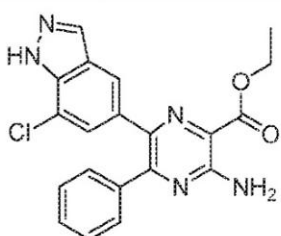
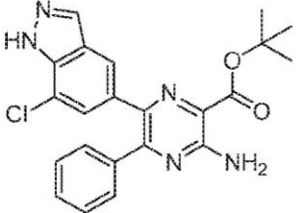
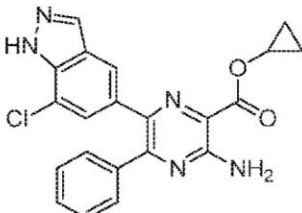
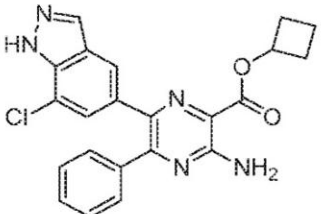
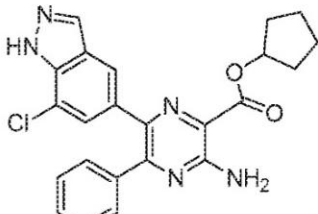
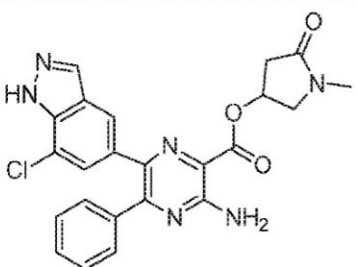

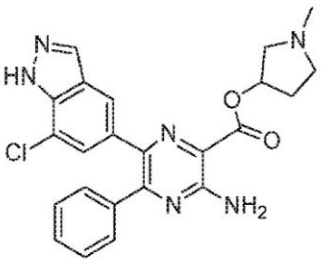
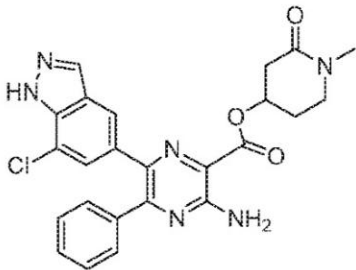
10

20

30

40

【表 2 - 1 7 0】

2.577		2.578	
2.579		2.580	
2.581		2.582	
2.583		2.584	
2.585		2.586	

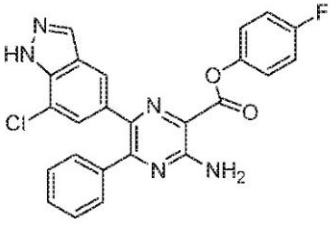
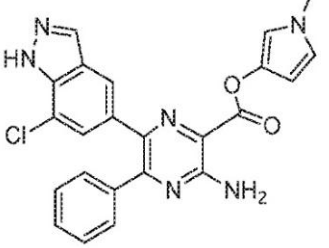
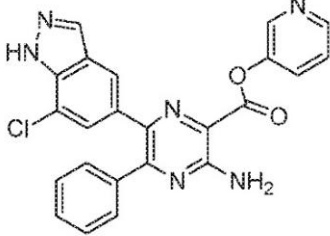
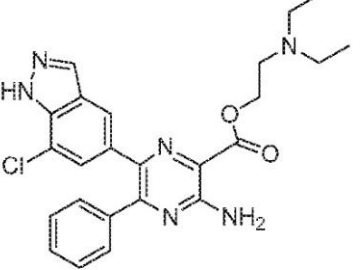
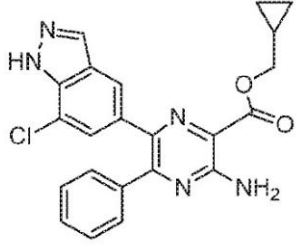
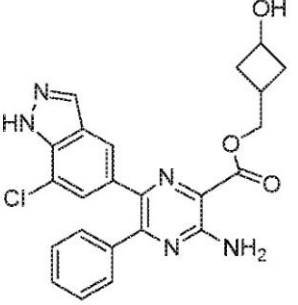
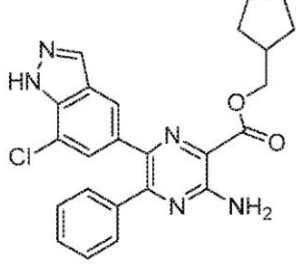
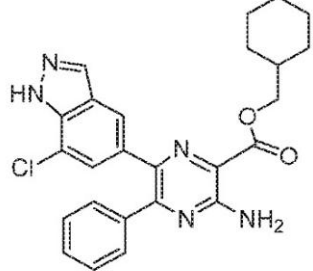
10

20

30

40

【表 2 - 1 7 1】

2.587		2.588	
2.589		2.590	
2.591		2.592	
2.593		2.594	

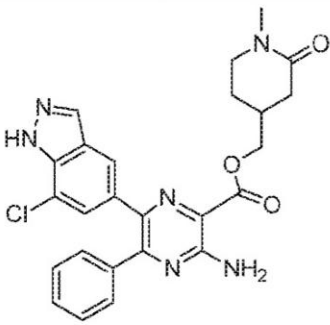
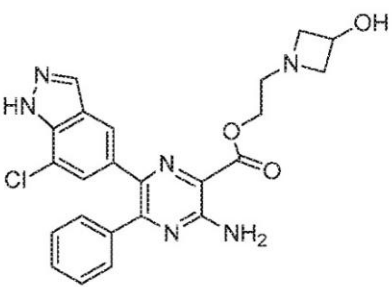
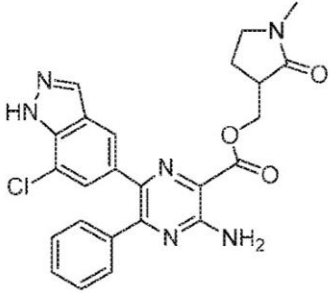
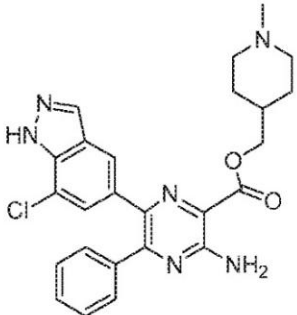
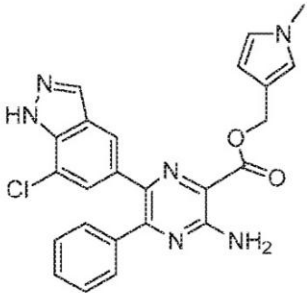
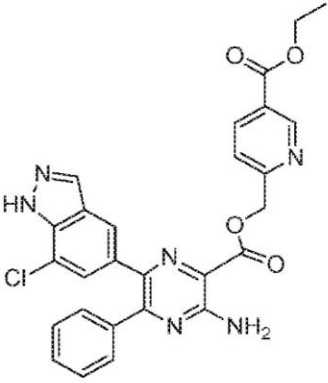
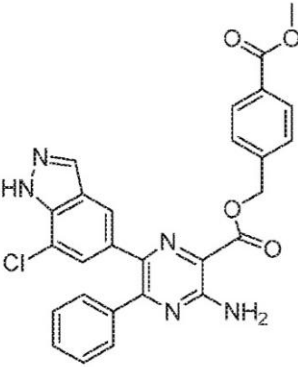
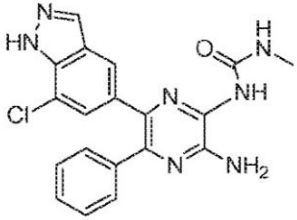
10

20

30

【 0 3 0 4 】

【表 2 - 1 7 2】

2.595		2.596	
2.597		2.598	
2.599		2.600	
2.601		2.602	

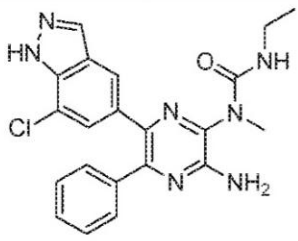
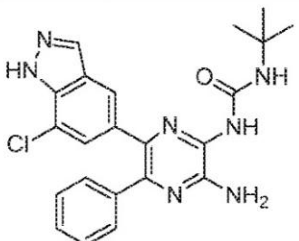
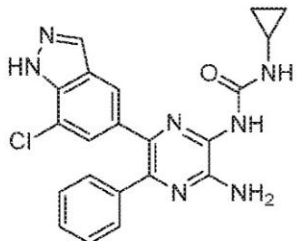
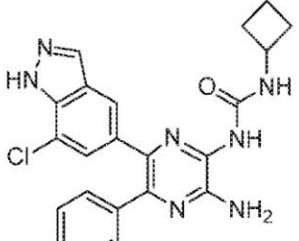
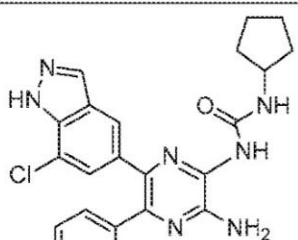
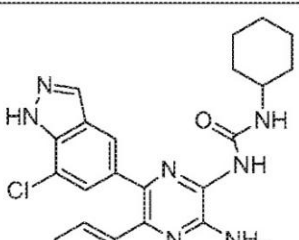
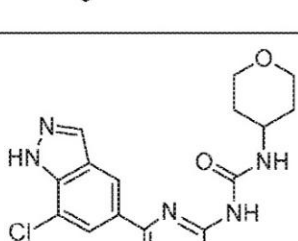
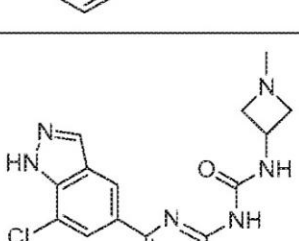
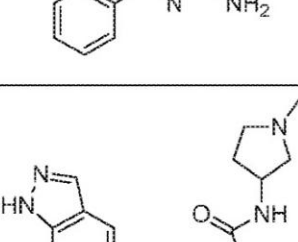
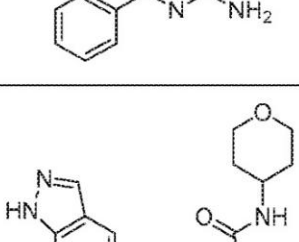
10

20

30

40

【表 2 - 1 7 3】

2.603		2.604	
2.605		2.606	
2.607		2.608	
2.609		2.610	
2.611		2.612	

10

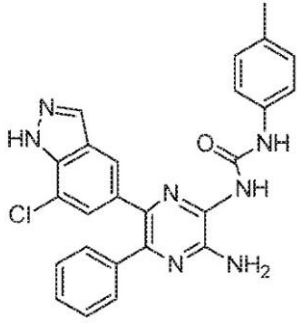
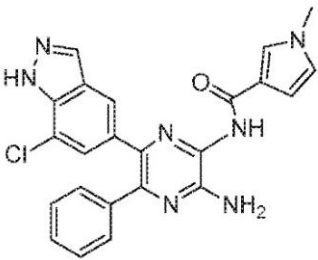
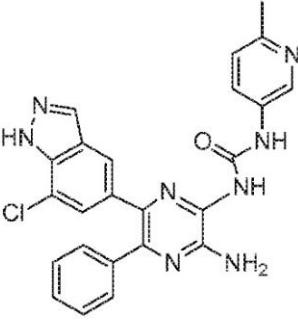
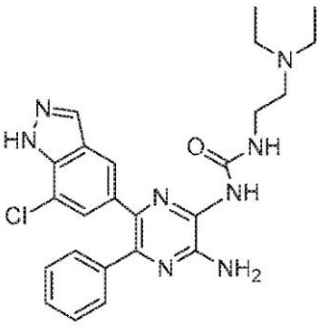
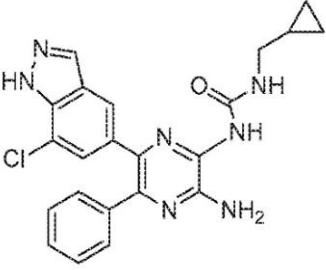
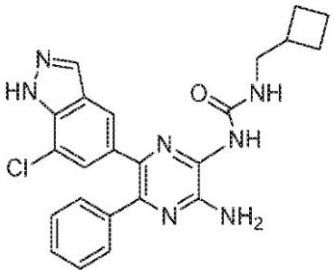
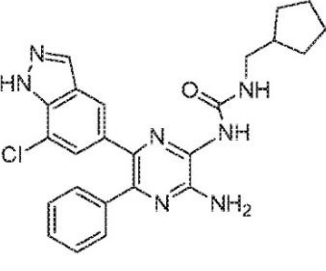
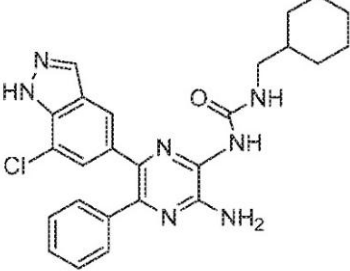
20

30

40

【 0 3 0 6 】

【表 2 - 1 7 4】

2.613		2.614	
2.615		2.616	
2.617		2.618	
2.619		2.620	

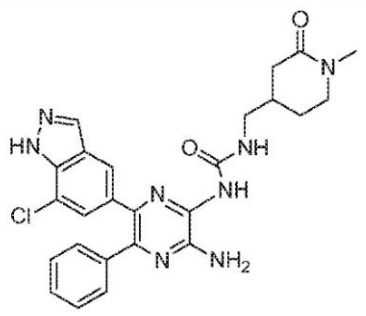
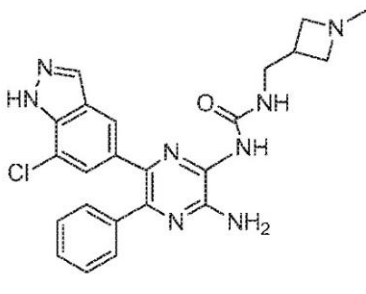
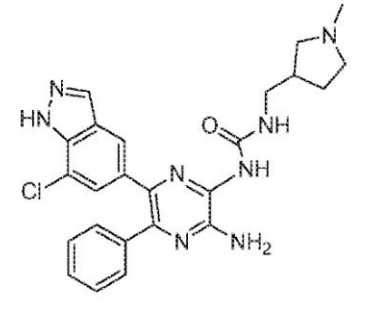
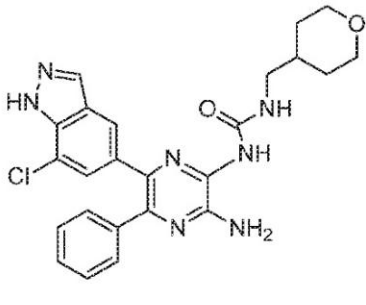
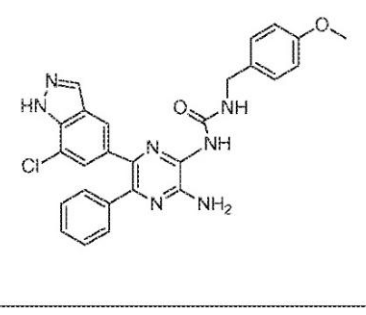
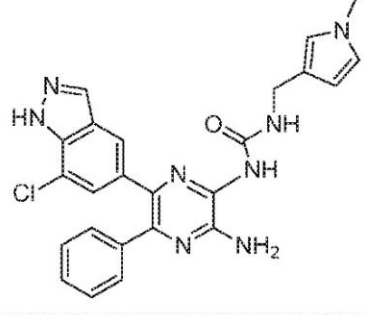
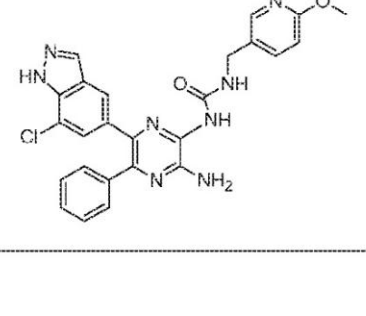
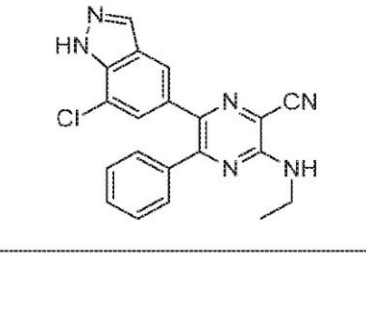
10

20

30

【 0 3 0 7 】

【表 2 - 1 7 5】

2.621		2.622	
2.623		2.624	
2.625		2.626	
2.627		2.628	

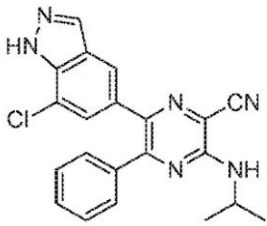
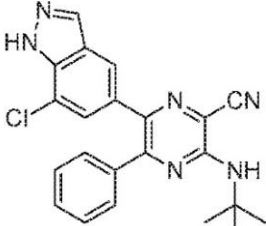
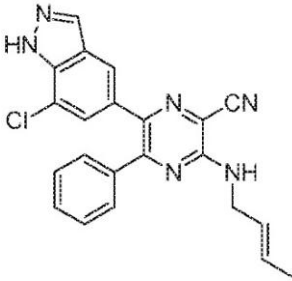
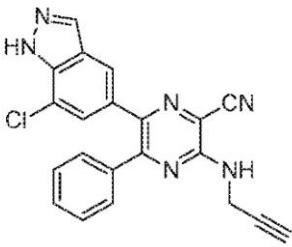
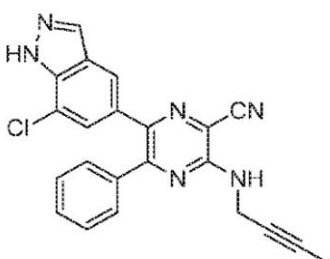
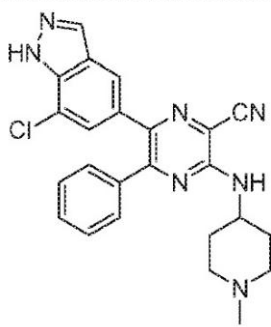
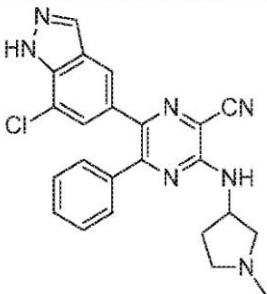
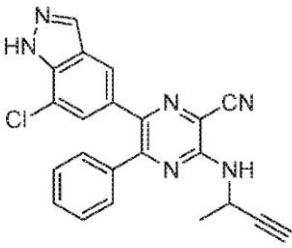
10

20

30

【 0 3 0 8 】

【表 2 - 1 7 6】

2.629		2.630	
2.631		2.632	
2.633		2.634	
2.635		2.636	

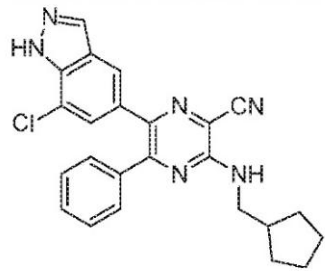
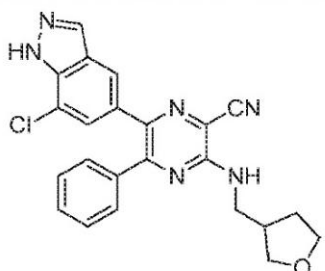
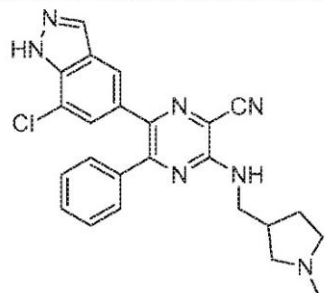
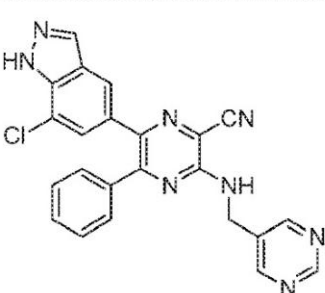
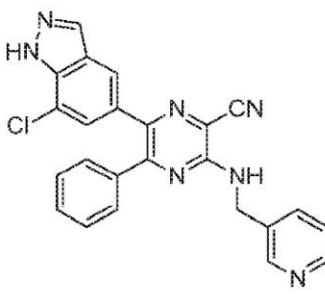
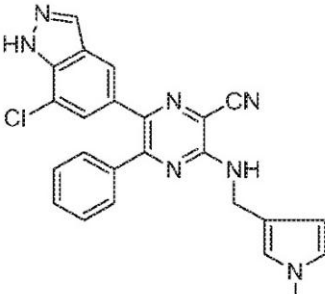
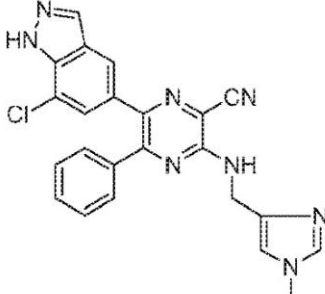
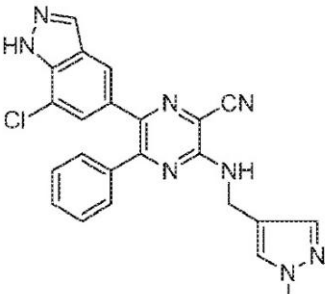
10

20

30

【 0 3 0 9 】

【表 2 - 1 7 7】

2.637		2.638	
2.639		2.640	
2.641		2.642	
2.643		2.644	

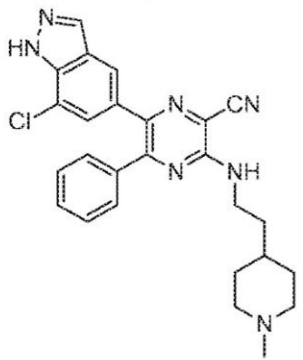
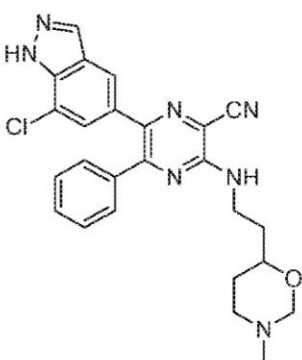
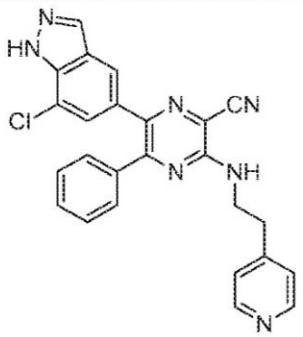
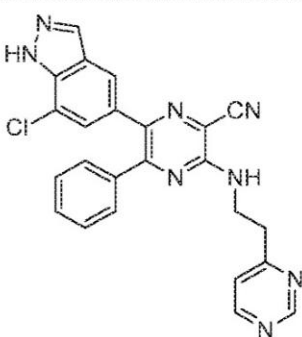
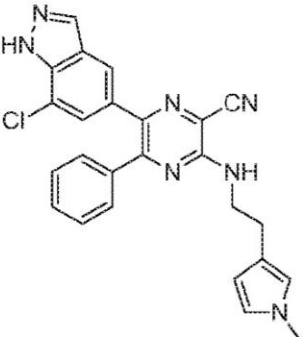
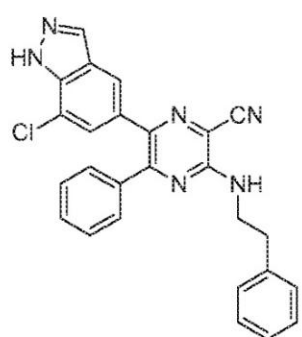
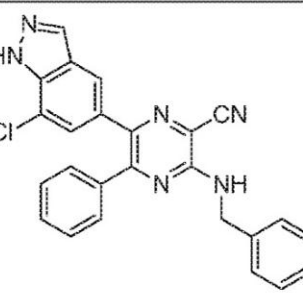
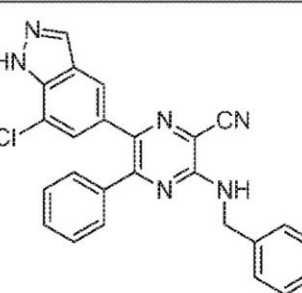
10

20

30

【 0 3 1 0 】

【表 2 - 1 7 8】

2.645		2.646	
2.647		2.648	
2.649		2.650	
2.651		2.652	

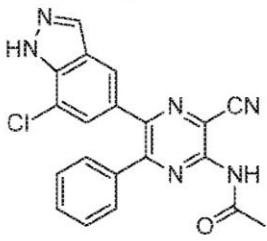
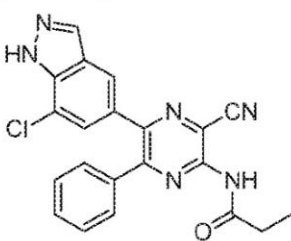
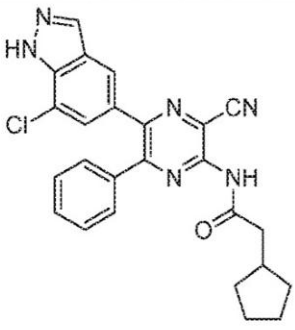
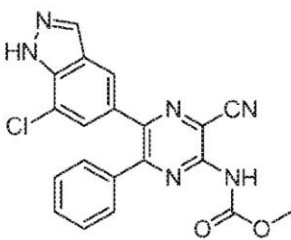
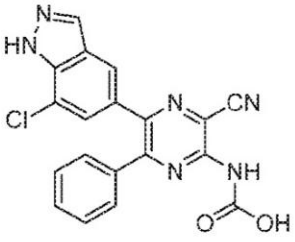
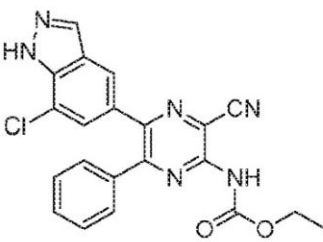
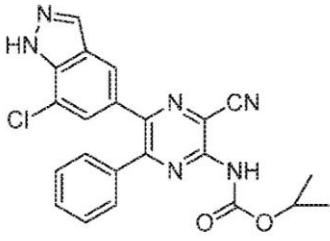
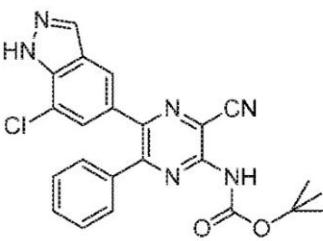
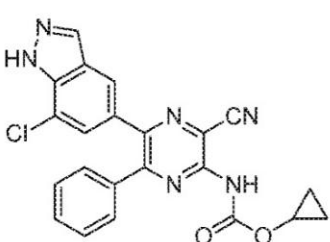
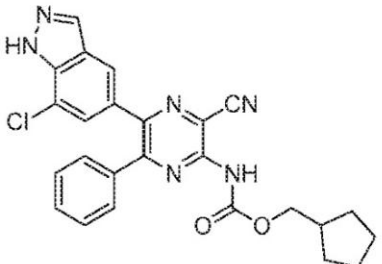
10

20

30

40

【表 2 - 1 7 9】

2.653		2.654	
2.655		2.656	
2.657		2.658	
2.659		2.660	
2.661		2.662	

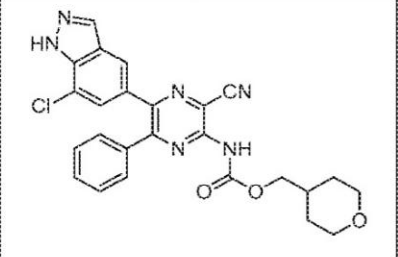
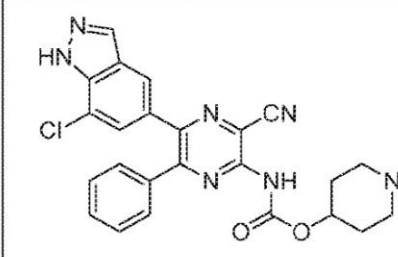
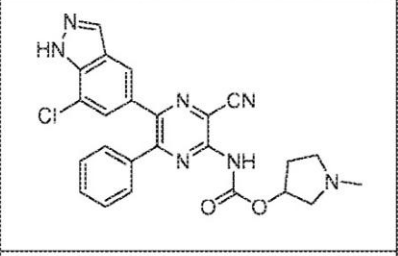
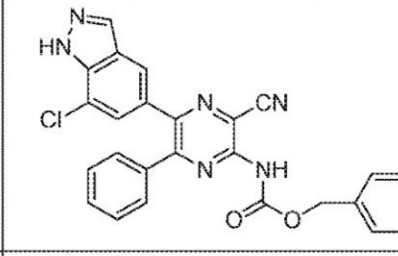
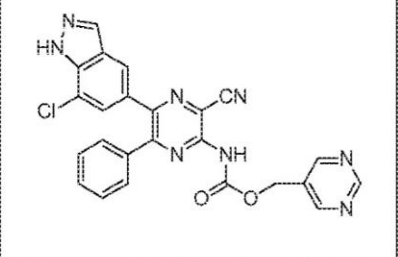
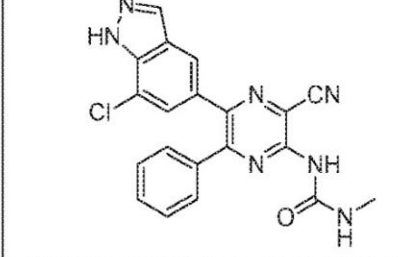
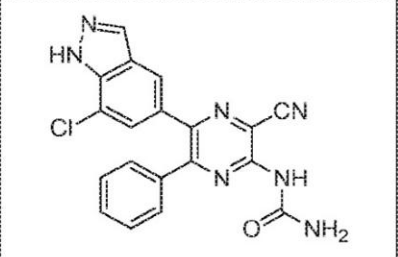
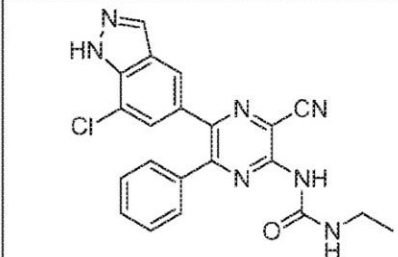
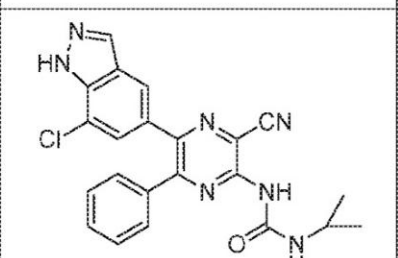
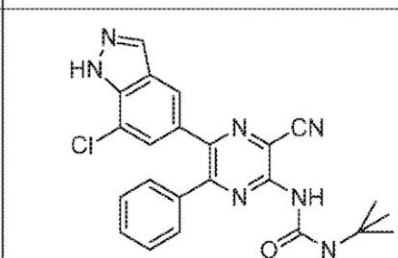
10

20

30

40

【表 2 - 1 8 0】

2.663		2.664	
2.665		2.666	
2.667		2.668	
2.669		2.670	
2.671		2.672	

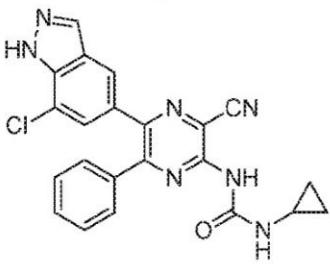
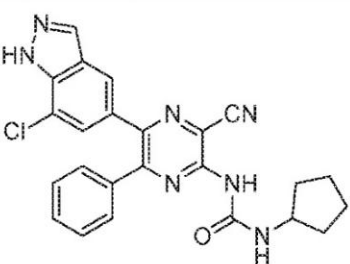
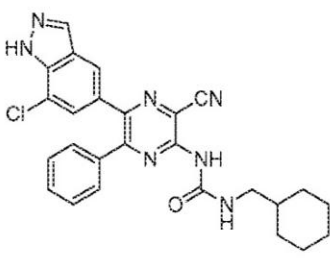
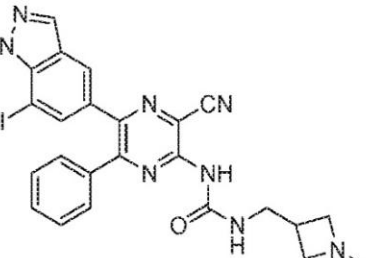
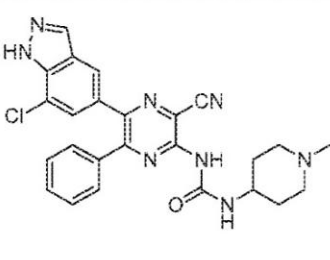
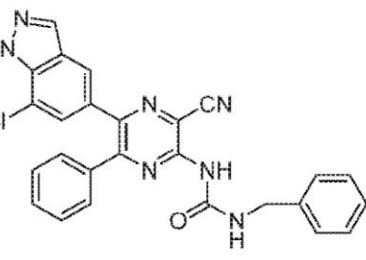
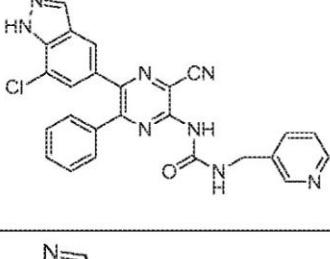
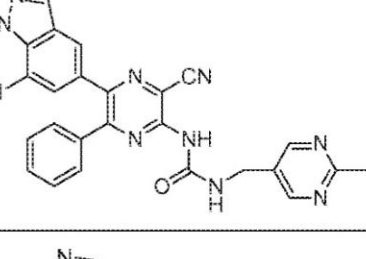
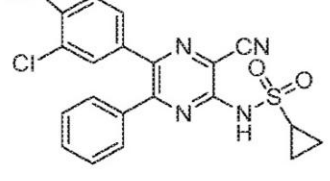
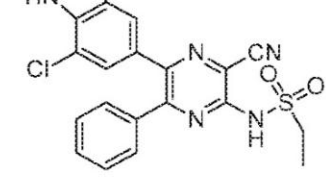
10

20

30

40

【表 2 - 1 8 1】

2.673		2.674	
2.675		2.676	
2.677		2.678	
2.679		2.680	
2.681		2.682	

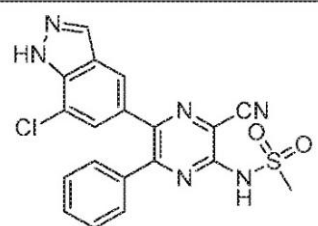
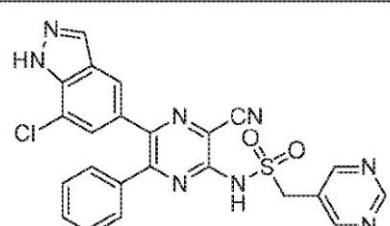
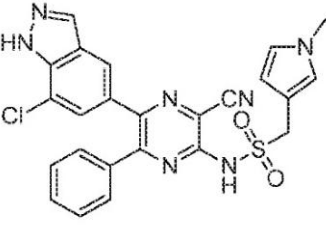
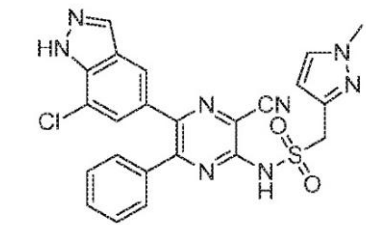
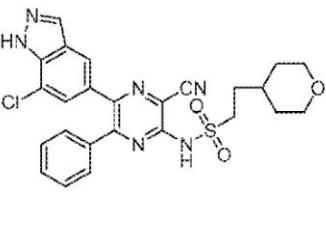
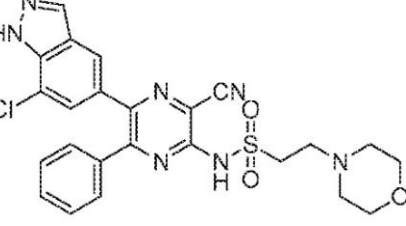
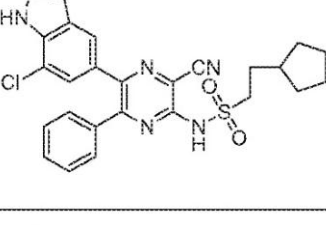
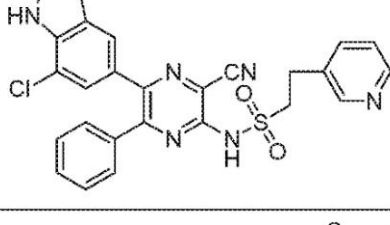
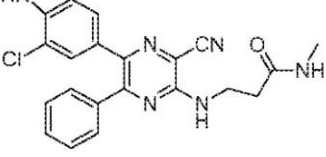
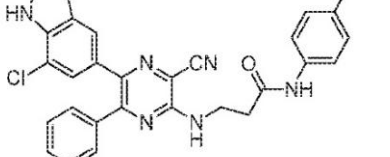
10

20

30

40

【表 2 - 1 8 2】

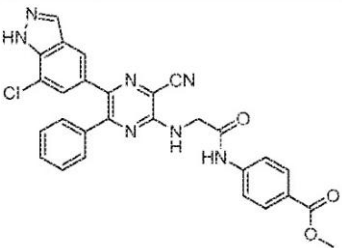
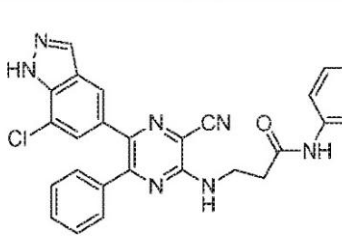
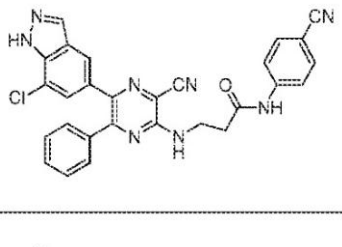
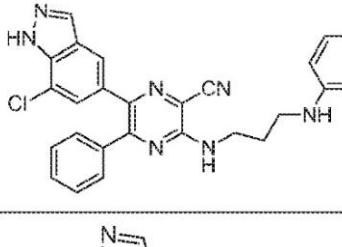
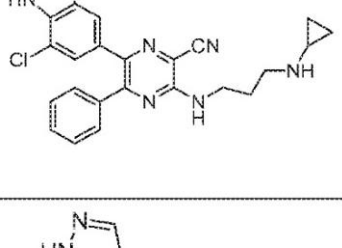
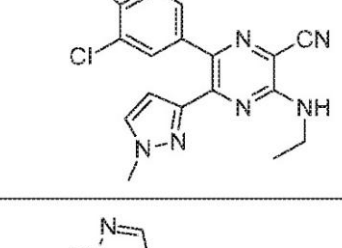
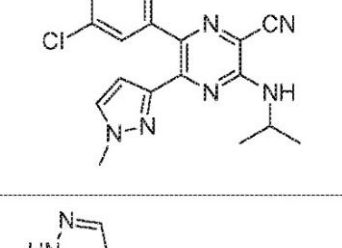
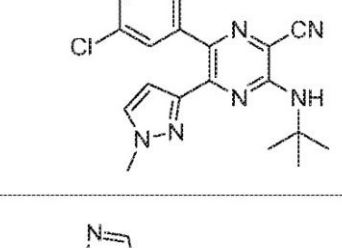
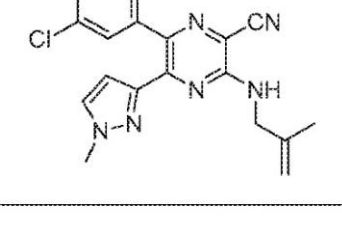
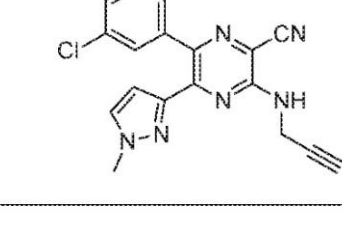
2.683		2.684	
2.685		2.686	
2.687		2.688	
2.689		2.690	
2.691		2.692	

10

20

30

【表 2 - 1 8 3】

2.693		2.694	
2.695		2.696	
2.697		2.698	
2.699		2.700	
2.701		2.702	

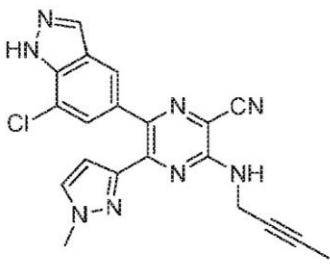
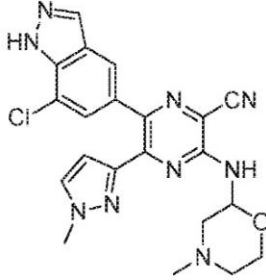
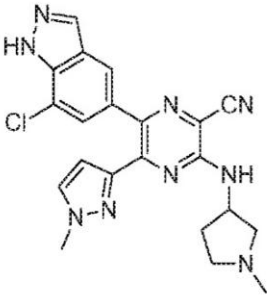
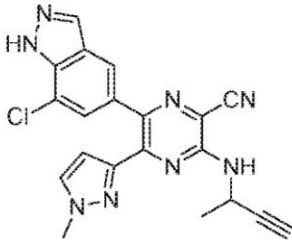
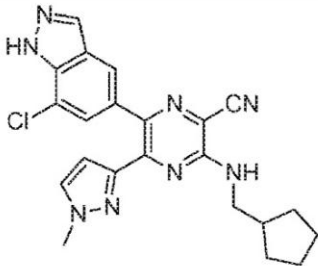
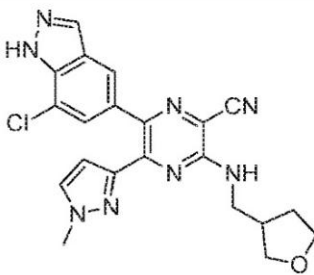
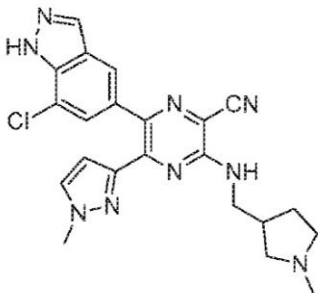
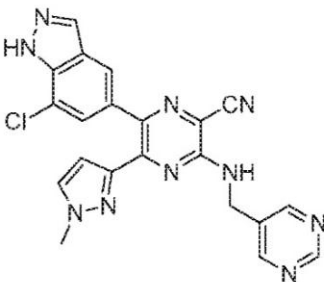
10

20

30

【 0 3 1 6 】

【表 2 - 1 8 4】

2.703		2.704	
2.705		2.706	
2.707		2.708	
2.709		2.710	

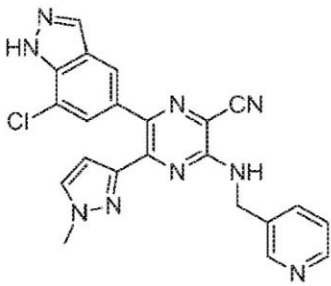
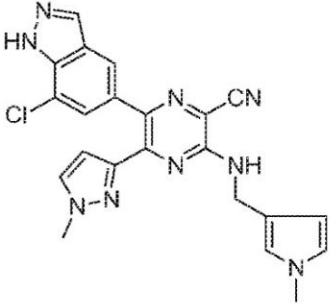
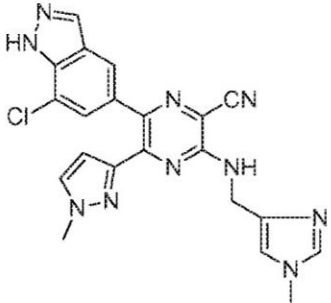
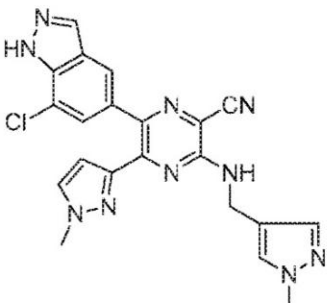
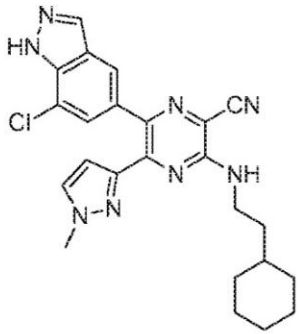
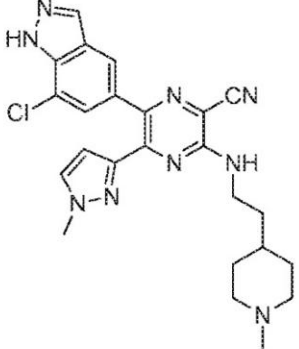
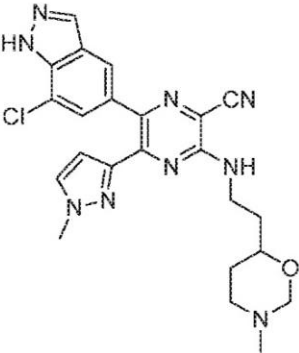
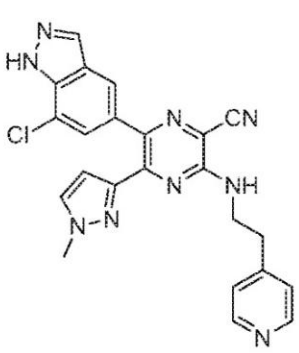
10

20

30

【 0 3 1 7 】

【表 2 - 1 8 5】

2.711		2.712	
2.713		2.714	
2.715		2.716	
2.717		2.718	

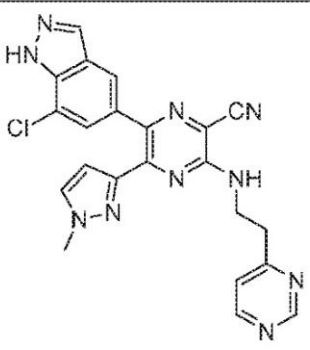
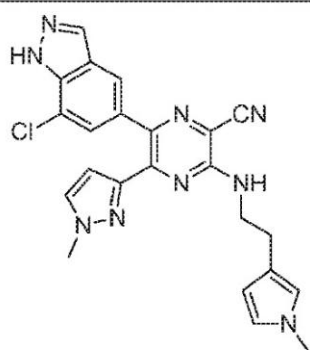
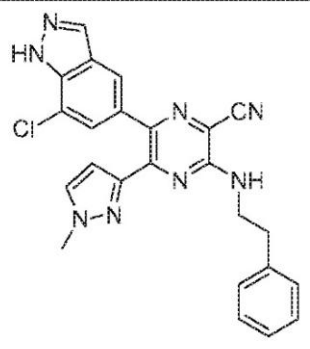
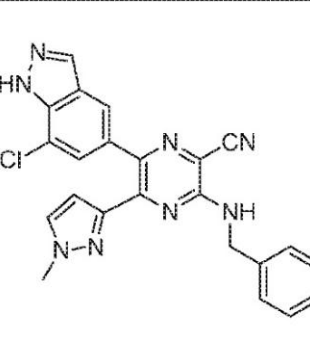
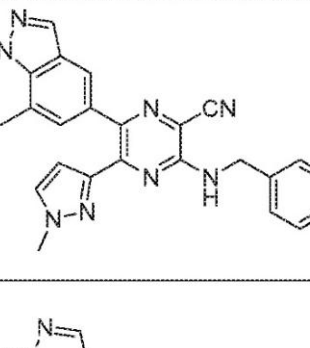
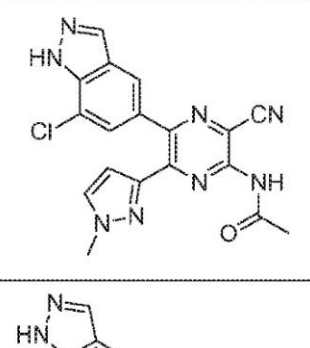
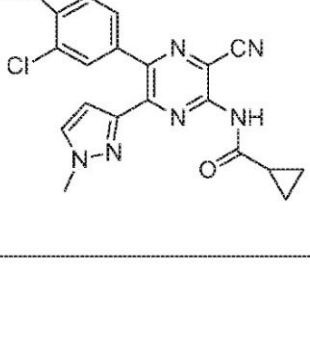
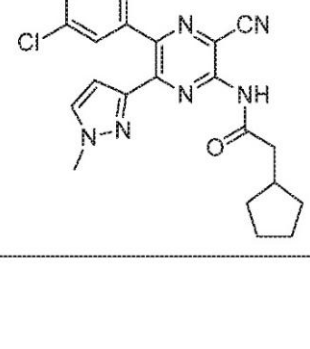
10

20

30

40

【表 2 - 1 8 6】

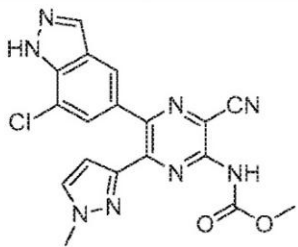
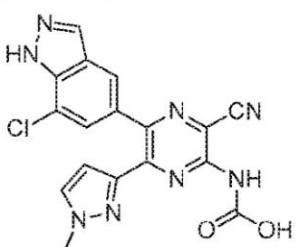
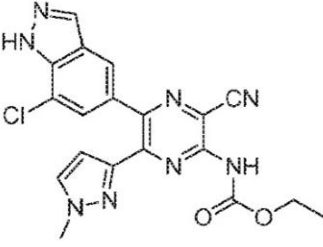
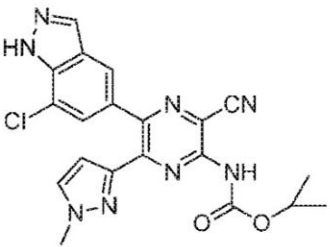
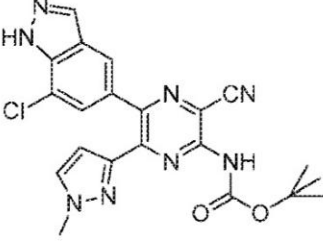
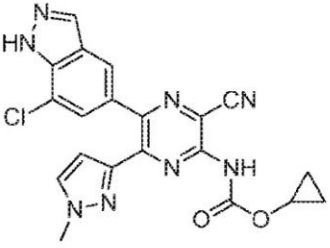
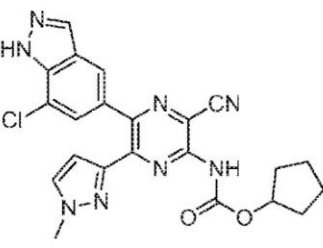
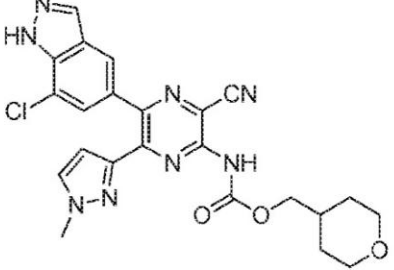
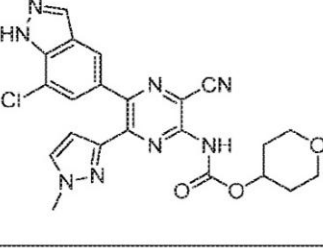
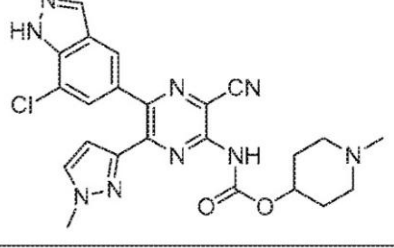
2.719		2.720	
2.721		2.722	
2.723		2.724	
2.725		2.726	

10

20

30

【表 2 - 1 8 7】

2.727		2.728	
2.729		2.730	
2.731		2.732	
2.733		2.734	
2.735		2.736	

10

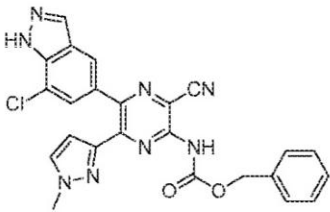
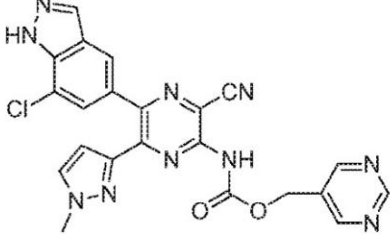
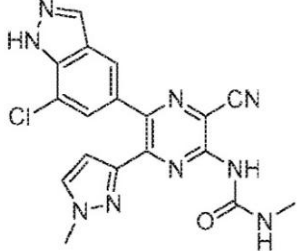
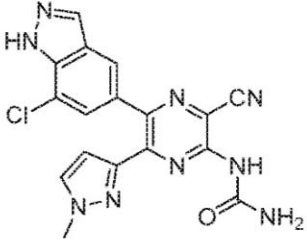
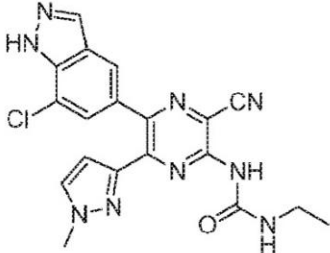
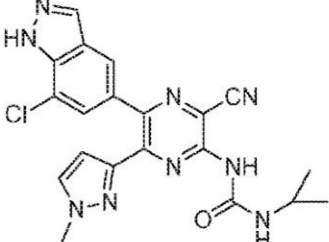
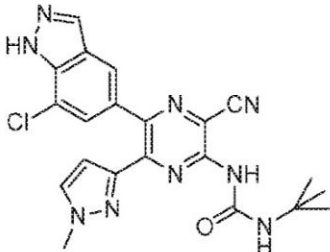
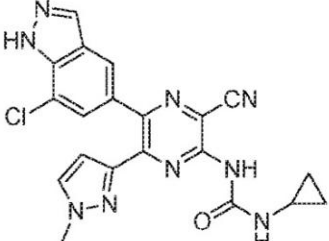
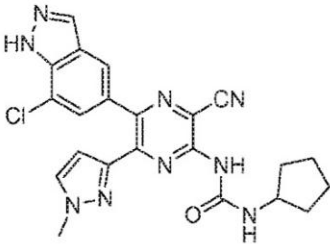
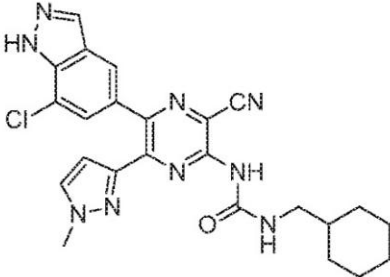
20

30

40

【 0 3 2 0 】

【表 2 - 1 8 8】

2.737		2.738	
2.739		2.740	
2.741		2.742	
2.743		2.744	
2.745		2.746	

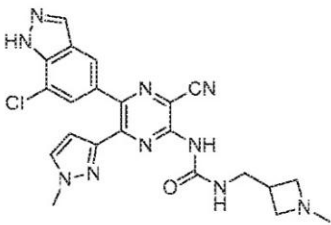
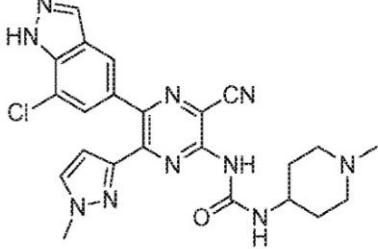
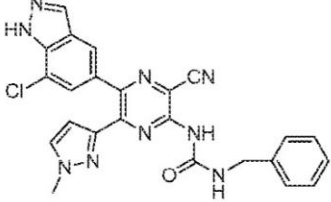
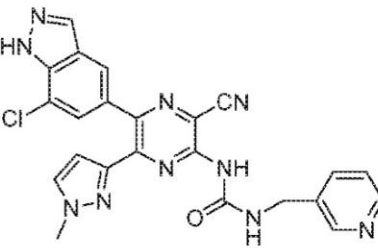
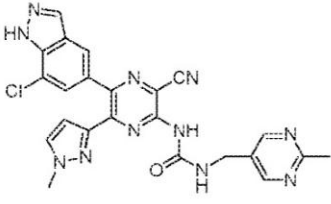
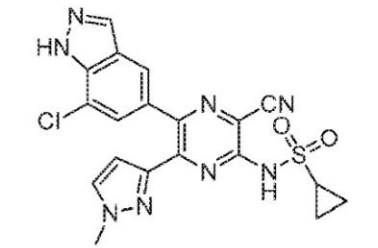
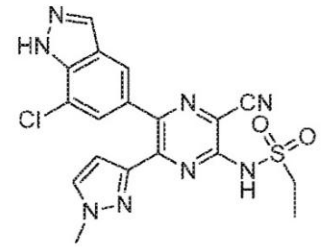
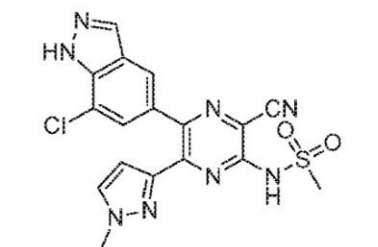
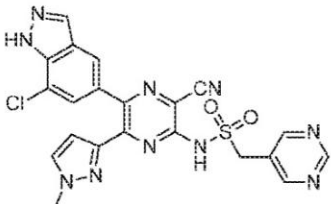
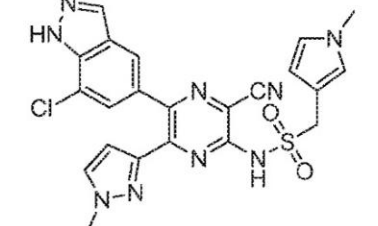
10

20

30

40

【表 2 - 1 8 9】

2.747		2.748	
2.749		2.750	
2.751		2.752	
2.753		2.754	
2.755		2.756	

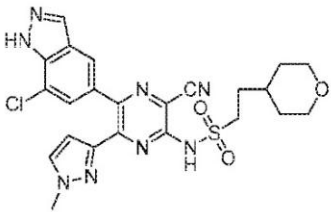
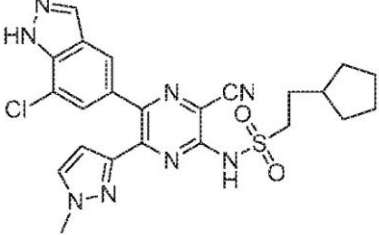
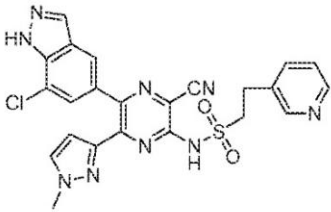
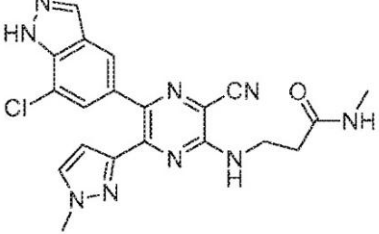
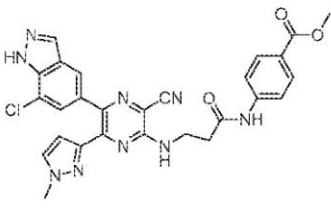
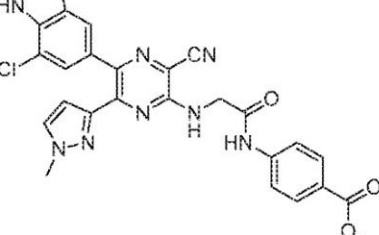
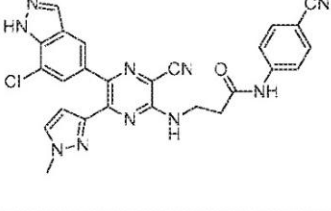
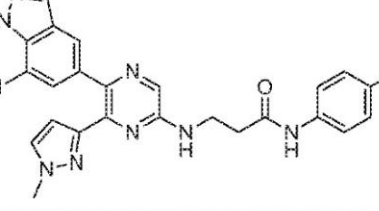
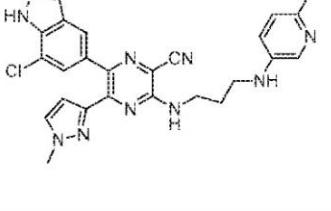
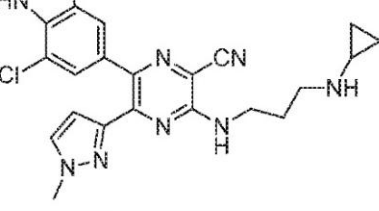
10

20

30

40

【表 2 - 190】

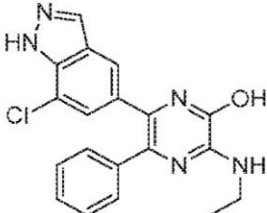
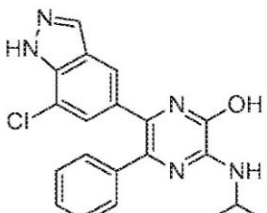
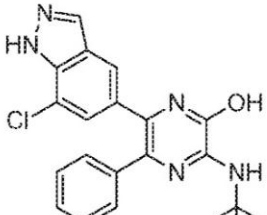
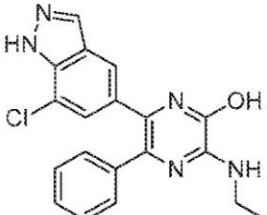
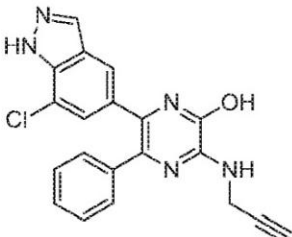
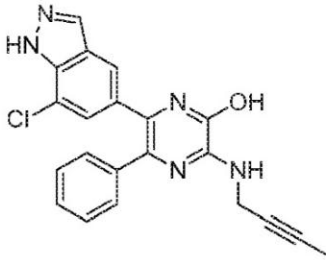
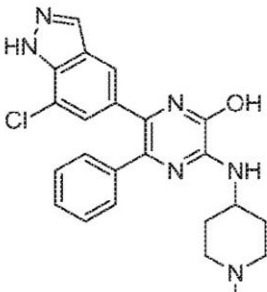
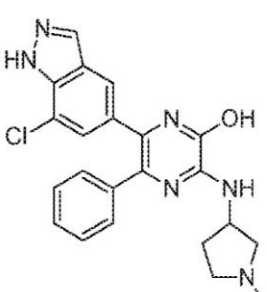
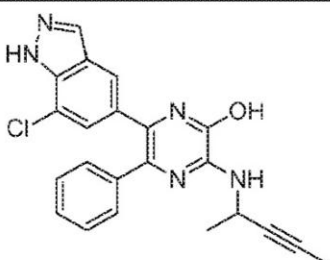
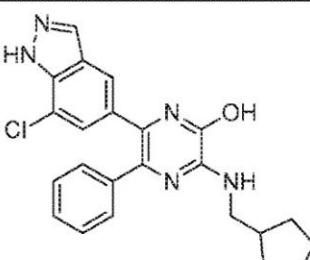
2.757		2.758	
2.759		2.760	
2.761		2.762	
2.763		2.764	
2.765		2.766	

10

20

30

【表 2 - 1 9 1】

2.767		2.768	
2.769		2.770	
2.771		2.772	
2.773		2.774	
2.775		2.776	

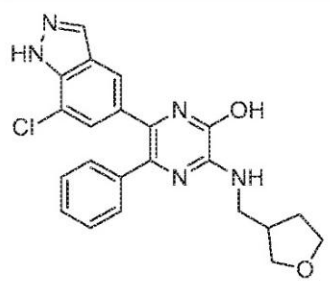
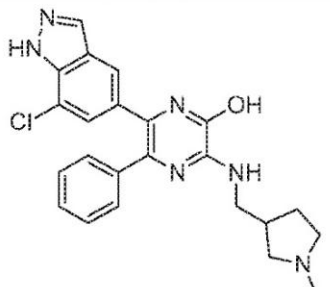
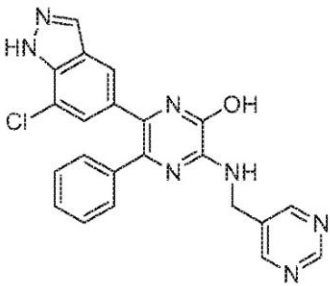
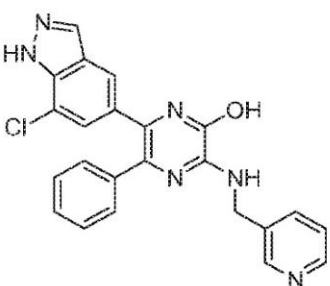
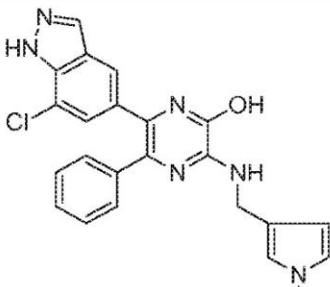
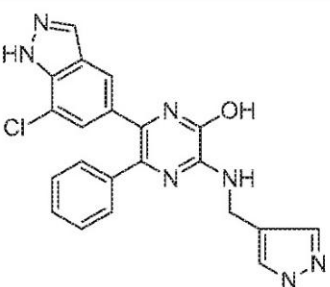
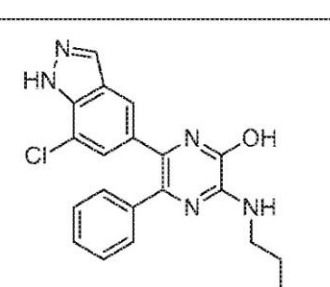
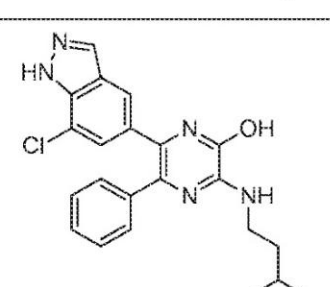
10

20

30

40

【表 2 - 1 9 2】

2.777		2.778	
2.779		2.780	
2.781		2.782	
2.783		2.784	

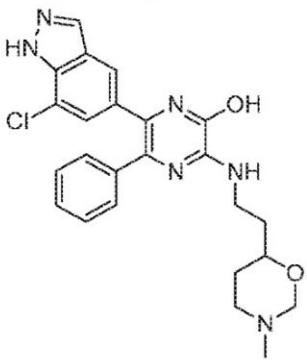
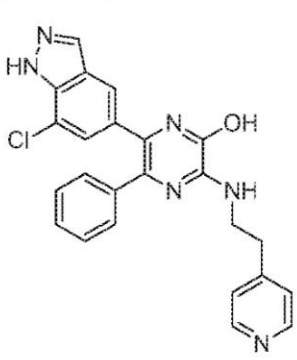
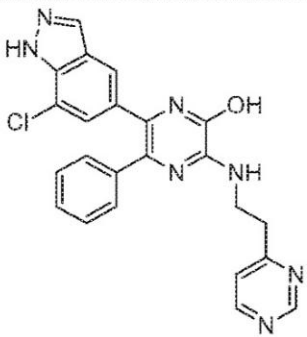
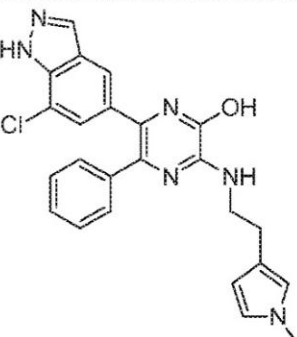
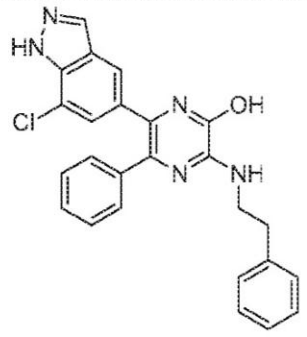
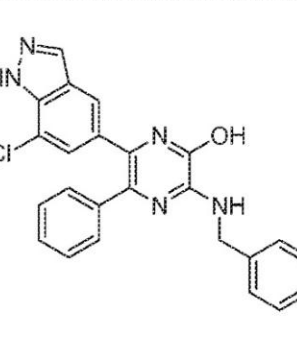
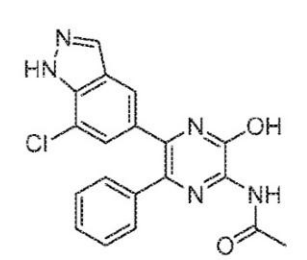
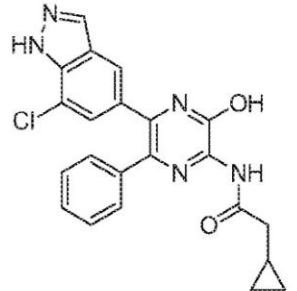
10

20

30

40

【表 2 - 1 9 3】

2.785		2.786	
2.787		2.788	
2.789		2.790	
2.791		2.792	

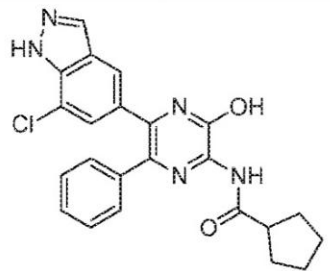

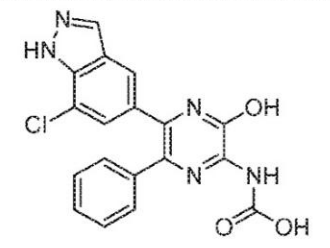
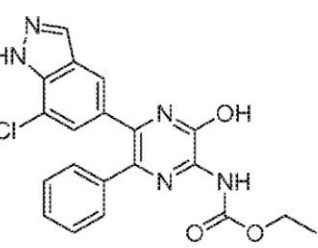
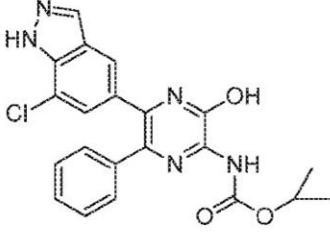
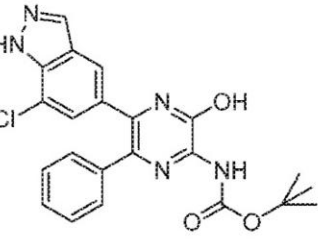
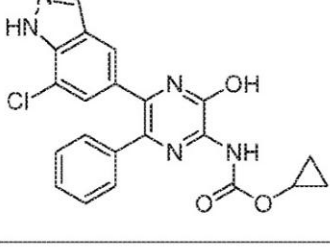
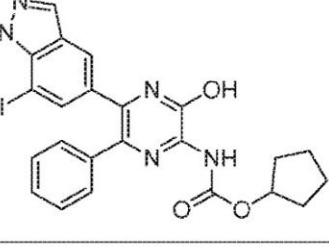
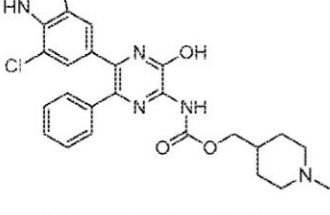
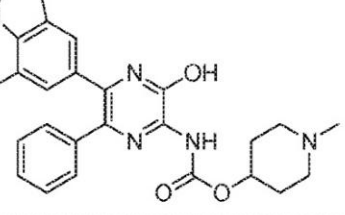
10

20

30

40

【表 2 - 1 9 4】

2.793		2.794	
2.795		2.796	
2.797		2.798	
2.799		2.800	
2.801		2.802	

10

20

30

40

【表 2 - 1 9 5】

2.803		2.804	
2.805		2.806	
2.807		2.808	
2.809		2.810	
2.811		2.812	

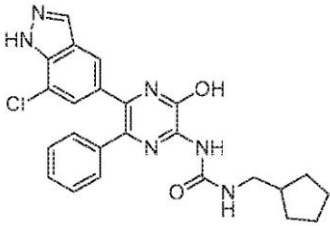
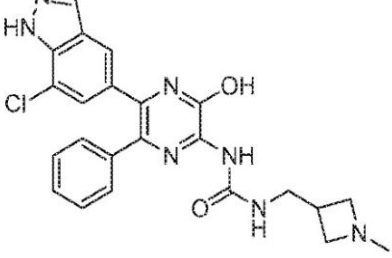
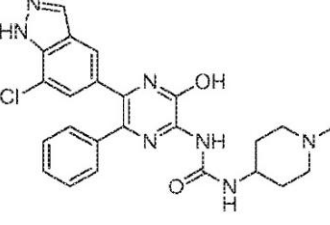
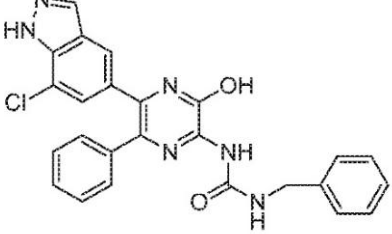
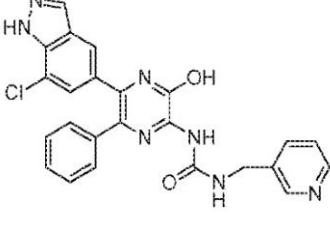
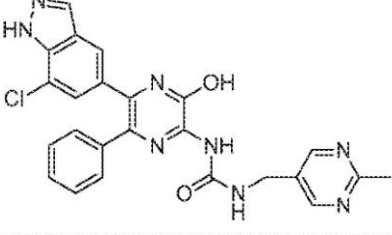
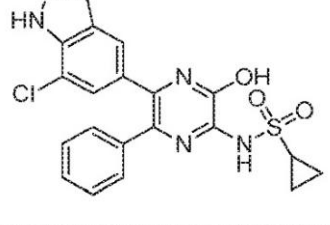
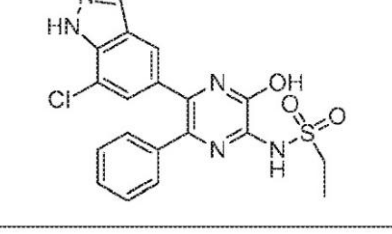
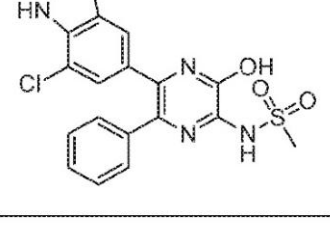
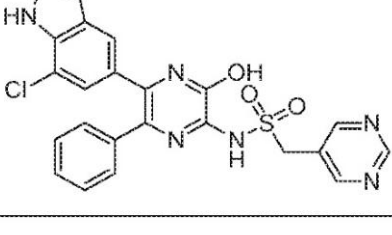
10

20

30

40

【表 2 - 1 9 6】

2.813		2.814	
2.815		2.816	
2.817		2.818	
2.819		2.820	
2.821		2.822	

10

20

30

【表 2 - 1 9 7】

2.823		2.824	
2.825		2.826	
2.827		2.828	
2.829		2.830	
2.831		2.832	
2.833		2.834	

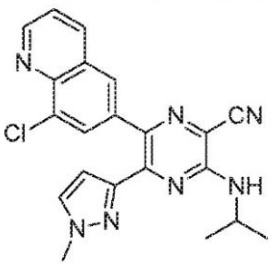
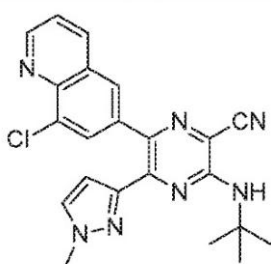
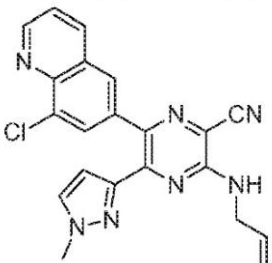
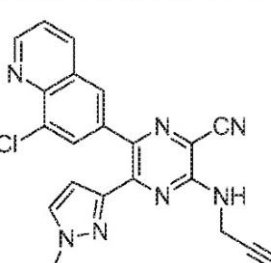
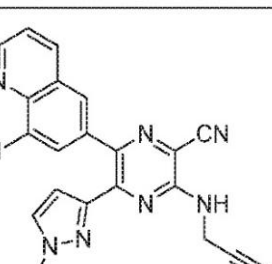
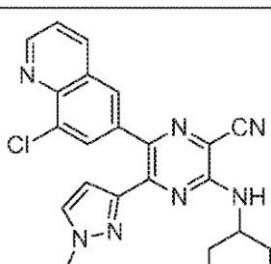
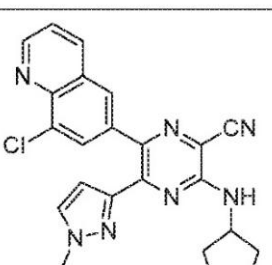
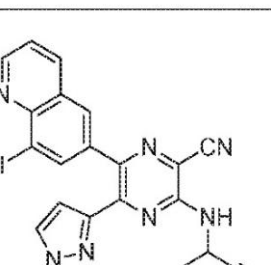
10

20

30

40

【表 2 - 1 9 8】

2.835		2.836	
2.837		2.838	
2.839		2.840	
2.841		2.842	

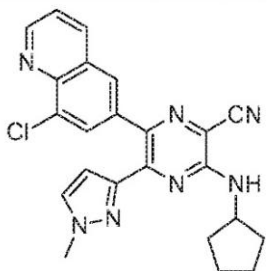
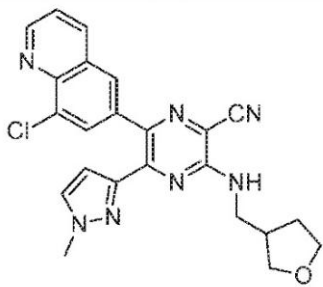
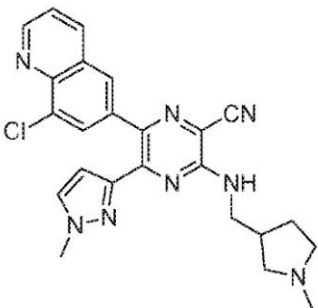
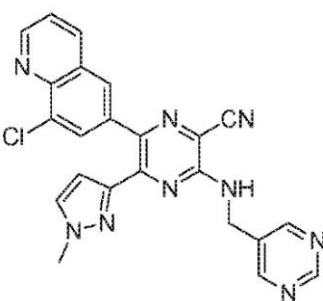
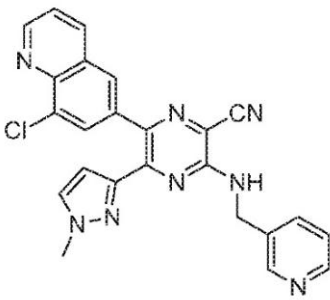
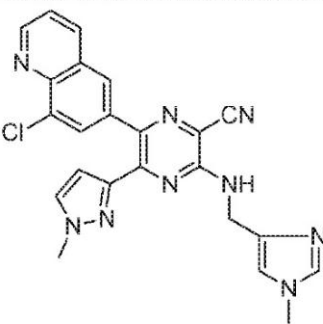
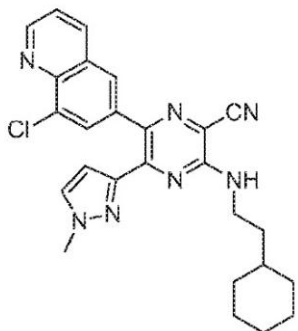
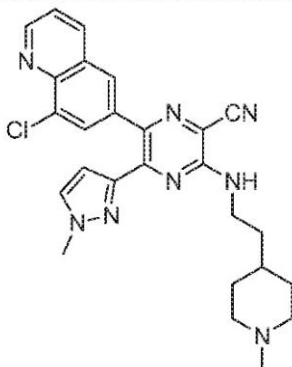
10

20

30

【 0 3 3 1 】

【表 2 - 1 9 9】

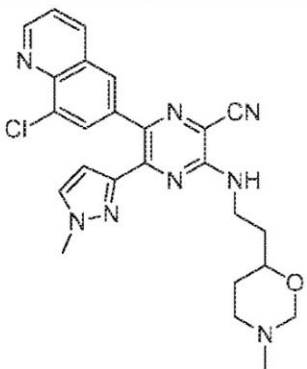
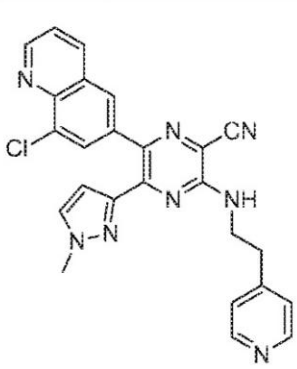
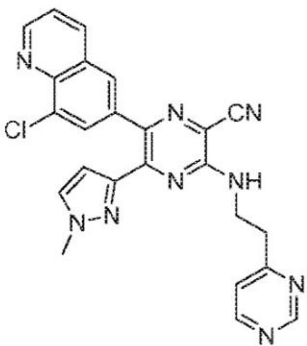
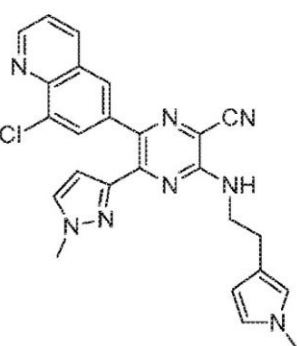
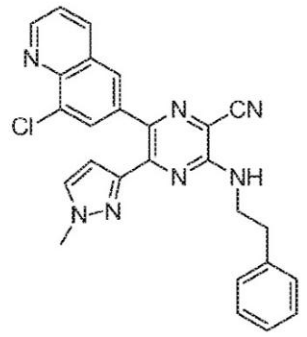
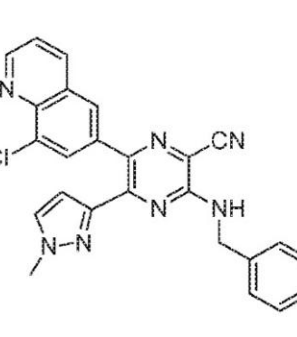
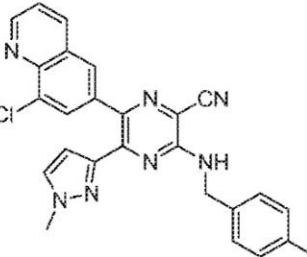
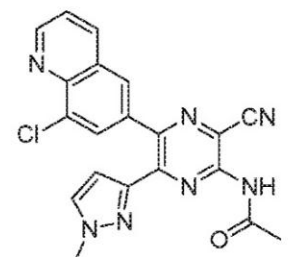
2.843		2.844	
2.845		2.846	
2.847		2.848	
2.849		2.850	

10

20

30

【表 2 - 2 0 0】

2.851		2.852	
2.853		2.854	
2.855		2.856	
2.857		2.858	

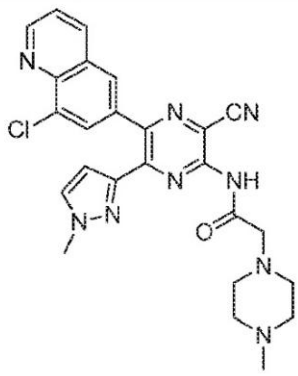
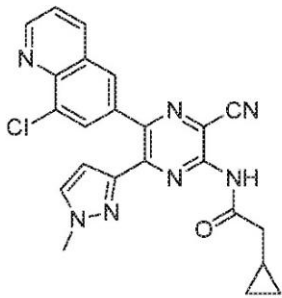
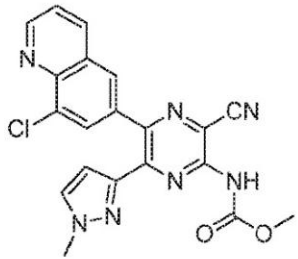
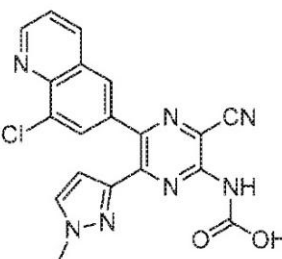
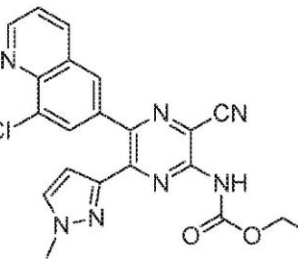
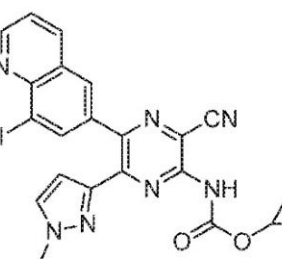
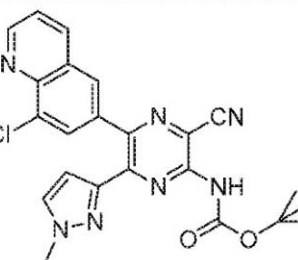
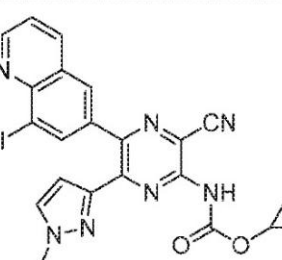
10

20

30

40

【表 2 - 2 0 1】

2.859		2.860	
2.861		2.862	
2.863		2.864	
2.865		2.866	

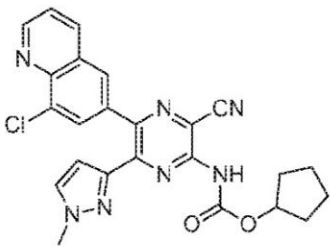
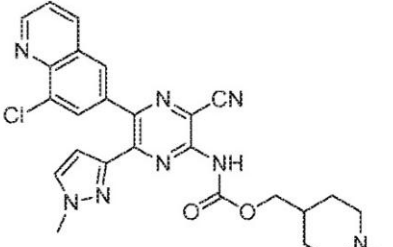
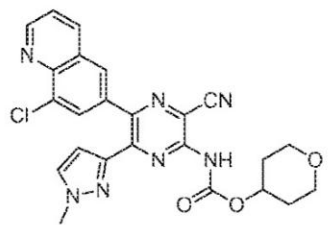
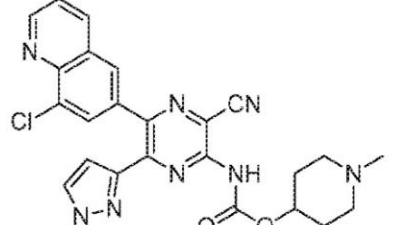
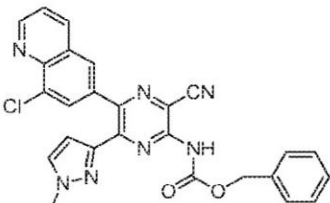
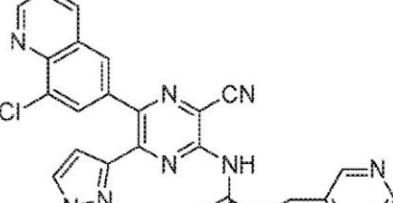
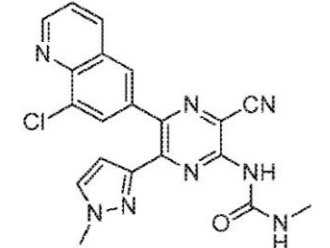
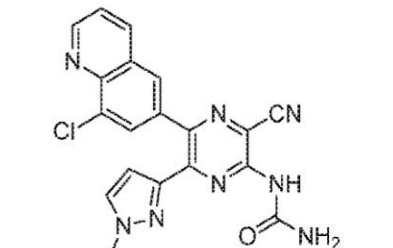
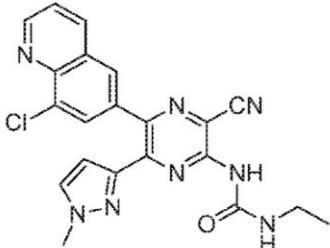
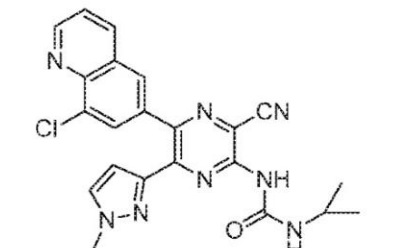
10

20

30

【 0 3 3 4 】

【表 2 - 2 0 2】

2.867		2.868	
2.869		2.870	
2.871		2.872	
2.873		2.874	
2.875		2.876	

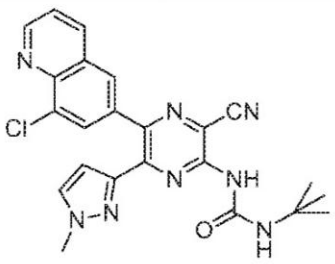
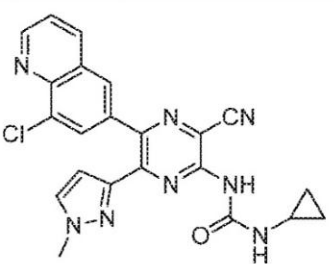
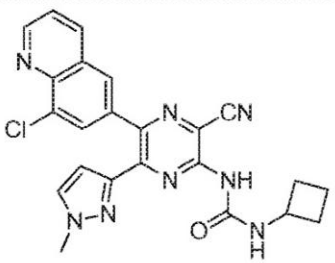
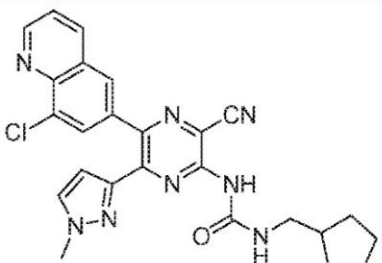
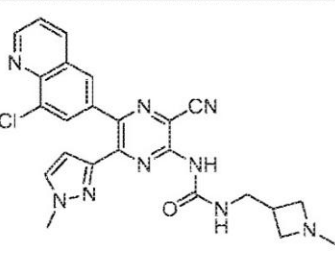
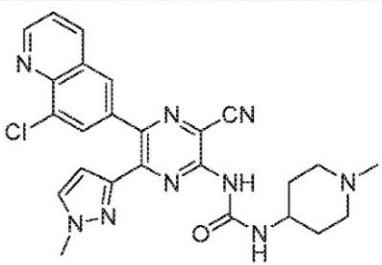
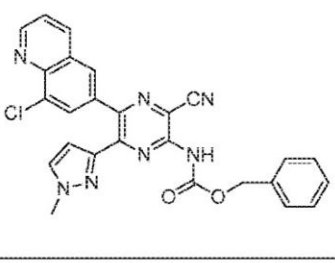
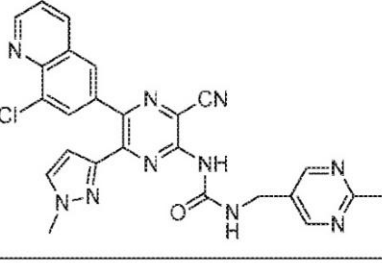
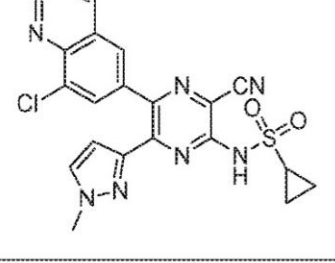
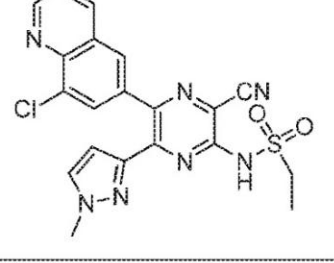
10

20

30

40

【表 2 - 2 0 3】

2.877		2.878	
2.879		2.880	
2.881		2.882	
2.883		2.884	
2.885		2.886	

10

20

30

40

【表 2 - 2 0 4】

2.887		2.888	
2.889		2.890	
2.891		2.892	
2.893		2.894	
2.895		2.896	

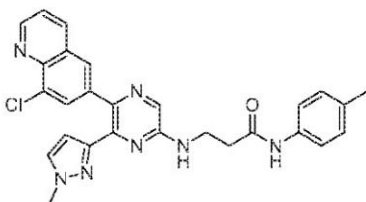
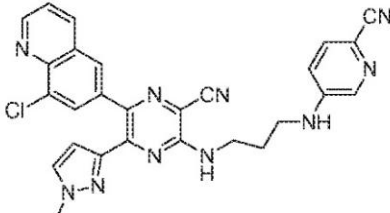
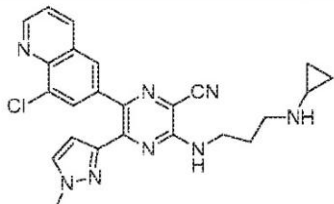
10

20

30

40

【表 2 - 205】

2.897		2.898	
2.899			

10

【0338】

いくつかの実施態様において、表 2 に記載の化合物(その薬学的に許容される塩を含む)が、ここに提供される。ラセミ混合物を含む化合物またはその任意の異性体を任意の割合で含む組成物のような、表 2 の化合物の異性体もまた提供される。化合物の同位体変型体

20

【0339】

本明細書に記載の実施態様および例は、利用可能な場合、本明細書で説明されるあらゆる式の化合物について適切である。

【0340】

本発明による中間体および最終化合物を含む本明細書に記載の化合物の代表的な例が、ここに示される。いずれかの化合物は、利用可能な場合、単離され、かつ個体に投与され得る中間体化合物を含む、本明細書で説明される方法において使用され得ると理解される。

【0341】

本明細書に示される化合物は、示されていないとしても、塩として提示してよく、本発明は、当業者により十分に理解されるように、本明細書に示される化合物の全ての塩および溶媒和物ならびに化合物の非塩および非溶媒和物形態を包含すると理解される。いくつかの実施態様において、ここに提供される化合物の塩は、薬学的に許容される塩である。化合物中に 1 以上の三級アミン部分が存在する場合、N - オキシドもまた提供され、記載される。

30

【0342】

本明細書に記載のいずれかの化合物について互変異性形態が存在し得る場合、1 個またはいくつかの互変異性形態のみが明確に示されていても、各々および全ての変異性形態が意図される。具体的に示された互変異性形態は、溶液中でまたは本明細書に記載の方法により使用されるとき、優占形態であってもよく、優占形態でなくてもよい。

40

【0343】

本発明はまた、記載される化合物のいずれかのエナンチオマーまたはジアステレオマー形態を含む、任意のまたは全ての立体化学形態を含む。構造または名称は、示された化合物の全ての可能性のある立体異性体を包含することを意図し、各固有の立体異性体は接尾語「a」、「b」などを有する化合物番号を有する。化合物の結晶または非結晶形態のような化合物の全ての形態もまた、本発明により包含される。特定の立体化学形態を含む実質的に純粋な化合物の組成物、またはラセミまたは非ラセミ混合物のような 2 以上の立体化学形態を含む本発明の化合物の混合物を任意の割合で含む組成物のような、本発明の化合物を含む組成物もまた、意図される。

50

【0344】

本発明はまた、本明細書に記載の化合物の同位体標識形態および/または同位体富化形態を意図する。本明細書の化合物は、このような化合物を構築する原子の1以上に非天然割合の原子同位体を含み得る。いくつかの実施態様において、化合物は、1以上の原子の一部が同一原子の同位体により置換されている、同位体標識した本明細書に記載の式(I)の化合物またはその変型体のように同位体標識される。本発明の化合物に包含され得る典型的な同位体は、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl のような水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、塩素の同位体を含む。特定の同位体標識化合物(例えば ^3H および ^{14}C)は、化合物または基質組織分布試験に有用である。重水素(^2H)のようなより重い同位体の取り込みは、より高い代謝安定性、例えばインビボ半減期の増加または必要用量の低減に由来する特定の治療的利点を提供でき、従って、いくつかの場合において好ましいことがある。

10

【0345】

同位体標識した本発明の化合物は、一般に、当業者に知られる方法および技術または対応する標識されていない試薬の代わりに適切な同位体標識された試薬に置き換えた添付の実施例に記載されるものと類似の手順により製造され得る。

【0346】

本発明は、記載の化合物のいずれかの何らかのまたは全ての代謝物を含む。代謝物は、ヒトへの投与後にインビボで生じ得るような、化合物の中間体および代謝産物のような、記載の化合物のいずれかの生体内変化により生じる任意の化学種を含み得る。

20

【0347】

本明細書に記載の化合物またはその塩または溶媒和物を適切な容器に含む製品が提供される。容器はバイアル、広口瓶、アンプル、プレロードシリンジ、i.v. バッグなどであり得る。

【0348】

好ましくは、本明細書で説明される化合物は、経口的に生体利用可能である。しかしながら、化合物はまた、非経腸(例えば、静脈内)投与のために製剤され得る。

【0349】

本明細書に記載される1個またはいくつかの化合物は、化合物または有効成分としての化合物を当分野において既知の薬理的に許容される担体と組み合わせることによる医薬の製造に使用され得る。薬物療法の治療形態により、担体は異なる形態で存在し得る。ある一例において、医薬の製造は、本明細書に記載の方法のいずれかに使用するため、例えば、癌の処置のためのものである。

30

【0350】

一般的合成法

本発明の化合物は、以下に一般的に記載され、下記の実施例(例えば、以下の実施例で提供されるスキーム)により具体的に記載されるように、多くの工程により製造され得る。以下の工程の記載において、示された式中使用される記号は本明細書の式に関する上記のそれらの基を表すと理解されるべきである。

【0351】

化合物の特定のエナンチオマーを得ることが必要な場合、これはエナンチオマーを分離又は分割するための任意の適切な従来法を用いて対応するエナンチオマーの混合物から達成され得る。従って、例えばジアステレオマー誘導体はエナンチオマー混合物、例えばラセミ体と適切なキラル化合物の反応により製造され得る。ジアステレオマーは、その後任意の適した手法、例えば結晶化により分離され得て、所望のエナンチオマーが回収され得る。別の分割プロセスにおいて、ラセミ体はキラル高速液体クロマトグラフィーを用いて分割され得る。あるいは、所望ならば、特定のエナンチオマーは、記載されるプロセスの1つにおいて、適切なキラル中間体を用いて得られ得る。

40

【0352】

化合物の特定の異性体を得ることまたは別の方法で反応生成物を精製することを望む場

50

合、クロマトグラフィー、再結晶および他の従来の分離法はまた、中間体または最終生成物とともに使用され得る。

【 0 3 5 3 】

ここに提供される化合物の溶媒和物および / もしくは多形またはその薬学的に許容される塩もまた、企図される。溶媒和物は化学量論または非化学量論量の溶媒を含み、結晶化のプロセス中にしばしば形成される。溶媒が水であるとき、水和物が形成される、または溶媒がアルコールであるとき、アルコールが形成される。多形は、化合物の同一の元素組成物の異なる結晶充填配置を含む。多形は通常、種々の X 線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形、光学および電気的性質、安定性ならびに / または溶解度を有する。再結晶溶媒、結晶化速度および保存温度のような多様な因子が、単結晶形態を支配し得る。

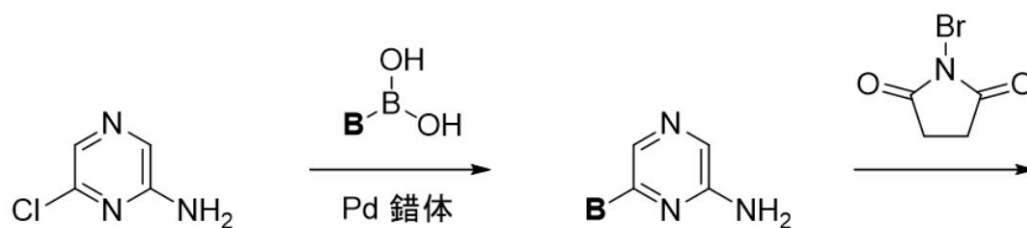
10

【 0 3 5 4 】

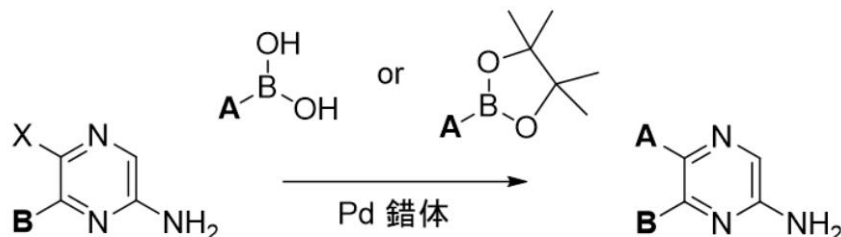
いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、スキーム 1 に従って合成され得る。いくつかの実施態様において、式 (I) の化合物は、スキーム 1、2、3、4、5 または 6 に従って合成され得る。

【 化 1 0 1 】

スキーム 1



20



30

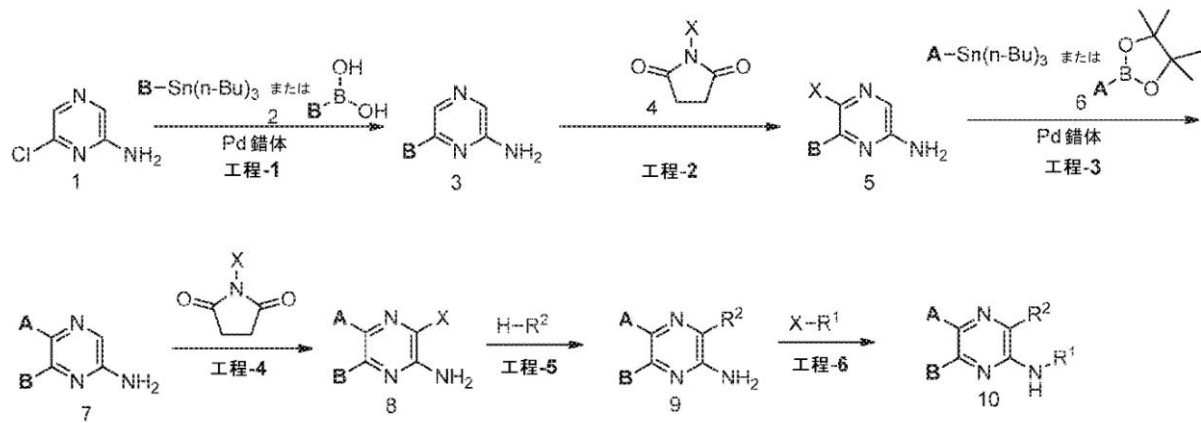
〔 式中、

A および B は式 (I) または本明細書で説明されるその任意の例について定義されるとおりであり ;

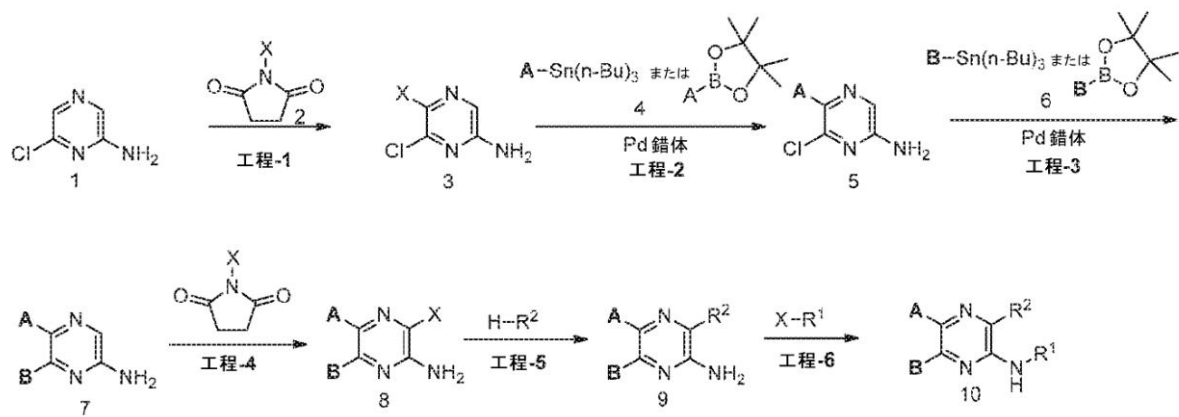
X は脱離基 (例えば、アルコキシまたはハロゲン) である 〕

【化 1 0 2】

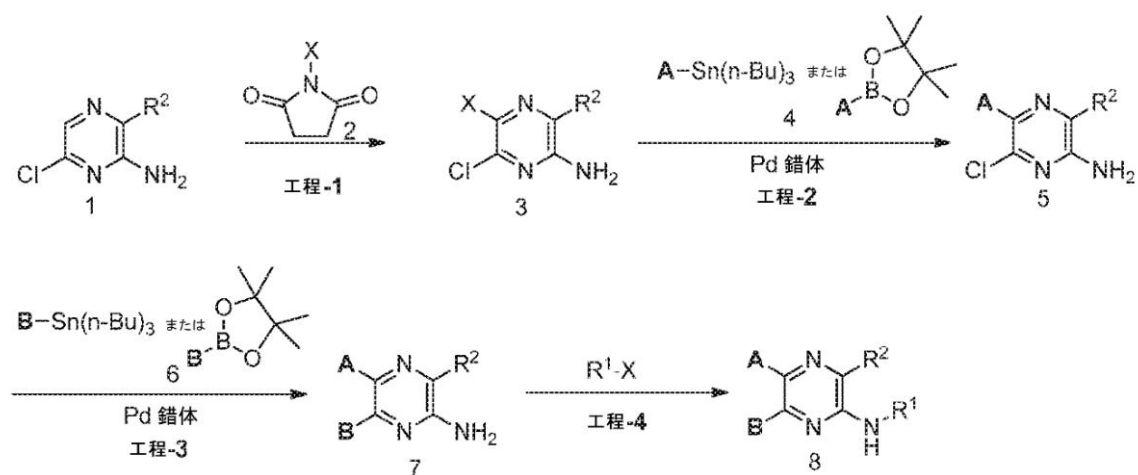
スキーム 2



スキーム 3

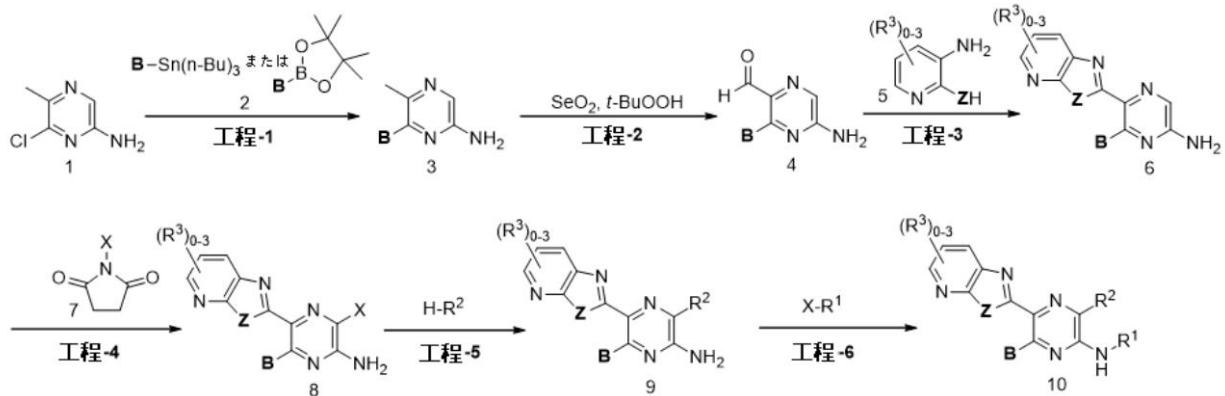


スキーム 4



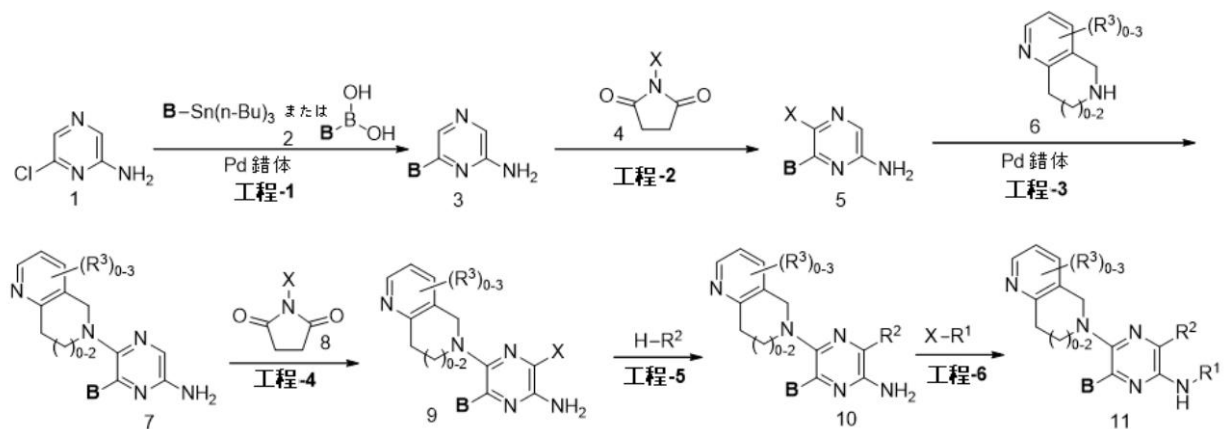
【化 1 0 3】

スキーム 5



10

スキーム 6



20

〔式中、

30

A、B、 R^1 、 R^2 および R^3 は式(I)または本明細書で説明されるその任意の例について定義されるとおりであり；

X は脱離基(例えば、アルコキシまたはハロゲン)であり、

Z は O、S または NH から選択されるヘテロ原子である。

R^3 基は同一であっても異なってもよく、一方の環または両方の環に存在し得る〕

【0355】

一般合成スキーム 1～6 および本合成経路は当業者に明確に知られている工程を含み、本明細書の式(I)の化合物に記載の置換基は示される工程で使用される適切な出発物質および試薬により変化し得ると理解される。

【0356】

40

医薬組成物および製剤

本明細書で説明されるいずれかの化合物の医薬組成物は、本発明により包含される。従って、本発明は、本明細書で説明される化合物またはその薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物を含む。ある態様において、薬学的に許容される塩は、無機酸または有機酸と形成される塩のような酸付加塩である。医薬組成物は、経口、舌下、非経腸、経鼻、局所または直腸投与に適切な形態または吸入による投与に適切な形態をとり得る。

【0357】

本明細書で説明される化合物は、ある態様において、精製された形態で存在し得て、精製された形態の化合物を含む組成物が、本明細書で説明される。実質的に純粋な化合物の

50

組成物のような、本明細書で説明される化合物またはその塩を含む組成物が提供される。いくつかの実施態様において、本明細書で説明される化合物またはその塩を含む組成物は、実質的に純粋な形態である。

【0358】

ある一例において、本明細書に記載の化合物は、個体への投与のために製造された合成化合物である。別の一例において、実質的に純粋な形態の化合物を組成物が提供される。別の一例において、本発明は、本明細書に記載の化合物および薬学的に許容される担体を含む医薬組成物を包含する。別の一例において、化合物を投与する方法が提供される。精製された形態、医薬組成物および化合物を投与する方法は、本明細書に記載のあらゆる化合物またはその形態に適切である。

10

【0359】

本明細書に記載の化合物またはその塩は、経口、粘膜(例えば、経鼻、舌下、膣、舌下または直腸)、非経腸(例えば、筋肉内、皮下または静脈内)、局所または経皮送達形態を含む任意の利用可能な送達経路のために製剤され得る。化合物またはその塩は、限定されないが、錠剤、カプレット剤、カプセル剤(硬ゼラチンカプセル剤または軟ゼラチンカプセル剤)、カシェー剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、ガム剤、分散剤、坐剤、軟膏剤、パッチ剤(湿布剤)、ペースト剤、粉末剤、包帯剤、クリーム剤、溶液剤、パッチ剤、エアロゾル剤(例えば、経鼻スプレーまたは吸入器)、ゲル、懸濁剤(例えば、水性または非水性液体懸濁剤、水中油型エマルジョン剤または油中水型液体エマルジョン剤)、溶液剤およびエリキシル剤を含む送達形態を提供する。

20

【0360】

本明細書に記載の1個もしくは数個の化合物またはその塩は、有効成分としての化合物または複数の化合物またはその塩を上記の薬学的に許容される担体と組み合わせることにより、医薬製剤のような製剤の製造に使用され得る。系の治療形態(例えば、経皮パッチと経口錠剤)により、担体は多様な形態であり得る。さらに、医薬製剤は防腐剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、染色剤、調整剤および浸透圧調整のための塩、緩衝液、コーティング剤または抗酸化剤を含み得る。化合物を含む製剤はまた、貴重な治療的特性を有する他の物質を含み得る。医薬製剤は既知の医薬的手法により製造され得る。適切な製剤は、例えば、参照により本明細書に包含させるRemington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 20th ed. (2000)において

30

【0361】

本明細書に記載の化合物は、錠剤、コーティング錠剤および硬殻または軟殻ゲルカプセル剤、エマルジョン剤または懸濁剤のような一般的に許容される経口組成物の形態で個体に投与され得る。このような組成物の製造に使用され得る担体の例は、ラクトース、トウモロコシデンプンまたはその誘導体、タルク、ステアリン酸またはその塩などである。軟殻ゲルカプセルについて許容される担体は、例えば、植物油、ワックス、脂質、半固体および液体ポリオールなどである。さらに、医薬製剤はまた、防腐剤、可溶化剤、安定化剤、再湿潤剤、乳化剤、甘味剤、染色剤、調整剤および浸透圧調整のための塩、緩衝液、コーティング剤または抗酸化剤を含み得る。

40

【0362】

本明細書に記載の化合物の何れも、記載される任意の用量形態で錠剤に製剤され得る。例えば、本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩は、10mg錠剤として製剤され得る。

【0363】

本明細書に記載の化合物を含む組成物もまた、記載される。ある一例において、組成物は化合物またはその塩および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。別の一例において、実質的に純粋な化合物の組成物が提供される。

【0364】

使用方法

50

ここに提供される任意の式の化合物またはその塩および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物のような本明細書で説明される化合物および組成物が、ここに提供される、投与方法および処置方法で使用され得る。化合物および組成物はまた、スクリーニング目的のためにおよび/または品質制御アッセイを行うために化合物または組成物を細胞に投与するインビトロの方法のような、インビトロの方法で使用される。

【0365】

有効量の式(I)の化合物またはその任意の実施態様、例もしくは態様(まとめて、式(I)の化合物または本発明の化合物または本明細書で説明または記載される化合物)またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、個体における疾患の処置方法が、ここに提供される。いくつかの実施態様において、Gタンパク質共役受容体シグナル伝達経路により介在される疾患の処置方法が、ここに提供される。いくつかの実施態様において、疾患はクラスA Gタンパク質共役受容体により介在される。いくつかの実施態様において、疾患はクラスB Gタンパク質共役受容体により介在される。いくつかの実施態様において、疾患はクラスC Gタンパク質共役受容体により介在される。いくつかの実施態様において、Gタンパク質共役受容体はプリン作動性タンパク質受容体である。いくつかの実施態様において、Gタンパク質共役受容体は、A₁、A_{2A}、A_{2B}およびA₃受容体のようなアデノシン受容体である。

10

【0366】

本発明の化合物またはその塩は、多様な疾患および障害の処置に有効であると考えられる。例えば、いくつかの実施態様において、本発明の組成物は、癌のような増殖性疾患を処置するために使用され得る。いくつかの実施態様において、癌は固形腫瘍である。いくつかの実施態様において、癌は、成人および小児腫瘍、粘液型円形細胞癌、局所進行腫瘍、転移癌、ユーイング肉腫を含むヒト軟組織肉腫、リンパ性転移を含む癌転移、扁平上皮細胞癌、特に頭頸癌、食道扁平上皮細胞癌、口腔癌、多発性骨髄腫を含む赤血球悪性腫瘍、急性リンパ性白血病、急性非リンパ性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病および有毛細胞白血病を含む白血病、滲出性リンパ腫(体腔性リンパ腫)、小細胞癌を含む胸腺リンパ腫肺癌、皮膚T細胞性リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、副腎皮質癌、ACTH産生腫瘍、非小細胞癌、小細胞癌および腺管癌を含む乳癌、胃癌、結腸癌、結腸直腸癌、結腸直腸腫瘍に関連するポリープ、膵臓癌、肝臓癌を含む消化器癌、原発性表在性膀胱腫瘍を含む膀胱癌を含む尿路癌、膀胱の侵襲性移行細胞癌、および筋層浸潤性膀胱癌、前立腺癌、卵巣癌を含む女性生殖管悪性腫瘍、原発性腹膜上皮性腫瘍、子宮頸癌、子宮内膜癌、陰癌、外陰癌、子宮癌および卵胞内固形腫瘍、精巣癌および陰茎癌を含む男性生殖管悪性腫瘍、腎細胞癌を含む腎臓癌、内因性脳腫瘍を含む脳癌、神経芽腫、星状脳腫瘍、神経膠腫、中枢神経系における転移腫瘍細胞侵襲、骨腫および骨肉腫を含む骨癌、黒色腫を含む皮膚癌、ヒト皮膚ケラチン生成細胞の腫瘍悪化、扁平上皮細胞癌、甲状腺癌、網膜芽細胞腫、神経芽腫、腹膜滲出液、悪性胸水、中皮腫、ウィルムス腫瘍、胆嚢癌、絨毛性腫瘍、血管外皮腫ならびにカボジ肉腫のいずれかである。

20

30

【0367】

いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその塩は、高レベルのATPおよび/またはアデノシンを産生する腫瘍の処置において使用される。例えば、いくつかの実施態様において、アデノシンの細胞外濃度は隣接組織と比較して、腫瘍中で10~20倍高い。いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその塩は、高レベルのエクトヌクレオチダーゼを発現する腫瘍の処置に使用される。いくつかの実施態様において、エクトヌクレオチダーゼはCD39である。いくつかの実施態様において、エクトヌクレオチダーゼはCD73である。

40

【0368】

処置を必要とする個体に有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む、個体における免疫応答を強化する方法もまた、ここに提供される。アデノシン受容体は、免疫抑制の役割を果たすことが癌生物学において知られている。腫瘍微小環境中に存在する高レベルのアデノシンは、免疫細胞上のアデノシン受容体に結合し

50

て免疫抑制性微小環境を提供する。具体的に、 A_{2A} 受容体へのアデノシンの結合は、T細胞増殖、サイトカイン産生および細胞毒性を阻害する免疫抑制シグナルを提供する。 A_{2A} 受容体シグナル伝達は、NK細胞毒性、NK細胞サイトカイン産生およびCD40L上方調節のアデノシン介在性阻害と関連付けられた。従って、ここに提供されるような A_{2A} 受容体アンタゴニストの使用は、アデノシンの免疫細胞に対する効果を逆転させ得る。いくつかの実施態様において、免疫応答は、ナチュラルキラー(NK)細胞の活性を強化する式(I)の化合物またはその塩により強化される。いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその塩は、NK細胞介在細胞毒性を増加させる。いくつかの実施態様において、免疫応答はCD8⁺T細胞の活性を強化することにより、強化される。いくつかの実施態様において、本発明の化合物またはその塩は、腫瘍微小環境において炎症性応答を引き起こす。

10

【0369】

本発明はさらに、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、個体におけるナチュラルキラー細胞の活性を増加させる方法を提供する。これらの実施態様のいくつかにおいて、本発明の化合物またはその塩はNK細胞介在細胞毒性を増加させる。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩はNK細胞数を増加させる。

【0370】

式(I)の化合物またはその塩は、Gタンパク質受容体結合性シグナル伝達経路タンパク質の活性を調節する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、Gタンパク質受容体結合性シグナル伝達経路タンパク質を活性化させる(すなわち、Gタンパク質受容体のアゴニストである)。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、Gタンパク質受容体結合性シグナル伝達経路タンパク質を阻害する(すなわち、Gタンパク質受容体アンタゴニストである)。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩はアデノシン受容体アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_1 、 A_{2A} 、 A_{2B} および A_3 受容体のいずれかのアンタゴニストである。

20

【0371】

従って、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、個体における A_{2A} 受容体の活性化を調節する方法もまた、ここに提供される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_{2A} 受容体アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_{2A} 受容体シグナル伝達を、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%低減する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は A_{2A} 受容体シグナル伝達を40~99%、50~99%、60~99%、70~99%、80~99%、90~99%または95~99%低減する。これらの実施態様のいくつかにおいて、式(I)の化合物またはその塩は、1 μ M未満、900nM未満、800nM未満、700nM未満、600nM未満、500nM未満、400nM未満、300nM未満、200nM未満、100nM未満、10nM、1nM未満または100pM未満のIC₅₀で A_{2A} 受容体と結合する。いくつかの実施態様において、[化合物x]は500nM~100pM、400nM~100pM、300nM~100pM、200nM~100pMまたは100nM~100pMのIC₅₀で A_{2A} 受容体と結合する。

30

40

【0372】

有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、個体における A_{2B} 受容体の活性化を調節する方法もまた、ここに提供される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_{2B} 受容体アンタゴニストで

50

ある。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_2B 受容体シグナル伝達を、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%低減する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_2B 受容体シグナル伝達受容体シグナル伝達を、40~99%、50~99%、60~99%、70~99%、80~99%、90~99%または95~99%低減する。これらの実施態様のいくつかにおいて、式(I)の化合物またはその塩は、1 μ M未満、900 nM未満、800 nM未満、700 nM未満、600 nM未満、500 nM未満、400 nM未満、300 nM未満、200 nM未満、100 nM未満、10 nM、1 nM未満または100 pM未満の IC_{50} で A_2B 受容体と結合する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、500 nM~100 pM、400 nM~100 pM、300 nM~100 pM、200 nM~100 pMまたは100 nM~100 pMの IC_{50} で A_2B 受容体と結合する。

10

【0373】

有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、個体における A_3 受容体の活性化を調節する方法もまた、ここに提供される。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_3 受容体アンタゴニストである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_3 受容体シグナル伝達を、少なくとも10%、少なくとも20%、少なくとも30%、少なくとも40%、少なくとも50%、少なくとも60%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、少なくとも91%、少なくとも92%、少なくとも93%、少なくとも94%、少なくとも95%、少なくとも96%、少なくとも97%、少なくとも98%または少なくとも99%低減する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、 A_3 受容体シグナル伝達を、40~99%、50~99%、60~99%、70~99%、80~99%、90~99%または95~99%低減する。これらの実施態様のいくつかにおいて、式(I)の化合物またはその塩は、1 μ M未満、900 nM未満、800 nM未満、700 nM未満、600 nM未満、500 nM未満、400 nM未満、300 nM未満、200 nM未満、100 nM未満、10 nM、1 nM未満または100 pM未満の IC_{50} で A_3 受容体と結合する。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、500 nM~100 pM、400 nM~100 pM、300 nM~100 pM、200 nM~100 pMまたは100 nM~100 pMの IC_{50} で A_3 受容体と結合する。

20

30

【0374】

いくつかの実施態様において、本発明は、処置を必要とする個体に式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を投与することを含む個体における腫瘍転移を阻害する方法を含む。いくつかの実施態様において、転移は、肺、肝臓、リンパ節、骨、副腎、脳、腹膜、筋肉または膈へのものである。いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、黒色腫細胞の転移を阻害する。いくつかの実施態様において、本発明は式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む腫瘍転移を遅延させる方法を含む。これらの実施態様のいくつかにおいて、本発明の化合物を用いた処置により、転移までの期間は1か月、2か月、3か月、4か月、5か月、6か月、12か月またはそれ以上遅延される。

40

【0375】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、本明細書に記載の癌のような増殖性疾患を有する個体を処置するために使用される。いくつかの実施態様において、個体は癌のような増殖性疾患を発症するリスクを有する。これらの実施態様のいくつかにおいて、個体は1以上のリスク因子に基づく癌を発症するリスクを有すると決定される。これらの実施態様のいくつかにおいて、リスク因子は、癌に関連する家族の病歴およ

50

び／または遺伝子である。いくつかの実施態様において、個体は高レベルのヌクレオチド代謝酵素を発現する癌を有する。いくつかの実施態様において、ヌクレオチド代謝酵素は、CD73(エクト-5'-ヌクレオチダーゼ、エクト5'NTアーゼ)のようなヌクレオチダーゼである。これらの実施態様のいくつかにおいて、個体は高レベルのヌクレオチダーゼ、例えばCD73を発現する癌を有する。いずれかのこれらの実施態様において、ヌクレオチド代謝酵素はエクト-ヌクレオチダーゼである。いくつかの実施態様において、エクト-ヌクレオチダーゼはアデノシンモノホスフェートを分解する。いくつかの実施態様において、ヌクレオチド代謝酵素はCD39(エクト-ヌクレオシドトリホスフェートジホスホヒドロラーゼ1、E-NTPDアーゼ1)である。これらの実施態様のいくつかにおいて、個体は高レベルのCD39を発現する癌を有する。いくつかの実施態様において、個体は、高レベルのアデノシン受容体、例えばA_{2A}受容体を発現する癌を有する。

【0376】

併用療法

ここに記載されるように、本発明の化合物またはその塩はGタンパク質共役受容体シグナル伝達経路の活性を調節することにより、例えば、顕著な抗腫瘍効果をもたらすA_{2A}受容体アンタゴニストを作動させることにより、免疫系を活性化し得る。従って、本発明の化合物またはその塩は、腫瘍免疫療法を強化するために、他の抗癌剤と組み合わせて使用され得る。いくつかの実施態様において、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩およびさらなる治療剤を個体に投与することを含む、個体における疾患介在性Gタンパク質共役受容体シグナル伝達経路を処置する方法が、ここに提供される。いくつかの実施態様において、疾患介在性Gタンパク質共役受容体シグナル伝達経路は、癌のような増殖性疾患である。

【0377】

いくつかの実施態様において、さらなる治療剤は癌免疫療法である。いくつかの実施態様において、さらなる治療剤は免疫賦活剤である。いくつかの実施態様において、さらなる治療剤はチェックポイントタンパク質を標的化する。いくつかの実施態様において、さらなる治療剤は腫瘍に対する免疫応答を刺激、強化または改善するために有効である。

【0378】

別の態様において、化合物が免疫応答を刺激し、それにより対象における免疫応答を強化、刺激または上方調節するのに効果的な1以上のさらなる薬剤とともに共投与(別々にまたは同時であり得る)される組合せ療法が、ここに提供される。例えば、式(I)の化合物またはその塩および1以上の免疫賦活抗体、例えば抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体および／または抗CTLA-4抗体を、例えば腫瘍増殖を阻害するために、免疫応答が対象において刺激されるように対象に投与することを含む、対象における免疫応答を刺激する方法が提供される。ある実施態様において、対象は、式(I)の化合物またはその塩および抗PD-1抗体を投与される。別の実施態様において、式(I)の化合物またはその塩およびキメラ抗原受容体(CAR)T細胞療法；抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体および／または抗CTLA-4抗体のような免疫賦活抗体のような1以上の免疫賦活抗体または免疫療法を、例えば腫瘍増殖を阻害するために、免疫応答が対象において刺激されるように対象に投与することを含む、対象における免疫応答を刺激する方法が提供される。別の実施態様において、対象は、式(I)の化合物またはその塩および抗PD-L1抗体を投与される。さらに別の実施態様において、対象は、式(I)の化合物またはその塩および抗CTLA-4抗体を投与される。別の実施態様において、免疫賦活抗体(例えば、抗PD-1、抗PD-L1および／または抗CTLA-4抗体)は、ヒト抗体である。あるいは、免疫賦活抗体は、例えば、キメラまたはヒト化抗体(例えば、マウス抗PD-1、抗PD-L1および／または抗CTLA-4抗体から製造される)であり得る。別の実施態様において、対象は、式(I)の化合物またはその塩およびCAR T細胞(遺伝子的に修飾されたT細胞)を投与される。

【0379】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその塩および抗PD-1抗体

を対象に投与することを含む、増殖性疾患(例えば、癌)の処置方法を提供する。さらなる実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は治療量以下の用量で投与される、抗PD-1抗体は治療量以下の用量で投与される、または両者は治療量以下の用量で投与される。別の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその塩および治療量以下の用量の抗PD-1抗体を対象に投与することを含む、免疫賦活剤を用いた過増殖性疾患の処置に関連する有害事象を変化させる方法を提供する。特定の実施態様において、対象はヒトである。特定の実施態様において、抗PD-1抗体はヒト配列モノクローナル抗体である。

【0380】

ある実施態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその塩および抗PD-L1抗体を対象に投与することを含む、増殖性疾患(例えば、癌)の処置方法を提供する。さらなる実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は治療量以下の用量で投与される、抗PD-L1抗体は治療量以下の用量で投与される、または両者は治療量以下の用量で投与される。別の実施態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその塩および治療量以下の用量の抗PD-L1抗体を対象に投与することを含む、免疫賦活剤を用いた過増殖性疾患の処置に関連する有害事象を変化させる方法を提供する。特定の実施態様において、対象はヒトである。特定の実施態様において、抗PD-L1抗体はヒト配列モノクローナル抗体である。

10

【0381】

特定の実施態様において、本明細書において検討される治療剤の組合せは、薬学的に許容される担体中の単一の組成物として同時に、または各々薬学的に許容される担体中の別個の組成物として同時に投与され得る。別の実施態様において、治療剤の組合せは、逐次的に投与され得る。例えば、抗CTLA-4抗体および式(I)の化合物またはその塩は、初めに抗CTLA-4抗体が投与され、次に式(I)の化合物またはその塩が投与される、または初めに式(I)の化合物またはその塩が投与され、次に抗CTLA-4抗体が投与されるように、逐次的に投与され得る。さらにまたはあるいは、抗PD-1抗体および式(I)の化合物またはその塩は、初めに抗PD-1抗体が投与され、次に式(I)の化合物またはその塩が投与される、または初めに式(I)の化合物またはその塩が投与され、次に抗PD-1抗体が投与されるように、逐次的に投与され得る。さらにまたはあるいは、抗PD-1抗体および式(I)の化合物またはその塩は、初めに抗PD-L1抗体が投与され、次に式(I)の化合物またはその塩が投与される、または初めに式(I)の化合物またはその塩が投与され、次に抗PD-L1抗体が投与されるように、逐次的に投与され得る。

20

30

【0382】

さらに、一用量を超える組合せ療法が逐次的に投与されるならば、逐次投与の順は各投与の時点で逆になっても、同じ順序を維持してもよく、逐次投与を同時投与またはその任意の組合せと組み合わせてもよい。

【0383】

場合により、式(I)の化合物またはその塩の組合せはさらに、癌細胞、精製された腫瘍抗原(組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子を含む)、細胞および免疫刺激サイトカインをコードする遺伝子を形質導入された細胞のような免疫原と組み合わせられ得る。

40

【0384】

式(I)の化合物またはその塩はまた、標準的な癌処置とさらに組み合わせられ得る。例えば、式(I)の化合物またはその塩は、化学療法レジメンと効果的に組み合わせられ得る。これらの例において、本開示の組合せ剤と共に投与される他の化学療法薬の用量を低減できる(Mokyr et al. (1998) Cancer Research 58: 5301-5304)。式(I)の化合物またはその塩と他の組合せ療法は、放射線、外科手術またはホルモン遮断を含む。血管形成阻害剤もまた、式(I)の化合物またはその塩と組み合わせられ得る。血管形成阻害は、宿主抗原提示経路に供給される腫瘍抗原の供給源であり得る、腫瘍細胞の死滅をもたらす。

【0385】

50

別の例において、式(I)の化合物またはその塩は、抗新生物抗体と組み合わせて使用され得る。例として、理論に縛られることを望まないが、抗癌抗体または毒素にコンジュゲートした抗癌抗体を用いた処置は、CTLA-4、PD-1、PD-L1または式(I)の化合物もしくはその塩が介在する免疫応答を強化し得る癌細胞(例えば、腫瘍細胞)の死滅を導き得る。典型的な実施態様において、過増殖性疾患(例えば、癌腫瘍)の処置は、抗癌抗体と、式(I)の化合物もしくはその塩および抗CTLA-4および/または抗PD-1および/または抗PD-L1抗体を同時に、または逐次的に、またはその任意の組合せで組み合わせることを含み得て、これは宿主による抗腫瘍免疫応答を増強し得る。宿主免疫応答性を活性化するために使用され得る他の抗体は、式(I)の化合物またはその塩と組み合わせるさらに使用され得る。

10

【0386】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、抗CD73抗体のような抗CD73療法と組み合わせられ得る。

【0387】

いくつかの実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、抗CD39抗体のような抗CD39療法と組み合わせられ得る。

【0388】

さらなる実施態様において、式(I)の化合物またはその塩は、別のGタンパク質受容体アンタゴニスト、例えばアデノシンA₁および/またはA₃アンタゴニストと組み合わせて投与される。

20

【0389】

投与および投与方法

個体(例えば、ヒト)に投与される化合物の用量は、特定の化合物もしくはその塩、投与方法および処置される特定の疾患、例えば癌のタイプおよびステージとともに変化し得る。いくつかの実施態様において、化合物またはその塩の量は治療有効量である。

【0390】

化合物の有効量は、ある態様において、約0.01~約100mg/kgの用量であり得る。本発明の化合物の有効量または用量は、通常因子、例えば、投与または薬物送達の方法もしくは経路、薬剤の薬物動態、処置される疾患の重篤度および経過、対象の健康状態、状態および体重を考慮して、モデリング、用量漸増または臨床試験のような通常の方法により確認され得る。典型的な用量は、1日に約0.7mg~7g、または1日に約7mg~350mg、または1日に約350mg~1.75g、または1日に約1.75~7gの範囲である。

30

【0391】

ここに提供される方法の何れも、ある態様において、ここに提供される有効量の化合物またはその塩および薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物を個体に投与することを含み得る。

【0392】

本発明の化合物または組成物は、所望の期間または継続期間、例えば、少なくとも約1か月、少なくとも約2か月、少なくとも約3か月、少なくとも約6か月または少なくとも約12か月またはそれ以上の間、有効な投与レジメンにより個体に投与され、これはある例では個体の余命の期間であり得る。一例において、化合物は連日または間欠的スケジュールで投与される。化合物は、期間中継続的に(例えば、少なくとも1日1回)個体に投与される。投与頻度はまた、1日1回未満、例えば、約週1回投与であり得る。投与頻度は、1日1回を超える、例えば、1日2回または3回であり得る。投与頻度はまた、「休薬」を含む間欠的(例えば、7日間の1日1回投与の後、7日間投与がなく、ある14日の期間を、例えば約2か月、約4か月、約6か月またはそれ以上の間反復する)であり得る。投与頻度の何れも、本明細書に記載の任意の投与量と共に本明細書に記載の任意の化合物を使用し得る。

40

【0393】

50

ここに提供される化合物またはその塩は、例えば、静脈内、筋肉内、皮下、経口および経皮を含む多様な経路により個体に投与され得る。ここに提供される化合物は、「メトロノミック療法」として知られる低用量を高頻度でまたは該化合物を単独でもしくは1以上のさらなる薬物と組み合わせて用いる維持療法の一部として投与し得る。メトロノミック療法または維持療法は、ここに記載の化合物の周期的な投与を含み得る。メトロノミック療法または維持療法は、ここに提供される化合物の腫瘍内投与を含み得る。

【0394】

ある態様において、本発明は、有効量の化合物またはその塩を非経腸的に個体(例えば、ヒト)に投与することにより、個体における癌を処置する方法を提供する。いくつかの実施態様において、投与経路は静脈内、動脈内、筋肉内または皮下である。いくつかの実施態様において、投与経路は経口である。さらに他の実施態様において、投与経路は経皮である。

10

【0395】

本発明はまた、癌の処置、発症および/または進展の予防および/または遅延に使用するための本明細書に記載の組成物(医薬組成物を含む)、ならびに本明細書に記載の他の方法を提供する。特定の実施態様において、組成物は、単位投与形態で存在する医薬製剤を含む。

【0396】

本発明の化合物またはその塩、組成物を含む製品および本明細書に記載の方法における使用に適切な包装の単位投与量もまた、提供される。適切な包装は当分野において既知であり、例えば、バイアル、容器、アンプル、ボトル、瓶、柔軟包装などを含む。製品は滅菌および/または密封され得る。

20

【0397】

キット

本発明はさらに、本発明の方法を実施するためのキットを提供し、これは1以上の本明細書に記載の化合物または1以上の本明細書に記載の化合物を含む組成物を含む。キットは本明細書に開示される化合物をいずれも使用し得る。一例において、キットは本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を使用する。キットは、本明細書に記載の任意の1以上の使用のために使用され得て、従って、癌の処置のための指示を含み得る。

30

【0398】

キットは一般に、適切な包装を含む。キットは、任意の本明細書に記載の化合物を含む1以上の容器を含む。各成分は(2以上の成分があるならば)、別個の容器に包装されてよく、またはいくつかの成分は、交差反応性および貯蔵寿命から可能であるならば、1つの容器で組み合わせられ得る。

【0399】

キットは、単位剤型、大量包装(例えば、複数回用量容器)または単位未満の用量であり得る。例えば、キットは、十分な投与量の本明細書に記載の化合物および/または本明細書で説明される疾患(例えば、高血圧)に有用な第二の薬学的に活性な化合物を含み、例えば1週間、2週間、3週間、4週間、6週間、8週間、3か月、4か月、5か月、7か月、8か月、9か月またはそれ以上の長期間、個体の有効な処置を提供するキットが提供され得る。キットはまた、キットは複数回用量の化合物および使用のための指示を含んでよく、薬局(例えば、病院薬局および調剤薬局)での保存および使用に十分な量で包装され得る。

40

【0400】

キットは場合により、本発明の方法における成分の使用に関する、一組の指示、指示を含む電子保存媒体(例えば、磁気ディスクまたは光学ディスク)もまた許容されるが、一般には指示書を含んでよい。キットに含まれる指示は、一般に、成分およびそれらの個体への投与についての情報を含む。

【0401】

50

本発明は、次の実施例を参照することによりさらに理解することができ、これらは説明として提供されるものであり、限定することを意味するものではない。

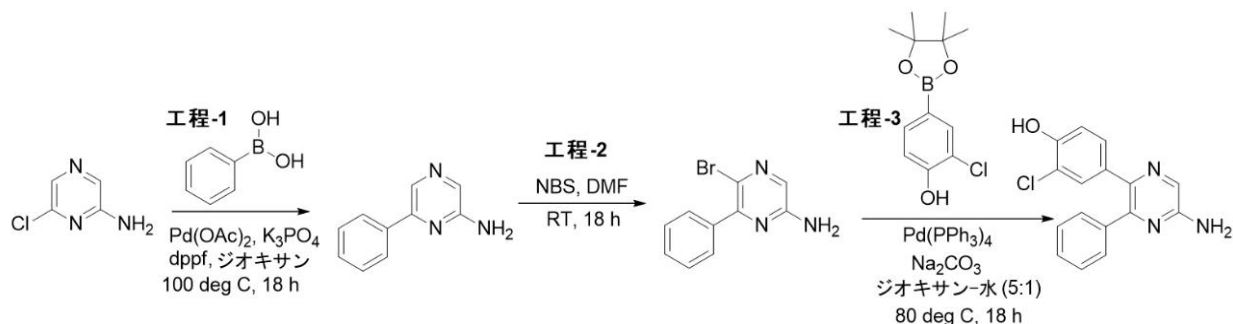
【実施例】

【0402】

合成例

実施例 1 . 4 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノール (化合物番号 1 . 1) の合成

【化 1 0 4】



10

20

30

40

50

機層を塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをSFCにより精製して20 mg(17%)の4-(5-アミノ-3-フェニルピラジン-2-イル)-2-クロロフェノールを得た。LC/MS: 298 [M+1]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 7.90(s、1H)、7.45(s、4H)、7.20(s、1H)、6.90(d、1H)、7.78(d、1H)、6.58(s、2H)。

【0405】

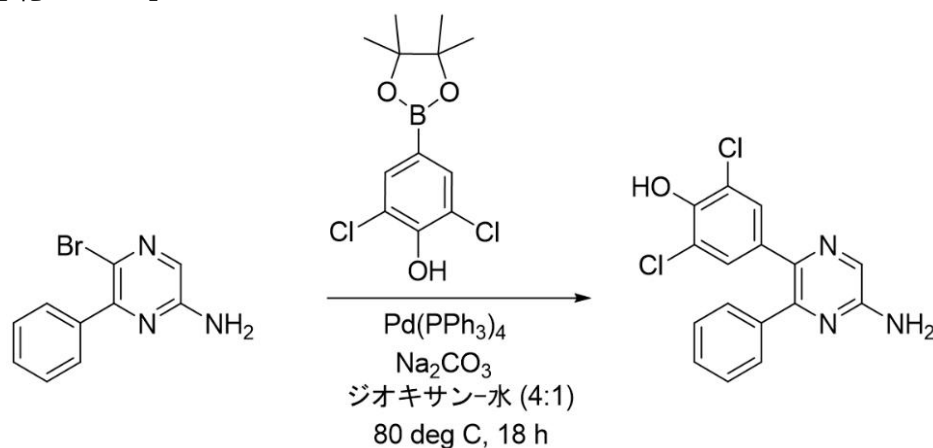
引用文献：国際公開第2014/209034A1号。

【0406】

実施例S2. 4-(5-アミノ-3-フェニルピラジン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノール(化合物番号1.2)の合成

10

【化105】



20

5-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミン(100 mg、0.40 mmol、1当量)の1,4-ジオキサン-水(10 mL、4:1)溶液に、2,6-ジクロロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(174 mg、0.48 mmol、1.2当量)、Cs₂CO₃(391 mg、1.20 mmol、3.0当量)、PdCl₂(dppf)CH₂Cl₂錯体(32 mg、0.04 mmol、0.05当量)を添加した。N₂雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を80 で一晩攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSでモニタリングし、18時間後に完了したことが分かった。反応混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)で希釈し、EtOAc(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをSFCにより精製して15 mgの(11%)4-(5-アミノ-3-フェニルピラジン-2-イル)-2,6-ジクロロフェノールを得た。

30

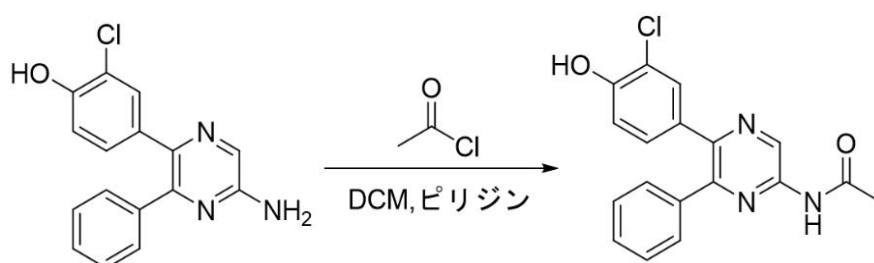
LCMS: 332 [M+1]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 6.28(s、2H)、6.64(s、1H)、7.10(s、2H)、7.38(s、4H)、7.90(s、1H)。

【0407】

40

実施例S3. N-(5-(3-クロロ-4-ヒドロキシフェニル)-6-フェニルピラジン-2-イル)アセトアミド(化合物番号1.3)の合成

【化106】



50

4 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) - 2 - クロロフェノール(200 mg、0.67 mmol、1.0 当量)のCH₂Cl₂(20 mL)溶液に、ピリジン(79 mg、1.01 mmol、1.5 当量)および塩化アセチル(78 mg、1.01 mmol、1.5 当量)を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSでモニタリングし、18時間後に完了したことが分かった。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、EtOAc(3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(30 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して10 mg(4%)のN - (5 - (3 - クロロ - 4 - ヒドロキシフェニル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - イル)アセトアミドを得た。

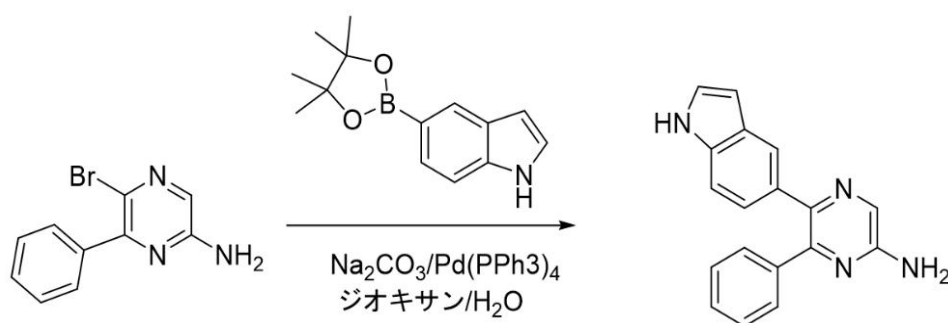
10

LCMS : 340 [M + 1]⁺。

【0408】

実施例S4 . 5 - (1H - インドール - 5 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(化合物番号1.4)の合成

【化107】



20

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(100 mg、0.4 mmol、1 当量)の1,4 - ジオキサン(5 mL) : 水(1 mL)溶液に、5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - インドール(77 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、Na₂CO₃(84 mg、0.8 mmol、2 当量)、Pd(PPh₃)₄(23 mg、0.02 mmol、0.05 当量)を添加した。N₂ 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を80 °Cで18時間撹拌した。反応をNMRおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して5 - (6 - アミノ - 3 - ピリジル) - 6 - フェニル - ピラジン - 2 - アミン(20 mg、17.8%)を白色固体として得た。

30

LCMS : 287.1 (M + 1)⁺。

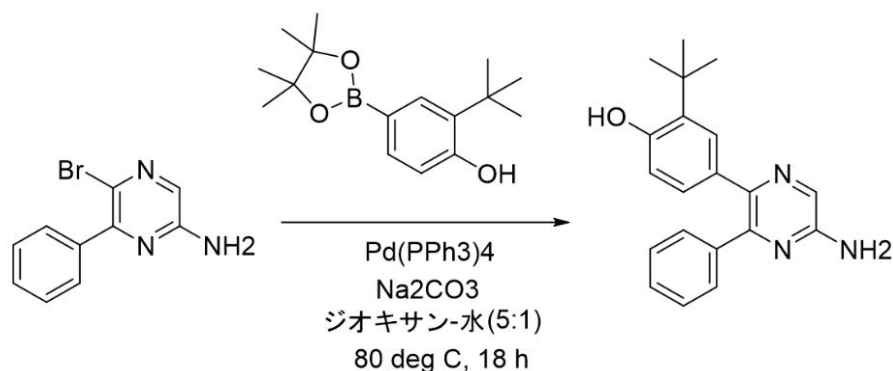
¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) 11.00 s(1H)、7.98 s(1H)、7.62 s(1H)、7.59 - 7.18 m(7H)、6.95 d(1H)、6.40 d(2H)、6.35 s(1H)。

【0409】

実施例S5 . 4 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) - 2 - tert - ブチルフェノール(化合物番号1.6)の合成

40

【化 1 0 8】



10

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(100 mg、0.4 mmol、1 当量)の1,4 - ジオキサン - 水(6 mL、5 : 1)溶液に、2 - tert - ブチル - 4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノール(132 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.8 mmol、2 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg、0.02 mmol、0.05 当量)を添加した。反応混合物を N_2 で脱酸素し、反応混合物を80 で一晩撹拌した。反応をNMRおよびLCMSによりモニタリングし、18時間後に完了したことがわかった。反応混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをSFCにより精製して4 - (5 - アミノ - 3 - フェニル - ピラジン - 2 - イル) - 2 - tert - ブチル - フェノール(20 mg、15.7%)を白色固体として得た。

20

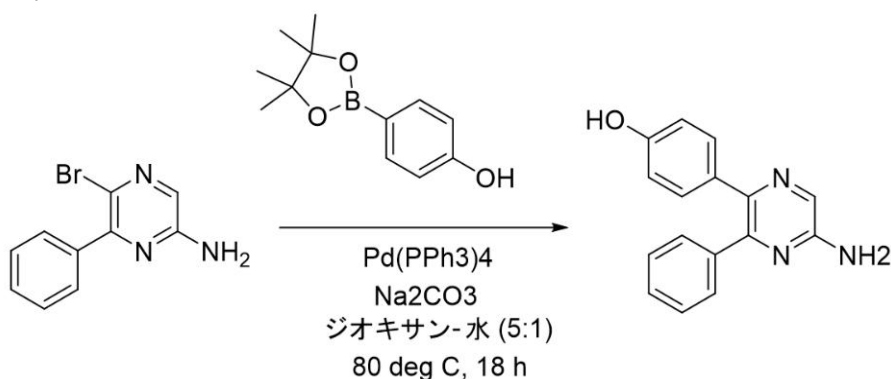
LCMS : 320.2 $[\text{M} + 1]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.36 (s、1 H)、7.95 (s、1 H)、7.40 - 7.23 (m、5 H)、7.15 (d、1 H)、6.80 (s、1 H)、6.63 (d、1 H)、6.40 (s、2 H)、1.03 (s、9 H)。

【0410】

実施例 S6 . 4 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル)フェノール(化合物番号 1.7)の合成

【化 1 0 9】

30



40

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(100 mg、0.4 mmol、1 当量)の1,4 - ジオキサン - 水(6 mL、5 : 1)溶液に、4 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)フェノール(105.6 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.8 mmol、2 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (15 mg、0.02 mmol、0.05 当量)を添加した。反応混合物を N_2 で脱酸素し、反応混合物を80 で一晩撹拌した。反応をNMRおよびLCMSによりモニタリングし、18時間後に完了したことがわかった。反応混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをSFCにより精製して4 - (5 - アミノ - 3 - フェニル - ピラジン - 2 - イル)フ

50

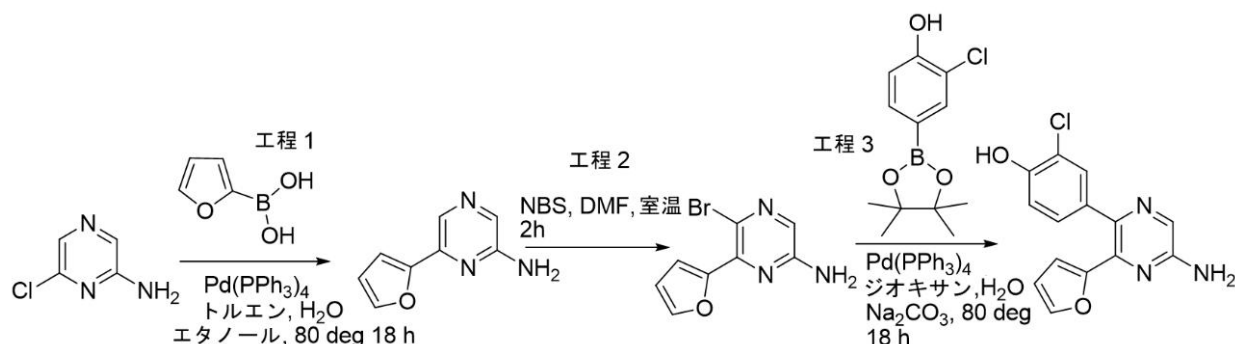
エノール(35 mg、33.33%)を白色固体として得た。

LCMS: 264.1 $[M+1]^+$. 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6): 9.40(b r s、1H)、7.98(s、1H)、7.40-7.20(m、5H)、7.00(d、2H)、6.60(d、2H)、6.20(s、1H)。

【0411】

実施例 57.4 - (5-アミノ-3-(フラン-2-イル)ピラジン-2-イル)-2-クロロフェノール(化合物番号 1.8)の合成

【化110】



10

20

30

40

50

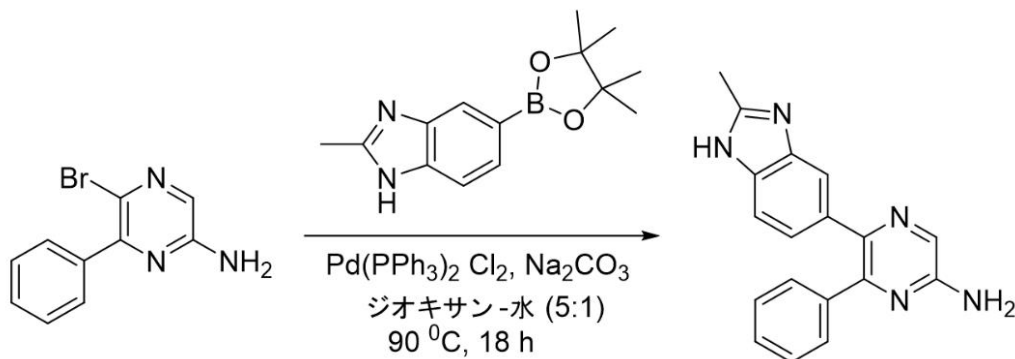
フェノールを得た。

LCMS: 288 $[M+1]^+$ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 6.42 (d, 1H), 6.50 (d, 1H), 6.60 - 6.64 (m, 2H), 6.90 (d, 1H), 7.00 - 7.02 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.60 - 6.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 10.20 (bs, 1H)。

【0414】

実施例 S 8 . 5 - (2 - メチル - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物 1 . 9) の合成

【化 1 1 1】



10

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (100 mg、0.4 mmol、1 当量) の 1,4 - ジオキサン - 水 (6 mL、5 : 1) 溶液に、2 - メチル - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール (124 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.8 mmol、2 当量) および $PdCl_2(PPh_3)_2$ (14 mg、0.02 mmol、0.05 当量) を添加した。反応混合物を N_2 で脱酸素し、反応混合物を 90° で一晩撹拌した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングし、18 時間後に完了したことがわかった。反応混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル ($2 \times 50 mL$) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを SFC により精製して所望の生成物 (20 mg、16.6%) を白色固体として得た。

20

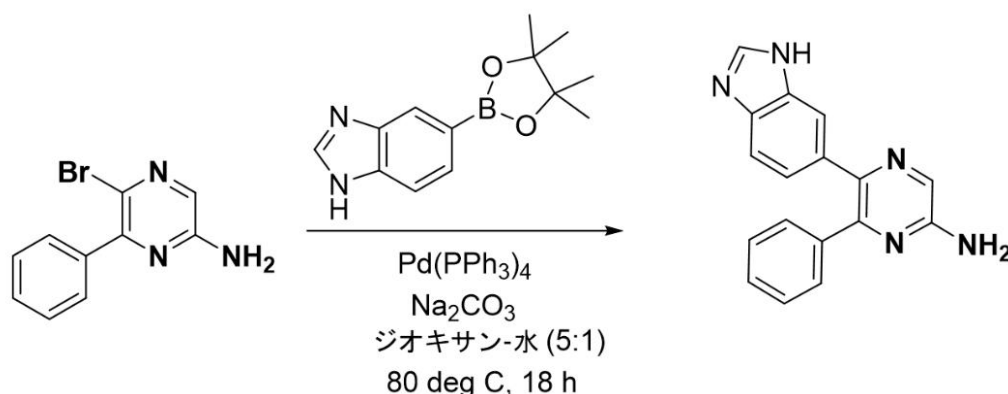
LCMS: 302.0 $[M+1]^+$ 1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) d 12.08 (d, $J = 18.42 Hz$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 6H), 6.96 - 7.10 (m, 1H), 6.49 (d, $J = 9.65 Hz$, 2H), 2.43 (s, 3H)

30

【0415】

実施例 S 9 . 5 - (1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 6 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1 . 10) の合成

【化 1 1 2】



40

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (100 mg、0.4 mmol、1 当量)

50

の 1, 4 - ジオキサン - 水 (6 mL、5 : 1) 溶液に、5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾイミダゾール (124 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.8 mmol、2 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (14 mg、0.02 mmol、0.05 当量) を添加した。反応混合物を N_2 で脱酸素し、反応混合物を 80 で一晩撹拌した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングし、18 時間後に完了したことがわかった。反応混合物を室温まで冷却し、水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して 5 - (3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - 6 - フェニル - ピラジン - 2 - アミン (20 mg、18.1%) を白色固体として得た。

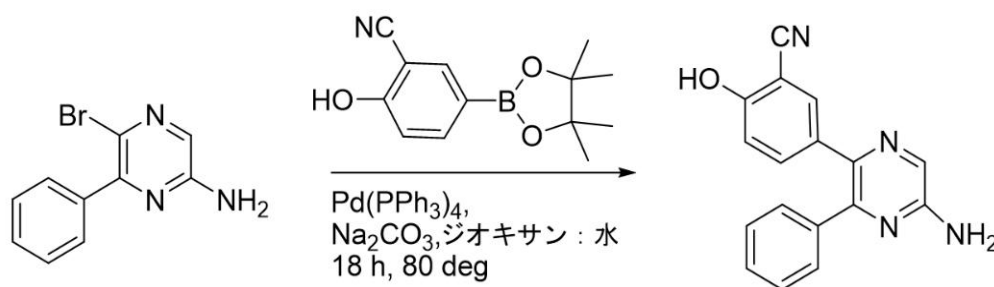
10

LCMS : 288.1 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 12.40 (s、1 H)、8.18 (s、1 H)、8.00 (s、1 H)、7.65 (s、1 H)、7.40 - 7.20 (m、5 H)、7.00 (s、1 H)、6.50 (s、2 H)。

【0416】

実施例 S 10 . 5 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシベンゾニトリル (化合物番号 1.11) の合成

【化 113】



20

4 - ベンジル - 5 - ブロモピリミジン - 2 - アミン (100 mg、0.40 mmol、1 当量) の 1, 4 - ジオキサン - 水 (10 mL、5 : 1) 溶液に、2 - ヒドロキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾニトリル (107 mg、0.44 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.80 mmol、2.0 当量)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (11 mg、0.01 mmol、0.025 当量) を添加した。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 90 で 18 時間撹拌した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をシリカゲル上で Combiflash により精製して 10 mg (11%) の 5 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) - 2 - ヒドロキシベンゾニトリルを得た。

30

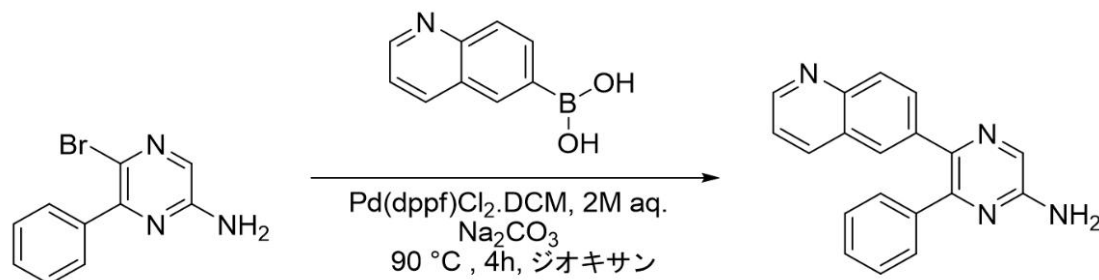
LCMS : 289 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) 6.80 (d、1 H)、7.32 - 7.50 (m、7 H)、8.20 (s、1 H)。

40

【0417】

実施例 S 11 . 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.12) の合成

【化 1 1 4】



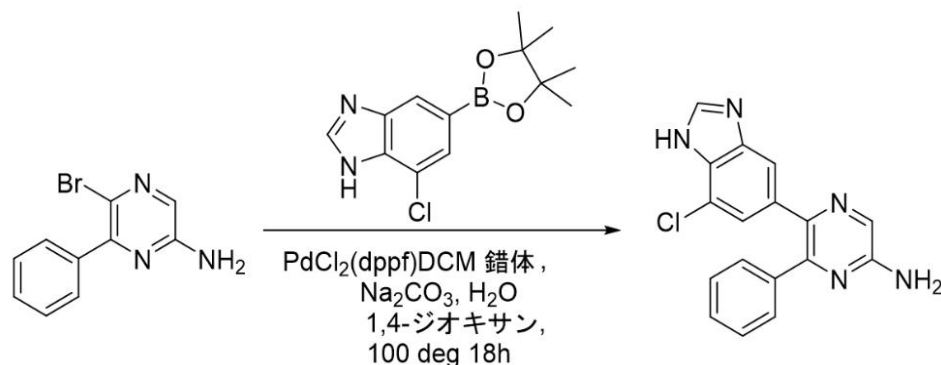
キノリン - 6 - イルボロン酸 (0.100 g、0.57 mmol、1.2 当量) および 5 -
 ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.120 g、0.48 mmol、1.0 当量)
) の攪拌したジオキサン (3 mL) 溶液に、2 M 水性 Na_2CO_3 (0.101 g、0.96
 mmol、2.0 当量、0.5 mL) を添加した。反応物を N_2 で 5 分間バージした。この
 反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.020 g、5 mol %) を添加し、再び
 N_2 をさらに 5 分間バージした。反応混合物を 90°C で 4 時間加熱した。反応混合物を室
 温まで冷却し、酢酸エチル (2 × 35 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩
 水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固形残渣を得て、これを順相シ
 リカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.030 g
 、21 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 299 $(\text{M} + 1)^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.84 (d、 $J = 2.93 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.22 (d、 $J = 8.31 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.92 (s、1 H)、7.80 (d、 $J = 8.80 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.42 - 7.60 (m、2 H)、7.20 - 7.41 (m、4 H)、6.73 (s、2 H)。

【0418】

実施例 S 12. 5 - (7 - クロロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 6 - フェ
 ニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.13) の合成

【化 1 1 5】



5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (120 mg、0.48 mmol、1 当
 量) の 1,4 - ジオキサン (8 mL) : 水 (2 mL) 溶液に、7 - クロロ - 5 - (4,4,5,5 -
 テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾー
 ル (146 mg、0.52 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (101 mg、0.96 mmol、2 当量)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ 錯体 (19 mg、0.024 mmol、0.05 当量)。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 80°C で 18 時間加熱した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して 15 mg (8 %) の 5 - (7 - クロロ - 1 H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミンを得た。

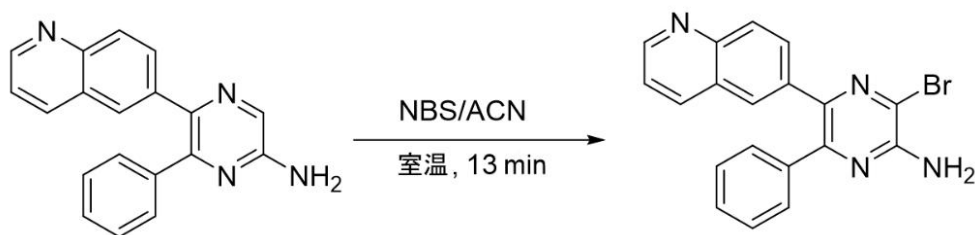
LCMS : 322 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 DMSO) 6.60 - 6.80 (bs、2 H) 7.22 - 7.38 (m、6 H)、7.40 (s、1 H)、7.98 (s

、1 H)、8.68 (bs、1 H)。

【0419】

実施例 S 13 . 3 - ブロモ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.14)の合成

【化116】



10

室温で、6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(20 mg、0.068 mmol、1 当量)のアセトニトリル(12 mL)溶液に、N - ブロモスクシンイミド(12 mg、0.068 mmol、1 当量)を分割して添加し、反応混合物を室温で撹拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングし、13 分後に完了したことがわかった。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3 × 20 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(3 × 20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒の除去により粗生成物を得て、これを逆相 HPLC により精製して 10 mg (40%) の 3 - ブロモ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンを得た。

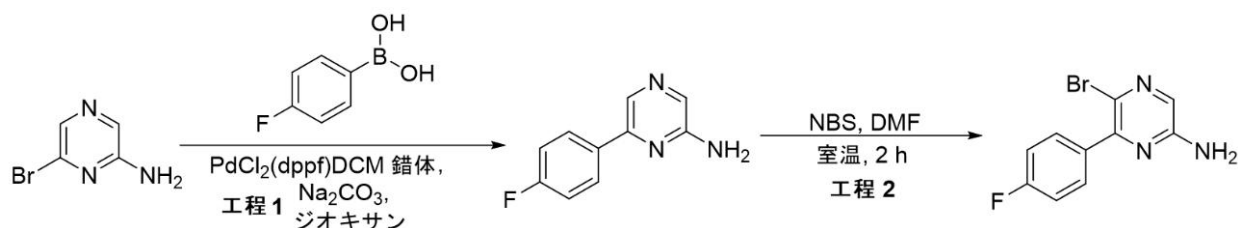
20

LCMS : 377 [M + 1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.05 (brs、2 H)、7.25 - 7.40 (m、5 H)、7.45 - 7.55 (m、2 H)、7.62 (d、1 H)、7.97 (s、1 H)、8.30 (d、1 H)、8.87 (s、1 H)。

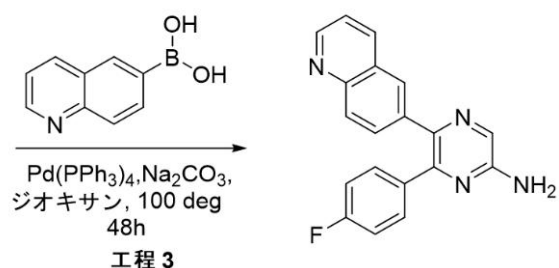
【0420】

実施例 S 14 . 6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.15)の合成

【化117】



30



40

工程 1 : 6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 6 - プロモピラジン - 2 - アミン(1.00 g、5.780 mmol、1 当量)の 1,4 - ジオキサン(20 mL)溶液に、4 - フルオロフェニルボロン酸(1.213 g、8.67 mmol、1.5 当量)、Na₂CO₃(1.225 g、11.56 mmol、2 当量)および PdCl₂(dppf)・DCM 錯体(0.235 g、0.289 mmol、0.05 当量)を添加した。N₂ 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 100 で 48 時間加熱した。反応を NMR によりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過して酢酸エチル(2 × 50 mL)で洗

50

浄した。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をC o m b i - F l a s hカラムクロマトグラフィーにより精製して550 mg(50%)の6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミンを得た。

【0421】

工程2：5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミンの合成：6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミン(0.530 g、2.80 mmol、1当量)のDMF(5 mL)混合溶液に、N - プロモスクシンイミド(0.549 g、3.08 mmol、1当量)を添加した。反応混合物を室温で1時間撹拌した。反応をTLCおよびNMRによりモニタリングした。反応物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。有機層を分離し、水(5 × 50 mL)および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をC o m b i - F l a s hカラムクロマトグラフィーにより精製して250 mg(32%)の5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミンを得た。

10

【0422】

工程3：6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成：5 - プロモ - 6 - (4 - フルオロフェニル)ピラジン - 2 - アミン(100 mg、0.37 mmol、1当量)の1,4 - ジオキサン(8 mL)：水(2 mL)溶液に、キノリン - 6 - イルボロン酸(77 mg、0.44 mmol、1.2当量)、Na₂CO₃(79 mg、0.74 mmol、2当量)、Pd(PPh₃)₄(21 mg、0.018 mmol、0.05当量)を添加した。N₂雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を100℃で48時間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水(20 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して45 mg(38%)の6 - (4 - フルオロフェニル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンを得た。

20

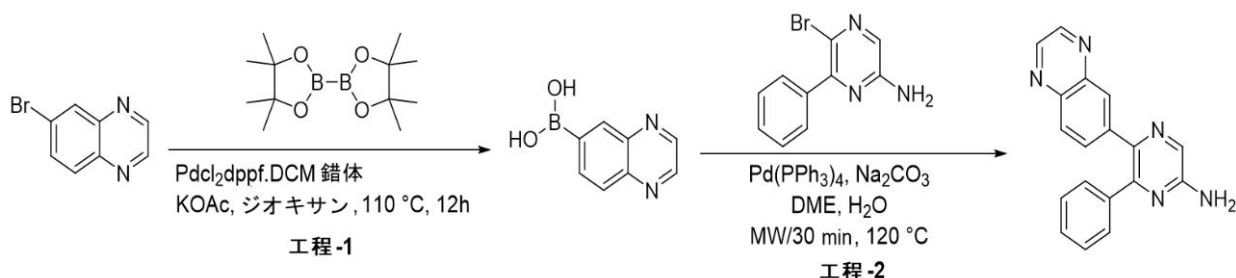
LCMS：317 [M + 1]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO - d₆) 6.58 (bs、2H)、7.30 (t、2H)、7.60 (q、1H)、8.02 - 8.20 (m、4H)、8.40 - 8.50 (m、2H)、8.60 (s、1H)、8.98 (bs、1H)。

30

【0423】

実施例S15：6 - フェニル - 5 - キノキサリン - 6 - イル - ピラジン - 2 - アミン(化合物番号1.16)の合成

【化118】



40

工程1：キノキサリン - 6 - イルボロン酸の合成：6 - プロモキノキサリン(500 mg、2.39 mmol、1当量)の1,4 - ジオキサン(10 mL)溶液に、5 - (4,4,5,5 - ビス(ピナコラト)ジボロン(729 mg、2.87 mmol、1.2当量)、KOAc(469 mg、4.78 mmol、2当量)およびPdCl₂dppf·DCM錯体(195 mg、0.23 mmol、0.1当量)を添加した。反応混合物をN₂で脱酸素し、80℃で18時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを順相C o m b i - F l a s hカラムクロマトグラフィー(0 ~ 100% EtOAc - ヘキサン)により

50

精製してキノキサリン - 6 - イルボロン酸 (350 mg、85%) を褐色油状物として得た。

LCMS: 175 $[M + 1]^+$

【0424】

工程2: 6 - フェニル - 5 - キノキサリン - 6 - イル - ピラジン - 2 - アミンの合成:
5 - ブロモ - 6 - フェニル - ピラジン - 2 - アミン (100 mg、0.40 mmol、1 当量) の DME - 水 (2 mL) 溶液に、キノキサリン - 6 - イルボロン酸 (69.6 mg、0.40 mmol、1 当量)、 Na_2CO_3 (106 mg、1.0 mmol、2.5 当量) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13.86 mg、0.01 mmol、0.03 当量) を添加した。反応混合物を N_2 で脱酸素し、マイクロ波照射下、120 °C で 30 分間撹拌した。反応を LCMS によりモニタリングし、30 分後に完了したことがわかった。反応混合物を室温まで冷却し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して 6 - フェニル - 5 - キノキサリン - 6 - イル - ピラジン - 2 - アミン (10 mg、8%) を白色固体として得た。

10

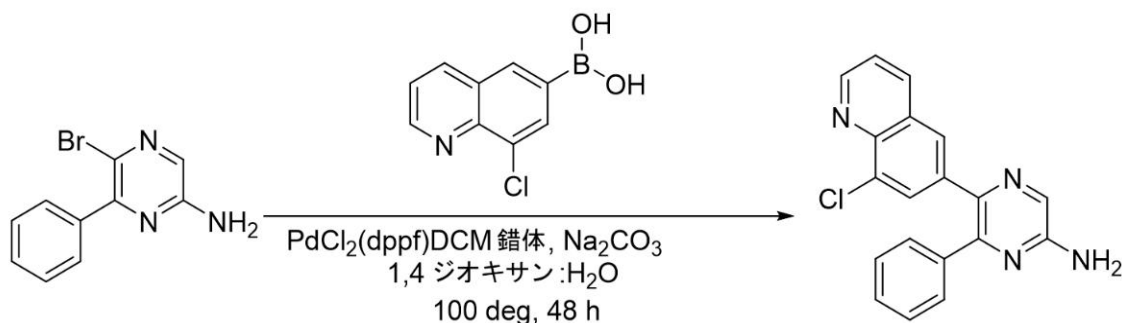
LCMS: 300 $[M + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 8.56 (s、2 H)、8.00 (s、1 H)、7.98 - 7.80 (m、2 H)、7.65 (m、1 H)、7.40 - 7.20 (m、5 H)、6.80 (s、2 H)。

20

【0425】

実施例 S16. 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.17) の合成

【化119】



30

5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (100 mg、0.4 mmol、1 当量) の 1,4 - ジオキサン (5 mL) : 水 (1 mL) 溶液に、8 - クロロキノリン - 6 - イルボロン酸 (99 mg、0.48 mmol、1.2 当量)、 Na_2CO_3 (84 mg、0.8 mmol、2 当量) および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ (16 mg、0.02 mmol、0.05 当量) を添加した。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 80 °C で 18 時間加熱した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して 10 mg の 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミンを得た。

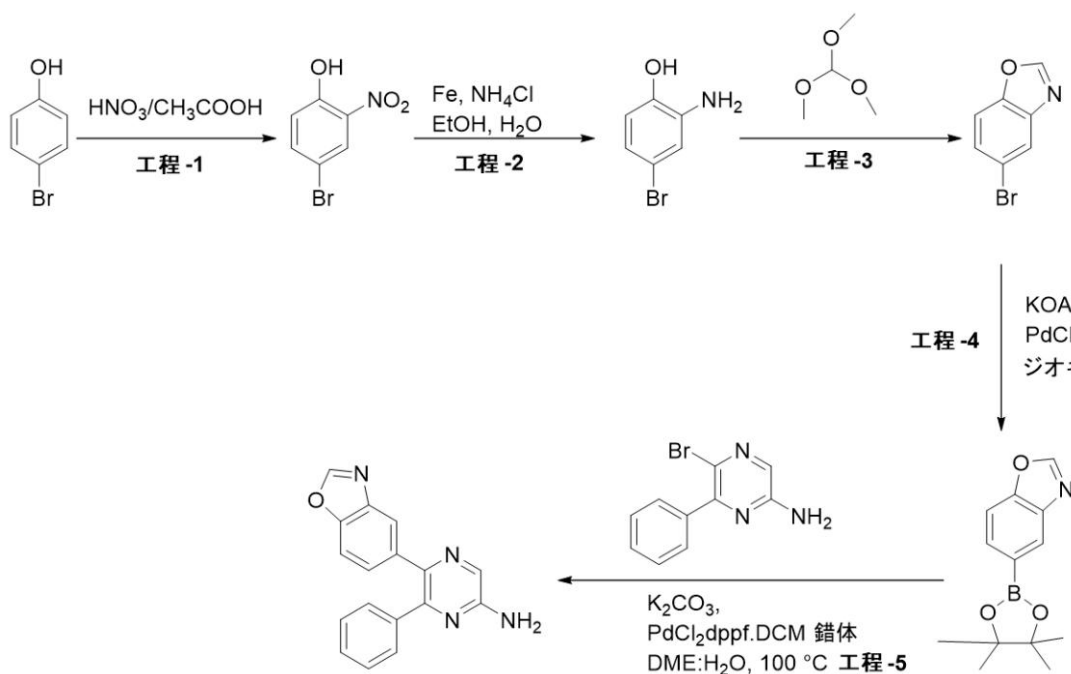
40

LCMS: 333 $[M + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$): 7.30 - 7.40 (m、5 H)、7.60 (m、1 H)、7.70 (s、1 H)、7.88 (s、1 H)、8.00 (s、1 H)、8.30 (d、1 H)、8.98 (d、1 H)。

【0426】

実施例 S17. 5 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 5 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.18) の合成

【化 1 2 0】



10

20

工程 1 : 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェノールの合成 : 6 - ブロモフェノール (5 g、28.90 mmol、1 当量) の酢酸 (10 mL) 溶液に、硝酸 (1 mL) を滴下添加した。反応混合物を室温で 5 分間撹拌した。反応の進行を LCMS および TLC によりモニタリングした。反応混合物を氷に注ぎ、固体沈殿を得て、これをろ過し、真空中で乾燥させて 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェノール (6 g、95.23%) を黄色固体として得た。

LCMS : $175 [M+1]^+$

【0427】

工程 2 : 2 - アミノ - 4 - ブロモフェノールの合成 : 4 - ブロモ - 2 - ニトロフェノール (3 g、13.76 mmol、1 当量) のエタノール : 水 (50 mL、9 : 1) 溶液に、塩化アンモニウム (2.1 g、41.28 mmol、3 当量) および鉄粉 (2.3 g、41.28 mmol) を添加した。反応物を 90 で 2 時間撹拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて溶媒を除去し、水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して 2 - アミノ - 4 - ブロモフェノール (2 g、80%) を褐色固体として得た。

30

LCMS : 188、190 $[M+1]^+$

【0428】

工程 3 : 5 - ブロモベンゾ[d]オキサゾールの合成 : 2 - アミノ - 4 - ブロモフェノール (1.5 g、7.90 mmol、1 当量) のオルトギ酸メチル (10 mL) 溶液を 150 で 6 時間撹拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、減圧下で蒸発させて溶媒を除去し ; 水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィーにより精製して 5 - ブロモベンゾ[d]オキサゾール (1.2 g、80.0%) を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.80 (s、1 H)、8.00 (s、1 H)、7.80 (d、1 H)、7.60 (d、1 H)。

【0429】

工程 4 : 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンゾ[d]オキサゾールの合成 : 5 - ブロモベンゾ[d]オキサゾール (1.2 g、6.06

50

mmol、1当量)のDMF(10mL)溶液に、5-(4,4,5,5-ビス(ピナコラト)ジボロン(1.68g、1.66mmol、1.1当量)、KOAc(1.7g、18.09mmol、3当量)およびPdCl₂(dppf)・DCM錯体(247mg、0.23mmol、0.05当量)を添加した。反応混合物をN₂で脱酸素し、反応混合物を80℃で18時間撹拌した。反応の進行をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これをフラッシュクロマトグラフィー(0~100%ヘキサン-EtOAc)により精製して5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(0.900g、60%)を灰白色固体として得た。

10

LCMS: 245、247 [M+1]⁺

【0430】

工程5: 5-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成: 5-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミン(100mg、0.40mmol、1当量)のジオキサン-水(5:1mL)溶液に、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンゾ[d]オキサゾール(122mg、0.48mmol、1.2当量)、Na₂CO₃(84.8mg、0.80mmol、2.0当量)およびPdCl₂(dppf)・DCM錯体(16.32mg、0.02mmol、0.05当量)を添加した。反応混合物をN₂で脱酸素し、100℃で12時間撹拌した。反応の進行をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水(20mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(20mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を除去することにより粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して5-(ベンゾ[d]オキサゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(10mg、9.00%)を灰白色固体として得た。

20

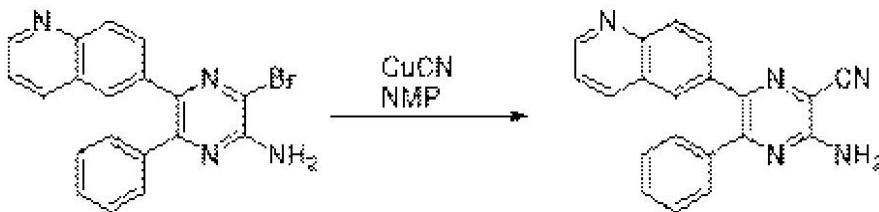
LCMS: 289.1 (M+1)。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.70(s、1H)、8.50(s、1H)、7.72-7.56(m、2H)、7.40-7.20(m、6H)、6.60(s、2H)。

【0431】

実施例S18A. 3-アミノ-5-フェニル-6-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(化合物番号1.19)の合成

30

【化121】



6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.220g、0.58mmol、1.0当量)のNMP(1.5mL)溶液に、シアン化銅(0.155g、1.74mmol、3.0当量)を添加した。反応混合物を170℃で1時間撹拌した。反応の進行をLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.020g、10%)を灰白色固体として得た。

40

LCMS: 324 (M+1)⁺。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) 8.83(d、J=3.07Hz、1H)、8.25(d、J=7.45Hz、1H)、7.95(d、J=2.19Hz、1H)、7.88(d、J=8.77Hz、1H)、7.65(dd、J=2.19、8.77Hz、1H)、7.52(dd、J=4.38、8.33Hz、1H)、7.40-7.47(m、2H)、7.36(d、J=7.45Hz、1H)、7.22-7.32(m、2H)

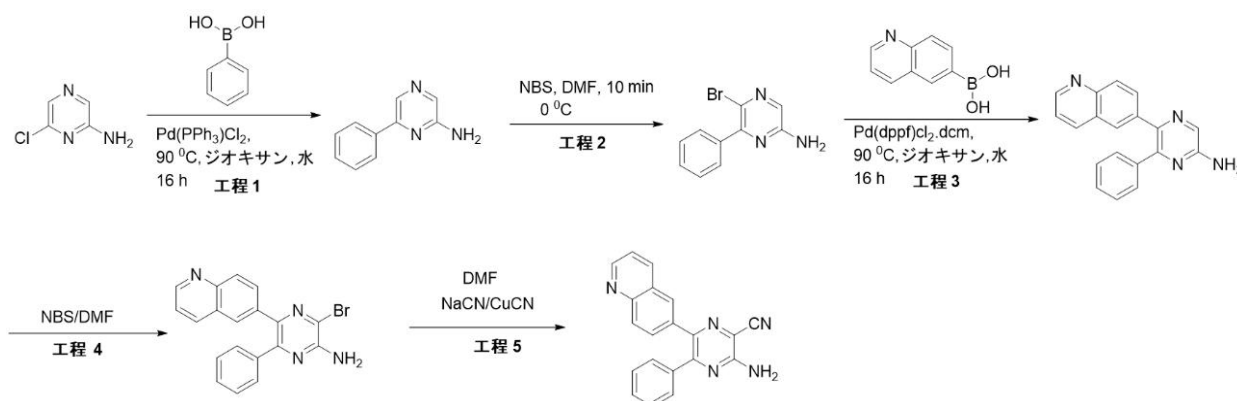
50

)。

【0432】

実施例 S18B. 3-アミノ-5-フェニル-6-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(化合物番号1.19)の別の合成

【化122】



10

工程1：6-フェニルピラジン-2-アミンの合成：撹拌中の6-クロロピラジン-2-アミン(50 g、0.3861 mol)のジオキサン：水(400 mL；100 mL)溶液に、ベンゼンボロン酸(56.4 g、0.46 mol)を添加した。反応混合物を窒素で20分間パージし、その後 Na_2CO_3 (70.6 g、0.57 mol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)\text{Cl}_2$ (13.5 g、0.0193 mol)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージした。反応混合物を室温で10分間撹拌し、その後90 で16時間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過し、蒸留した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これをシリカゲル(100～200メッシュ)のカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(3：7)]により精製して所望の生成物(55 g、83%)を得た。

20

LCMS：172 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) δ 8.38(s、1H)、7.83-7.99(m、3H)、7.40-7.49(m、3H)、4.82(br s、2H)

30

【0433】

工程2：5-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成：窒素雰囲気下、0で、撹拌中の6-フェニルピラジン-2-アミン(48 g、0.2803 mol)のDMF溶液にNBS(49.9 g、0.28 mol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これをシリカゲル(100～200メッシュ)のカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(1：4)]により精製して所望の生成物(38 g、55%)を得た。

LCMS：252 $[\text{M}+2]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) δ 7.68(s、1H)、7.55-7.64(m、2H)、7.40-7.51(m、3H)、6.75(br s、2H)

40

【0434】

工程3：6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成：撹拌中の5-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミン(38 g、0.1519 mol)のジオキサン：水(320 mL；80 mL)溶液に、キノリン-6-イルボロン酸(46.4 g、0.18 mol)を添加した。反応混合物を窒素で20分間パージし、その後 Na_2CO_3 (32.2 g、0.3038 mol)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (6.19 g、0.007 mol)を添加した。反応混合物を窒素でパージした。反応混合物を室温で10分間撹拌した、その後90 で16時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリング

50

した。反応混合物をセライトろ過し、蒸留した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナのカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(3：7)]により精製して所望の生成物(31 g、68%)を得た。

LCMS：299 [M + 1]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.83(d、J = 3.07 Hz、1H)、8.21(d、J = 7.89 Hz、1H)、8.02(s、1H)、7.93(s、1H)、7.80(d、J = 8.33 Hz、1H)、7.41 - 7.64(m、2H)、7.16 - 7.40(m、5H)、6.73(s、2H)

【0435】

工程4：3-プロモ-6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成：窒素雰囲気下、0℃で、攪拌中の6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(21 g、0.07 mol)のDMF溶液にNBS(12.5 g、0.07 mol)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3 × 300 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナのカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(3：7)]により精製して所望の生成物(18 g、69%)を得た。

LCMS：377 [M + 1]⁺。¹H NMR(400 MHz、クロロホルム-d) 8.88(b r s、1H)、8.11 - 7.96(m、3H)、7.60 - 7.26(m、7H)、5.23(b r s、2H)。

【0436】

工程5：3-アミノ-5-フェニル-6-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-カルボニトリルの合成：120℃で、攪拌中のNaCN(1.56 g、0.03 mol)とCuCN(5.7 g、0.06 mol)の乾燥DMF(150 mL)溶液に3-プロモ-6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(12.0 g、0.03 mol)を添加した。反応混合物を145℃で12時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を蒸留した。粗生成物を氷水に注いで固体を沈殿させた。反応混合物のpHを水性アンモニアで調整し、酢酸エチル(3 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(1：1)]により精製して所望の生成物(3.8 g、34%)を得た。

LCMS：354 [M + 1]⁺。¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) 8.88(d、J = 2.63 Hz、1H)、8.29(d、J = 7.89 Hz、1H)、7.99(s、1H)、7.84(d、J = 8.77 Hz、1H)、7.58(b r s、2H)、7.47 - 7.54(m、2H)、7.35 - 7.42(m、3H)、7.27 - 7.34(m、2H)

【0437】

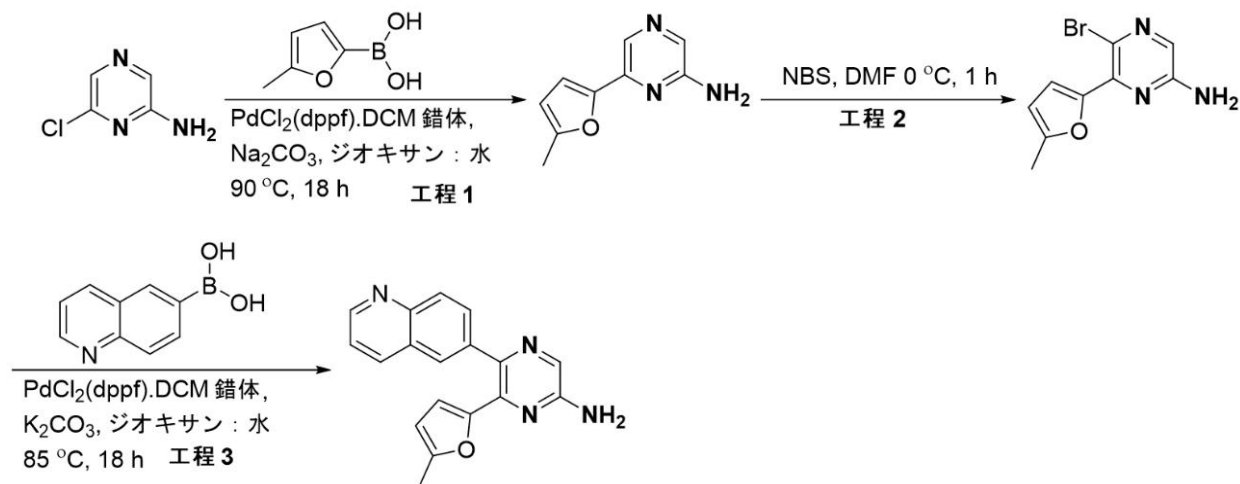
実施例S19：6-(5-メチルフラン-2-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.20)の合成

10

20

30

【化 1 2 3】



10

20

工程 1：6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成：6 - クロロピラジン - 2 - アミン(1.00 g、7.75 mmol、1 当量)の 1,4 - ジオキサン(20 mL)溶液に、5 - メチルフラン - 2 - イルボロン酸(1.074 g、8.52 mmol、1.1 当量)、 Na_2CO_3 (1.23 g、11.62 mmol、1.5 当量)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ 錯体(0.316 g、0.38 mmol、0.05 当量)を添加した。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 90 で 18 時間撹拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過し、酢酸エチル(2 × 20 mL)で抽出した。ろ液を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.600 g、43%)を得た。

LCMS：176 $[\text{M} + 1]^+$

【0438】

工程 2：5 - ブロモ - 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成：0 で、6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(300 mg、1.69 mmol、1 当量)の DMF(5 mL)溶液に、NBS(301 mg、1.69 mmol、1 当量)を分割して添加した。反応混合物を 0 で 1 時間撹拌した。反応を TLC および NMR によりモニタリングした。反応物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 20 mL)により抽出した。有機層を分離し、水(5 × 20 mL)および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で蒸発させて粗生成物を得た。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して 5 - ブロモ - 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.100 g、22%)を得た。

30

LCMS：254 $[\text{M} + 1]^+$

【0439】

工程 3：6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成：5 - ブロモ - 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(100 mg、0.39 mmol、1 当量)の 1,4 - ジオキサン(8 mL)：水(1 mL)溶液に、キノリン - 6 - イルボロン酸(74 mg、0.43 mmol、1.2 当量)、 K_2CO_3 (81 mg、0.59 mmol、1.5 当量)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf}) \cdot \text{DCM}$ 錯体(16 mg、0.019 mmol、0.05 当量)を添加した。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応を NMR および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を超臨界流体クロマトグラフィーにより精製して 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.020 g、16.80%)を得た。

40

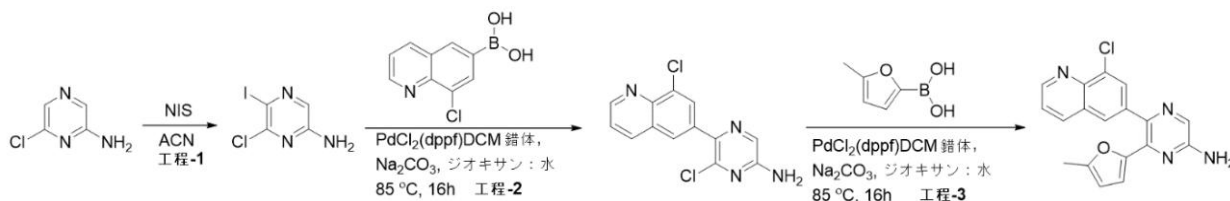
50

LCMS : 303 $[M + 1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) 2.03 (s, 3H), 6.12 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 6.70 (bs, 2H), 7.50 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.99 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.90 (d, 1H)。

【0440】

実施例 520.5 - (8-クロロキノリン-6-イル)-6-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号 1.21)の合成

【化124】



10

工程-1 : 6-クロロ-5-ヨードピラジン-2-アミンの合成 : 0 で、攪拌中の 2-アミノ-6-クロロピラジン(2.0 g、1.0 当量、15.50 mmol)のアセトニトリル(20 mL)溶液に、NIS(3.46 g、1.0 当量、15.50 mmol)を添加した。反応物を室温で攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、溶媒を真空下で蒸発させ、固体を酢酸エチル(3 × 100 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(1.7 g、42%)を得た。

20

LCMS : 256 $[M + 1]^+$

【0441】

工程-2 : 6-クロロ-5-(8-クロロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成 : 攪拌中の 6-クロロ-5-ヨードピラジン-2-アミン(0.500 g、1.95 mmol、1.0 当量)と(8-クロロキノリン-6-イル)ボロン酸(0.487 g、2.3 mmol、1.2 当量)の 1,4-ジオキサン(4.0 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.307 g、2.9 mmol、1.5 当量)および 1 mL の水を添加した。反応混合物を窒素でパージし、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(0.084 g、0.05 当量)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、85 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.140 g、25%)を得た。

30

LCMS : 291 $[M + 1]^+$

【0442】

工程-3 : 5-(8-クロロキノリン-6-イル)-6-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-アミンの合成 : 攪拌中の 6-クロロ-5-(8-クロロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.100 g、0.34 mmol、1.0 当量)と(5-メチルフラン-2-イル)ボロン酸(0.051 g、0.41 mmol、1.2 当量)の 1,4-ジオキサン(3.0 mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.054 g、0.54 mmol、1.5 当量)および 1 mL の水を添加した。反応混合物を窒素でパージし、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(0.014 g、0.05 当量)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、85 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 25 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.025 g、14%)を得た。

40

LCMS : 337 $[M + 1]^+$. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) d 9

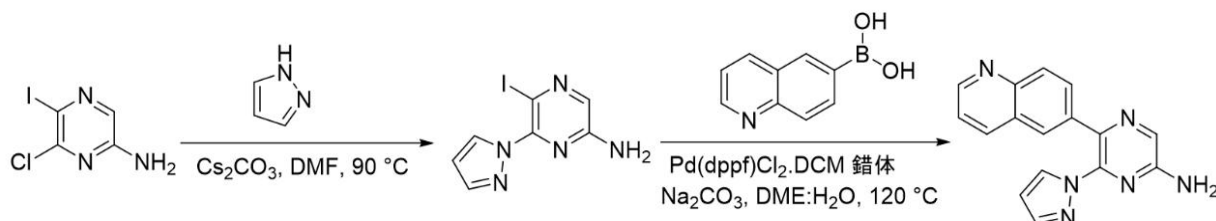
50

.00 (brs, 1H)、8.45 (d、J = 7.89 Hz、1H)、8.01 (brs, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.83 (brs, 1H)、7.65 (brs, 1H)、6.80 (brs、2H)、6.38 (brs, 1H)、6.14 (brs, 1H)、2.08 (s, 3H)。

【0443】

実施例 S 2 1 . 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.22)の合成

【化 1 2 5】



10

工程 1 : 5 - ヨード - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 6 - クロロ - 5 - ヨードピラジン - 2 - アミン(300 mg、1.2 mmol、1 当量)の DMF (8 mL) 溶液に、ピラゾール(159 mg、2.3 mmol、2.0 当量)および Cs₂CO₃ (1.148 g、3.5 mmol、3.0 当量)を添加した。反応混合物を 90 で 18 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製し、所望の生成物(120 mg、35%)を得た。

20

LCMS : 288 [M + 1]⁺

【0444】

工程 2 : 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 5 - ヨード - 6 - (1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.100 g、0.34 mmol、1 当量)の DME (4.0 mL) 溶液に、ボロン酸(0.071 g、0.41 mmol、1.2 当量)、Na₂CO₃ (0.047 g、0.45 mmol、1.3 当量)および PdCl₂(dppf)・DCM 錯体(0.014 g、0.017 mmol、0.05 当量)を添加した。N₂ 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、マイクロ波照射下、反応混合物を 120 で 1.5 時間加熱した。反応を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過した。ろ液を酢酸エチル(2 × 25 mL)で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(13 mg、13%)を得た。

30

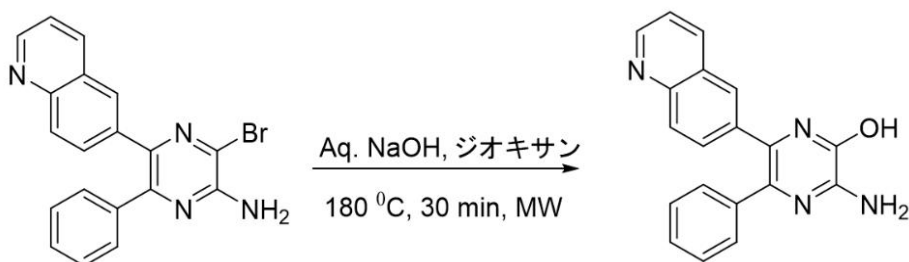
LCMS 289 [M + 1]⁺。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 8.84 (d、J = 2.63 Hz、1H)、8.23 (d、J = 8.33 Hz、1H)、8.12 (s、1H)、8.07 (d、J = 2.19 Hz、1H)、7.74 - 7.84 (m、2H)、7.56 (s、1H)、7.49 (dd、J = 4.17、8.11 Hz、1H)、7.30 (d、J = 7.02 Hz、1H)、7.07 (s、1H)、6.47 (brs、1H)。

40

【0445】

実施例 S 2 2 . 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - オール(化合物番号 1.241)の合成

【化 1 2 6】



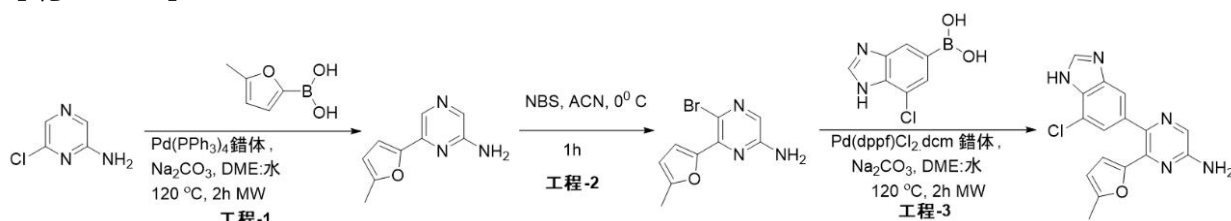
攪拌中の 3 - ブロモ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン
 (0.050 g、0.13 mmol、1.0 当量)のジオキサン(1 mL)溶液に 10 % 水性
 NaOH 溶液(1 mL)を添加した。マイクロ波照射下、得られた反応混合物を 180 °C
 で 30 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。溶媒を真空下で蒸発させて固体を得
 て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.018 g、4
 5 %)を黄緑色固体として得た。

LCMS : 315 $(M + 1)^+$ 。 1H NMR : (400 MHz、DMSO- d_6) 11.96 (br s、1 H)、8.88 (s、1 H)、8.28 (d、 $J = 7.45$ Hz、1 H)、7.93 (br s、1 H)、7.82 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、7.52 (d、 $J = 3.95$ Hz、1 H)、7.40 (d、 $J = 9.21$ Hz、1 H)、6.99 - 7.28 (m、5 H)、6.84 (br s、2 H)。

【0 4 4 6】

実施例 S 23 . 5 - (7 - クロロ - 1 H - ベンズイミダゾール - 5 - イル) - 6 - (5 - メ
 チルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.45)の合成

【化 1 2 7】



工程 - 1 : 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 6 - クロ
 ロピラジン - 2 - アミン(1.0 g、7.7 mmol、1.0 当量)および(5 - メチルフラン
 - 2 - イル)ボロン酸(1.2 g、9.3 mmol、1.2 当量)を DME : 水(10.0 mL、
 8 : 2)に溶解した。窒素を用いて反応混合物を脱酸素し、 $Pd(PPh_3)_4$ 錯体(0.0
 45 g、0.04 mmol、0.05 当量)および炭酸ナトリウム(1.6 g、15.4 mmol、
 2.5 当量)を添加した。反応混合物を再び窒素でバージし、マイクロ波照射下、150
 °C で 2 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反
 応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3 × 100 mL)を用
 いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で
 濃縮して固体を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の
 生成物(0.350 g、24 %)を得た。

LCMS : 176 $[M + 1]^+$

【0 4 4 7】

工程 - 2 : 5 - ブロモ - 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合
 成 : 0 °C で、攪拌中の 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.7 g
 、3.9 mmol、1.0 当量)の ACN(3.0 mL)溶液に、N - ブロモスクシンイミド(
 0.7 g、3.9 mmol、1.0 当量)を分割して添加した。反応の進行を TLC および L
 CMS によりモニタリングした。反応混合物を氷水の添加によりクエンチし、酢酸エチル
 (3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で
 乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精

製して所望の生成物(0.140 g、14%)を得た。

LCMS: 254 [M+1]⁺

【0448】

工程-3: 5-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 5-ブロモ-6-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-アミン(0.140 g、0.27 mmol、1.0当量)および(7-クロロ-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)ボロン酸(0.140 g、0.35 mmol、1.3当量)をDME:水(10.0 mL、8:2)に溶解した。窒素を用いて反応混合物を脱酸素し、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.022 g、5 mmol%)および炭酸ナトリウム(0.088 g、0.41 mmol、1.5当量)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、マイクロ波照射を用いて、120℃で2時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×30 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(4.9 mg、6%)を得た。

LCMS: 326 [M+1]⁺。¹H NMR:(400 MHz、DMSO-d₆) 12.78 (s, 1H)、8.31 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.45 (br s, 1H)、7.19 (br s, 1H)、6.64 (br s, 2H)、6.07 (br s, 2H)、1.91-2.20 (m, 3H)。

【0449】

実施例S24.5-(ナフタレン-2-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(化合物番号1.185)の合成

【化128】



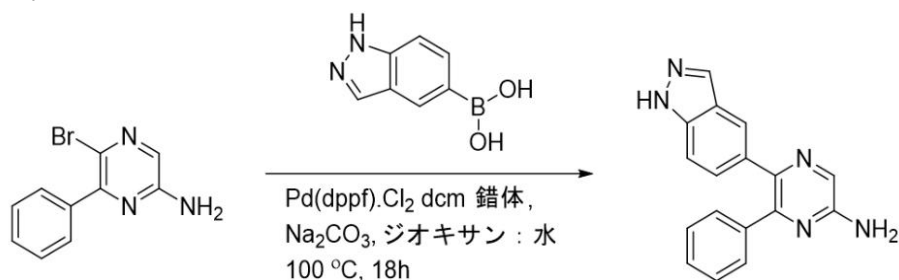
攪拌中の5-ブロモ-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.100 g、0.39 mmol、1.0当量)のDME:水(5.0 mL、4:1)溶液に、ナフタレン-2-イルボロン酸(0.089 g、0.51 mmol、1.3当量)を添加した。窒素ガスを用いて反応混合物を脱酸素し、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.016 g、0.05当量、0.019 mmol)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、マイクロ波照射下、120℃で2時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×30 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.05 g、43.10%)を得た。

LCMS: 298 [M+1]⁺。¹H NMR:(400 MHz、DMSO-d₆) 6.66 (s, 2H) 7.17-7.33 (m, 4H) 7.35 (br s, 2H) 7.40-7.50 (m, 2H) 7.64-7.79 (m, 2H) 7.82 (br s, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.00 (s, 1H)。

【0450】

実施例S25.5-(1H-インダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(化合物番号1.270)の合成

【化 1 2 9】



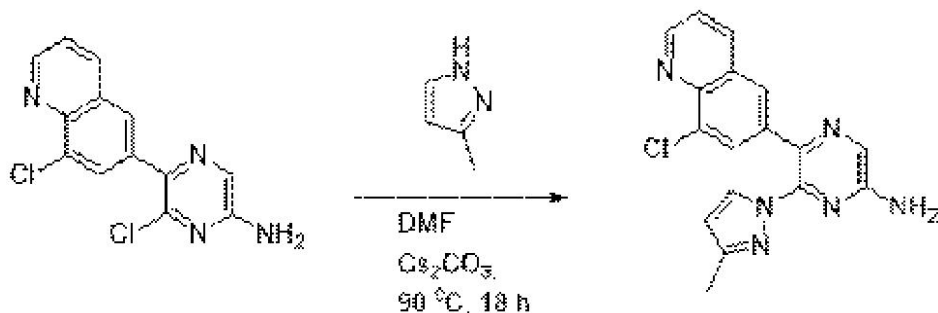
10 攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.1 g、0.4 mmol、1.0 当量) と (1H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (0.127 g、0.44 mmol、1.1 当量) のジオキサン (4 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.085 g、0.8 mmol、2.0 当量) および 1 mL の水を添加した。反応物を N_2 で 5 時間バージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.016 g、5 mol%) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間バージした。反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 35 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.02 g、17%) を灰白色固体として得た。

20 LCMS : 288 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO - d_6) 13.01 (br s、1 H)、7.96 (d、 $J = 5.26$ Hz、2 H)、7.64 (s、1 H)、7.28 - 7.43 (m、3 H)、7.10 - 7.28 (m、4 H)、6.54 (br s、2 H)。

【0451】

実施例 S26 . 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.271) の合成

【化 1 3 0】



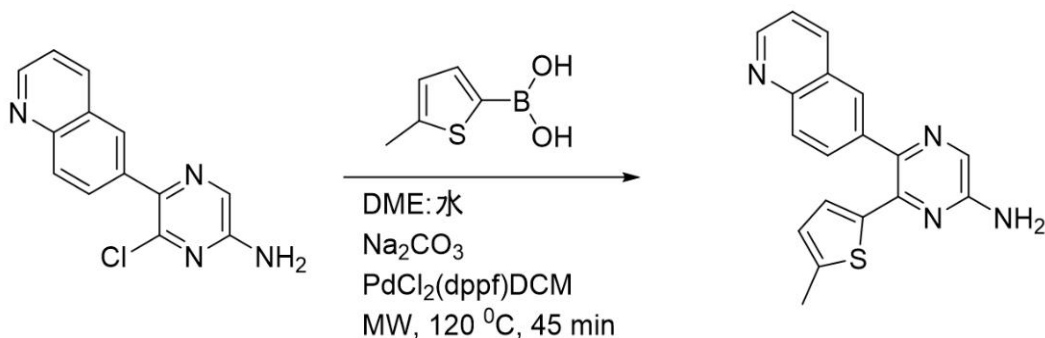
40 攪拌中の 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (120 mg、0.41 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 溶液に、3 - メチル - 1H - ピラゾール (169 mg、2.06 mmol、5 当量) および Cs_2CO_3 (671 mg、2.06 mmol、5 当量) を添加した。得られた混合物を 90 で 18 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (16 mg、11%) を得た。

50 LCMS : 337 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO - d_6) 2.08 (s、3 H) 6.31 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H) 7.20 (s、2 H) 7.61 (s、1 H) 7.81 (dd、 $J = 8.11$ 、4.17 Hz、1 H) 7.93 (s、1 H) 8.10 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H) 8.18 (s、1 H) 8.90 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H) 9.01 (d、 $J = 3.07$ Hz、1 H)

【0452】

実施例 S 2 7 . 6 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1 . 2 1 0)の合成

【化 1 3 1】



10

攪拌中の 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(120 mg、0.46 mmol、1.0 当量)および 5 - メチル - 2 - チオフエンボロン酸(79 mg、0.56 mmol、1.2 当量)のジオキサン(6 mL)および水(0.5 mL)溶液に、 Na_2CO_3 (173 mg、0.69 mmol、1.5 当量)を添加した。反応物を N_2 で 5 分間バージした。この反応混合物に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体(18 mg、0.02 mmol)を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間バージした。反応混合物を 120 で 45 分間マイクロ波を用いて照射した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライト層を通してろ過し、酢酸エチルで洗浄した。有機層を水(50 mL \times 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 6 - (5 - メチルチオフエン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(14 mg、9%)を灰白色固体として得た。LCMS: 319 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.91 (brs、1H)、8.37 (brs、1H)、8.07 (brs、1H)、7.99 (d、 $J = 8.33$ Hz、1H)、7.86 (brs、1H)、7.72 (brs、1H)、7.54 (brs、1H)、6.67 (brs、2H)、6.52 (brs、1H)、6.40 (brs、1H)、2.40 (brs、3H)

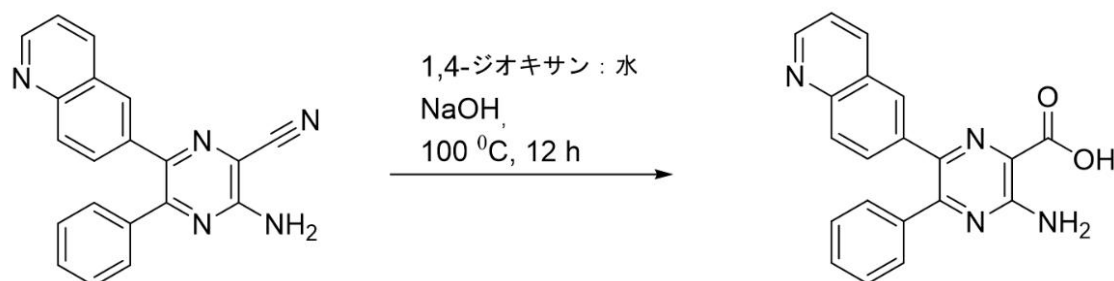
20

30

【0453】

実施例 S 2 8 . 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボン酸(化合物番号 1 . 2 3 8)の合成

【化 1 3 2】



40

攪拌中の 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(100 mg、0.30 mmol、1 当量)の 1,4 - ジオキサン(5 mL)および水性 NaOH (61 mg の 5 mL 水溶液)の溶液を、100 で 12 時間加熱した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを水(15 mL)で希釈し、3 N HCl 溶液(10 mL)で酸性化し、酢酸エチル(50 mL \times 2)で抽出した。有機層を水(100 mL \times 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(8 mg、7.5%)を得た。

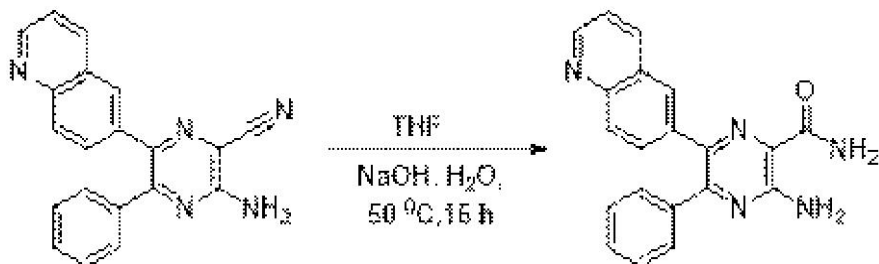
50

LCMS : 343 $[M+1]^+$. 1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) 7.18 - 7.31 (m, 4H) 7.31 - 7.39 (m, 2H) 7.43 - 7.50 (m, 2H) 7.53 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H) 7.78 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H) 7.96 (brs, 1H) 8.22 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H) 8.83 (brs, 1H)。

【0454】

実施例 S 29 . 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(化合物番号 1.272)の合成

【化 133】



10

撹拌中の 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(100 mg、0.307 mmol、1 当量)の THF (5 mL) 溶液に、NaOH 水溶液(5 mL、10%)を添加した。得られた混合物を 50 で 16 時間加熱した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。有機層を水(50 mL × 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(19 mg、18%)を得た。

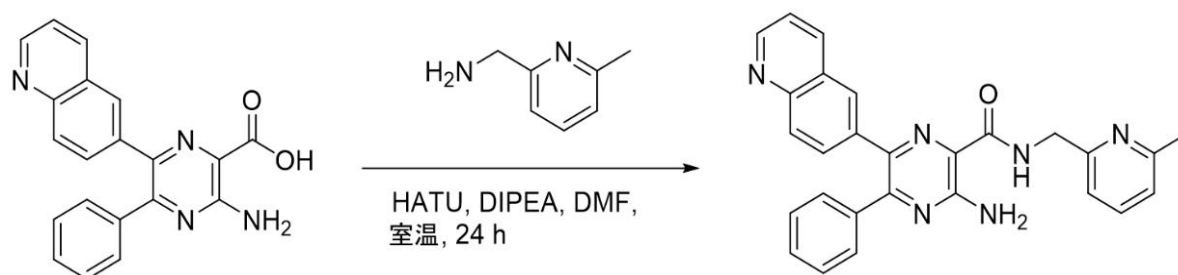
20

LCMS : 342 $[M+1]^+$. 1H NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) 7.22 - 7.46 (m, 5H) 7.50 (dd, $J = 8.11$, 4.17 Hz, 1H) 7.63 (dd, $J = 8.77$, 1.75 Hz, 1H) 7.74 (brs, 1H) 7.81 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H) 8.13 (s, 1H) 8.16 - 8.26 (m, 2H) 8.86 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H)。

【0455】

実施例 S 30 . 3 - アミノ - N - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(化合物番号 1.273)の合成

【化 134】



40

撹拌中の 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボン酸(0.110 g、0.32 mmol、1 当量)と(6 - メチルピリジン - 2 - イル)メタンアミンの DMF (2 mL) 溶液に、HATU(0.182 g、0.48 mmol、1.5 当量)および DIPEA(0.124 g、0.96 mmol、3.0 当量)を添加した。反応混合物を室温で 24 時間撹拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(15 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL × 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望

50

の 3 - アミノ - N - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル) - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(10 mg、7%)を得た。

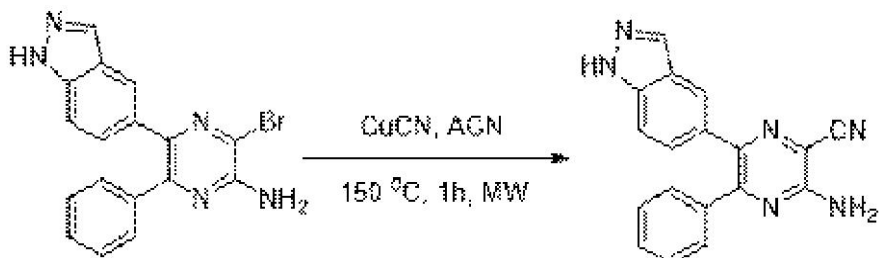
LCMS: 447 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 9.45 (br s, 1H), 8.86 (br s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.86 (d, $J = 9.21$ Hz, 2H), 7.59 - 7.79 (m, 4H), 7.51 (br s, 2H), 7.24 - 7.47 (m, 6H), 7.08 - 7.20 (m, 2H), 4.60 (d, $J = 5.70$ Hz, 3H)。

【0456】

実施例 S 3 1 . 3 - アミノ - 6 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 5 - フェニルピラジン - 2 - カルボニトリル(化合物番号 1.274)の合成

10

【化135】



撹拌中の 3 - ブロモ - 5 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(0.080 g、0.21 mmol、1.0 当量)の ACN(5 mL)溶液に、シアニ化銅(0.058 g、0.65 mmol、3.0 当量)を添加した。マイクロ波照射下、反応混合物を 150 で 1 時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水性アンモニア(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 25 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.010 g、15%)を灰白色固体として得た。

20

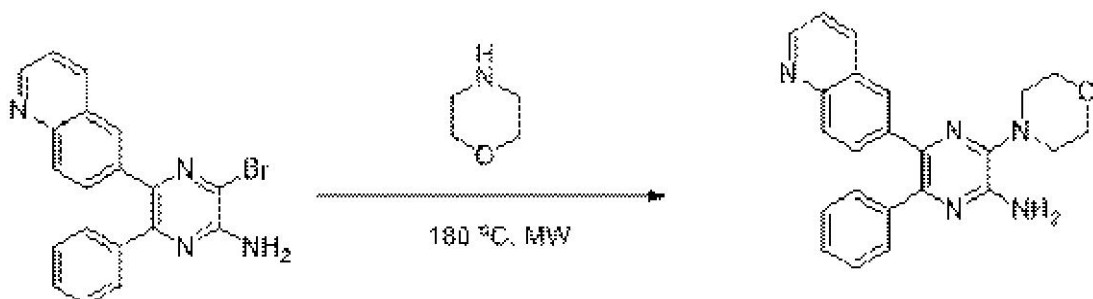
LCMS: 313 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 13.07 (br s, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.24 - 7.45 (m, 8H), 7.17 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H)。

【0457】

30

実施例 S 3 2 . 3 - モルホリノ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.275)の合成

【化136】



40

マイクロ波照射を用いて、3 - ブロモ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.100 g、0.26 mmol、1.0 当量)とモルホリン(0.226 g、2.6 mmol、10.0 当量)の混合物を 180 で 1 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。溶媒を真空下で蒸発させて固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.055 g、56%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 384 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 8.83 (d, $J = 3.07$ Hz, 1H), 8.19 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 4.17, 8.11$ Hz, 1H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.1

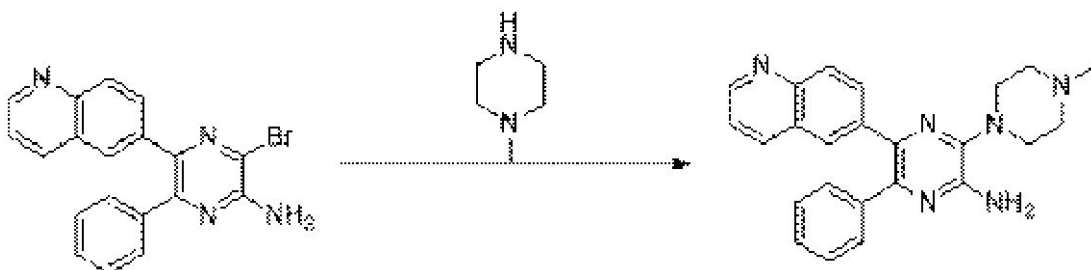
50

8 - 7.29 (m、3 H)、6.35 (br s、2 H)、3.82 (br s、4 H)、3.12 - 3.25 (m、4 H)。

【0458】

実施例 S 3 3 . 3 - モルホリノ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.276)の合成

【化 1 3 7】



10

マイクロ波照射を用いて、3 - プロモ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.150 g、0.39 mmol、1.0 当量)と 1 - メチルピペラジン(0.390 g、3.9 mmol、10.0 当量)の混合物を 180 で 30 分間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。溶媒を真空下で蒸発させて固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.060 g、39%)を灰白色固体として得た。

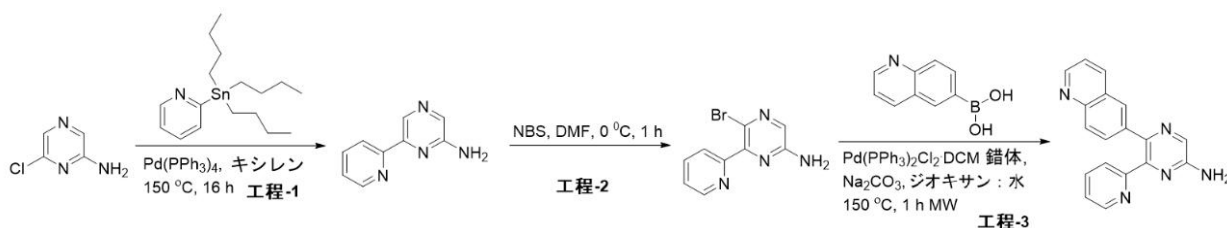
20

LCMS : 397 $[M + 1]^+$ 。 1H NMR : (400 MHz、DMSO - d_6) 8.83 (d、 $J = 3.07$ Hz、1 H)、8.19 (d、 $J = 7.89$ Hz、1 H)、8.14 (s、1 H)、7.90 (s、1 H)、7.81 (d、 $J = 8.33$ Hz、1 H)、7.59 (d、 $J = 8.33$ Hz、1 H)、7.46 (dd、 $J = 3.95$ 、7.89 Hz、1 H)、7.29 - 7.37 (m、2 H)、7.26 (br s、3 H)、6.23 (br s、2 H)、3.24 (br s、3 H)、2.57 - 2.69 (m、4 H)、2.31 (br s、4 H)。

【0459】

実施例 S 3 4 . 6 - [3 - (ピリジン - 2 - イル)ピラジン - 2 - イル]キノロン (化合物番号 1.25)の合成

【化 1 3 8】



30

工程 - 1 : 6 - (ピリジン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 攪拌中の 6 - クロロピラジン - 2 - アミン(0.500 g、3.85 mmol、1.0 当量)のキシレン(20.0 mL)溶液に、2 - (トリブチルスズ)ピリジン試薬(1.42 g、3.85 mmol、1.0 当量)を添加した。N₂ ガスを用いて反応混合物を脱酸素し、Pd(PPh₃)₄(0.223 g、0.05 当量 0.192 mmol)を添加した。反応混合物を再び N₂ でパージし、封管内で、150 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水性 NaOH を添加してクエンチし、酢酸エチル(3 × 100 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.400 g、60%)を得た。

40

LCMS : 173 $[M + 1]^+$

【0460】

工程 - 2 : 5 - プロモ - 6 - (ピリジン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 0 で、攪拌中の 6 - (ピリジン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.400 g、2.32 m

50

mol、1.0当量)のDMF(5.0mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.413g、2.32mmol、1.0当量)を分割して添加した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。冷水を添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチル(3×50mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥(無水Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.100g、17%)を得た。

LCMS: 250 [M+1]⁺

【0461】

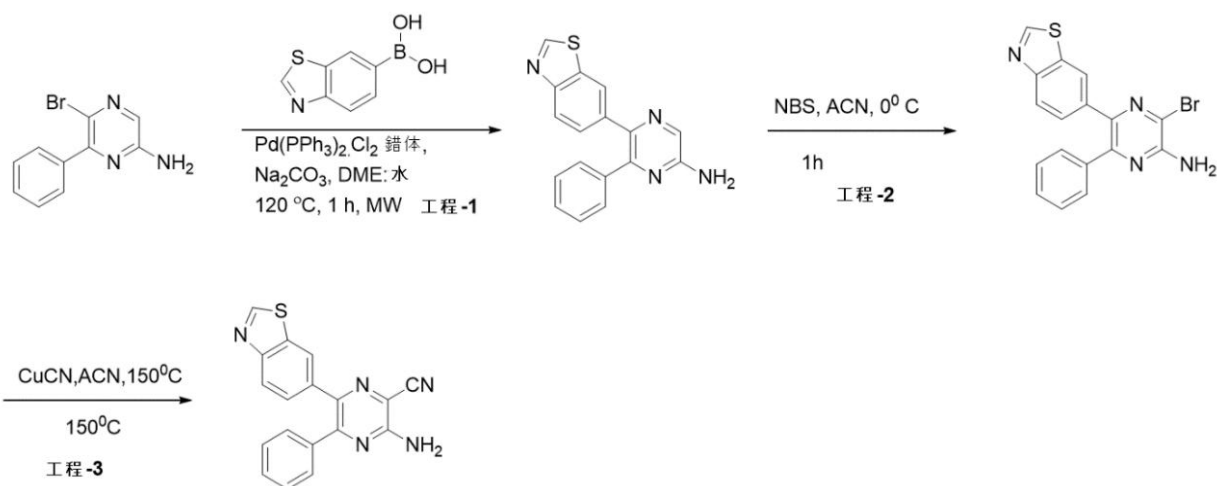
工程-3: 6-(ピリジン-2-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 攪拌中の5-ブロモ-6-(ピリジン-2-イル)ピラジン-2-アミン(0.100g、0.398mmol、1.0当量)とキノリン-6-イルボロン酸(0.103g、0.59mmol、1.5当量)の1,4-ジオキサン(4.0mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.105g、0.95mmol、2.5当量)および1mLの水を添加した。窒素ガスを用いて反応混合物を脱酸素し、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.016g、0.019mmol、0.05当量)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、マイクロ波照射下、120℃で1時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×100mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.010g、9%)を得た。

LCMS: 300 [M+1]⁺。¹H NMR: (400MHz、DMSO-d₆) 8.82(d、J=2.63Hz、1H)、8.34(d、J=4.38Hz、1H)、8.08(s、1H)、8.20(d、J=7.89Hz、1H)、7.81-7.88(m、2H)、7.76(d、J=8.77Hz、1H)、7.65(d、J=7.45Hz、1H)、7.36-7.50(m、2H)、7.22-7.36(m、1H)、6.77(brs、2H)。

【0462】

実施例S35: 3-アミノ-6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-5-フェニルピラジン-2-カルボニトリル(化合物番号1.192)の合成

【化139】



工程-1: 5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成: 攪拌中の5-ブロモ-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.500g、2.0mmol、1.0当量)とベンゾ[d]チアゾール-6-イルボロン酸(0.467g、2.6mmol、1.3当量)のDME(8.0mL)溶液に、炭酸ナトリウム(0.532g、4.99mmol、2.5当量)および2mLの水を添加した。窒素ガスを用いて反応混合物を脱酸素した。その後、Pd(PPh₃)₂・Cl₂錯体(0.081g、0.05当量0.1mmol)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、マイクロ波照射下、120℃で1時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合

物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3 × 100 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.140 g、23.02%)を得た。

LCMS: 305 [M + 1]⁺

【0463】

工程-2: 5-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成: 0 で、攪拌中の5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.140 g、0.36 mmol、1.0当量)のACN(2.0 mL)溶液に、N-ブromosuccinimide(0.065 g、0.36 mmol、1.0当量)を分割して添加した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。冷水を添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチル(3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.140 g、79.54%)を得た。

LCMS: 383 [M + 1]⁺

【0464】

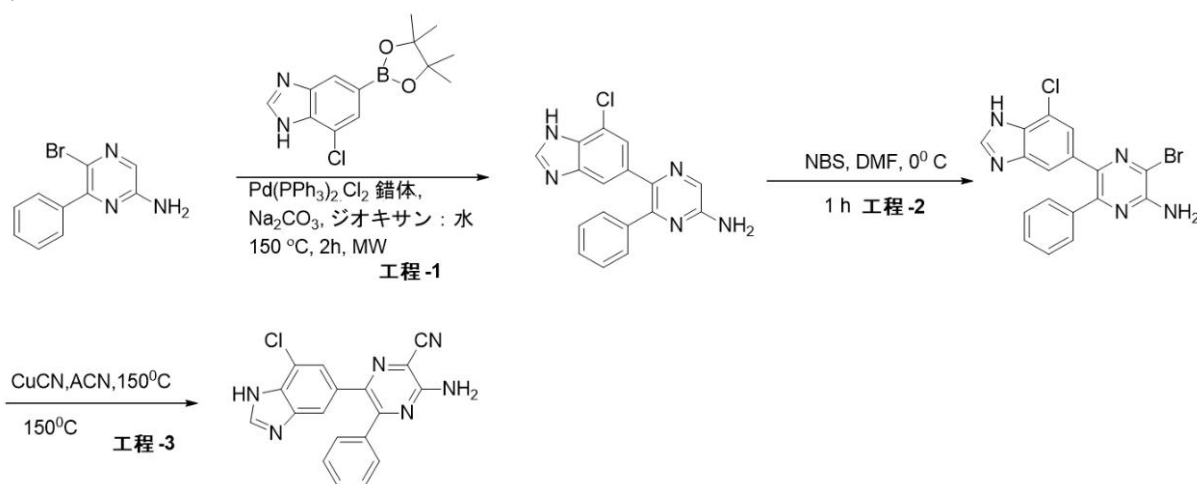
工程-3: 3-アミノ-6-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-5-フェニルピラジン-2-カルボニトリルの合成: 攪拌中の5-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イル)-3-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.140 g、0.36 mmol、1.0当量)のACN(2 mL)溶液に、CuCN(0.100 g、1.09 mmol、3.0当量)を添加した。マイクロ波照射下、反応を150 で1時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。その後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相分取クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.015 g、12%)を得た。

LCMS: 330 [M + 1]⁺。 ¹H NMR: (400 MHz、DMSO-d₆) 9.39 (s、1H)、8.09 - 8.19 (m、1H)、7.92 (d、J = 8.33 Hz、1H)、7.54 (s、2H)、7.35 - 7.43 (m、3H)、7.11 - 7.35 (m、3H)。

【0465】

実施例S36. 3-アミノ-6-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-フェニルピラジン-2-カルボニトリル(化合物番号1.277)の合成

【化140】



工程-1: 5-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成: 攪拌中の5-ブromo-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.500 g、1.99 mmol、1.0当量)と7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール(0.72 g、2.59 mmol、1.3当量)の1,4-ジオキサン(6.0 mL)溶液に、炭酸ナト

リウム(0.529 g、4.99 mmol、2.5当量)および1.5 mLの水を添加した。反応混合物をN₂で脱酸素し、Pd(PPh₃)₂Cl₂・DCM錯体(0.081 g、0.099 mmol、0.05当量)を添加した。反応混合物を再びN₂でパージし、マイクロ波照射を用いて、150℃で2時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3×100 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.160 g、24.88%)を得た。

LCMS: 322 [M+1]⁺

【0466】

工程-2: 3-プロモ-5-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミンの合成: 0℃で、撹拌中の5-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.160 g、0.497 mmol、1.0当量)のDMF(3.0 mL)溶液に、N-プロモスクシンイミド(0.088 g、0.49 mmol、1.0当量)を分割して添加した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を同一温度で1時間撹拌し、冷水でクエンチした。酢酸エチル(3×50 mL)を用いて混合物を抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体生成物(0.150 g、75%)を得た。

LCMS: 400 [M+1]⁺

【0467】

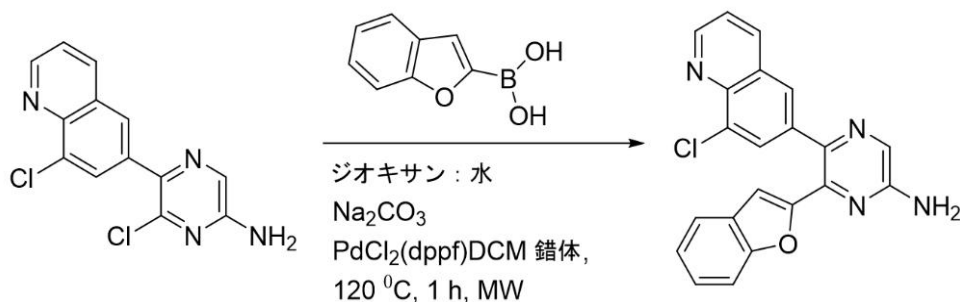
工程-3: 3-アミノ-6-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-5-フェニルピラジン-2-カルボニトリルの合成: 撹拌中の3-プロモ-5-(7-クロロ-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミン(0.150 g、0.374 mmol、1.0当量)のACN(3.0 mL)溶液に、CuCN(0.100 g、1.12 mmol、3.0当量)を添加した。反応物をマイクロ波照射下、150℃で1時間撹拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物をろ過し、減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.003 g、2%)を得た。

LCMS: 347 [M+1]⁺。¹H NMR: (400 MHz、DMSO-d₆) 8.28 (s、1H)、7.49 (br s、2H)、7.29-7.43 (m、5H)、7.16-7.20 (s、1H)、6.66 (br s、2H)。

【0468】

実施例S37. 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.278)の合成

【化141】



撹拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(150 mg、0.52 mmol、1.0当量)とベンゾフラン-3-イルボロン酸(125 mg、0.64 mmol、1.1当量)のジオキサン(4 mL)および水(1 mL)の溶液に、Na₂CO₃(109 mg、1.03 mmol、2.0当量)を添加した。反応物をN₂で5分間パージした。この反応混合物にPd(dppf)Cl₂・DCM錯体(21 mg、5 mmol%)を添加し、N₂を再び、さらに5分間パージした。マイクロ波照射下、反応混合物を120℃で

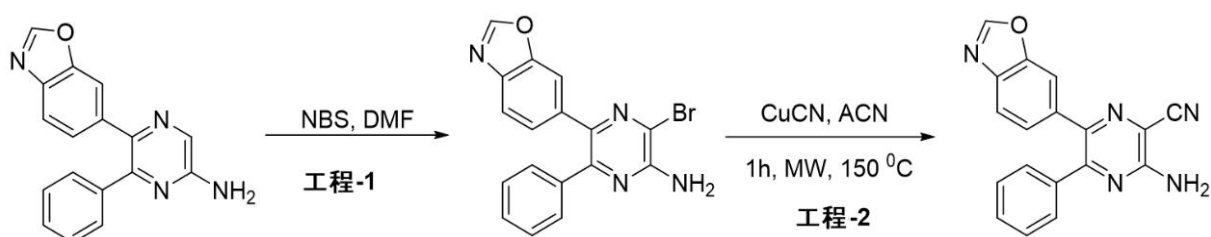
1 時間撹拌した。反応の進行を T L C および L C M S によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル (3 5 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 0 m L × 2) で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (2 5 m g、1 3 %) を灰白色固体として得た。L C M S : 3 7 3 [M + 1]⁺。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) 8 . 9 3 (d d、J = 1 . 5 3、4 . 1 7 H z、1 H)、8 . 2 6 (d、J = 7 . 0 2 H z、1 H)、7 . 9 6 - 8 . 0 5 (m、1 H)、7 . 8 7 (d、J = 1 . 7 5 H z、1 H)、7 . 7 2 (d d、J = 1 . 5 3、4 . 6 0 H z、2 H)、7 . 4 6 - 7 . 6 0 (m、2 H)、7 . 2 6 (d d、J = 1 . 5 3、8 . 5 5 H z、1 H)、6 . 9 3 (d、J = 1 . 3 2 H z、1 H)、6 . 8 0 (s、2 H)

10

【 0 4 6 9 】

実施例 S 3 8 . 3 - アミノ - 6 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 6 - イル) - 5 - フェニルピラジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号 1 . 1 9 3) の合成

【 化 1 4 2 】



20

工程 1 . 5 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 6 - イル) - 3 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミンの合成 : 0 で、6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (2 0 0 m g、0 . 6 9 m m o l、1 当量) の A C N (2 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (1 2 3 m g、0 . 6 9 m m o l、1 当量) を分割して添加し、反応混合物を同一温度で 1 時間撹拌した。その後、反応混合物を氷水に注いで固体沈殿を得て、これを真空下でろ過して過剰の水で洗浄した。固体を真空乾燥させて所望の生成物 (0 . 2 0 0 g、7 9 %) を灰白色固体として得た。

【 0 4 7 0 】

工程 2 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 撹拌中の 5 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 6 - イル) - 3 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0 . 1 0 0 g、0 . 2 7 m m o l、1 . 0 当量) の A C N (3 m L) 溶液に、シアン化銅 (0 . 0 7 3 g、0 . 8 8 m m o l、3 . 0 当量) を添加した。マイクロ波照射下、反応混合物を 1 5 0 で 1 時間撹拌した。反応の進行を T L C および L C M S によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a₂ S O₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 0 1 0 g、1 2 %) を灰白色固体として得た。

30

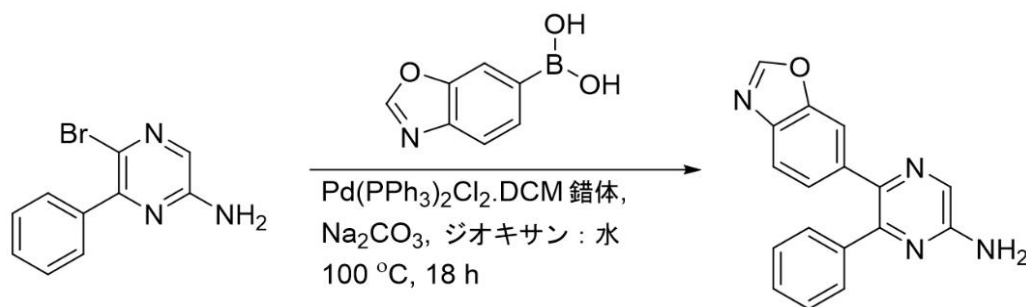
L C M S : 3 1 4 [M + 1]⁺。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z、D M S O - d₆) 8 . 7 4 (s、1 H)、7 . 6 1 - 7 . 7 0 (m、2 H)、7 . 5 4 (s、2 H)、7 . 2 2 - 7 . 4 1 (m、6 H)。

40

【 0 4 7 1 】

実施例 S 3 9 . 5 - (ベンゾ[d]オキサゾール - 6 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1 . 3 5) の合成

【化 1 4 3】



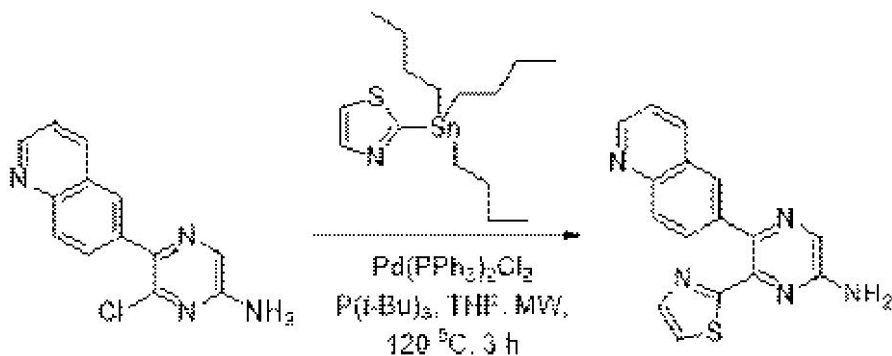
10 攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.500 g、2.0 mmol、1.0 当量) とベンゾ[d]オキサゾール - 6 - イルボロン酸 (0.429 g、2.5 mmol、1.3 当量) のジオキサン (8 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.317 g、3 mmol、1.5 当量) および 2 mL の水を添加した。反応物を 5 分間 N_2 でパージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.08 g、5 mol %) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間パージした。反応混合物を 100 で 18 時間攪拌加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (2 × 100 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.250 g、43 %) を灰白色固体として得た。

20 LCMS : 289 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO- d_6) 9.34 (s、1 H)、8.08 (s、1 H)、7.98 (s、1 H)、7.88 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、7.23 - 7.38 (m、6 H)、6.68 (s、2 H)。

【0472】

実施例 S40.5 - (キノリン - 6 - イル) - 6 - (1,3 - チアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.279) の合成

【化 1 4 4】



30 攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (150 mg、0.58 mmol、1 当量) の THF (5 mL) 溶液に、2 - (トリブチルスズ)チアゾール (436 mg、1.16 mmol) を添加した。 N_2 で反応物を 5 分間パージした。この反応混合物に Pd(dppf)Cl_2 (3.5 mg、5 mol %) および P(t-Bu)_3 (23 mg、0.2 当量) を添加した。反応物をさらに 5 分間、 N_2 でパージした。得られた混合物を 120 で 3 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を NaOH 溶液 (10 mL) でクエンチし、水 (15 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (8 mg、4 %) を得た。

40 LCMS : 305 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO- d_6) 8.88 (d、 $J = 3.07$ Hz、1 H)、8.50 (br s、1 H)、8.33 (d、 $J = 7.02$ Hz、1 H)、8.08 (s、1 H)、8.03 (s、1 H)、7.89 (d、 $J = 8.33$ Hz、1 H)、7.62 - 7.70 (m、1 H)、7.51 (dd、 $J = 8.33$ 、4.38 Hz、1 H)、

10

20

30

40

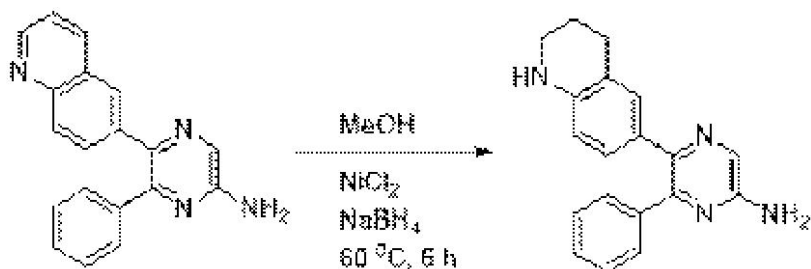
50

6.95 (s, 2H)。

【0473】

実施例S41. 6-フェニル-5-(1,2,3,4-テトラヒドロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.186)の合成

【化145】



10

攪拌中の6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(100mg、0.33mmol、1当量)のメタノール(10mL)溶液に、 NiCl_2 (22mg、0.16mmol、0.5当量)を添加した。反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後 NaBH_4 (90mg、2.64mmol)を分割して添加した。得られた反応混合物を60で6時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物をセライトろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を水(50mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して固体残渣を得て、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(18mg、18%)を得た。

20

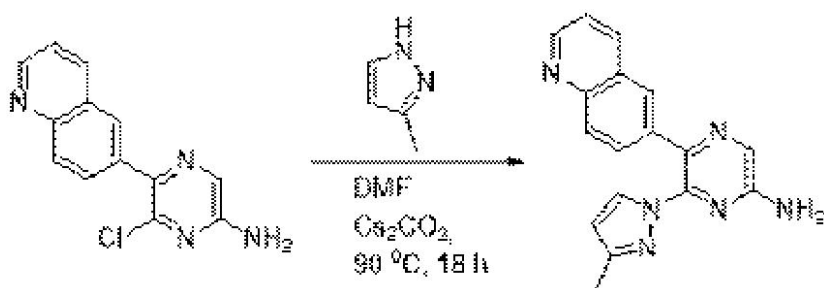
LCMS: 302 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR: (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 7.86 (s, 1H)、7.20-7.40 (m, 4H)、6.86 (s, 1H)、6.60 (d, $J=8.33\text{Hz}$, 1H)、6.32 (s, 2H)、6.18 (d, $J=8.33\text{Hz}$, 1H)、5.66 (br s, 1H)、3.14 (br m, 2H)、2.58 (br m, 2H)、1.74 (br m, 2H)

【0474】

実施例S42. 5-(8-クロロキノリン-6-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.280)の合成

30

【化146】



攪拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(300mg、1.16mmol、1当量)のDMF(2mL)溶液に、3-メチル-1H-ピラゾール(478mg、5.83mmol、5当量)および Cs_2CO_3 (1.9g、5.83mmol、5当量)を添加した。得られた混合物を90で18時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水(30mL)で希釈し、酢酸エチル(50mL×3)で抽出した。有機層を水(100mL×3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(100mg、33%)を得た。

40

LCMS: 303 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR: (400MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.92 (d, $J=3.95\text{Hz}$, 1H)、8.41 (d, $J=8.33\text{Hz}$, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.82-7.93 (m, 3H)、7.60 (dd, $J=4.38$, 8.33Hz, 1H)

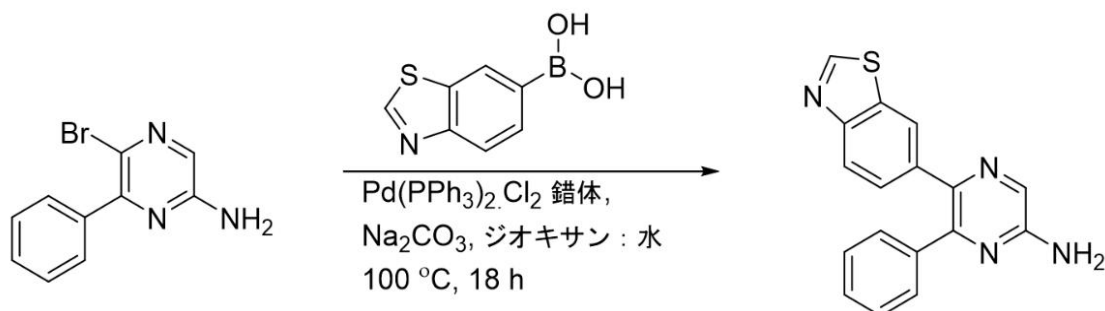
50

、7.36 (d、J = 9.21 Hz、1 H)、7.06 (br s、2 H)、6.26 (d、J = 2.19 Hz、1 H)、2.06 (s、3 H)。

【0475】

実施例 S 4 3 . 5 - (ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル) - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.36) の合成

【化147】



10

攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.125 g、0.5 mmol、1.0 当量) と 8 - クロロ - 6 - ベンゾ[d]チアゾール - 6 - イルボロン酸 (0.116 g、0.65 mmol、1.3 当量) のジオキサン (4 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.106 g、1 mmol、2.0 当量) および 1 mL の水を添加した。反応物を N_2 で 5 分間バージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.02 g、5 mmol%) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間バージした。反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (2 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.02 g、13%) を灰白色固体として得た。

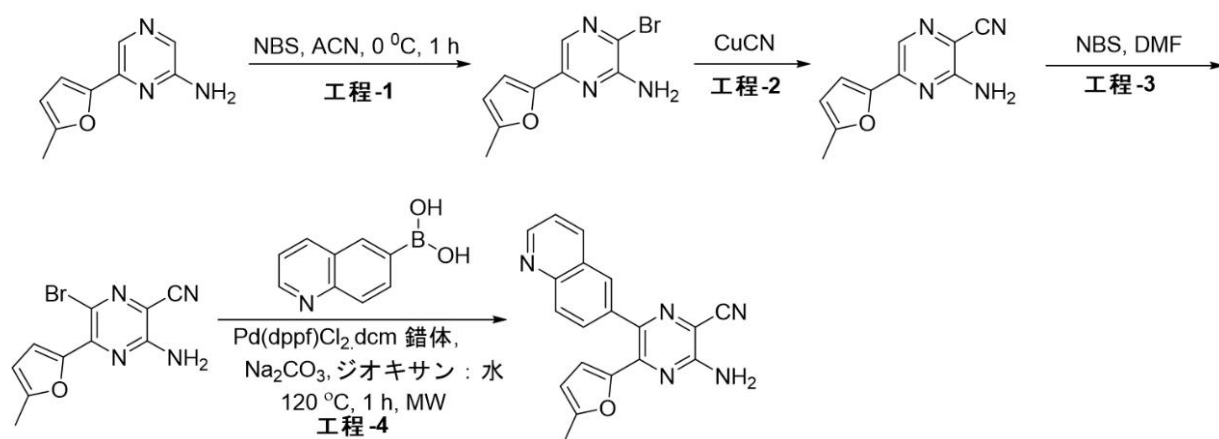
20

LCMS: 305 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.34 (s、1 H)、8.08 (s、1 H)、7.98 (s、1 H)、7.88 (d、J = 8.77 Hz、1 H)、7.23 - 7.38 (m、6 H)、6.68 (s、2 H)。

【0476】

実施例 S 4 4 . 3 - アミノ - 5 - (5 - メチルフラン - 2 - イル) - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号 1.281) の合成

【化148】



40

工程 - 1 : 3 - ブロモ - 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 0 で、攪拌中の 6 - (5 - メチルフラン - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.7 g、3.9 mmol、1.0 当量) の ACN (3.0 mL) 溶液に、N - プロモスクシンイミド (0.7 g、3.9 mmol、1.0 当量) を分割して添加した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。冷水を添加することにより反応をクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4

50

で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.140 g、14%)を得た。

LCMS: 254 [M + 1]⁺

【0477】

工程-2: 3-アミノ-5-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-カルボニトリルの合成: 攪拌中の3-ブロモ-6-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-アミン(0.508 g、2.0 mmol、1.0当量)のACN(10.0 mL)溶液に、CuCN(0.528 g、5.9 mmol、3.0当量)を添加した。マイクロ波照射下、反応物を150 で1.5時間攪拌した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物をろ過し減圧下で濃縮して所望の生成物(0.400 g、99%)を得た。

LCMS: 201 [M + 1]⁺

【0478】

工程-3: 3-アミノ-6-ブロモ-5-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-カルボニトリルの合成: 攪拌中の3-アミノ-5-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(0.40 g、2.00 mmol、1.0当量)のDMF(5.0 mL)溶液に、N-ブロモスクシンイミド(0.373 g、2.09 mmol、1.0当量)をゆっくりと添加した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。冷水を添加することにより反応をクエンチし、得られた沈殿をろ過し、真空乾燥させて所望の生成物(0.38 g、68%)を得た。

LCMS: 279 [M + 1]⁺

【0479】

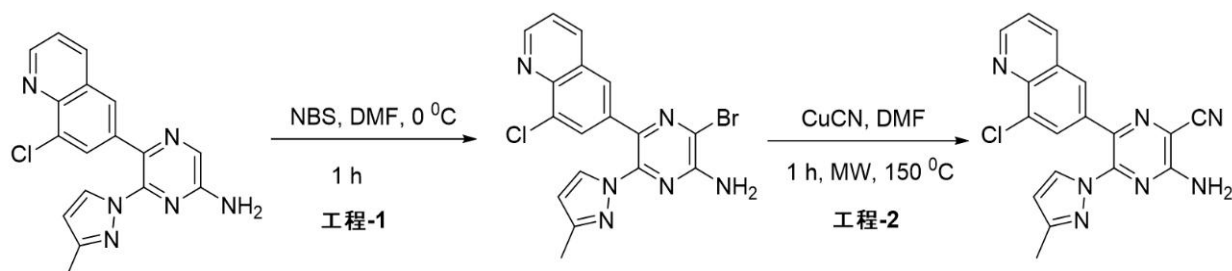
工程4: 3-アミノ-5-(5-メチルフラン-2-イル)-6-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-カルボニトリルの合成: 攪拌中の3-アミノ-6-ブロモ-5-(5-メチルフラン-2-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(0.100 g、0.35 mmol、1.0当量)とキノリン-6-イルボロン酸(0.080 g、0.46 mmol、1.3当量)のジオキサン(4 mL)溶液に、Na₂CO₃(0.056 g、0.53 mmol、1.5当量)および1 mLの水を添加した。反応物をN₂で5分間バージした。この反応混合物にPd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.02 g、5 mol%)を添加し、N₂を再び、さらに5分間バージした。反応混合物を100 で18時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(2 × 35 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相フラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.042 g、37%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 328 [M + 1]⁺。 ¹H NMR: (400 MHz、DMSO-d₆) 8.95 (d、J = 3.81 Hz、1H)、8.42 (d、J = 7.63 Hz、1H)、8.00 - 8.13 (m、2H)、7.72 (d、J = 8.90 Hz、1H)、7.55 - 7.60 (m、1H)、7.50 (s、2H)、6.21 (d、J = 2.54 Hz、1H)、6.14 (br s、1H)、2.15 (s、3H)。

【0480】

実施例S45: 3-アミノ-6-(8-クロロキノリン-6-イル)-5-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-カルボニトリル(化合物番号1.292)

【化149】



10

20

30

40

50

工程 1 . 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成 : 室温で、6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (2 2 0 m g 、 0 . 7 2 m m o l 、 1 当量) の D M F (5 m L) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (1 2 3 m g 、 0 . 7 2 m m o l 、 1 当量) を分割して添加し、反応混合物を室温で 1 時間撹拌した。反応物を氷水へ注いで固体沈殿を得て、これを真空下でろ過し、過剰の水で洗浄した。固体を真空乾燥させて所望の生成物 (0 . 2 0 0 g 、 6 7 %) を灰白色固体として得た。
LCMS : 4 1 5 [M + 1] ⁺。

【 0 4 8 1 】

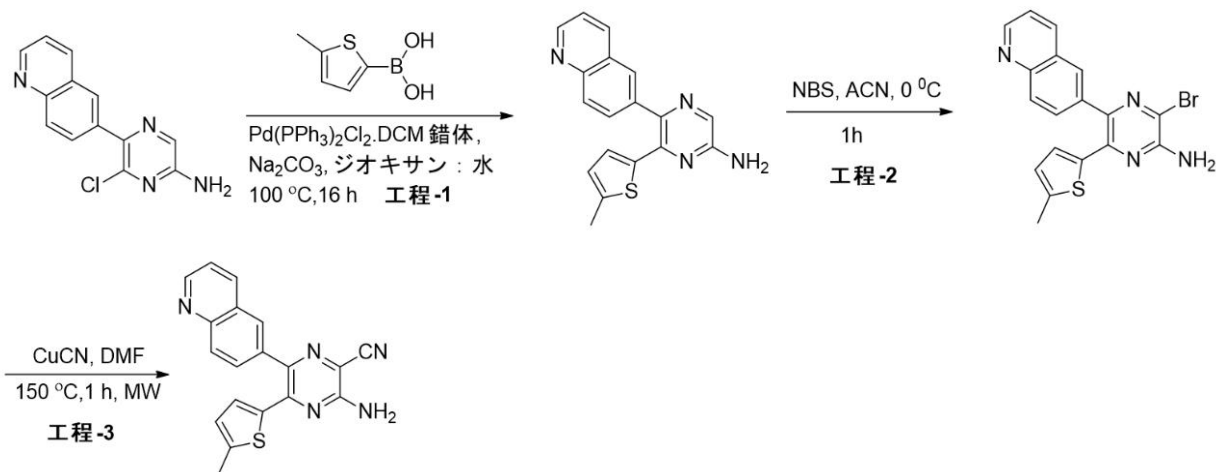
工程 2 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 撹拌中の 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0 . 2 2 0 g 、 0 . 2 6 m m o l 、 1 . 0 当量) の D M F (3 m L) 溶液に、シアン化銅 (0 . 1 5 5 g 、 0 . 7 8 m m o l 、 3 . 0 当量) を添加した。マイクロ波照射下、反応混合物を 1 5 0 °C で 1 時間撹拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 0 2 0 g 、 2 3 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 3 6 2 [M + 1] ⁺。 ¹ H NMR : (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) 9 . 0 0 (b r s 、 1 H) 、 8 . 4 7 (d 、 J = 7 . 4 5 H z 、 1 H) 、 8 . 1 1 (d 、 J = 2 . 6 3 H z 、 1 H) 、 7 . 9 7 (s 、 1 H) 、 7 . 8 4 (b r s 、 2 H) 、 7 . 6 5 (d d 、 J = 3 . 9 5 、 7 . 8 9 H z 、 1 H) 、 7 . 5 3 (s 、 1 H) 、 6 . 3 9 (s 、 1 H) 、 1 . 9 9 (s 、 3 H) 。

【 0 4 8 2 】

実施例 S 4 6 . 3 - アミノ - 5 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 6 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号 1 . 2 8 2) の合成

【 化 1 5 0 】



工程 - 1 6 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成 : 6 - クロロ - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (1 . 0 g 、 3 . 8 m m o l 、 1 . 0 当量) と (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) ボロン酸 (0 . 8 4 2 g 、 5 . 7 m m o l 、 1 . 5 当量) をジオキサン : 水 (8 . 0 m L 、 3 : 1) に溶解した。窒素を用いて反応混合物を脱酸素し、Pd (d p p f) C l ₂ ・ D C M 錯体 (0 . 0 2 g 、 5 m o l %) および炭酸ナトリウム (0 . 8 1 6 g 、 7 . 7 m m o l 、 2 . 0 当量) を添加した。反応混合物を再び窒素でパージし、1 0 0 °C で 1 6 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル (3 × 1 0 0 m L) を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 4 8 0 g 、 4 0 %) を得た。

LCMS : 319 $[M + 1]^+$ 。

【0483】

工程 - 2 : 3 - ブロモ - 6 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 0 で、攪拌中の 6 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.180 g、0.56 mmol、1.0 当量) の DMF (3.0 mL) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド (0.100 g、0.56 mmol、1.0 当量) を分割して添加した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。その後冷水を添加することによりクエンチし、酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して望の生成物 (0.140 g、63%) を得た。

LCMS : 397 $[M + 1]^+$ 。

【0484】

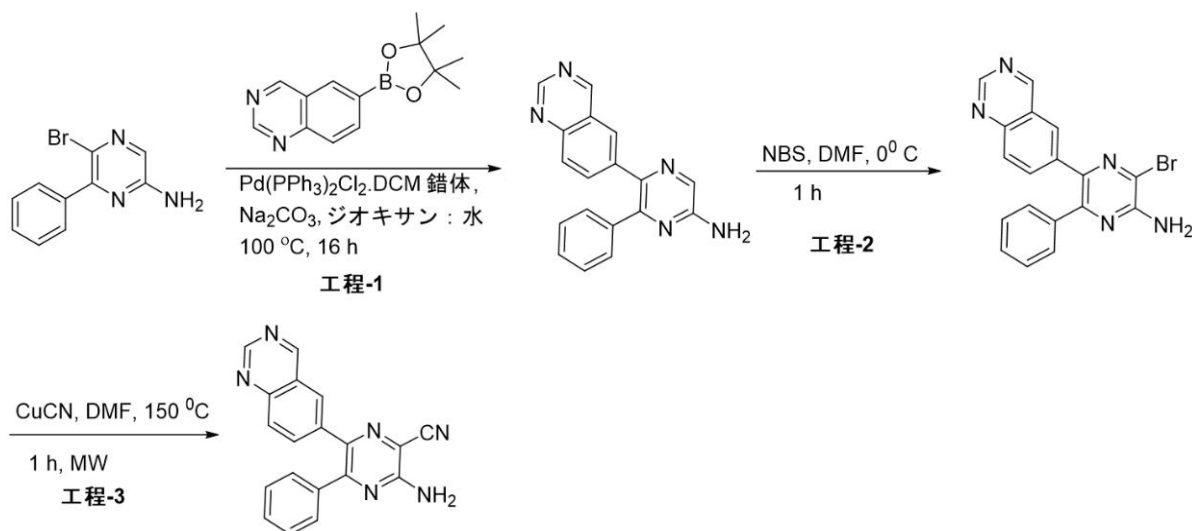
工程 - 3 : 3 - アミノ - 5 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 攪拌中の 3 - ブロモ - 6 - (5 - メチルチオフェン - 2 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.140 g、0.35 mmol、1.0 当量) の DMF (3.0 mL) 溶液に、 CuCN (0.095 g、1.1 mmol、3.0 当量) を添加した。マイクロ波照射下、反応物を 150 で 1 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応物を室温まで冷却し、水性アンモニアを添加して pH を 7 ~ 8 に調整した。酢酸エチル (3 × 50 mL) を用いて混合物を抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.012 g、10%) を得た。

LCMS : 344 $[M + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 8.96 (d、 $J = 2.54$ Hz、1 H)、8.43 (d、 $J = 7.63$ Hz、1 H)、8.14 (s、1 H)、8.05 (d、 $J = 8.90$ Hz、1 H)、7.75 (d、 $J = 8.90$ Hz、1 H)、7.59 (dd、 $J = 4.45$ 、8.27 Hz、1 H)、7.44 (s、2 H)、6.60 (d、 $J = 3.81$ Hz、1 H)、6.50 (d、 $J = 3.81$ Hz、1 H)、2.40 (s、3 H)。

【0485】

実施例 S47 . 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号 1.283) の合成

【化151】



工程 - 1 : 6 - フェニル - 5 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.400 g、1.59 mmol、1.0 当量) と 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キナゾリン (0.491 g、1.91 mmol、1.2 当量) の 1,4 - ジオキサン (4.

0 mL) 溶液に、炭酸ナトリウム(0.423 g、3.9 mmol、2.5 当量)および 1 mL の水を添加した。窒素ガスを用いて反応混合物を脱酸素し、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体(0.065 g、5 mol%)を添加した。反応混合物を再び窒素でバージし、100 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加してクエンチし、酢酸エチル(3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.205 g、41%)を得た。

LCMS: 300 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0486】

工程 - 2: 3 - プロモ - 6 - フェニル - 5 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成: 0 で、攪拌中の 6 - フェニル - 5 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.200 g、0.67 mmol、1.0 当量)の DMF (3.0 mL) 溶液に N - プロモスクシンイミド(0.118 g、0.67 mmol、1.0 当量)を分割して添加した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応混合物を冷水で希釈し、得られた沈殿を真空下でろ過し、過剰の水で洗浄し、真空乾燥して所望の生成物(0.200 g、79%)を得た。

LCMS: 378 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0487】

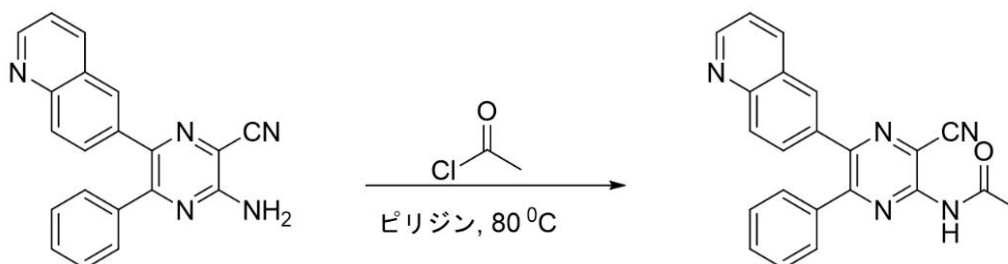
工程 - 3: 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成: 攪拌中の 3 - プロモ - 6 - フェニル - 5 - (キナゾリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.200 g、0.52 mmol、1.0 当量)の DMF (3.0 mL) 溶液に、 CuCN (0.142 g、1.58 mmol、3.0 当量)を添加した。マイクロ波照射下、反応物を 150 で 1 時間攪拌した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応物を室温まで冷却し、水性アンモニアを添加して pH を 7 ~ 8 まで調整した。酢酸エチル(3 × 35 mL)を用いて混合物を抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.014 g、9%)を得た。

LCMS: 325 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.56 (s、1 H)、9.28 (s、1 H)、8.20 (s、1 H)、7.84 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、7.70 - 7.78 (m、1 H)、7.65 (s、2 H)、7.27 - 7.44 (m、5 H)。

【0488】

実施例 S48. N - (3 - シアノ - 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - イル)アセトアミド(化合物番号 1.284)の合成

【化 152】



N_2 雰囲気下、0 で、攪拌中の 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(100 mg、0.31 mmol)のピリジン(4 mL)溶液に、塩化アセチル(0.06 mL、0.93 mmol)を添加した。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、その後 80 で 12 時間加熱した。反応を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3 × 30 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、こ

10

20

30

40

50

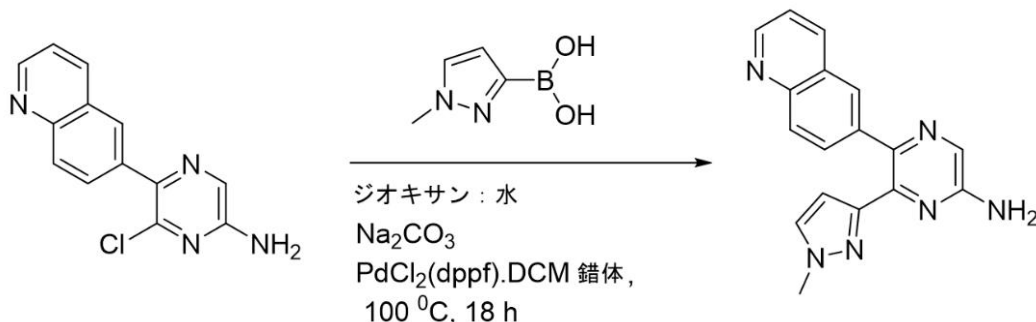
れを分取薄層クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(18mg、16%)を得た。

LCMS: 366 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) 11.36(s, 1H), 8.94(d, $J=3.81$ Hz, 1H), 8.38(d, $J=7.63$ Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 7.92(d, $J=8.90$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=7.63$ Hz, 1H), 7.56(dd, $J=4.45, 8.27$ Hz, 1H), 7.50(d, $J=6.36$ Hz, 2H), 7.31-7.47(m, 3H), 2.23(s, 3H)。

【0489】

実施例S49. 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.285)の合成

【化153】



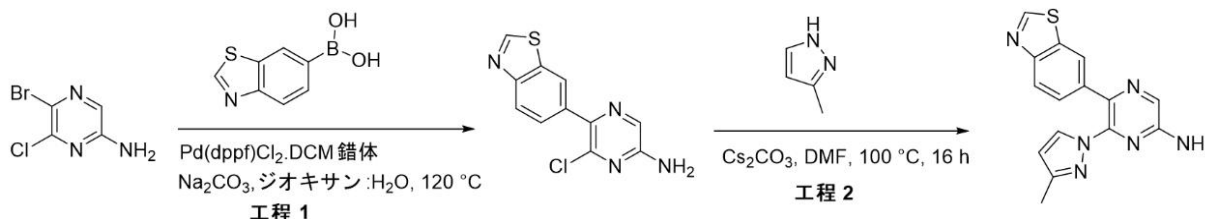
攪拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(150mg、0.58mmol、1.0当量)と(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ボロン酸(81mg、0.64mmol、1.1当量)のジオキサン(5mL)および水(1mL)の溶液に、 Na_2CO_3 (122mg、1.16mmol、2.0当量)を添加した。反応物を N_2 で5分間バージした。この反応混合物に $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(24mg、5mmol%)を添加し、 N_2 を再び、さらに5分間バージした。反応混合物を100で18時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(35mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL×2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(14mg、9%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 303 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400MHz, DMSO- d_6) 8.85(d, $J=2.63$ Hz, 1H), 8.30(d, $J=7.89$ Hz, 1H), 7.92-8.03(m, 2H), 7.84(d, $J=8.77$ Hz, 1H), 7.55-7.64(m, 2H), 7.49(dd, $J=4.39, 8.33$ Hz, 1H), 6.65(s, 2H), 6.12(d, $J=2.19$ Hz, 1H), 3.71(s, 3H)。

【0490】

実施例S50. 5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.286)の合成

【化154】



工程1: 5-ヨード-6-(1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミンの合成
 : 5-プロモ-6-クロロピラジン-2-アミン(0.600g、2.8mmol、1当量)とベンゾ[d]チアゾール-6-イルボロン酸(0.412g、2.3mmol、0.8当量)

のジオキサン(8 mL)および水(2 mL)の溶液に、 Na_2CO_3 (0.549 g、5.18 mmol、2 当量)を添加した。反応物を N_2 でパージし、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{DCM}$ 錯体(0.117 g、5 mol%)を添加した。 N_2 雰囲気を用いて反応混合物を脱酸素し、マイクロ波照射下、反応混合物を100 で16時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。分離した有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.210 g、28%)を得た。

LCMS: 263 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0491】

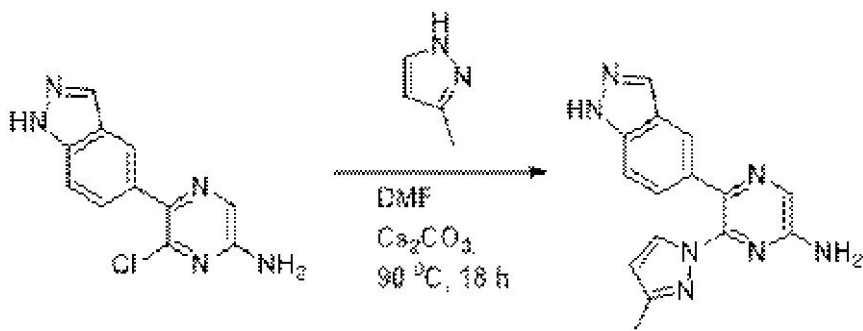
工程2: 5-(ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 5-ブロモ-6-クロロピラジン-2-アミン(200 mg、0.98 mmol、1 当量)のDMF(3 mL)溶液に、3-メチルピラゾール(312 mg、3.8 mmol、5.0 当量)および Cs_2CO_3 (1.24 g、3.8 mmol、5.0 当量)を添加した。反応混合物を100 で16時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物を水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(2×50 mL)を用いて抽出した。分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(16 mg、54%)を得た。

LCMS: 309 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 9.35 (s、1H)、8.06 (s、1H)、7.96 (d、 $J = 1.32$ Hz、1H)、7.90 (d、 $J = 8.77$ Hz、1H)、7.81 (d、 $J = 2.19$ Hz、1H)、7.13 (dd、 $J = 1.75$ 、8.77 Hz、1H)、6.98 (s、2H)、6.23 (d、 $J = 2.19$ Hz、1H)、2.08 (s、3H)。

【0492】

実施例S51: 5-(1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.287)の合成

【化155】



撹拌中の6-クロロ-5-(1H-インダゾール-5-イル)ピラジン-2-アミン(85 mg、0.35 mmol、1 当量)のDMF(2 mL)溶液に、3-メチル-1H-ピラゾール(143 mg、1.75 mmol、5 当量)および Cs_2CO_3 (570 mg、1.75 mmol、5 当量)を添加した。得られた反応混合物を90 で18時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(35 mL×3)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL×3)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(5 mg、35%)を得た。

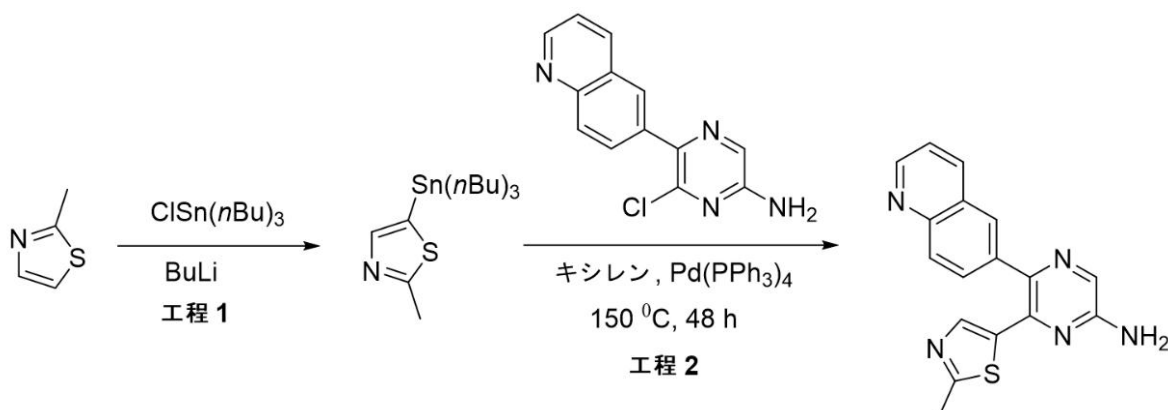
LCMS: 292 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 13.01 (br s、1H)、8.04 (s、1H)、8.00 (s、1H)、7.69 (d、 $J = 2.19$ Hz、1H)、7.55 (s、1H)、7.36 (d、 $J = 8.77$ Hz、1H)、7.05 (d、 $J = 9.21$ Hz、1H)、6.83 (s、2H)、6.18 (d、 $J = 2.19$ Hz、1H)

、2.11(s、3H)。

【0493】

実施例552.6-(2-メチルチアゾール-5-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.288)

【化156】



10

工程1：2-メチル-5-(トリブチルスズ)チアゾールの合成：N₂下、-78℃で、
 攪拌中の2-メチルチアゾール(1g、0.01mol、1当量)のTHF(25mL)溶液
 に、n-ブチルリチウム(1.6M、6.9mL、0.011mol、1.1当量)を添加した
 。反応混合物を同一温度で30分間攪拌し、その後塩化トリブチルスズ(3.2mL、0.
 012mol、1.2当量)を添加し、反応混合物を-78℃で1時間攪拌し、室温で16
 時間攪拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を水性Na
 HCO₃で希釈し、ジエチルエーテル(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水
 で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを順相カ
 ラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(2.1g、54%)を灰白色固体とし
 て得た。

20

LCMS：390 [M+1]⁺。

【0494】

工程2：6-(2-メチルチアゾール-5-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン
 -2-アミンの合成：N₂下、攪拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン
 -2-アミン(0.200g、0.78mmol、1.0当量)と2-メチル-5-(トリブチル
 スズ)チアゾール(0.911g、2.34mmol、3当量)のキシレン(5mL)およびDM
 F(1mL)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(0.090g、1.0mmol%)を添加した。反応
 混合物を150℃で48時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、水を添加し、酢酸
 エチル(2×35mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂S
 O₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラ
 フィーにより精製して所望の生成物(20mg、8%)を得た。

30

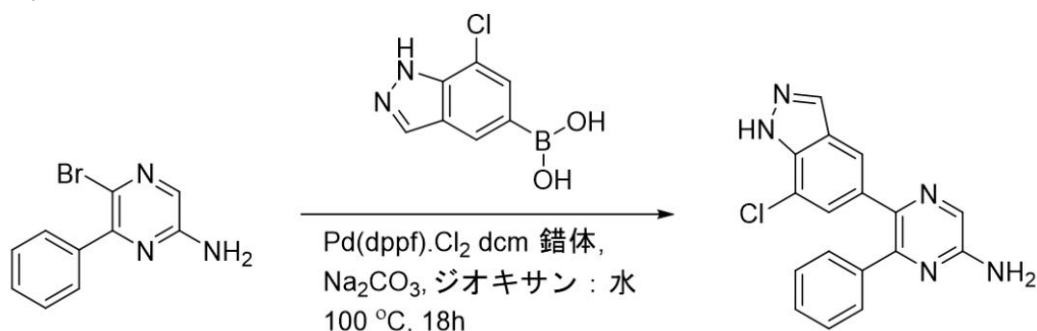
LCMS：320 [M+1]⁺。¹H NMR：(400MHz、DMSO-d₆)8.9
 3(d、J=3.51Hz、1H)、8.39(d、J=7.89Hz、1H)、8.08(s、
 1H)、8.02(d、J=8.77Hz、1H)、7.93(s、1H)、7.73(d、J=7
 .45Hz、1H)、7.56(dd、J=4.17、8.55Hz、1H)、7.11(s、1
 H)、6.79(s、2H)、2.56(s、3H)。

40

【0495】

実施例553.5-(1H-インダゾール-5-イル)-6-フェニルピラジン-2-アミ
 ン(化合物番号1.289)の合成

【化 1 5 7】



10

攪拌中の 5 - プロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0.120 g、0.48 mmol、1.0 当量) と (7 - クロロ - 1 H - インダゾール - 5 - イル) ボロン酸 (0.104 g、0.53 mmol、1.1 当量) の ジオキサン (4 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.102 g、0.96 mmol、2.0 当量) および 1 mL の水を添加した。反応物を N_2 で 5 分間パージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf).Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.020 g、5 mol %) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間パージした。反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.008 g、5 %) を灰白色固体として得た。

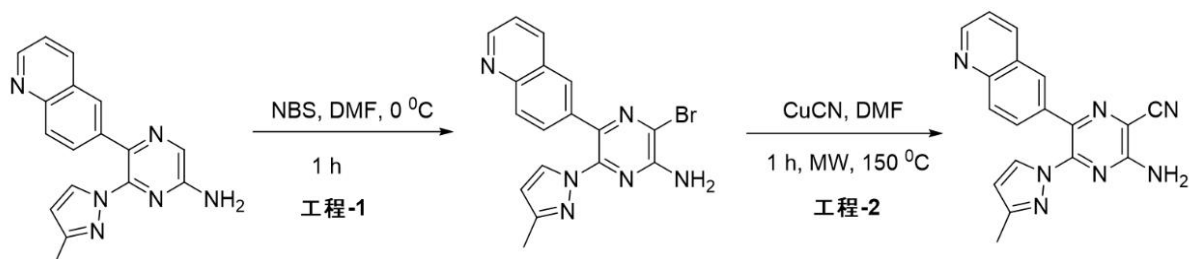
20

LCMS : 322 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、DMSO- d_6) 13.54 (br s、1 H)、8.07 (br s、1 H)、7.95 (s、1 H)、7.54 (br s、1 H)、7.30 (d、 $J = 9.65$ Hz、6 H)、6.63 (br s、2 H)。

【0496】

実施例 S54 . 3 - アミノ - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリル (化合物番号 1.290)

【化 1 5 8】



30

工程 1 . 3 - プロモ - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成 : 室温で、6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (220 mg、0.72 mmol、1 当量) の DMF (5 mL) 溶液に、N - プロモスクシンイミド (123 mg、0.72 mmol、1 当量) を分割して添加し、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を氷水に注いで固体沈殿を得て、これを真空中でろ過し、過剰の水で洗浄した。固体を真空乾燥させて所望の生成物 (0.200 g、73 %) を灰白色固体として得た。

40

LCMS : 381 $[\text{M} + 1]^+$ 。

【0497】

工程 2 . 3 - アミノ - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 6 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 攪拌中の 6 - フェニル - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0.220 g、0.26 mmol、1.0 当量) の DMF (3 mL) 溶液に、シアン化銅 (0.155 g、0.78 mmol、3.0 当量) を添加した。マイクロ波照射下、反応混合物を 150 で 1 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によりモニタリングした。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空中で濃縮し

50

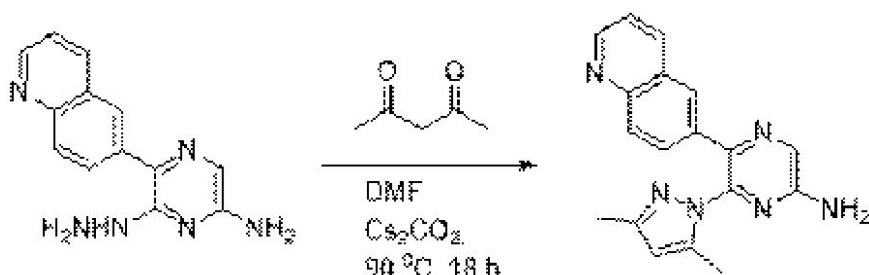
て固体を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.020 g、23%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 328 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 8.89 (d, $J = 3.07$ Hz, 1H)、8.36 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.86 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H)、7.79 (br s, 2H)、7.53 (dd, $J = 3.95$, 8.33 Hz, 1H)、7.38 (d, $J = 7.45$ Hz, 1H)、6.33 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H)、1.99 (s, 3H)。

【0498】

実施例 S55. 6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号 1.291)

【化159】



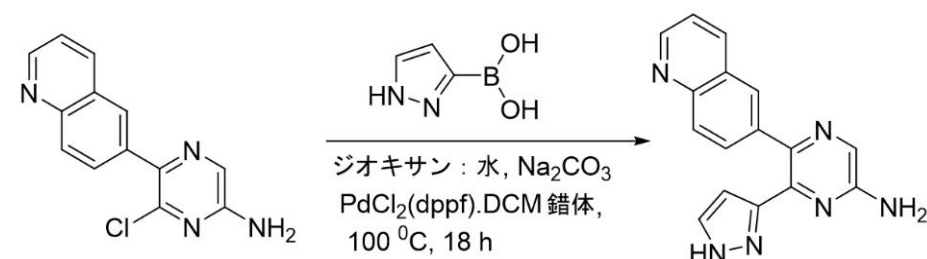
6-ヒドラジニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.120 g、0.48 mmol、1.0 当量)、アセチルアセトン(0.071 g、0.71 mmol、1.5 当量)、エタノール(4 mL)および濃硫酸(0.02 mL)の混合物を、18 時間加熱還流した。混合物を環境温度に冷却した後、飽和水性炭酸水素ナトリウムを添加することにより反応物をクエンチした。有機層を酢酸エチル(3 × 30 mL)で抽出し、水および塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(35 mg、23%)を得た。

LCMS: 317 $[M+1]^+$. 1H NMR: (400 MHz, DMSO- d_6) 8.84 (dd, $J = 1.53$, 4.17 Hz, 1H)、8.12 - 8.26 (m, 2H)、7.84 (d, $J = 8.77$ Hz, 1H)、7.66 (d, $J = 1.32$ Hz, 1H)、7.49 (dd, $J = 4.38$, 8.33 Hz, 1H)、7.36 (dd, $J = 1.97$, 8.99 Hz, 1H)、7.05 (s, 2H)、5.98 (s, 1H)、2.12 (s, 3H)、1.89 (s, 3H)。

【0499】

実施例 S56. 6-(1H-ピラゾール-3-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号 1.293)の合成

【化160】



攪拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(100 mg、0.39 mmol、1.0 当量)と(1H-ピラゾール-3-イル)ボロン酸(81 mg、0.47 mmol、1.2 当量)のジオキサン(3 mL)および水(0.5 mL)の溶液に、 Na_2CO_3 (83 mg、0.78 mmol、2.0 当量)を添加した。反応物を N_2 で5分間パージした。この反応混合物に $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(16 mg、5 mol%)を添加し、 N_2 を再び、さらに5分間パージした。反応混合物を100 で18時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混

合物を酢酸エチル(35 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(10 mg、9%)を灰白色固体として得た。

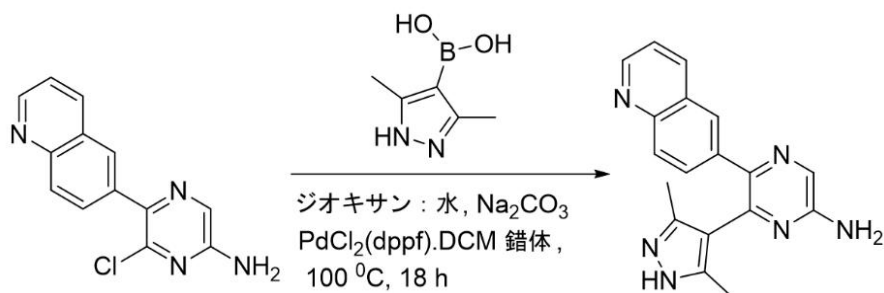
LCMS: 289 [M + 1]⁺, ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 12.59 (s, 1H)、8.86 (br s, 1H)、8.29 (d, J = 7.45 Hz, 1H)、7.95 (s, 2H)、7.86 (d, J = 8.33 Hz, 2H)、7.58 (d, J = 8.33 Hz, 2H)、7.50 (br s, 1H)、6.64 (br s, 2H)。

【0500】

実施例 S57. 6-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.294)の合成

10

【化161】



20

撈拌中の6-クロロ-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(100 mg、0.39 mmol、1.0当量)と(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)ボロン酸(104 mg、0.47 mmol、1.2当量)のジオキサン(3 mL)および水(0.5 mL)の溶液に、Na₂CO₃(83 mg、0.78 mmol、2.0当量)を添加した。反応物をN₂で5分間パージした。この反応混合物にPd(dppf)Cl₂・DCM錯体(16 mg、5 mol%)を添加し、N₂を再び、さらに5分間パージした。反応混合物を100 °Cで16時間加熱した。反応の進行をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を酢酸エチル(35 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層を水(20 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(20 mg、16%)を灰白色固体として得た。

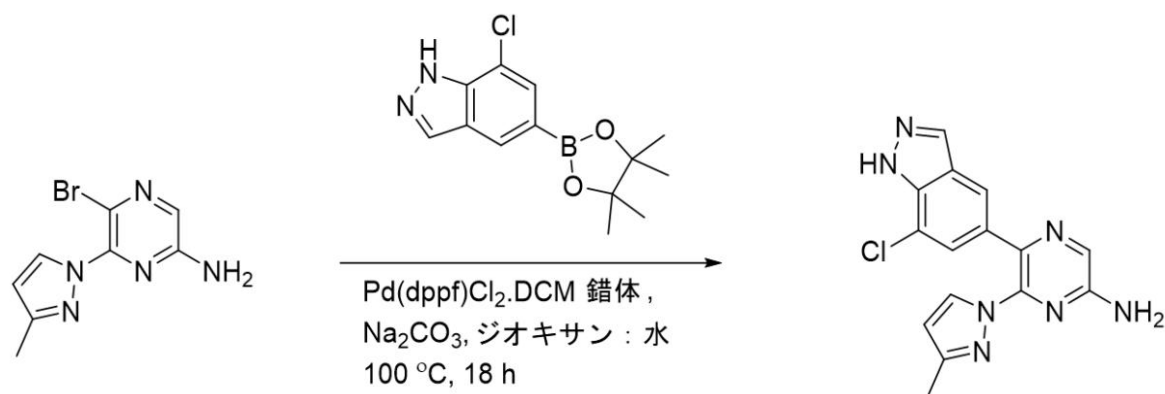
30

LCMS: 317 [M + 1]⁺, ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.89 (d, J = 3.95 Hz, 1H)、8.38 (d, J = 8.33 Hz, 1H)、8.02 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.85 (d, J = 8.77 Hz, 1H)、7.63 (d, J = 9.21 Hz, 1H)、7.55 (dd, J = 4.38, 7.89 Hz, 1H)、6.63 (br s, 2H)、1.80 (s, 6H)。

【0501】

実施例 S58. 5-(7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.295)の合成

【化 1 6 2】



10

攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.150 g、0.60 mmol、1.0 当量) と 7 - クロロ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (0.198 g、0.71 mmol、1.2 当量) のジオキサン (4 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.127 g、1.2 mmol、2.0 当量) および 1 mL の水を添加した。反応物を N_2 で 5 分間バージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.024 g、5 mol %) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間バージした。反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 35 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.035 g、8 %) を灰白色固体として得た。

20

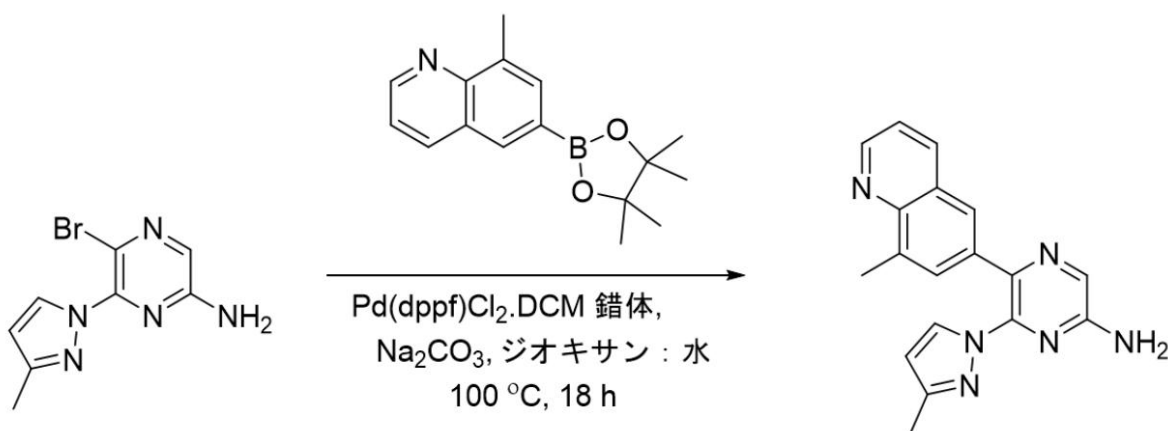
LCMS : 326 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) 13.54 (br s、1 H)、8.13 (s、1 H)、8.04 (s、1 H)、7.81 (br s、1 H)、7.50 (s、1 H)、7.04 (s、1 H)、6.93 (br s、2 H)、6.24 (br s、1 H)、2.10 (s、3 H)。

【0502】

実施例 S59 . 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) - 5 - (8 - メチルキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.296) の合成

30

【化 1 6 3】



40

攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.150 g、0.60 mmol、1.0 当量) と 8 - メチル - 6 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)キノリン (0.175 g、0.65 mmol、1.1 当量) のジオキサン (4 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.127 g、1.2 mmol、2.0 当量) および 1 mL の水を添加した。反応物を N_2 で 5 分間バージした。この反応混合物に $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.024 g、5 mol %) および N_2 を再び、さらに 5 分間バージした。反応混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応

50

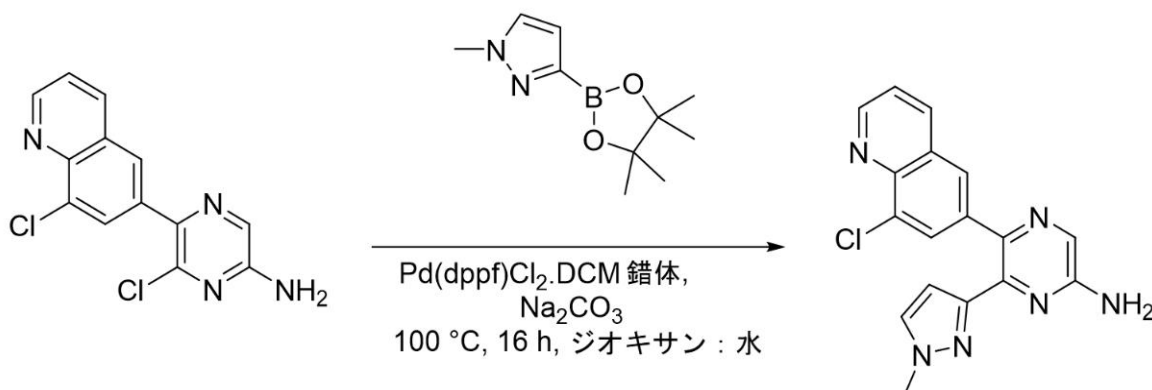
混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 35 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.035 g、19%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 361 [M + 1]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.86 (d, J = 2.63 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 7.89 Hz, 1H)、8.09 (s, 1H)、7.81 (s, 1H)、7.56 (s, 1H)、7.48 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H)、7.21 (s, 1H)、7.01 (br s, 2H)、6.25 (s, 1H)、2.59 (s, 3H)、2.10 (s, 3H)。

【0503】

実施例S60.5 - (8-クロロキノリン-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.297)の合成

【化164】



攪拌中の6-クロロ-5-(8-クロロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.460 g、1.57 mmol、1.0当量)と1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.394 g、1.89 mmol、1.2当量)のジオキサン(10 mL)溶液に、Na₂CO₃(0.334 g、3.15 mmol、2.0当量)および2 mLの水を添加した。その後、反応物を5分間N₂でパージした。この反応混合物にPd(dppf)Cl₂·DCM錯体(0.129 g、1.0 mmol%)を添加し、N₂を再び、さらに5分間パージした。その後、反応混合物を100

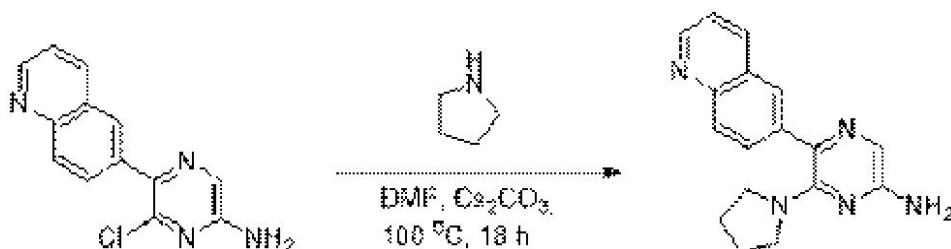
で16時間加熱し、室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.005 g、1%)を黄色固体として得た。

LCMS: 337 [M + 1]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.97 (d, J = 2.63 Hz, 1H)、8.39 (d, J = 7.89 Hz, 1H)、7.97 (s, 2H)、7.76 (s, 1H)、7.66 (br s, 1H)、7.61 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H)、6.72 (s, 2H)、6.26 (br s, 1H)、3.71 (s, 3H)。

【0504】

実施例S61.6 - (ピロリジン-1-イル)-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.298)の合成

【化165】



10

20

30

40

50

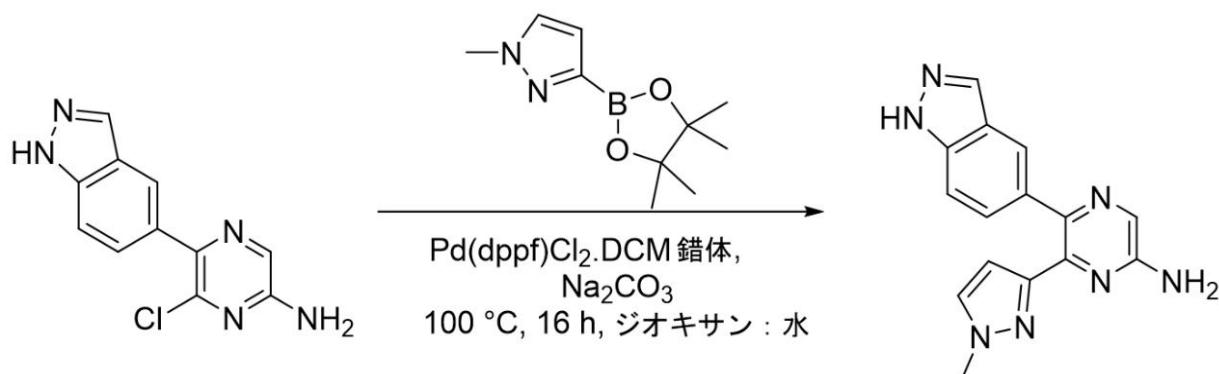
攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (128 mg、0.5 mmol、1 当量) の DMF (2 mL) 溶液に、ピロリジン (177 mg、2.5 mmol、5 当量) および Cs_2CO_3 (0.815 g、2.5 mmol、5 当量) を添加した。得られた混合物を 100 で 18 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL \times 3) で抽出した。有機層を水 (100 mL \times 3) で洗浄し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (100 mg、33%) を灰白色固体として得た。

LCMS: 292 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、DMSO- d_6) 8.86 (br s、1 H)、8.42 (d、 $J = 7.89$ Hz、1 H)、7.83 - 8.04 (m、3 H)、7.48 - 7.59 (m、1 H)、7.40 (s、1 H)、6.18 (br s、2 H)、3.09 (br s、4 H)、1.72 (br s、4 H)。

【0505】

実施例 S62. 5 - (1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.299) の合成

【化166】



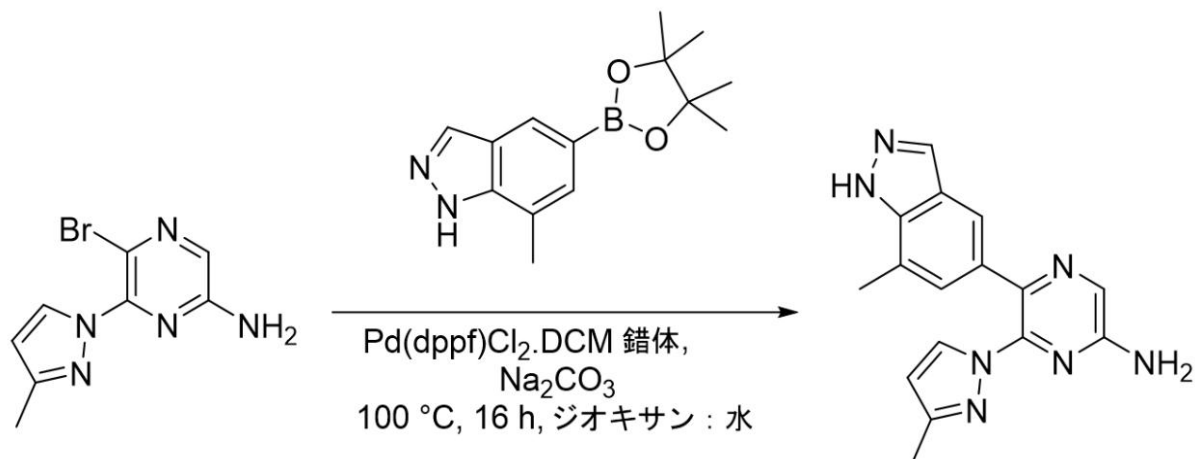
攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (1H - インダゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.150 g、0.61 mmol、1.0 当量) と 1 - メチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ピラゾール (0.152 g、0.73 mmol、1.2 当量) のジオキサン (10 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.129 g、1.22 mmol、2.0 当量) および 2 mL の水を添加した。その後、反応物を N_2 で約 5 分間パージした。この反応混合物に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0.025 g、5 mol%) を添加し、 N_2 を再び、さらに 5 分間パージした。反応混合物を 100 で 16 時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した後、酢酸エチル (3 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.010 g、6%) を灰白色固体として得た。

LCMS: 292.2 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、DMSO- d_6) 13.01 (br s、1 H)、8.01 (s、1 H)、7.90 (s、1 H)、7.69 (s、1 H)、7.53 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、7.40 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、7.25 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、6.48 (s、2 H)、5.89 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H)、3.74 (s、3 H)。

【0506】

実施例 S63. 5 - (7 - メチル - 1H - インダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.300) の合成

【化 1 6 7】



10

20

30

40

50

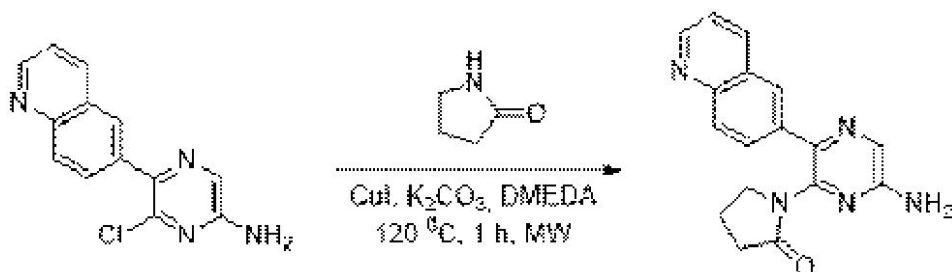
攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 9 m m o l 、 1 . 0 当量) と 7 - メチル - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール (0 . 1 2 1 g 、 0 . 4 7 m m o l 、 1 . 2 当量) のジオキサン (1 0 m L) 溶液に、 Na_2CO_3 (0 . 0 8 3 g 、 0 . 7 8 m m o l 、 2 . 0 当量) および 2 m L の水を添加した。反応物を N_2 で約 5 分間バージし、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0 . 0 1 6 g 、 5 m o l %) を添加した。反応物を N_2 でさらに 5 分間バージし、1 0 0 で 1 6 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 0 1 2 g 、 1 0 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 3 0 6 . 2 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR : (4 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) 1 3 . 0 4 (b r s 、 1 H) 、 8 . 0 4 (s 、 1 H) 、 7 . 9 6 (s 、 1 H) 、 7 . 6 6 (b r s 、 1 H) 、 7 . 2 8 (s 、 1 H) 、 6 . 8 7 (b r s 、 1 H) 、 6 . 8 3 (b r s 、 2 H) 、 6 . 1 7 (b r s 、 1 H) 、 2 . 4 1 (s 、 3 H) 、 2 . 1 2 (s 、 3 H) 。

【 0 5 0 7 】

実施例 S 6 4 . 1 - (6 - アミノ - 3 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - イル) ピロリジン - 2 - オン (化合物番号 1 . 3 0 1) の合成

【化 1 6 8】



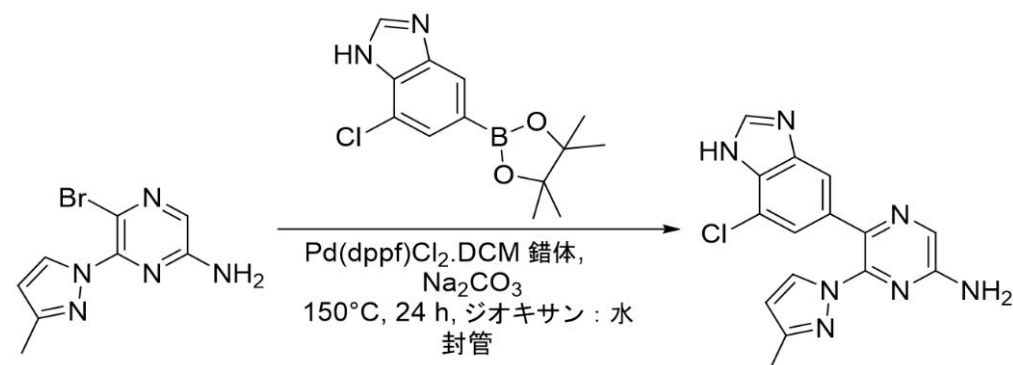
攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (キノリン - 6 - イル) ピラジン - 2 - アミン (1 2 8 m g 、 0 . 5 m m o l 、 1 当量) の DMF (2 m L) 溶液に、ピロリジン - 2 - オン (6 4 m g 、 0 . 7 5 m m o l 、 1 . 5 当量) 、 CuI (1 9 m g 、 0 . 1 m m o l 、 0 . 2 当量) および DMEDA (1 7 m g 、 0 . 2 m m o l 、 0 . 4 当量) を添加した。 N_2 を用いて反応混合物を脱酸素し、マイクロ波照射下、反応混合物を 1 2 0 で 1 時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル (5 0 m L × 3) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (2 0 m L × 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (1 5 m g 、 1 0 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 306 $[M+1]^+ \cdot ^1H$ NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) 8.86 (s, 1H)、8.39 (d, $J = 7.89$ Hz, 1H)、8.09 (br s, 1H)、7.93 - 8.01 (m, 2H)、7.90 (d, $J = 7.02$ Hz, 1H)、7.52 (dd, $J = 4.17$ 、8.11 Hz, 1H)、6.79 (br s, 2H)、3.92 (d, $J = 6.58$ Hz, 2H)、2.18 (d, $J = 6.58$ Hz, 2H)、2.04 - 2.14 (m, 2H)。

【0508】

実施例 S 65 . 5 - (7 - クロロ - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール - 5 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.302)の合成

【化169】



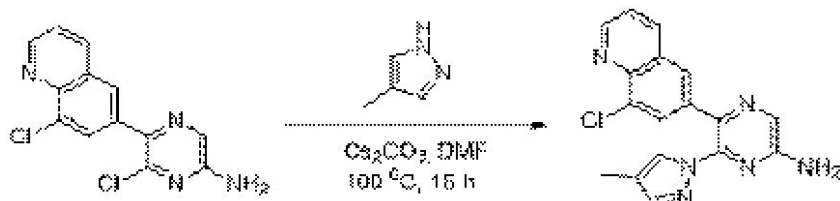
撹拌中の 5 - ブロモ - 6 - (3 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.5 g、1.96 mmol、1.0 当量)と 7 - クロロ - 5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1H - ベンゾ[d]イミダゾール(0.657 g、2.36 mmol、1.2 当量)のジオキサン(20 mL)溶液に、 Na_2CO_3 (0.415 g、3.92 mmol、2.0 当量)および 4 mL の水を添加した。反応物を N_2 で約 5 分間パージし、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体(0.080 g、5 mol%)を添加した。反応物を N_2 でさらに 5 分間パージし、封管内で、150 で 24 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.026 g、4.05%)を灰白色固体として得た。

LCMS : 326.2 $[M+1]^+ \cdot ^1H$ NMR : (400 MHz, DMSO- d_6) 12.72 (br s, 1H)、8.26 (s, 1H)、8.05 (s, 1H)、7.76 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H)、7.22 (br s, 1H)、6.93 (br s, 3H)、6.23 (s, 1H)、2.12 (s, 3H)。

【0509】

実施例 S 66 . 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (4 - メチル - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.303)の合成

【化170】



撹拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(120 mg、0.41 mmol、1 当量)の DMF (5 mL)溶液に、4 - メチル - 1H - ピラゾール(84 mg、1.03 mmol、2.5 当量)および Cs_2CO_3 (335 mg、1.03 mmol、2.5 当量)を添加した。得られた混合物を 100 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応の完了後、反応混合物を

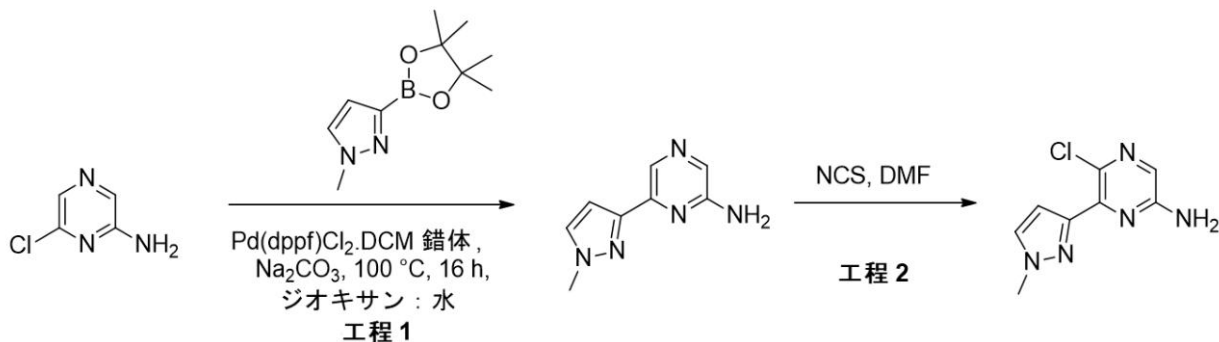
水(30 mL)で希釈し、酢酸エチル(50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を水(100 mL × 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(60 mg、43%)を淡い黄色固体として得た。

LCMS: 337.2 [M + 1]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 8.96 (d, J = 3.51 Hz, 1H)、8.36 (d, J = 7.45 Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.80 (s, 1H)、7.61 (dd, J = 4.17, 8.11 Hz, 1H)、7.41 (d, J = 9.65 Hz, 2H)、7.09 (s, 2H)、2.08 (s, 3H)。

【0510】

実施例S67.5 - (7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.304)の合成

【化171】



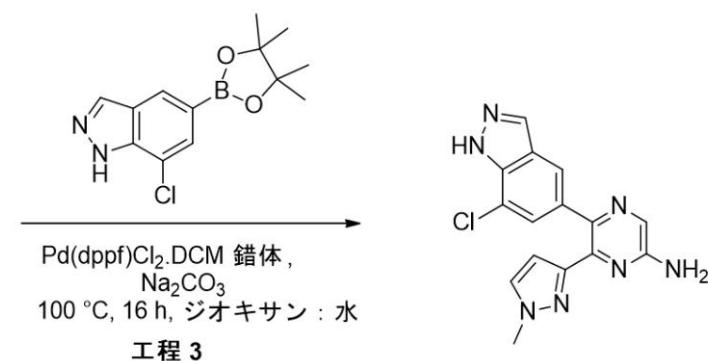
10

20

30

40

50



工程1: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 6-クロロピラジン-2-アミン(1 g、7.72 mmol、1.0当量)および1-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(1.76 g、8.49 mmol、1.1当量)のジオキサン(40 mL)溶液に、Na₂CO₃(1.63 g、15.4 mmol、2.0当量)および8 mLの水を添加した。反応混合物をN₂で約5分間パージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.315 g、5 mol%)を添加した。反応混合物を再びN₂でパージし、100 °Cで16時間加熱した。この後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 150 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.380 g、28%)を褐色固体として得た。

LCMS: 176 [M + 1]⁺.

【0511】

工程2: 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(0.380 g、2.16 mmol、1当量)のDMF(10 mL)溶液にN-クロロスクシンイミド(0.289 g、2.16 mmol、1当量)を添加し、反応混合物を60 °Cで16時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。完了後、反応混合物

を水(50 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(5 × 30 mL)、塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮して粗生成物を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(165 mg、36%)を黄色固体として得た。

LCMS: 210 [M + 1]⁺。

【0512】

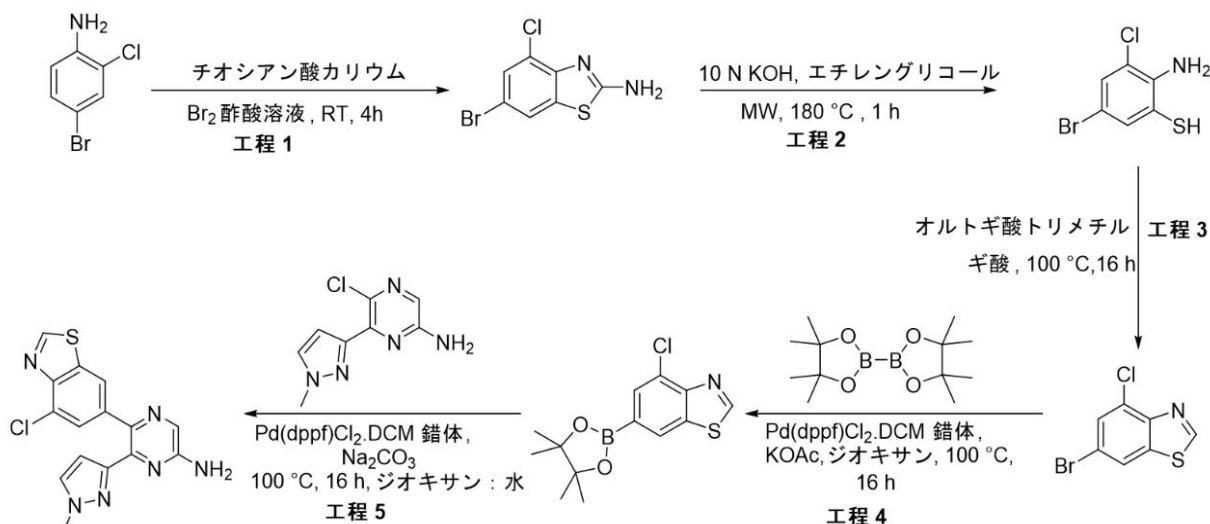
工程3: 5-(7-クロロ-1H-インダゾール-5-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミンの合成: 5-クロロ-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(0.125 g、0.59 mmol、1.0当量)と7-クロロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-インダゾール(0.182 g、0.65 mmol、1.1当量)のジオキサン(10 mL)溶液に、Na₂CO₃(0.126 g、1.192 mmol、2.0当量)および2 mLの水を添加した。反応混合物をN₂で約5分間パージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.024 g、5 mmol%)を添加した。反応混合物を再びN₂で約5分間パージし、100 で16時間加熱した。この後、反応物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 50 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.039 g、20%)を灰白色固体として得た。

LCMS: 326 [M + 1]⁺。 ¹H NMR: (400 MHz, DMSO-d₆) 13.53 (br s, 1H)、8.14 (s, 1H)、7.90 (s, 1H)、7.65 (s, 1H)、7.59 (d, J = 2.19 Hz, 1H)、7.33 (s, 1H)、6.57 (s, 2H)、6.06 (d, J = 2.19 Hz, 1H)、3.73 (s, 3H)。

【0513】

実施例S68: 5-(4-クロロベンゾ[d]チアゾール-6-イル)-6-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.305)の合成

【化172】



工程1: 6-ブロモ-4-クロロベンゾ[d]チアゾール-2-アミンの合成: 室温で、4-ブロモ-2-クロロアニリン(2.5 g、12.11 mmol、1当量)の酢酸(25 mL)溶液にチオシアン酸カリウム(4.7 g、48.4 mmol、4.0当量)を添加した。この混合物に臭素(1.25 mL、24.22 mmol、2当量)の酢酸(5 mL)溶液を15分間滴下添加し、室温で4時間撹拌した。反応混合物を水性水酸化ナトリウム溶液で中和し、生成物を固体として沈殿させ、ろ過して残渣を得た。残渣をペンタンおよびジエチルエーテル洗浄によりさらに精製し、所望の化合物(2 g、62.6%)を淡黄色固体として得た。

LCMS: 263 [M + 1]⁺。

【0514】

工程 2 : 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - クロロベンゼンチオール(0.5 g、1.89 mmol、1 当量)のエチレングリコール(3 mL)溶液に 10 N KOH 溶液(3.77 mL、37.9 mmol、20.0 当量)を添加し、反応混合物を 180 で 1 時間マイクロ波照射した。1 N HCl 溶液を用いて反応混合物を中和し、生成物を固体として沈殿させ、ろ過して残渣を得た。得られた残渣をメタノールにさらに溶解し、ろ過し、減圧下で濃縮して所望の生成物(350 mg、77.4%)を黄色粘性化合物として得た。

LCMS : 238 [M + 1]⁺

【0515】

工程 3 : 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ[d]チアゾールの合成 : 攪拌中の 2 - アミノ - 5 - ブロモ - 3 - クロロベンゼンチオール(0.250 g、1.048 mmol、1 当量)のギ酸(5 mL)溶液にオルトギ酸トリメチル(0.346 mL、3.14 mmol、3.0 当量)を添加し、反応混合物を 100 で 16 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、10% 水酸化ナトリウム溶液を用いて中和し、酢酸エチル(3 × 150 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na₂SO₄)させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.110 g、42.3%)を灰白色固体として得た。

LCMS : 247 [M + 1]⁺

【0516】

工程 4 : 4 - クロロ - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾ[d]チアゾールの合成 : 攪拌中の 6 - ブロモ - 4 - クロロベンゾ[d]チアゾール(0.130 g、0.523 mmol、1 当量)と 4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボロラン)(0.199 g、0.784 mmol、1.5 当量)の 10 mL のジオキサン溶液に酢酸カリウム(0.154 g、1.56 mmol、3.0 当量)を添加した。反応混合物を N₂ で約 5 分間バージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM 錯体(0.021 g、5 mol%)を添加した。反応混合物を再び N₂ で約 5 分間バージし、100 で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトろ過し、酢酸エチル(200 mL)で洗浄した。得られた有機層を減圧下で濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

LCMS : 296 [M + 1]⁺

【0517】

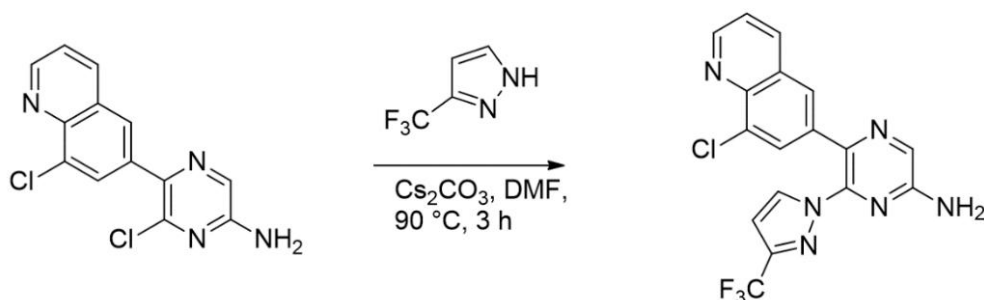
工程 5 : 5 - (4 - クロロベンゾ[d]チアゾール - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 攪拌中の 5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.120 g、0.572 mmol、1.0 当量)および 4 - クロロ - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ベンゾ[d]チアゾール(0.186 g、0.629 mmol、1.1 当量)のジオキサン(10 mL)溶液に、Na₂CO₃(0.121 g、1.14 mmol、2.0 当量)および 2 mL の水を添加した。その後反応物を N₂ で約 5 分間バージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM 錯体(0.0233 g、5 mol%)を添加した。反応物をさらに約 5 分間再びバージし、100 で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.020 g、10%)を淡黄色固体として得た。

LCMS : 343 [M + 1]⁺。 ¹H NMR : (400 MHz、DMSO - d₆) 9.43 (s、1H)、8.08 (s、1H)、7.93 (s、1H)、7.64 (br s、1H)、7.47 (s、1H)、6.70 (br s、2H)、6.21 (br s、1H)、3.71 (s、3H)。

【0518】

実施例 S69 : 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - (トリフルオロメチル) - 1H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.306)の合成

【化 1 7 3】

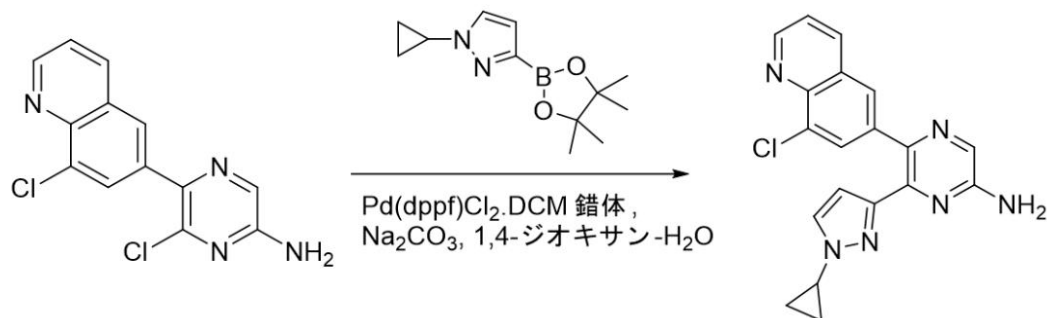


10 1、2.2当量)のDMF(1mL)溶液にCs₂CO₃(0.504g、1.55mmol、3当量)を添加し、混合物を室温で30分間撹拌した。この混合物に6-クロロ-5-(8-クロロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.150、0.52mmol、1.0当量)を添加し、得られた混合物を90℃で3時間加熱した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。完了後、混合物を水(40mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40mL)、塩水(40mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(100mg、50%)を灰白色固体として得た。LCMS: 391 [M+1]⁺。¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) 8.91(dd、J=1.53、4.17Hz、1H)、8.27(dd、J=1.75、8.33Hz、1H)、8.15-8.21(m、2H)、7.68(d、J=1.75Hz、1H)、7.56-7.64(m、2H)、6.80(d、J=2.63Hz、1H)。

【0519】

実施例S70. 5-(8-クロロキノリン-6-イル)-6-(1-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)ピラジン-2-アミン(化合物番号1.307)の合成

【化 1 7 4】



室温で、撹拌中の6-クロロ-5-(8-クロロキノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(0.025g、0.086mmol、1.0当量)の1,4-ジオキサン:水(2:1、1.5mL)溶液に、1-シクロプロピル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール(0.030g、0.129mmol、1.5当量)、炭酸ナトリウム(0.027g、0.258mmol、3.0当量)を添加し、得られた混合物を窒素下で20分間脱気した。Pd(dppf)Cl₂・DCM錯体(0.006g、0.0086mmol、0.1当量)をその後混合物に添加し、混合物を窒素下で10分間さらに脱気した。得られた混合物を110℃で16時間加熱した。反応の進行をTLCによりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(50mL)で希釈し、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50mL)、塩水(50mL)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをSFCにより精製して所望の生成物(5mg、16%)を灰白色固体として得た。

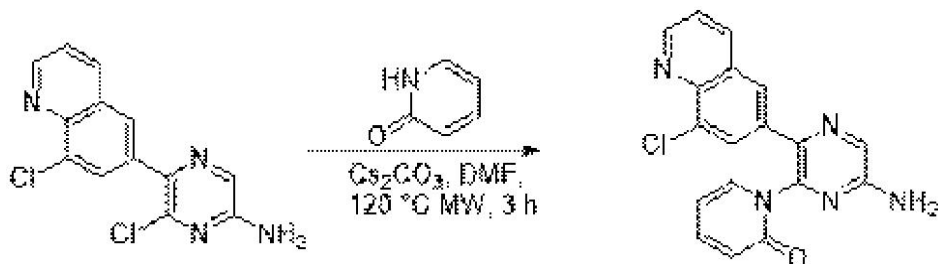
LCMS: 363 [M+1]⁺。¹H NMR:(400MHz、MeOD) 8.92(d、J=2.63Hz、1H)、8.36(d、J=7.02Hz、1H)、8.02(s、1H)、7.92(s、1H)、7.76(d、J=1.75Hz、1H)、7.56-7.68(m、2H)

)、6.32 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H)、3.56 (br s、1 H)、0.78 - 0.93 (m、4 H)。

【0520】

実施例 S 7 1 . 1 - (6 - アミノ - 3 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オン(化合物番号 1.308)の合成

【化 1 7 5】



10

攪拌中のピリジン - 2 (1 H) - オン(0.122 g、1.3 mmol、2.2 当量)の DMF (1 mL) 溶液に、 Cs_2CO_3 (0.672 g、2.06 mmol、4 当量)を添加し、混合物を室温で 15 分間攪拌した。この混合物に 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.150、0.517 mmol、1.0 当量)を添加し、得られた混合物を MW 照射下、120 で 3 時間照射した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を水(40 mL)で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(40 mL)、塩水(40 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(17 mg、9%)を灰白色固体として得た。

20

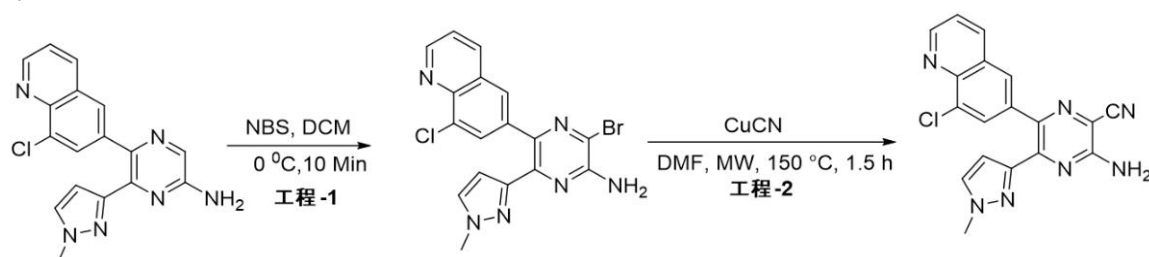
LCMS: 350 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、DMSO- d_6) 8.90 (dd、 $J = 1.53$ 、4.17 Hz、1 H)、8.55 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、8.48 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、8.41 (dd、 $J = 1.75$ 、8.33 Hz、1 H)、8.25 (d、 $J = 3.51$ Hz、1 H)、7.88 - 7.92 (m、2 H)、7.60 (dd、 $J = 4.39$ 、8.33 Hz、1 H)、7.19 - 7.28 (m、2 H)。

【0521】

実施例 S 7 2 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(化合物番号 1.309)の合成

30

【化 1 7 6】



40

工程 - 1 : 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 0 で、攪拌中の 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.350 g、1.04 mmol、1.0 当量)の DCM (20 mL) 溶液に、N - ブロモスクシンイミド(0.194 g、1.09 mmol、1.05 当量)を分割して添加し、混合物を同一温度で 10 分間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(15 mL)で希釈し、DCM (2 × 50 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(15 mL)、塩水(15 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して所望の生成物(0.400 g、83%)をオフブラウン色固体として得た。

LCMS: 415 $[\text{M} + 1]^+$ 。

50

【0522】

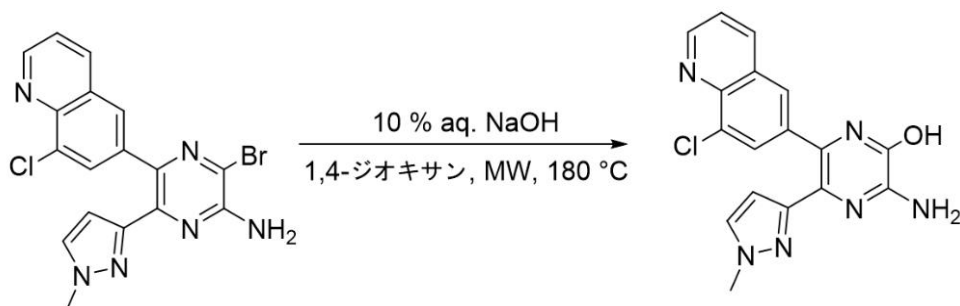
工程 - 2 : 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 室温で、エチル 4 - (2 - (2 - メトキシエチル)ヒドラジニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.200 g、0.48 mmol、1 当量) の DMF (4 mL) 溶液にシアン化銅 (0.129 g、1.44 mmol、3 当量) を添加し、得られた混合物を MW 照射下、150 で 90 分間照射した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、氷冷水 (15 mL) を混合物に添加して沈殿物を得て、これをブフナー漏斗でろ過して粗製の残渣を得た。得られた粗生成物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物 (0.005 g、2.8 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 362 $[M+H]^+$ 。 1H NMR : (400 MHz、DMSO - d_6) 8.95 (brs、1H)、8.39 (d、 $J = 7.45$ Hz、1H)、7.99 (brs、1H)、7.87 (brs、1H)、7.63 (d、 $J = 4.38$ Hz、1H)、7.55 (brs、1H)、6.37 (brs、1H)、3.78 (brs、3H)。

【0523】

実施例 S73 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - オール (化合物番号 1.310) の合成

【化 177】



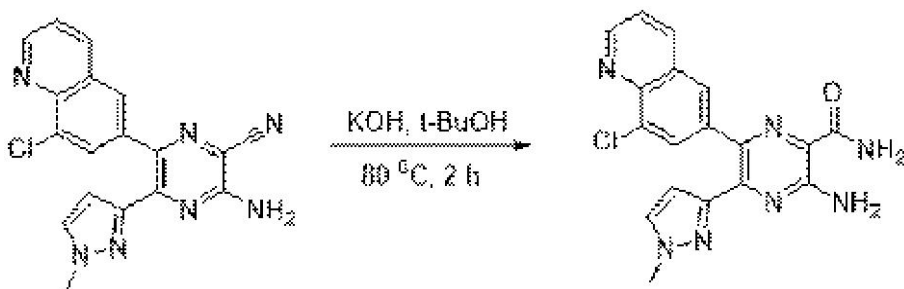
エチル 4 - (2 - (2 - メトキシエチル)ヒドラジニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.070 g、0.17 mmol、1 当量) の 1,4 - ジオキサン (1.2 mL) 溶液に 10 % 水性 NaOH 溶液 (1.2 mL) を添加し、混合物を MW 照射下、180 で 40 分間照射した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣に氷冷水 (15 mL) を添加して沈殿物を得て、これをブフナー漏斗でろ過して粗生成物を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.010 g、17 %) を灰白色固体として得た。

LCMS : 353 $[M+H]^+$ 。 1H NMR : (400 MHz、DMSO - d_6) 8.96 (d、 $J = 3.51$ Hz、1H)、8.40 (d、 $J = 8.77$ Hz、1H)、7.92 (s、1H)、7.74 (s、1H)、7.64 (dd、 $J = 4.38$ 、8.33 Hz、1H)、7.41 (s、1H)、5.91 (d、 $J = 2.19$ Hz、1H)、3.78 (s、3H)。

【0524】

実施例 S74 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド (化合物番号 1.311) の合成

【化 178】



10

20

30

40

50

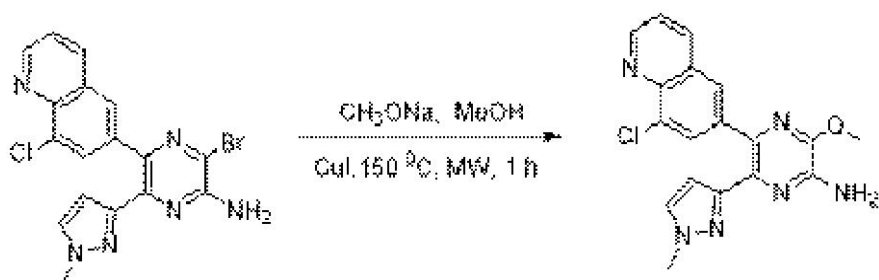
攪拌中の 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(0.120 g、0.33 mmol、1 当量)の t - BuOH(6 mL)溶液に、水酸化カリウム(0.055 g、0.99 mmol、3 当量)を添加し、混合物を 80 で 2 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣に氷冷水(15 mL)を添加して沈殿物を得て、これをブフナー漏斗でろ過して粗生成物を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(0.004 g、3 %)を灰黄色固体として得た。

LCMS: 380 [M+H]⁺、¹H NMR:(400 MHz、DMSO-d₆) 8.94(d、J = 3.95 Hz、1 H)、8.40(d、J = 8.33 Hz、1 H)、8.06(s、1 H)、7.94(s、1 H)、7.63(d、J = 3.95 Hz、1 H)、7.56(b r s、1 H)、6.32(b r s、1 H)、3.81(s、3 H)。

【0525】

実施例 S75. 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 3 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.312)の合成

【化 179】



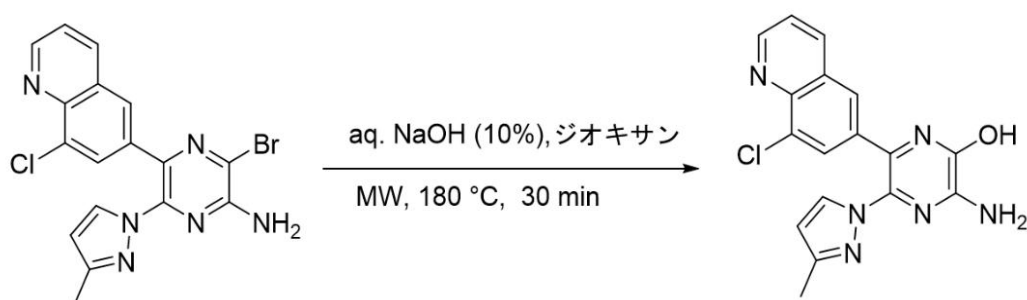
室温で、エチル 4 - (2 - (2 - メトキシエチル)ヒドラジニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート(0.15 g、0.361 mmol、1 当量)のメタノール(4 mL)溶液にナトリウムメトキシド(0.097 g、1.80 mmol、5 当量)および CuI(0.034 g、0.18 mmol、0.5 当量)を続けて添加し、混合物を MW 照射下、150 で 60 分間照射した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣に氷冷水(15 mL)を添加して沈殿物を得て、これをブフナー漏斗でろ過して粗生成物を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 3 - メトキシ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.009 g、6.81 %)を得た。

LCMS: 367 [M+H]⁺、¹H NMR:(400 MHz、DMSO-d₆) 8.90(b r s、1 H)、8.32(d、J = 7.02 Hz、1 H)、7.95(b r s、1 H)、7.90(b r s、1 H)、7.52 - 7.62(m、2 H)、6.10(b r s、1 H)、4.13(s、3 H)、3.84(b r s、3 H)。

【0526】

実施例 S76. 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - オール(化合物番号 1.313)の合成

【化 180】



10

20

30

40

50

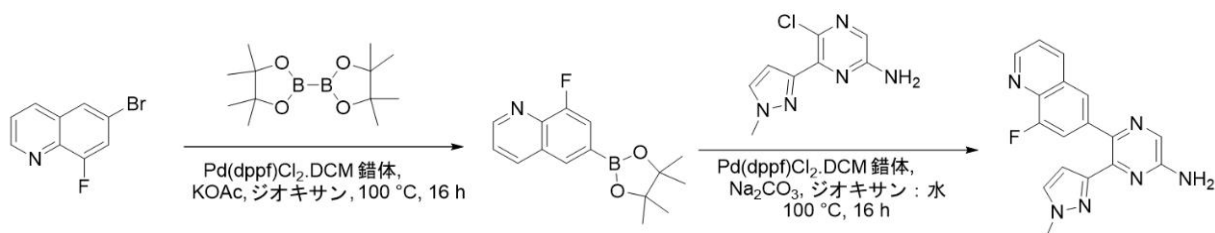
攪拌中の 3 - プロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0.05 g、0.12 mmol、1.0 当量) のジオキサン (1 mL) 溶液に、水性 NaOH 溶液 (1 mL、2.5 mmol、20.0 当量) を添加した。その後、この反応混合物を 180 で 30 分間マイクロ波照射した。反応を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮して所望の生成物を固体残渣として得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.005 g、12%) を灰白色固体として得た。

LCMS : 353 $[M+1]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 12.2 (br s、1 H)、8.97 (d、 $J = 2.63$ Hz、1 H)、8.31 (d、 $J = 7.45$ Hz、1 H)、7.77 (br s、1 H)、7.62 (dd、 $J = 4.17$ 、8.11 Hz、1 H)、7.55 (s、1 H)、7.33 (s、1 H)、7.10 (br s、2 H)、6.09 (s、1 H)、2.12 (s、3 H)

【 0527 】

実施例 S77. 5 - (8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.314) の合成

【 化 181 】



工程 1 : 8 - フルオロ - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノリンの合成 : 攪拌中の 6 - プロモ - 8 - フルオロキノリン (0.2 g、0.88 mmol、1 当量) と 4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ (1,3,2 - ジオキサボロラン) (0.336 g、1.327 mmol、1.5 当量) の 10 mL のジオキサン溶液に、酢酸カリウム (0.260 g、2.65 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を N_2 で約 5 分間バージし、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体 (0.036 g、5 mol%) を添加した。反応混合物を N_2 で再びバージし、100 で 16 時間加熱した。その後、この反応混合物を室温まで冷却し、セライトろ過し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

LCMS : 274 $[M+1]^+$

【 0528 】

工程 2 : 5 - (8 - フルオロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミンの合成 : 攪拌中の 5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0.120 g、0.572 mmol、1.0 当量) と 8 - フルオロ - 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) キノリン (0.187 g、0.686 mmol、1.2 当量) のジオキサン (10 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0.121 g、1.144 mmol、2.0 当量) および 2 mL の水を添加した。反応物を N_2 で約 5 分間バージし、 $Pd(dppf)Cl_2 \cdot DCM$ 錯体 (0.023 g、5 mol%) を添加した。反応物を N_2 でさらに約 5 分間バージし、100 で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.003 g、1%) を灰白色固体として得た。

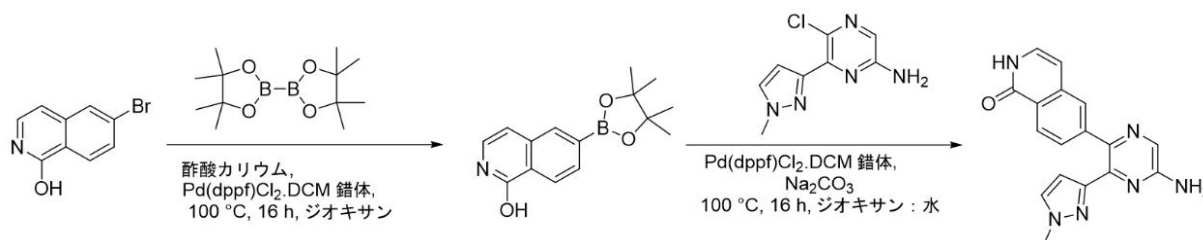
LCMS : 321 $[M+1]^+$ 、 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.90 (dd、 $J = 1.53$ 、4.17 Hz、1 H)、8.38 (d、 $J = 8.33$ Hz、1 H)、7.97 (s、1 H)、7.84 (s、1 H)、7.65 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、7.60 (d

d、J = 4.17、8.55 Hz、1 H)、7.36 (dd、J = 1.53、12.50 Hz、1 H)、6.76 (br s、2 H)、6.22 (d、J = 2.19 Hz、1 H)、3.72 (s、3 H)。

【0529】

実施例 S78 . 6 - (5 - アミノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - イル)イソキノリン - 1 - オール(化合物番号 1.315)の合成

【化182】



10

工程 1 : 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)イソキノリン - 1 - オールの合成 : 攪拌中の 6 - プロモイソキノリン - 1 - オール (0.2 g、0.89 mmol、1 当量) と 4,4,4',4',5,5,5',5' - オクタメチル - 2,2' - ビ(1,3,2 - ジオキサボロラン) (0.339 g、1.33 mmol、1.5 当量) の 10 mL のジオキサン溶液に、酢酸カリウム (0.26 g、2.67 mmol、3.0 当量) を添加した。反応混合物を N₂ で約 5 分間パージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM 錯体 (0.036 g、5 mol %) を添加した。反応混合物を N₂ で再びパージし、100 °C で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、セライトろ過し、酢酸エチル (200 mL) で洗浄した。得られた有機層を減圧下で濃縮して所望の生成物を得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

LCMS : 272 [M + 1]⁺、

【0530】

工程 2 : 6 - (5 - アミノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - イル)イソキノリン - 1 - オールの合成 : 攪拌中の 5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.120 g、0.572 mmol、1.0 当量) と 6 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)イソキノリン - 1 - オール (0.186 g、0.686 mmol、1.2 当量) のジオキサン (10 mL) 溶液に、Na₂CO₃ (0.121 g、1.144 mmol、2.0 当量) および 2 mL の水を添加した。反応物を N₂ で約 5 分間パージし、Pd(dppf)Cl₂・DCM 錯体 (0.023 g、5 mol %) を添加した。反応物を N₂ で約 5 分間さらにパージし、100 °C で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0.002 g、1 %) を灰白色固体として得た。

30

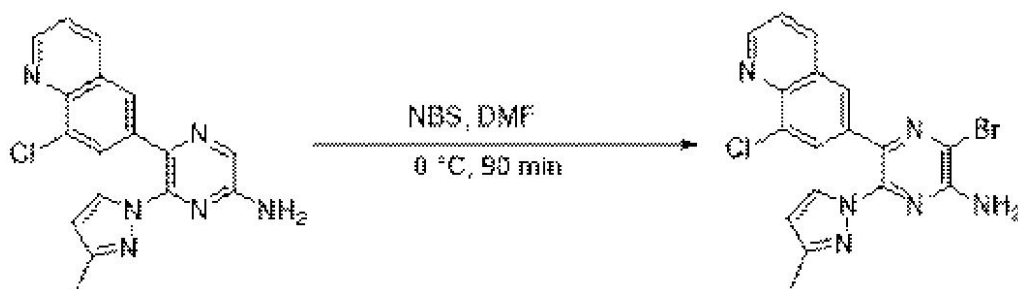
LCMS : 319 [M + 1]⁺。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 11.16 (br s、1 H)、7.99 (d、J = 7.89 Hz、1 H)、7.93 (s、1 H)、7.64 (s、1 H)、7.60 (d、J = 2.19 Hz、1 H)、7.29 (d、J = 9.65 Hz、1 H)、7.11 (br s、1 H)、6.68 (br s、2 H)、6.48 (d、J = 7.45 Hz、1 H)、6.11 (d、J = 1.75 Hz、1 H)、3.72 (s、3 H)。

40

【0531】

実施例 S79 . 3 - プロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.316)の合成

【化 1 8 3】



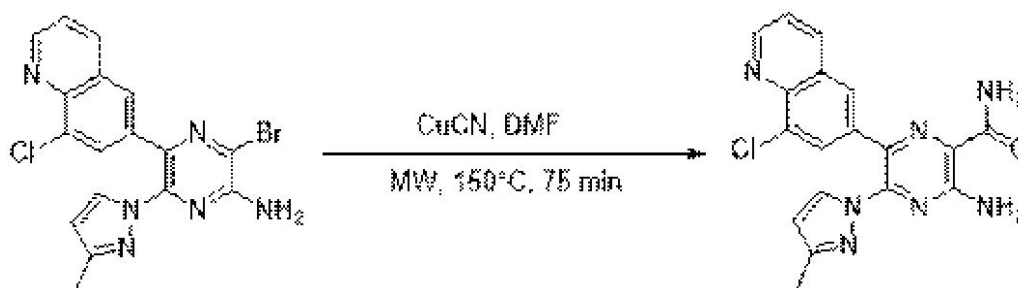
5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.38 g、1.13 mmol、1 当量)の DMF (15 mL) 溶液に N - ブロモスクシンイミド(0.20 g、1.13 mmol、1 当量)を添加し、反応混合物を 0 で 90 分間撹拌した。反応を TLC および LCMS によりモニタリングした。反応完了後、反応混合物に氷を注いで沈殿物を得て、これをろ過し、水(100 mL)で洗浄した。順相カラムクロマトグラフィーを用いてさらに精製して生成物(0.006 g、1%)を灰白色固体として得た。

LCMS : 415 $[M + 1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.98 (dd、 $J = 1.53$ 、4.17 Hz、1 H)、8.42 (d、 $J = 7.02$ Hz、1 H)、7.95 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H)、7.85 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、7.63 (dd、 $J = 4.39$ 、8.33 Hz、1 H)、7.39 (br s、2 H)、7.34 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、6.33 (d、 $J = 2.19$ Hz、1 H)、2.08 (s、3 H)。

【0532】

実施例 S80 . 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - カルボキサミド(化合物番号 1.317)の合成

【化 1 8 4】



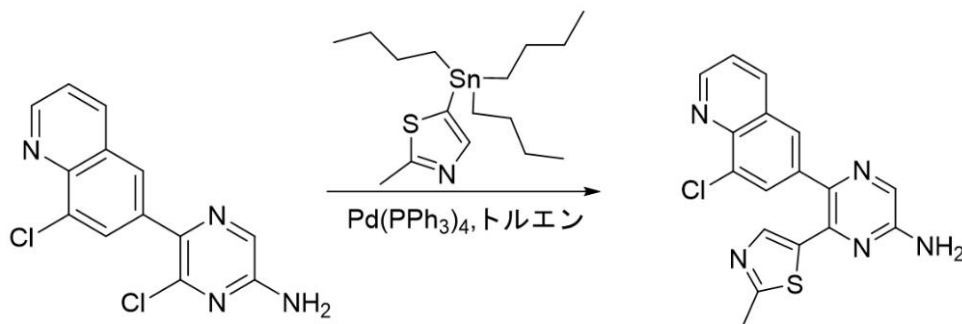
3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (3 - メチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.42 g、1.01 mmol、1 当量)の DMF (7 mL) 溶液に、シアン化銅(0.27 g、3.03 mmol、3 当量)を添加した。この後、反応混合物に 150 で 75 分間、マイクロ波照射した。この後、反応物を室温まで冷却し、水(5 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 × 30 mL)を用いて抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを順相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.003 g、1%)を灰白色固体として得た。

LCMS : 380 $[M + 1]^+$ 。 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) 8.98 (d、 $J = 2.63$ Hz、1 H)、8.30 - 8.35 (m、2 H)、8.07 (dd、 $J = 2.19$ 、6.58 Hz、2 H)、7.80 (br s、1 H)、7.61 - 7.65 (m、2 H)、6.37 (d、 $J = 2.63$ Hz、1 H)、2.05 (s、3 H)。

【0533】

実施例 S81 . 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.318)の合成

【化 1 8 5】



10

室温で、攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.450 g、1.55 mmol、1.0 当量)のトルエン(5 mL)溶液に 2 - メチル - 5 - (トリブチルスズ)チアゾール(1.32 g、3.41 mmol、2.2 当量)を添加し、得られた混合物を窒素下で 20 分間脱気した。その後、Pd(PPh₃)₄(0.179 g、0.55 mmol、0.1 当量)を混合物に添加し、混合物を窒素下で 10 分間さらに脱気した。得られた混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 200 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% KF/シリカ混合物)により化合物を 3% MeOH/DCM で溶出して精製し、0.350 g の所望の生成物(純度約 90%)を得た。得られた生成物の 70 mg を SFC によりさらに精製して所望の生成物(0.021 g、25%)を灰白色固体として得た。

20

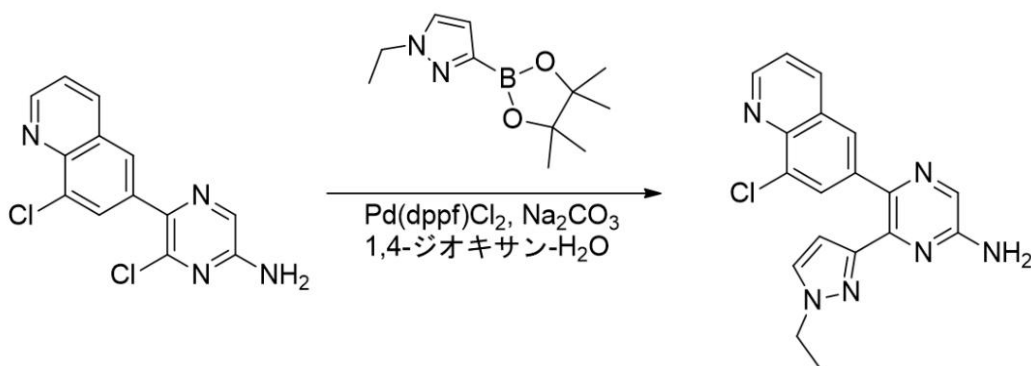
LCMS: 354 [M+H]⁺ ¹H NMR: (400 MHz, MeOD) 8.99 (d, J = 2.63 Hz, 1H)、8.42 (d, J = 8.33 Hz, 1H)、8.03 (d, J = 1.75 Hz, 1H)、7.97 (d, J = 1.75 Hz, 1H)、7.94 (s, 1H)、7.66 (dd, J = 3.95、8.33 Hz, 1H)、7.26 (s, 1H)、2.61 (s, 3H)。

【0534】

実施例 S 82 . 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物番号 1.319)の合成

30

【化 1 8 6】



40

室温で、攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.05 g、0.172 mmol、1.0 当量)の 1,4 - ジオキサン:水(4:1、5 mL)溶液に、1 - エチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール(0.057 g、0.258 mmol、1.5 当量)、炭酸ナトリウム(0.055 g、0.517 mmol、3.0 当量)を添加し、得られた混合物を窒素下で 20 分間脱気した。その後、Pd(dppf)Cl₂・DCM 錯体(0.013 g、1.102 mmol、0.017 当量)を混合物に添加し、混合物を窒素下で 20 分間さらに脱気した。得られた混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(50 mL)で希釈し、EtOAc(2 × 1

50

0.0 mL)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)、塩水(50 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをSFCにより精製して所望の生成物(0.005 g、8%)を灰白色固体として得た。

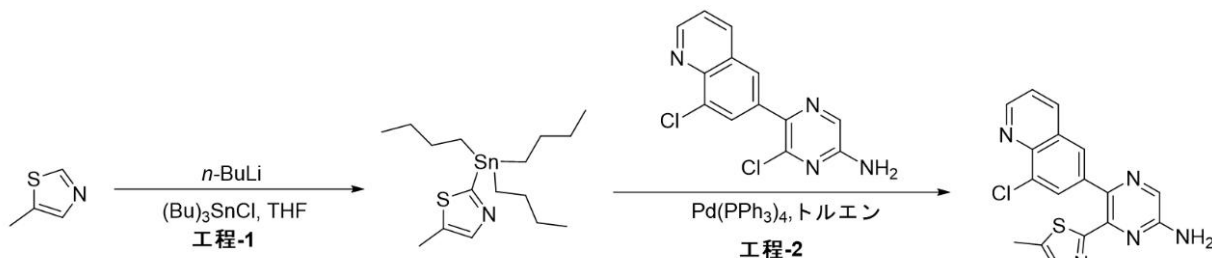
LCMS: 351 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR: (400 MHz、MeOD) 8.91 (d、 $J = 2.63$ Hz、1 H)、8.34 (s、1 H)、8.03 (s、1 H)、7.93 (s、1 H)、7.80 (s、1 H)、7.54 - 7.65 (m、2 H)、6.30 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、4.07 (d、 $J = 7.02$ Hz、2 H)、1.26 (t、 $J = 7.45$ Hz、3 H)。

【0535】

実施例 S 83. 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(化合物 1.395)の合成

【化 187】

10



工程 - 1: 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成: - 78 で、攪拌中の 5 - メチルチアゾール(1.0 g、10.0 mmol、1.0 当量)の THF(10 mL)溶液に $n\text{-BuLi}$ (7.0 mL、11.0 mmol、1.1 当量)を添加し、混合物を - 78 で 30 分間攪拌した。その後、- 78 で、塩化トリブチルスズ(4.0 mL、12.0 mmol、1.2 当量)を混合物に添加し、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応の進行を ^1H NMR によりモニタリングした。完了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(100 mL)でクエンチし、 EtOAc (200 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して 5 - メチル - 2 - (トリブチルスズ)チアゾール(1.5 g、38%)を粘性液体として得て、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

20

^1H NMR(400 MHz、 CDCl_3) 7.73 (s、1 H)、2.49 (s、3 H)、1.48 - 1.64 (m、9 H)、1.25 - 1.37 (m、12 H)、1.10 - 1.21 (m、6 H)。

30

【0536】

工程 - 2: 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成: 室温で、攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.100 g、0.34 mmol、1.0 当量)のトルエン(5 mL)溶液に 5 - メチル - 2 - (トリブチルスズ)チアゾール(0.300 g、0.75 mmol、2.2 当量)を添加し、得られた混合物を窒素下で 20 分間脱気した。この反応混合物に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0.040 g、0.034 mmol、0.1 当量)を添加し、混合物を窒素下で 20 分間さらに脱気した。得られた混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(60 mL)で洗浄し、 EtOAc (150 mL \times 2)で抽出した。合わせた有機層を水(50 mL)で洗浄し、塩水(50 mL)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これを逆相クロマトグラフィーにより精製して 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(8.5 mg、7%)を灰白色固体として得た。

40

LCMS: 354 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、MeOD) 8.93 (d、 $J = 3.07$ Hz、1 H)、8.38 (d、 $J = 8.77$ Hz、1 H)、8.04 (s、1 H)、7.96 (s、1 H)、7.91 (d、 $J = 1.75$ Hz、1 H)、7.62 (dd、 $J = 4.17$ 、

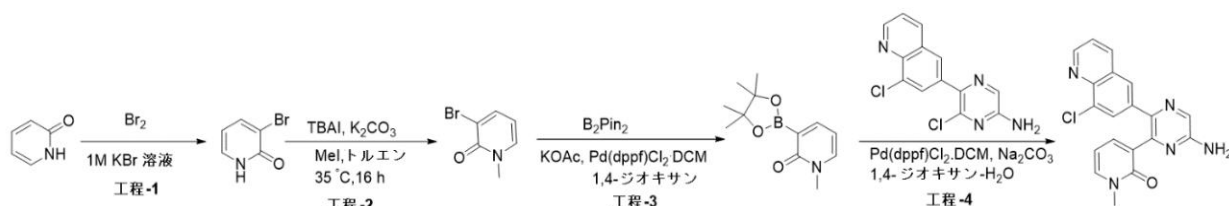
50

8.55 Hz、1 H)、7.30 (s、1 H)、2.49 (s、3 H)。

【0537】

実施例 S 8 4 . 3 - (6 - アミノ - 3 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン(化合物番号 1.329)の合成

【化188】



10

工程 - 1 : 3 - プロモピリジン - 2 (1 H) - オンの合成 : 0 で、攪拌中のピリジン - 2 (1 H) - オン (1.0 g、10 mmol、1.0 当量) の 1 M 水性 KBr 溶液 (10 mL) 溶液に、臭素 (0.840 g、10 mmol、1 当量)、1 M 水性 KBr (20 mL) を滴下添加し、混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水 (100 mL) で洗浄し、EtOAc (300 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをカラムクロマトグラフィー (溶離剤 - 10% MeOH / DCM) により精製して 3 - プロモピリジン - 2 (1 H) - オン (0.700 g、38%) を灰白色固体として得た。

20

LCMS : 174 [M + H]⁺

【0538】

工程 - 2 : 3 - プロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オンの合成 : 室温で、攪拌中の 3 - プロモピリジン - 2 (1 H) - オン (0.700 g、7.36 mmol、1.0 当量) のトルエン (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (2.5 g、36.8 mmol、2.5 当量) および TBAI (0.272 g、0.736 mmol、0.05 当量) を連続して添加し、混合物を室温で 15 分間攪拌した。その後、ヨウ化メチル (2.50 mL、73.60 mmol、5.5 当量) を混合物に添加し、得られた混合物を 70 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、混合物を水 (80 mL) で希釈し、EtOAc (200 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL)、塩水 (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルのカラムクロマトグラフィー (溶離剤 - 5% MeOH / DCM) により精製して (3 - プロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0.300 g、39.68%) を白色固体として得た。

30

LCMS 188 [M + H]⁺

【0539】

工程 - 3 : 1 - メチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オンの合成 : 室温で、攪拌中の 3 - プロモ - 1 - メチルピリジン - 2 (1 H) - オン (0.300 g、1.59 mmol、1.0 当量) の 1,4 - ジオキサン (150 mL) 溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.670 g、2.39 mmol、1.5 当量)、酢酸カリウム (0.470 g、4.78 mmol、3.0 当量) を添加し、得られた混合物を窒素で 30 分間脱気し、その後、Pd(dppf)Cl₂ · DCM 錯体 (0.065 g、0.079 mmol、0.05 当量) を混合物に添加し、混合物を窒素で 15 分間さらに脱気した。その後、得られた混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (250 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (40 mL)、塩水 (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶離剤 - 30% EtOAc / ヘキサン) により精製して 1 - メチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1 H) - オン (0.250 g、66%) を明褐色粘性固体として得た。

40

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) 7.85 (s, 1H)、7.37 (dd, $J = 2.4$ 1、6.80 Hz, 1H)、6.13 (t, $J = 6.58$ Hz, 1H)、3.51 (s, 3H)、1.28 - 1.35 (m, 12H)。

【0540】

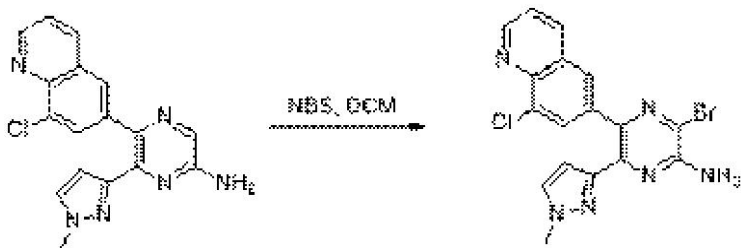
工程 - 4 : 3 - (6 - アミノ - 3 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オンの合成 : 室温で、攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン (0.050 g、0.17 mmol、1.0 当量) の 1,4 - ジオキサン - 水 (4 : 1、6 mL) 溶液に、1 - メチル - 3 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン - 2 (1H) - オン (0.060 g、0.25 mmol、1.1 当量)、炭酸ナトリウム (0.054 g、0.51 mmol、3.0 当量) を添加し、得られた混合物を窒素で 30 分間脱気した。その後、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ (0.012 g、0.017 mmol、0.1 当量) を混合物に添加し、混合物を窒素で 15 分間さらに脱気した。得られた混合物を 110 で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水 (25 mL) で希釈し、 EtOAc (100 mL \times 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (25 mL)、塩水 (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して 3 - (6 - アミノ - 3 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - イル) - 1 - メチルピリジン - 2 (1H) - オン (6.6 mg、10.6%) を白色固体として得た。

LCMS : 364 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.89 (d, $J = 3.07$ Hz, 1H)、8.27 (d, $J = 6.58$ Hz, 1H)、8.07 (s, 1H)、8.00 (s, 1H)、7.85 (d, $J = 1.75$ Hz, 1H)、7.70 (d, $J = 6.58$ Hz, 1H)、7.51 - 7.61 (m, 2H)、6.44 (t, $J = 6.80$ Hz, 1H)、3.39 (s, 3H)。

【0541】

実施例 S85 . 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (1 - メチル - 1H - ピラゾール - 3 - イル)ピラジン - 2 - アミン (化合物番号 1.324) の合成

【化189】



0 で、攪拌中のエチル 4 - (2 - (tert - ブトキシカルボニル) - 2 - (2 - メトキシエチル)ヒドラジニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.350 g、1.041 mmol、1.0 当量) の 20 mL の DCM 溶液に N - ブロモスクシンイミド (0.194 g、1.093 mmol、1.05 当量) を分割して続けて添加し、同一温度で 10 分間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水 (15 mL) で希釈し、DCM (2 \times 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (15 mL)、塩水 (15 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、エチル 4 - (2 - (2 - メトキシエチル)ヒドラジニル) - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 5 - カルボキシレート (0.400 g、82.99%) をオフブラウン色固体として得た。

LCMS 415 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz, MeOD) 8.92 (d, $J = 2.63$ Hz, 1H)、8.35 (d, $J = 8.33$ Hz, 1H)、7.95 (s, 1H)、7.84 (s, 1H)、7.61 (d, $J = 4.38$ Hz, 1H)、7.54 (s, 1H)、6.24 (d, $J = 2.19$ Hz, 1H)、3.82 (s, 3H)。

【0542】

10

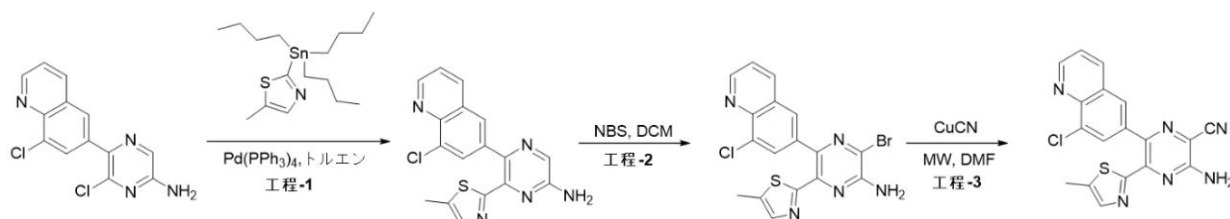
20

30

40

50

実施例 586. 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(化合物番号 1.402)の合成
【化 190】



工程 - 1 : 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 室温で、攪拌中の 6 - クロロ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.450 g、1.55 mmol、1.0 当量)のトルエン(5 mL)溶液に、5 - メチル - 2 - (トリブチルスズ)チアゾール(1.32 g、3.41 mmol、2.2 当量)を添加し、窒素下で 20 分間脱気した。この混合物に Pd(PPh₃)₄(0.179 g、0.55 mmol、0.1 当量)を添加し、混合物を窒素下で 20 分間さらに脱気した。得られた混合物を 110℃ で 16 時間加熱した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(200 mL)で希釈し、EtOAc(200 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を水(200 mL)、塩水(100 mL)で洗浄し Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製の残渣を得て、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20% KF/シリカ混合物)(溶離剤 - 3% MeOH/DCM)により精製して 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.350 g、明褐色固体、純度約 90%)を得た。

LCMS 354 [M + H]⁺

【0543】

工程 - 2 : 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミンの合成 : 室温で、攪拌中の 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.450 g、1.274 mmol、1.0 当量)の DCM(20 mL)溶液に N - ブロモスクシンイミド(0.239 g、1.338 mmol、1.05 当量)を分割して添加し、混合物を同一温度で 30 分間攪拌した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、反応混合物を水(15 mL)で希釈し、DCM(50 mL × 2)で抽出した。合わせた有機層を水(15 mL)、塩水(15 mL)で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.430 g、78.18%)を褐色固体として得た。

LCMS : 432 [M + H]⁺

【0544】

工程 - 3 : 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリルの合成 : 室温で、攪拌中の 3 - ブロモ - 5 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 6 - (5 - メチルチアゾール - 2 - イル)ピラジン - 2 - アミン(0.150 g、0.344 mmol、1 当量)の DMF(4 mL)溶液にシアニ化銅(0.093 g、1.040 mmol、3 当量)を添加し、マイクロ波照射下、150℃ で 90 分間照射した。反応の進行を TLC によりモニタリングした。完了後、氷冷水(15 mL)を混合物に添加して沈殿物を得て、これをブフナー漏斗でろ過して粗製の残渣を得た。得られた粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して 3 - アミノ - 6 - (8 - クロロキノリン - 6 - イル) - 5 - (2 - メチルチアゾール - 5 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(11.5 mg、8%)を灰白色固体として得た。

LCMS : 379 [M + H]⁺. ¹H NMR(400 MHz、MeOD) 8.52(d、J = 7.89 Hz、1H)、8.15(s、1H)、8.02(s、1H)、7.65(br s、1H)、7.28(s、1H)、2.60(s、2H)。

10

20

30

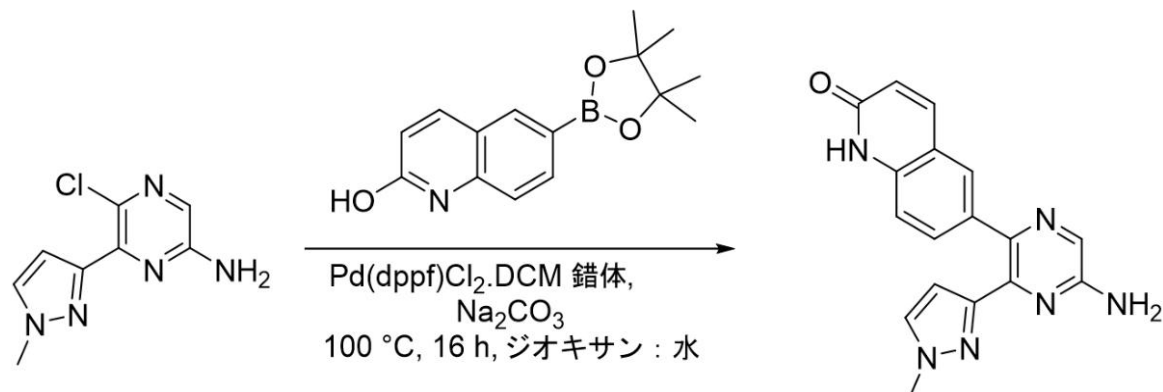
40

50

【0545】

実施例 S 8 7 . 6 - (5 - アミノ - 3 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - イル) キノリン - 2 (1 H) - オン (化合物番号 1 . 3 5 3) の合成

【化 1 9 1】



10

攪拌中の 5 - クロロ - 6 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピラジン - 2 - アミン (0 . 1 2 0 g 、 0 . 5 7 2 mmol 、 1 . 0 当量) と 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキノリン - 1 - オール (0 . 1 8 6 g 、 0 . 6 8 6 mmol 、 1 . 2 当量) の ジオキサン (1 0 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0 . 1 2 1 g 、 1 . 1 4 mmol 、 2 . 0 当量) および 2 mL の水を添加した。その後反応物を N_2 で約 5 分間バージし、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0 . 0 2 3 g 、 5 mol %) を添加した。その後反応物を再び N_2 でさらに約 5 分間バージし、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 0 1 5 g 、 8 . 2 4 %) を灰白色固体として得た。

20

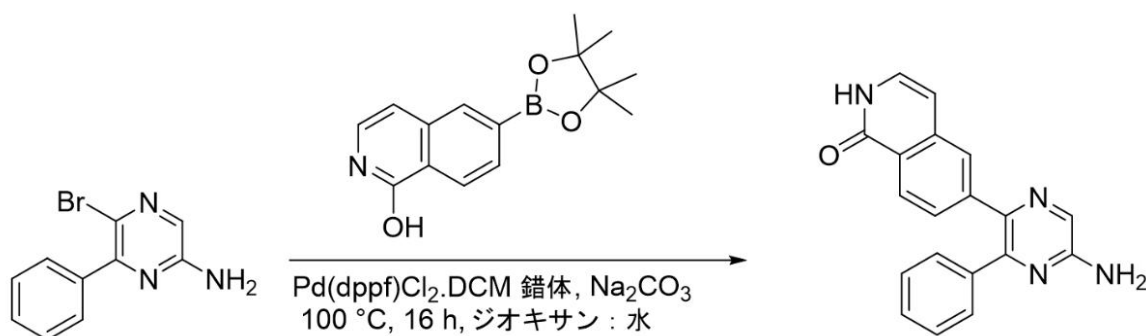
LCMS : 319.2 $[\text{M} + 1]^+$ 。 ^1H NMR (400 MHz 、 $\text{DMSO}-d_6$) 11.74 (br s 、 1 H) 、 7.90 (s 、 1 H) 、 7.85 (d 、 $J = 9.65\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7.66 (d 、 $J = 1.75\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7.59 (d 、 $J = 1.75\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7.34 (d 、 $J = 8.33\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 7.14 (d 、 $J = 8.33\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6.55 (s 、 2 H) 、 6.46 (d 、 $J = 9.65\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 6.04 (d 、 $J = 2.19\text{ Hz}$ 、 1 H) 、 3.74 (s 、 3 H) 。

30

【0546】

実施例 S 8 8 . 6 - (5 - アミノ - 3 - フェニルピラジン - 2 - イル) イソキノリン - 1 (2 H) - オン (化合物番号 1 . 3 2 7) の合成

【化 1 9 2】



40

攪拌中の 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン (0 . 1 2 0 g 、 0 . 4 7 9 mmol 、 1 . 0 当量) および 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) イソキノリン - 1 - オール (0 . 1 5 6 g 、 0 . 5 7 5 mmol 、 1 . 2 当量) の ジオキサン (1 0 mL) 溶液に、 Na_2CO_3 (0 . 1 0 1 g 、 0 . 9 5 8 mmol 、 2 . 0 当量) および 2 mL の水を添加した。その後、反応物を N_2 で約 5 分間バージし、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2 \cdot \text{DCM}$ 錯体 (0 . 0 2 3 g 、 5 mol %) を添加した。その後反応物を再び N_2 でさらに約 5 分間バージし、 $100\text{ }^\circ\text{C}$ で 16 時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル ($3 \times 50\text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を洗浄 (塩水) し、乾燥 (無水 Na_2SO_4) させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物 (0 . 0 1 5 g 、 8 . 2 4 %) を灰白色固体として得た。

50

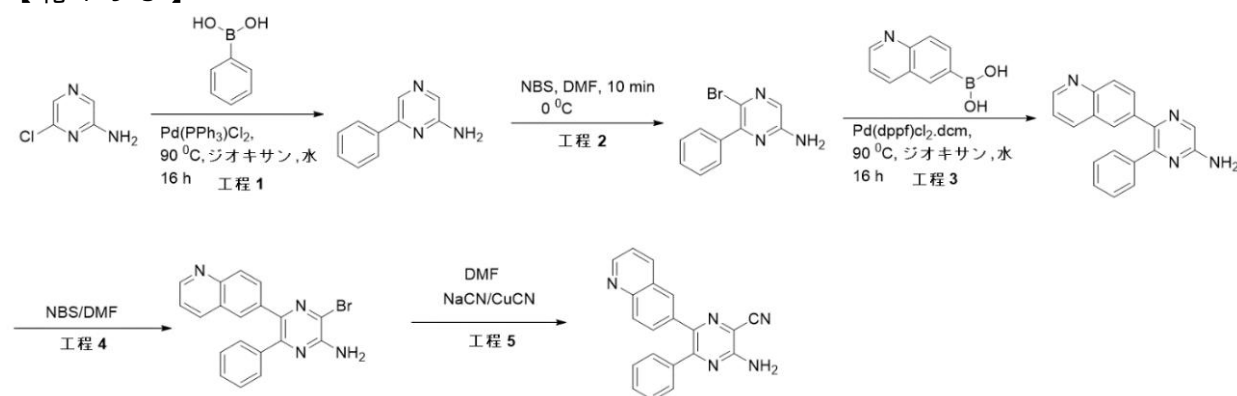
p p f) C l₂・D C M 錯体(0.019 g、5 m o l %)を添加した。反応物をN₂でさらに約5分間再パージし、100 で16時間加熱した。この後、反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル(3×50 m L)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水N a₂ S O₄)させ、真空下で濃縮して固体残渣を得て、これを逆相カラムクロマトグラフィーにより精製して所望の生成物(0.002 g、1.33%)を灰白色固体として得た。

L C M S : 315.3 [M + 1]⁺。 ¹H N M R (400 M H z、D M S O - d₆) 11.18 (b r s、1 H)、7.99 (s、1 H)、7.93 (d、J = 8.33 H z、1 H)、7.59 (s、1 H)、7.25 - 7.35 (m、5 H)、7.21 (d、J = 9.21 H z、1 H)、7.08 - 7.12 (m、1 H)、6.76 (s、2 H)、6.40 (d、J = 7.45 H z、1 H)

【0547】

実施例 S 89 . 3 - アミノ - 5 - フェニル - 6 - (キノリン - 6 - イル)ピラジン - 2 - カルボニトリル(化合物番号 1.19)の合成

【化193】



工程 1 : 6 - フェニルピラジン - 2 - アミンの合成 : 攪拌中の 6 - クロロピラジン - 2 - アミン(50 g、0.3861 m o l)のジオキサン : 水(400 m L ; 100 m L)溶液に、ベンゼンボロン酸(56.4 g、0.46 m o l)を添加した。反応混合物を窒素で20分間パージし、その後N a₂ C O₃(70.6 g、0.57 m o l)を添加し、P d (P P h₃) C l₂(13.5 g、0.01930 m o l)を添加した。反応混合物を再び窒素でパージした。反応混合物を室温で10分間攪拌し、その後90 で16時間攪拌した。反応をT L CおよびL C M Sによりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過し、蒸留した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×200 m L)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水N a₂ S O₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これをシリカゲル(100 ~ 200メッシュ)のカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル : ヘキサン(3 : 7)]により精製して所望の生成物(55 g、83%)を得た。

L C M S : 172 [M + 1]⁺。 ¹H N M R (400 M H z、クロロホルム - d) 8.38 (s、1 H)、7.83 - 7.99 (m、3 H)、7.40 - 7.49 (m、3 H)、4.82 (b r s、2 H)

【0548】

工程 2 : 5 - ブロモ - 6 - フェニルピラジン - 2 - アミンの合成 : 窒素雰囲気下、0 で、攪拌中の 6 - フェニルピラジン - 2 - アミン(48 g、0.2803 m o l) D M F の溶液にN B S(49.9 g、0.28 m o l)を添加した。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応をT L CおよびL C M Sによりモニタリングした。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×100 m L)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水N a₂ S O₄)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これをシリカゲル(100 ~ 200メッシュ)のカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル : ヘキサン(1 : 4)]により精製して所望の生成物(38 g、55%)を得た。

L C M S : 252 [M + 2]⁺。 ¹H N M R (400 M H z、D M S O - d₆) 7.68 (

s、1 H)、7.55 - 7.64 (m、2 H)、7.40 - 7.51 (m、3 H)、6.75 (br s、2 H)

【0549】

工程3：6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成：撹拌中の5-ブロモ-6-フェニルピラジン-2-アミン(38 g、0.1519 mol)のジオキサン：水(320 mL；80 mL)溶液にキノリン-6-イルボロン酸(46.4 g、0.18 mol)を添加した。反応混合物を窒素で20分間バージし、その後 Na_2CO_3 (32.2 g、0.3038 mol)および Pd(dppf)Cl_2 (6.19 g、0.007 mol)を添加した。反応混合物を再び窒素でバージした。反応混合物を室温で10分間撹拌し、90 で16時間加熱した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応混合物をセライトろ過し、蒸留した。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×200 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナのカラムクロマトグラフィーにより精製して[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(3：7)]所望の生成物(31 g、68%)を得た。

LCMS：299 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) 8.83 (d、 $J=3.07$ Hz、1 H)、8.21 (d、 $J=7.89$ Hz、1 H)、8.02 (s、1 H)、7.93 (s、1 H)、7.80 (d、 $J=8.33$ Hz、1 H)、7.41 - 7.64 (m、2 H)、7.16 - 7.40 (m、5 H)、6.73 (s、2 H)

【0550】

工程4：3-ブロモ-6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミンの合成：窒素雰囲気下、0 で、撹拌中の6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(21 g、0.07 mol)のDMF溶液にNBS(12.5 g、0.07 mol)を添加した。反応混合物を室温で16時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を水で希釈し、酢酸エチル(3×30 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナのカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(3：7)]により精製して所望の生成物(18 g、69%)を得た。

LCMS：377 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、クロロホルム- d) 8.88 (br s、1 H)、8.11 - 7.96 (m、3 H)、7.60 - 7.26 (m、7 H)、5.23 (br s、2 H)。

【0551】

工程5：3-アミノ-5-フェニル-6-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-カルボニトリルの合成：120 で、撹拌中の NaCN (1.56 g、0.03 mol)と CuCN (5.7 g、0.06 mol)の乾燥DMF(150 mL)溶液に、3-ブロモ-6-フェニル-5-(キノリン-6-イル)ピラジン-2-アミン(12.0 g、0.03 mol)を添加した。反応混合物を145 で12時間撹拌した。反応をTLCおよびLCMSによりモニタリングした。反応物を蒸留した。粗生成物を氷水に注ぎ、固体を沈殿させた。水性アンモニアを用いて反応混合物のpHを調整し、酢酸エチル(3×100 mL)で抽出した。合わせた有機層を洗浄(塩水)し、乾燥(無水 Na_2SO_4)させ、真空下で濃縮して固体を得て、これを塩基性アルミナを用いたカラムクロマトグラフィー[溶離剤として酢酸エチル：ヘキサン(1：1)]により精製して所望の生成物(3.8 g、34%)を得た。

LCMS：354 $[\text{M}+1]^+$ 。 ^1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) 8.88 (d、 $J=2.63$ Hz、1 H)、8.29 (d、 $J=7.89$ Hz、1 H)、7.99 (s、1 H)、7.84 (d、 $J=8.77$ Hz、1 H)、7.58 (br s、2 H)、7.47 - 7.54 (m、2 H)、7.35 - 7.42 (m、3 H)、7.27 - 7.34 (m、2 H)

【0552】

生物学実施例

実施例B1．放射性リガンド結合競合アッセイ

結合競合アッセイを用いて、アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 、 A_1 、 $\text{A}_{2\text{B}}$ および A_3 受容体への選

択化合物の結合を試験した。

放射性リガンド結合競合アッセイの一般的プロトコルは、次のとおりであった。結合緩衝液(各受容体について最適化した)、膜抽出物(各受容体について最適化したタンパク質量/ウェル)、放射性トレーサー(各受容体について最適化した最終濃度)および試験化合物を含む96ウェルプレート(Master Block、Greiner、786201)で、競合結合を二連で実施した。200倍過剰量の非標識競合剤とのインキュベートにより、非特異的結合を決定した。サンプルを0.1 mLの最終体積で、25で60分間インキュベートし、その後フィルタープレートでろ過した。フィルターを0.5 mLの氷冷した緩衝液(各受容体について最適化した)で6回洗浄し、50 µLのMicroscint 20 (Packard)を各フィルターに添加した。フィルタープレートを密封し、オービタルシェーカーで15分間インキュベートし、30秒/フィルターで、TopCountでシンチレーションをカウントした。

【0553】

A_{2A} アデノシン受容体放射性リガンド結合アッセイについて、一般的プロトコルに次の変更を実施した。0.01% Brijに室温で2時間予浸したGF/Cフィルター(Perkin Elmer、6005174)を使用した。フィルターを0.5 mLの氷冷した緩衝液(50 mM Tris pH 7.4)で6回洗浄し、50 µLのMicroscint 20 (Packard)を各フィルターに添加した。その後、プレートをオービタルシェーカーで15分間インキュベートし、TopCount™で1分/ウェルでカウントした。アデノシンA_{2A}受容体に対する結合親和性を評価するために別の放射性リガンド結合アッセイを実施し、アッセイは、384プレートのウェルで、二連で実施した。アッセイ緩衝液は、DPBS 500 mM、MgCl₂ 0.1 mMおよび1% DMSOを含むものであった。膜-ビーズ懸濁液を25.98 µLのヒトアデノシンA_{2A}膜調製物(Perkin Elmer、RBHA2AM400UA)を33.4 µg/mLで、28 µLのADAを20 µg/mLで、932 µLのSPAビーズを3.33 mg/mLで混合することにより調製し、混合物を室温で20分間インキュベートした。試験物を種々の濃度で含む各々のウェルに、20 µLの放射性トレーサー(³H-SCH 58261)を15 nMで混合し、1000 rpmで1分間遠心分離した。30 µLの膜-ビーズ懸濁液を各ウェルに添加した。プレートを密封し、プレートミキサーで激しく混合しながら室温で1時間インキュベートした。プレートをMicrobeta²(Perkin Elmer、2450-0010)で読み取った。

【0554】

アデノシンA₁放射性リガンド結合競合アッセイについて、次の試薬を使用した以外、同様の方法を使用した: CHO-K1-A1細胞膜; HEPES 25mM pH 7.4、MgCl₂ 5 mM、CaCl₂ 1 mM、NaCl 100 mM、サポニン 10 µg/mLを含む結合緩衝液; HEPES 25 mM pH 7.4、MgCl₂ 5 mM、CaCl₂ 1 mM、NaCl 100 mMを含む洗浄緩衝液; フィルターが0.5% PEIで2時間処理したユニフィルターGF/B; および1.6 nMの³H-DPCPXがトレーサー。

【0555】

同様に、次の試薬をアデノシンA_{2B}放射性リガンド結合競合アッセイに用いた: HEK-293-A_{2B}細胞膜、20 µg/ウェル、25 µg/mLアデノシンデアミナーゼを用いて室温で30分間前培養; HEPES 10mM pH 7.4、EDTA 1 mM、0.5% BSAを含む結合緩衝液; HEPES 10mM pH 7.4、EDTA 1 mM結合緩衝液; 0.5% PEIで2時間処理したユニフィルターGF/B; およびトレーサーとして10nM ³H-DPCPX。

【0556】

アデノシンA₃放射性リガンド結合競合アッセイについて、次の試薬を使用した。CHO-K1-A3細胞膜、1.5 µg/ウェル; HEPES 25 mM pH 7.4、MgCl₂ 5 mM、CaCl₂ 1 mM、0.5% BSAを含む結合緩衝液; HEPES 25mM pH 7.4、MgCl₂ 5 mM、CaCl₂ 1 mMを含む洗浄緩衝液; 0.5% BSで2時間処理したユニフィルターGF/B; およびトレーサーとして0.4 nMの¹²⁵I-A B-MECA。

【0557】

結合アッセイの結果を表B1-1およびB1-2に示し、所定の濃度でのパーセント残結合として示す。残結合のパーセントは、競合剤非存在下での結合量に対して標準化された競合剤存在下の化合物の結合を意味する。試験された化合物は試験されたアデノシン受

容体への結合範囲を示した。例えば、化合物 1 はアデノシン A_{2A} 受容体 (100 nM の濃度で 30 % 残結合)、 A_1 受容体 (300 nM の濃度で - 3 % 残結合) および A_{2B} (300 nM の濃度で - 9 % 残結合) と強固に結合するが、 A_3 受容体 (300 nM の濃度で 96 % 残結合) との結合は弱い。

【 0 5 5 8 】

【 表 3 】

表B1-1

化合物番号	A_{2A} 放射性リガンド結合競合アッセイ 3000/1000/300/100 nM での%残結合	放射性リガンド結合競合アッセイ 300 nMでの%残結合(A_1 / A_{2B} / A_3)	A_{2A} 結合 IC_{50} (nM)
1.1	ND/12/ND/30	-3/-9/96	57
1.2	ND/ND/ND/ 62	ND	ND
1.3	ND/ND/ND/ 57	ND	ND
1.7	ND/ND/100/ND	ND	ND
1.8	ND/ND/39/ ND	ND	ND
1.10	39/64/70/77	ND	ND
1.11	ND/ND/126/ND	ND	ND
1.12	12/12/66/ND	ND	ND
1.13	18/17/69/83	ND	ND
1.14	12/29/48/76	ND	ND
1.15	104/ND/ND/ND	ND	ND
1.16	80/ND/ND/ ND	ND	ND
1.17	8/ND/ND/ND	ND	ND
1.18	100/ND/ND/ ND	ND	ND
1.19	4/ND/ND/ND	ND	ND
1.20	3/ND/ND/ND	ND	ND
1.21	5/ND/ND/ND	ND	ND
1.22	39/ND/ND/ND	ND	ND

ND =決定せず

【表 4 - 1】

表B1-2

化合物番号	A2a結合IC ₅₀ (nM)	3000 nMでのA2a結合% 阻害	1000/100/10/1 nM でのA2a結合%阻害
1.241	ND	86	ND
1.45	ND	91	ND
1.185	ND	20	ND
1.270	ND	100	ND
1.271	2.1	ND	ND
1.210	ND	100	ND
1.238	ND	11	ND
1.272	ND	80	ND
1.273	ND	100	ND
1.274	ND	80	ND
1.275	ND	11	ND
1.276	ND	24	ND
1.25	ND	48	ND
1.192	ND	89	ND
1.277	ND	83	ND
1.278	ND	95	ND
1.193	ND	83	ND
1.35	ND	64	ND
1.279	ND	58	ND
1.186	ND	30	ND
1.280	ND	75	ND
1.36	ND	81	ND
1.281	ND	ND	80/88/78/ND
1.292	2.4	ND	ND/95/93/50
1.282	ND	ND	79/82/74/ND

10

20

30

【表 4 - 2】

1.283	ND	ND	95/83/63/ND
1.284	ND	ND	83/76/32/ND
1.285	ND	ND	90/76/56/ND
1.286	ND	ND	86/96/87/40
1.287	ND	ND	80/90/77/42
1.288	55.5	ND	84/86/83/42
1.289	ND	ND	95/87/75/41
1.290	3.3	ND	89/89/85/57
1.291	ND	ND	ND/0/0/0
1.293	ND	ND	ND/ 31/32/28
1.295	5.5	ND	ND
1.297	17	ND	ND
1.304	9	ND	ND
1.308	>10000	ND	ND
1.309	1.6	ND	ND
1.315	101	ND	ND
1.318	9.4	ND	ND

ND =決定せず

【 0 5 5 9 】

実施例 B 2 . c A M P アッセイ

2つのアッセイのうち1つを用いて化合物の機能的活性を試験してcAMPの存在を検出した。Gタンパク質共役受容体(例えば、A_{2A})の活性化は、ATPを下流シグナル伝達分子として使用されるcAMPに変換するアデニルシクラーゼの活性化をもたらす。したがって、GPCR(または特に、A_{2A}受容体)アンタゴニストとして作用する分子は、細胞内cAMP濃度の低下をもたらす。

【 0 5 6 0 】

両アッセイでは、抗生物質を含まない培地で試験前に増殖させたヒト組み換えアデノシンA_{2A}受容体を発現するHEK-293細胞を使用した。アッセイ1(表B2-1):細胞をPBS-EDTA(5mM EDTA)で穏やかに洗い流すことにより剥離し、遠心分離により回収し、アッセイ緩衝液(KRH:5mM KCl、1.25mM MgSO₄、124mM NaCl、25mM HEPES、13.3mM グルコース、1.25mM KH₂PO₄、1.45mM CaCl₂、0.5g/L BSA、ロリブラム添加)中で懸濁した。

【 0 5 6 1 】

12μLの細胞を6μLの試験化合物と濃度を上昇させて混合し、その後10分間インキュベートした。その後、6μLの参照アゴニストを背景のEC₈₀に対応する最終濃度で添加した。その後プレートを室温で30分間インキュベートした。溶解緩衝液の添加および1時間のインキュベート後、HTRF(登録商標)キットを用いて、製造者の仕様書によりcAMP濃度を測定した。

【 0 5 6 2 】

アッセイ2(表B2-2):100nLの試験物を100xの最終濃度でEchoによりアッセイに移した。細胞を5mLのPBSで2回洗浄し、10μLの細胞を5mLのPBSと混合した。PBSを吸引して1.5mLのベルシンを添加した後、細胞を37℃で2~5分間インキュベートした。遠心分離後、4mLの培地を添加し、刺激緩衝液を用いて細胞密度を5,000細胞/ウェルに調整した。10μLの細胞をアッセイプレートに分注し、1000rpmで1分間遠心分離し、室温で60分間インキュベートした。5μLの4xEu-cAMPトレーサー溶液および5μLの4xUlightTM-抗cAMP

溶液をアッセイプレートに添加し、遠心分離し、室温で60分間インキュベートした。プレートをEnVisionで読み取った。

【0563】

表B2-1およびB2-2に示すように、本明細書に記載の化合物の多くはcAMP細胞内レベルを強力に低減した。例えば、化合物1.1は、未処理細胞と比較してcAMPレベルを97%低減した。

【0564】

【表5】

表B2-1

化合物番号	A2a cAMP (100nMでの%阻害)	A2a cAMP IC ₅₀ (nM)
1.1	97	6
1.2	100	ND
1.3	100	ND
1.4	1.4	ND
1.6	47	ND
1.7	100	ND
1.8	100	ND
1.9	49	ND
1.10	100	ND
1.11	100	ND
1.12	94	ND
1.13	51	ND
1.14	100	ND
1.15	0	ND
1.16	0	ND
1.17	99	ND
1.18	14	ND
1.19	100	ND
1.20	81	ND
1.21	100	ND
1.22	24	ND

ND=決定せず

10

20

30

【表 6 - 1】

表B2-2

化合物番号	A2a cAMP IC50 (nM)	A2a cAMP 100nMでの%阻害
1.241	ND	80
1.45	ND	100
1.185	ND	9
1.270	ND	100
1.271	50	ND
1.210	ND	100
1.238	ND	7
1.272	ND	96
1.273	12	ND
1.274	ND	60
1.275	ND	0
1.276	ND	0
1.25	ND	6
1.192	ND	93
1.277	ND	44
1.278	303.8	ND
1.193	ND	87
1.35	ND	22
1.279	ND	9
1.186	ND	12
1.280	ND	51
1.36	ND	77
1.285	ND	34
1.286	ND	20
1.287	ND	16
1.288	1054	ND
1.290	35.7	ND
1.294	>10000	ND
1.295	33	ND
1.296	130	ND
1.297	47.9	ND
1.298	>10000	ND
1.299	1250	ND
1.300	119.9	ND
1.301	>10000	ND
1.302	867	ND
1.303	573	ND
1.304	40	ND
1.305	96	ND

10

20

30

40

【表 6 - 2】

1.306	120	ND
1.307	8477	ND
1.308	>10000	ND
1.309	13.1	ND
1.310	127	ND
1.311	279.3	ND
1.312	251	ND
1.313	1550	ND
1.314	1536	ND
1.315	1397	ND
1.316	40.1	ND
1.317	279.5	ND
1.318	199.6	ND
1.319	1927	ND
1.395	562.8	ND
1.329	>10000	ND
1.324	12.5	ND
1.402	260.1	ND
1.353	>10000	ND
1.327	172.6	ND

ND=決定せず

【 0 5 6 5 】

実施例 B 3 A_{2A} 受容体についての GTP ^{35}S シンチレーション近接アッセイ

候補分子化合物 1.1 の A_{2A} 受容体への結合の速度論的プロファイルを決定するために、シンチレーション近接アッセイ (SPA) を使用した。

アンタゴニスト試験について、膜抽出物を組み換えヒト A_{2A} 受容体を発現する HEK-293 細胞から調製し、GDP (体積 : 体積) と混合し、20mM HEPES pH 7.4 ; 100mM NaCl、10 μ g/mL サポニン、5mM $MgCl_2$ を含むアッセイ緩衝液中で、氷上で少なくとも 15 分間インキュベートした。並行して、反応直前に GTP [^{35}S] をビーズ (体積 : 体積) と混合した。次の試薬を Optiplate (Perkin Elmer) のウェルに続けて添加した : 25 μ L の試験化合物または参照リガンド、25 μ L の膜 : GDP ミックス、背景 EC_{80} での 25 μ L の参照アゴニストおよび 25 μ L の GTP [^{35}S] (PerkinElmer NEG030X)、アッセイ緩衝液で希釈して 0.1 nM とした。プレートを室温で 1 時間インキュベートした。その後、室温で 20 μ L の IGEPAL を 30 分間添加した。このインキュベートの後、20 μ L のビーズ (PVT-抗ウサギ (PerkinElmer、RPNQ0016)) (アッセイ緩衝液で希釈して 50 mg / mL (0.5 mg / 10 μ L) とした) および 20 μ L の抗 G S / o l f 抗体を室温で 3 時間の最終培養物に添加した。その後、プレートを 2000 rpm で 10 分間インキュベートし、PerkinElmer TopCount reader を用いて 1 分 / ウェルでカウントした。

【表 7】

表B3

化合物番号	100 nMでの A_{2A} γ GTPアッセイ (%阻害平均)
1.1	82

10

20

30

40

50

【0566】

実施例 B 4 T 細胞アッセイ

ヒト T 細胞活性化アッセイ：新鮮なヒト血液を同体積の P B S で希釈し、末梢血液単核細胞 (P B M C) を含むパフィーコート調製し、 $2 \times 10^6 / \text{mL}$ の密度で培養培地に再懸濁した。 2×10^5 P B M C ($100 \mu\text{L}$ 中) を 96 ウェル平底プレートの各ウェルに蒔いた。 $25 \mu\text{L}$ の $8 \times$ 最終濃度の 10 倍の段階希釈した化合物を指定のウェルに添加し、 $37^\circ\text{C} / 5\% \text{CO}_2$ で 30 分間インキュベートした。 $50 \mu\text{L}$ 中のビーズと細胞が 1 : 6 の比である T 細胞活性化 / 増殖キット (Miltenyi biotec カタログ番号 130-091-441) に含まれるビーズを最終濃度 0.1% および最終体積 $200 \mu\text{L}$ の D M S O と共に全てのウェルに添加した。TNF- α ELISA ready-set-go キット (eBioscience、カタログ番号 88-7346-77) および IFN- γ ELISA ready-set-go キット (eBioscience、カタログ番号 88-7316-77) をそれぞれ用いた TNF- α および IFN- γ 濃度評価のために、インキュベート 24 時間後および 48 時間後の上清 $60 \mu\text{L}$ を回収した。図 1 および図 2 は、本発明の化合物がインビトロで、活性化ヒト T 細胞における N E C A 介在性 TNF- α および IFN- γ 抑制を逆転させたことを示す。

【0567】

実施例 B 5 c A M P アッセイ

抗 C D 3 抗体でコーティングした 96 ウェルプレートで、C D 8⁺ T 細胞 (1×10^5) を単独で、 $3 \mu\text{M}$ の N E C A と共に、または $3 \mu\text{M}$ の N E C A を含むもしくは含まない $1 \mu\text{M}$ の目的化合物の存在下で培養した。細胞を 37°C および $5\% \text{CO}_2$ で 30 分間インキュベートし、 $200 \mu\text{L}$ の 0.1M 塩酸を添加することで反応を停止させた。E L I S A キットにより c A M P レベルを決定した。

【0568】

実施例 B 6 免疫腫瘍マウスモデルにおける抗腫瘍活性

試験物の抗腫瘍活性を、選択的マウスモデル (例えば、同系モデル、異種移植モデルまたは P D X) で単剤療法、併用療法として評価する。例として M C - 38 同系モデルを使用する：腫瘍形成のために雌性 C 57 B L / 6 マウスの右脇腹に C - 38 細胞を皮下接種した。腫瘍接種 5 日後、 $40 \sim 85 \text{mm}^3$ の範囲の腫瘍サイズを有するマウスを選択し、腫瘍体積に基づいてグループごとに 10 匹のマウスを用いた層別ランダム化を使用して、サブグループに割り当てる。マウスは、ピークル、種々の用量の試験物のみ、種々の用量の試験物と他の抗癌治療剤、および他の抗癌治療剤対照を含む、事前に決定された処置を受ける。処置の間、週に 1 回体重および腫瘍サイズを測定する。腫瘍体積は、式： $V = 0.5 a \times b^2$ (式中、 a および b はそれぞれ腫瘍の長径および短径である) を用いて mm^3 で表される。腫瘍サイズを腫瘍増殖阻害 (T G I) および T / C 値の計算に使用する。個々の動物が終了エンドポイント (例えば、 $T V > 1000 \text{mm}^3$ を有する) に到達したとき、マウスを屠殺する。接種から終了までの時間を、その生存時間とみなす。生存曲線は Kaplan-Meier 法によりプロットする。試験の最後に、血漿および腫瘍サンプルを回収してバイオマーカーを探索する。

【0569】

前記発明は理解を明確化する目的で説明および例示の方法によりある程度詳細に記載されているが、上の教示についてある一定の小さな変更および修飾が実施されることは当業者に明らかである。したがって、本明細書および実施例は、本発明の範囲を限定するものであると理解されるべきではない。

【 図 1 】

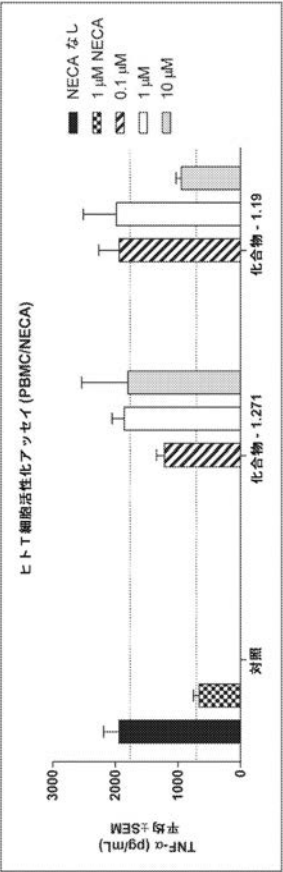


Figure 1

【 図 2 】

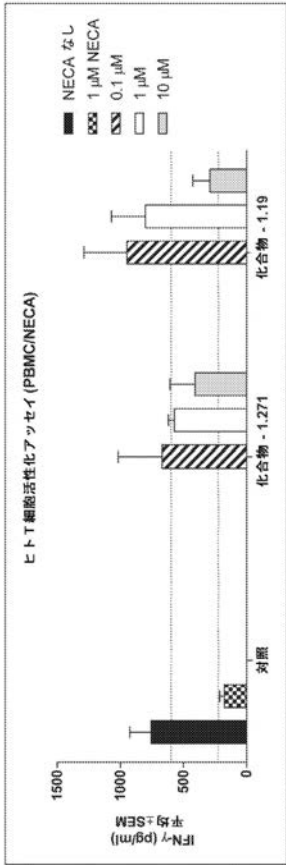


Figure 2

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US18/42777

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC - A61K 31/495; C07D 241/10 (2018.01) CPC - A61K 31/495; C07D 241/10		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched See Search History document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 2016/0311784 A1 (UNIVERSITY OF GREENWICH) 27 October 2016; paragraphs [0018]-[0023], [0025]-[0026], [0030]	1-2, 3/1-2, 27/1-2
Y	US 2006/0293339 A1 (CHAKRAVARTY, PK et al.) 28 December 2006; paragraphs [0010], [0012], [0029]-[0030], [0049]-[0050], [0055]	1-2, 3/1-2, 27/1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input 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 03 September 2018 (03.09.2018)		Date of mailing of the international search report 01 NOV 2018
Name and mailing address of the ISA/ Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Shane Thomas PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/42777

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 4-26, 31-32, 35-36, 40-46
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

-***-Continued Within the Next Supplemental Box-***-

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2, 3/1-2, 27/1-2

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US18/42777

-***-Continued from Box No. III Observations where unity of invention is lacking -***-

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Groups I+, Claims 1-3 (in-part), 27-30 (in-part), 33-34 (in-part), 37-39 (in-part); compound of Formula (I), wherein A is 4-hydroxyphenyl; B is unsubstituted phenyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen (first exemplary compound structure).

The compound, compositions and methods will be searched to the extent the compound encompasses a compound of Formula (I), wherein A is 4-hydroxyphenyl; B is unsubstituted phenyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen (first exemplary compound structure). Applicant is invited to elect additional compound(s), with fully specified structure (e.g. no optional or variable atoms or substituents) for each, to be searched. Additional compound(s) will be searched upon the payment of additional fees. It is believed that claims 1-3 (in-part) and 27 (in-part) encompass this first named invention and thus these claims will be searched without fee to the extent that they encompass a compound of Formula (I), wherein A is 4-hydroxyphenyl; B is unsubstituted phenyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen (first exemplary compound structure). Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound structure(s). Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the "+" group(s) will result in only the first claimed invention to be searched/examined. An exemplary election would be a compound of Formula (I), wherein A is 4-hydroxyphenyl; B is phenyl substituted by R3 wherein R3 is C1-C6 alkyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen (first exemplary elected compound structure).

Groups I+ share the technical features including: a compound of Formula (I), wherein A is 4-hydroxyphenyl; B is unsubstituted phenyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen.

However, these shared technical features are previously disclosed by US 2016/0311784 A1 (UNIVERSITY OF GREENWICH) (hereinafter 'Greenwich') in view of US 2006/0293339 A1 to Chakravarty, et al. (hereinafter 'Chakravarty').

Greenwich discloses a compound of Formula (I): as shown, wherein B is unsubstituted phenyl; R1 is hydrogen; and R2 is hydrogen (compound of formula I wherein X is N, Y is C, N* is NRaRb wherein Ra and Rb are each H, Z is a single bond, A is phenyl, R1 is hydrogen, and R2 is a substituent group wherein said substituent group is phenyl; paragraphs [0018]-[0023], [0025]-[0026], [0030]), but Greenwich does not disclose wherein A is 4-hydroxyphenyl. However, Chakravarty discloses wherein A is 4-hydroxyphenyl (compound of formula II wherein Het-2 is third recited moiety, R6 and R8 are H, and R7 is -ORa wherein Ra is H (4-hydroxyphenyl); paragraphs [0010], [0012], [0029]-[0030], [0049]-[0050], [0055]). It would have been obvious to a person of ordinary skill in the art, at the time of the invention, to have modified the compound, as previously disclosed by Greenwich, in order to have provided wherein A is 4-hydroxyphenyl, as previously disclosed by Chakravarty, for providing pyrazine-based heterocyclic compounds useful as sodium channel blockers for the treatment of disorders such as pain (Chakravarty; paragraphs [0009]-[0010], [0012]; Greenwich; paragraphs [0007], [0018]).

Since none of the special technical features of the Groups I+ inventions is found in more than one of the inventions, and since all of the shared technical features are previously disclosed by the Greenwich and Chakravarty references, unity of invention is lacking.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

テーマコード (参考)

C 0 7 D 413/04	(2006.01)	C 0 7 D 413/04	
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 401/14	(2006.01)	C 0 7 D 401/14	
C 0 7 D 471/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 417/04	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 4 A
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/04	
C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 409/04	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
C 0 7 D 241/26	(2006.01)	C 0 7 D 409/04	
C 0 7 D 498/04	(2006.01)	C 0 7 D 241/26	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 7 Z
C 0 7 D 241/38	(2006.01)	C 0 7 D 498/04	1 0 5
C 0 7 D 409/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 241/28	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 H
A 6 1 K 31/4965	(2006.01)	C 0 7 D 241/38	
A 6 1 K 31/497	(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
A 6 1 K 31/498	(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 A
A 6 1 K 31/517	(2006.01)	C 0 7 D 241/28	
A 6 1 K 31/502	(2006.01)	A 6 1 K 31/4965	
A 6 1 K 31/506	(2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
A 6 1 K 31/5377	(2006.01)	A 6 1 K 31/517	
A 6 1 K 31/501	(2006.01)	A 6 1 K 31/502	
A 6 1 K 31/5355	(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 P 37/02	(2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 K 31/501	
		A 6 1 K 31/5355	
		A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 37/02	
		A 6 1 P 35/00	

(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,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(特許庁注 : 以下のものは登録商標)

1 . C o m b i F l a s h

2 . B r i j

3 . I G E P A L

(72)発明者 ジーユン・チェン

アメリカ合衆国 9 4 5 5 6 カリフォルニア州モラガ、ケテルセン・コート 4 番

- (72)発明者 アマンチュラー・アンサリ
インド 2 0 1 3 0 1 ノイダ、セクター - 4 9、ヒンドン・ビハール、ファースト・フロア、B - 2
1
- (72)発明者 ブラディープ・エス・ジャダヴァル
インド 2 0 1 3 0 8 グレイター・ノイダ、ギヤマ - I、セカンド・フロア、C - 1 2 9
- (72)発明者 ヴァルシャヴェクマール・エス・パティル
インド 2 0 1 3 1 0 グレイター・ノイダ、スラジプール・サイト・シー、ハウジング・エクステン
ション、シヴァリク・ホームズ、D - 9 0 2
- (72)発明者 ファルハ・カーン
インド 1 1 0 0 9 1 ニュー・デリー、マユール・ヴィハール・フェイズ - I、パンダブ・ナガル、
P - 8 0
- (72)発明者 スリーカント・エイ・ラマチャンドラン
インド 2 0 1 3 0 8 グレイター・ノイダ、セクター - ピーアイ、エルデコ・レジデンシー・グリー
ンズ、ジーエフ、T 3
- (72)発明者 アニル・クマール・アガルワル
インド 2 0 1 3 0 4 ノイダ、セクター 8 2、エイダブリュエイチオー・ソサエティ、ビビク・ビ
ハール、B - 4 1 1
- (72)発明者 サルバジット・チャクラバルティ
アメリカ合衆国 7 3 0 0 3 オクラホマ州エドモンド、ホロウデイル 6 1 6 番

F ターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB01 BB02 BB04 BB07 BB08 BB09 CC34
CC41 CC42 CC47 CC51 CC52 CC54 CC58 CC61 CC62 CC67
CC71 CC72 CC73 CC75 CC76 CC78 CC92 CC94 DD02 DD03
DD04 DD06 DD10 DD11 DD12 DD14 DD15 DD17 DD22 DD25
DD26 DD28 DD29 DD31 DD34 EE01
4C065 AA03 AA04 AA05 BB04 BB05 BB06 BB09 CC01 DD02 DD03
EE02 HH01 HH05 HH09 JJ01 KK01 KK05 KK09 LL01 PP03
PP09 PP14 PP19
4C072 AA01 BB02 CC02 CC11 EE03 FF07 GG01 HH02 HH07 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC48 BC49 BC50 BC52 BC60 BC62 BC67
BC68 BC69 BC70 BC71 BC72 BC73 BC74 BC79 BC82 BC84
BC85 BC86 CB05 CB09 CB22 GA02 GA04 GA07 GA08 GA09
GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB07 ZB26 ZC41