

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7564112号
(P7564112)

(45)発行日 令和6年10月8日(2024.10.8)

(24)登録日 令和6年9月30日(2024.9.30)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01) C 0 7 D 487/04 1 4 4
A 6 1 K 31/53 (2006.01) A 6 1 K 31/53
A 6 1 K 31/5377(2006.01) A 6 1 K 31/5377
A 6 1 K 31/55 (2006.01) A 6 1 K 31/55
A 6 1 K 31/551(2006.01) A 6 1 K 31/551

請求項の数 14 (全241頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2021-546230(P2021-546230)
(86)(22)出願日 令和2年2月6日(2020.2.6)
(65)公表番号 特表2022-521473(P2022-521473
A)
(43)公表日 令和4年4月8日(2022.4.8)
(86)国際出願番号 PCT/CN2020/074436
(87)国際公開番号 WO2020/160710
(87)国際公開日 令和2年8月13日(2020.8.13)
審査請求日 令和5年1月25日(2023.1.25)
(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/074732
(32)優先日 平成31年2月7日(2019.2.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号 PCT/CN2019/098757
(32)優先日 令和1年7月31日(2019.7.31)
最終頁に続く

(73)特許権者 514164650
ベijingン リミテッド
英国領ケイマン諸島 グランド ケイマン
カマナ ベイ ソラリス アベニュー 94
ムーラント オザネス コーポレイト サ
ービスズ (ケイマン) リミテッド内
(74)代理人 110002871
弁理士法人坂本国際特許商標事務所
(72)発明者 チャン、グオリャン
中華人民共和国 ベijingン 102206
、チャンピン、チョングアンクン ライフ
サイエンス パーク、サイエンス パーク
ロード、ナンバー 30
(72)発明者 ミャオ、ジャンチャン
中華人民共和国 ベijingン 102206
最終頁に続く

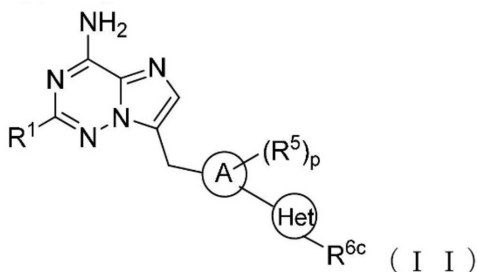
(54)【発明の名称】 T L R 7 アゴニストとしてのイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-ア
ミン誘導体

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式 (I I) の化合物、又はその薬学上許容される塩、又はその立体異性体。

【化1】



〔式中、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ 又は $-NHR^{1a}$ であり、 R^{1a} は、分岐状-C₄-8アルキル基であり、ただし、前記分岐状置換基は、酸素又は窒素原子に対して α 位に位置する。

環Aは、ピリジニルである。

Hetは、ピペリジニル又はピペラジニルである。

 R^5 は、-C₁-8アルキル基である。

pは、0又は1である。

 R^{6c} は、水素、-COR^{6d}又は-C₁-8アルキル基であり、前記-C₁-8アルキ

ル基は、任意に1個、2個又は3個の置換基 R^{6g} により置換されている。

R^{6d} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル基は、任意に1個、2個又は3個の置換基 R^{6g} により置換されている。

R^{6g} は、存在する場合、独立して $-OR^{6h}$ 、 $-SR^{6h}$ 、又は $-NR^{6h}R^{6i}$ である。

R^{6h} 及び R^{6i} は、独立して水素又は $-C_{1-8}$ アルキル基であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル基は、任意にヒドロキシ基及び C_{1-8} アルキルアミノ基から選ばれる置換基により置換されている。}

【請求項2】

R^{1a} は、 $-OR^{1a}$ 又は $-NHR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、ブタン-2-イル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イル、ヘプタン-2-イル、ヘプタン-3-イル、ヘプタン-4-イル、オクタン-2-イル、オクタン-3-イル、オクタン-4-イル、又はオクタン-5-イルである請求項1に記載の化合物。

10

【請求項3】

R^5 は、 $-C_{1-6}$ アルキル基であり、 p は1である請求項1又は2に記載の化合物。

【請求項4】

R^5 及び $Het-R^{6c}$ は、環A上のオルト位に位置する請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項5】

ピペリジルは、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、又はピペリジン-5-イルであり、又はピペラジニルは、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、又はピペラジン-3-イルである、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項6】

R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、 R^{6d} は、任意に1個又は2個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基であり、 R^{6g} は、 $-NR^{6h}R^{6i}$ であり、 R^{6h} 及び R^{6i} は、それぞれ独立して、水素又は $-C_{1-8}$ アルキル基である、請求項1に記載の化合物。

【請求項7】

R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、 R^{6d} は、任意に1個又は2個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-6}$ アルキル基又は $-C_{1-4}$ アルキル基であり、 R^{6g} は、 $-NR^{6h}R^{6i}$ であり、 R^{6h} 及び R^{6i} は、それぞれ独立して、水素、又は $-C_{1-6}$ アルキル基、又は $-C_{1-4}$ アルキル基である請求項1に記載の化合物。

30

【請求項8】

R^{6c} は、下記の基である請求項1に記載の化合物：

アセチル基、2-（ジメチルアミノ）アセチル基、アミノアセチル基、2-（メチルアミノ）アセチル基、3-（ジメチルアミノ）プロパノイル基、4-（ジメチルアミノ）ブチリル基、5-（ジメチルアミノ）ペンタノイル基、（2S, 3S）-2-アミノ-3-メチルペンタノイル基、2-（メチルアミノ）アセチル基、2-アミノ-4-メチルペンタノイル基、2-アミノ-3-メチルブチリル基、2-（ジメチルアミノ）アセチル基；メチル基、エチル基、イソブチル基、（メチルアミノ）メチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、（ジメチルアミノ）メチル基、2-アミノエチル基、2-（メチルアミノ）エチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基；又はジメチルアミノ基、又はアミノ基。

40

【請求項9】

環Aは、ピリジニルであり、かつ、ピリジニル上のメチレン基及び Het は、前記ピリジニルのパラ位に位置し、かつ、前記ピリジニルは、さらに、任意に1個の R^5 により置換されており、ただし、 R^5 は、 $-C_{1-8}$ アルキル基である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

50

以下の化合物からなる群より選ばれる化合物、又はその薬学上許容される塩、又はその立体異性体：

化合物 B 1：2-ブトキシ-7-（（5-クロロ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2：2-ブトキシ-7-（（5-クロロ-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 3：2-ブトキシ-7-（4-（ピペリジン-4-イル）ベンジル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 6：2-ブトキシ-7-（（6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8：2-ブトキシ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 9：2-ブトキシ-7-（（5-フルオロ-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 10：2-ブトキシ-7-（（6-（ピペラジン-1-イル）-5-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 11：2-ブトキシ-7-（（5-メトキシ-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 12：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（ジメチルアミノ）エタン-1-オン、

化合物 B 13：2-ブチル-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 14：1-（4-（4-（（4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）メチル）フェニル）ピペリジン-1-イル）-2-（ジメチルアミノ）エタン-1-オン、

化合物 B 15：2-ブトキシ-7-（（5-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-2-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 17：2-ブトキシ-7-（（5-メトキシ-6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 18：N2-ブチル-7-（4-（ピペリジン-4-イル）ベンジル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 19：2-ブトキシ-7-（（6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 21：2-ブトキシ-7-（（2-フルオロ-6-（ピペリジン-4-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 22：2-（イソペンチルオキシ）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 23：7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンチルオキシ）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物 B 24：2-アミノ-1-（4-（5-（（4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ〔

10

20

30

40

50

2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

化合物 B 2 6 : 2-ブトキシ-7- (3-エトキシ-4- (ピペラジン-1-イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 7 : 2-ブトキシ-7- (4- (ピペラジン-1-イル) -3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 8 : 2-ブトキシ-7- ((6- (ピペリジン-4-イル) -5- (トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 3 2 : 1- (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチルアミノ) エタン-1-オン、

10

化合物 B 3 3 : 2-ブトキシ-7- ((4-メチル-5- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-2-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 3 6 : 2-ブトキシ-7- (3-メチル-4- (ピペラジン-1-イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 3 7 : 1- (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -3- (ジメチルアミノ) プロプ-1-オン、

20

化合物 B 3 9 : 7- ((6- (1, 4-ジアゼパン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 4 0 : 1- (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、

化合物 B 4 1 : (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) (ピペラジン-2-イル) メタノン、

化合物 B 4 5 : 2-ブトキシ-7- (3-メトキシ-4- (ピペラジン-1-イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

30

化合物 B 4 6 : 2-ブトキシ-7- (3-イソプロポキシ-4- (ピペラジン-1-イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 4 7 : 2-ブトキシ-7- ((4-メチル-5- (ピペリジン-4-イル) ピリジン-2-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 4 9 : 1- (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -4- (ジメチルアミノ) ブタン-1-オン、

化合物 B 5 0 : 1- (4- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -5- (ジメチルアミノ) ペンタン-1-オン、

40

化合物 B 5 3 : 2-ブトキシ-7- ((2-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 5 4 : 2-ブトキシ-7- ((2-メチル-6- (ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 5 5 : 2-ブトキシ-7- ((6- (3, 5-ジメチル) ピペラジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] ト

50

リアジン-4-アミン、

化合物 B 5 6 : (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン、

化合物 B 5 9 : 2 - ブトキシ - 7 - (6 - (4 - (ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 0 : 7 - (6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 1 : 2 - ブトキシ - 7 - (4 - (3, 5 - ジメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルベンジル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 3 : 2 - エトキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 4 : 2 - ブトキシ - 7 - (3 - メチル - 4 - (ピペリジン - 4 - イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 5 : 7 - (5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ペンタン - 2 - イル - オキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 6 : 2 - イソプロポキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 6 7 : (2 S, 3 S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルペンタン - 1 - オン、

化合物 B 6 8 : (S) - 4 - アミノ - 2 - ブトキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (4 - プロリルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン、

化合物 B 6 9 : (S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 4 - メチルペンタン - 1 - オン、

化合物 B 7 0 : (S) - 2 - アミノ - 1 - (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルブタン - 1 - オン、

化合物 B 7 1 : 1 - (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - (ブチルアミノ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オン、

化合物 B 7 2 : 2 - (4 - (5 - (4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド、

化合物 B 7 3 : (S) - 2 - ブトキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 7 4 : (R) - 2 - ブトキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (2 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 7 5 : 2 - ブトキシ - 7 - (5 - メチル - 6 - (4 - (2 - (メチルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン、

10

20

30

40

50

化合物 B 7 6 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 7 7 : 2-ブトキシ-7-((5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 7 8 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 7 9 : 7-((6-((1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8 0 : 2-(ブト-3-エン-1-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8 2 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8 6 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8 7 : 2-ブトキシ-7-((6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 8 8 : 7-((6-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-ブチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン、

化合物 B 9 1 : 7-((6-(4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 9 2 : 2-ブトキシ-7-(3-エチル-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 9 3 : 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-プロポキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 9 4 : 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物 B 9 6 : N2-ブチル-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン、

化合物 B 9 7 : (R)-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 9 9 : 2-ブトキシ-7-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-プロポキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 1 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 2 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,

10

20

30

40

50

2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 5 : 2-ブトキシ-7-((6-(3-((ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 6 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 7 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 8 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 0 9 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 0 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 1 : 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物 B 1 1 2 : 2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 3 : 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-メチルブトキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 4 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 5 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 7 : (R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 1 8 : (S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 1 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(ピロリジン-1-イル)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 2 : (S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 3 : (S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 4 : (R)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル

10

20

30

40

50

ーオキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
 -メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン
 -1-オン、

化合物 B 1 2 5 : (S) -1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル
 -オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
 -メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン
 -1-オン、

化合物 B 1 2 6 : 2-ブトキシ-7- ((6- (4- ((ジエチルアミノ) メチル) ピペ
 リジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 7 : (R) -7- ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル
) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イ
 ミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 2 8 : (R) -7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン
 -1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-
 オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 0 : 2-ブトキシ-7- ((5-メチル-6- (4- (4-メチルピペラジ
 ン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-
 f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 1 : 2-ブトキシ-7- ((5-メチル-6- (3, 9-ジアザスピロ [5
 . 5] ウンデカン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 2 : (S) -2-ブトキシ-7- ((5-メチル-6- (3-メチルピペラ
 ジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] ト
 リアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 3 : 7- ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-
 メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 4 : 7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イ
 ル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ)
 イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 3 5 : N2-ブチル-7- ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-
 -イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4]
 トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 1 3 7 : 7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イ
 ル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダ
 ザ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 1 3 8 : 7- ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-
 メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-
 f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 1 3 9 : 7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イ
 ル) メチル) -N2-プロピルイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2,
 4-ジアミン、

化合物 B 1 4 0 : 2- (ヘキサン-3-イル-オキシ) -7- ((5-メチル-6- (ピ
 ペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4]
 トリアジン-4-アミン、

化合物 B 1 4 1 : 2-ブチル-7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリ
 ジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミ
 ン、

化合物 B 1 4 2 : N- (1- (5- ((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f

10

20

30

40

50

〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド、

化合物B143: 2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物B145: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B146: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B147: (S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物B148: (S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物B149: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B150: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物B151: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B152: (R)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物B153: (R)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B154: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B155: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B156: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン、

化合物B157: 1-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-3-オール、

化合物B158: (S)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン、

化合物B159: (R)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジ

10

20

30

40

50

ン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 1 6 0 : (R) -1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル
 -オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3
 -メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチルアミノ) エタン-
 1-オン、
 化合物 B 1 6 1 : 2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ) ピペ
 リジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4
] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 2 : 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イ
 ル) メチル) -2-(ペンタン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2,
 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 3 : 7-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-
 メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-(ヘキサン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2,
 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 4 : 7-(6-(4-(ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イ
 ル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)
 イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 5 : 3-(4-アミノ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イ
 ル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-
 2-イル) オキシ) ヘキサン-1-オール、
 化合物 B 1 6 6 : 7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ) ピペリジン-1-イ
 ル) ピリジン-3-イル) メチル) -N2-(ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-
 f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 1 6 7 : 2-(シクロヘキシルオキシ) -7-(5-メチル-6-(ピペラジ
 ン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] ト
 リアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 8 : 7-(6-(1S, 4S) -2, 5-ジアザビシクロ [2. 2. 1
] ヘプタン-2-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-ブトキシイミ
 ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 6 9 : 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)
) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチル
 ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(ジメチルアミノ) エタン-1-オ
 ン、
 化合物 B 1 7 0 : 1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f
] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピ
 ペラジン-1-イル) -2-(ジエチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 1 7 2 : 2-(シクロペンチルオキシ) -7-(5-メチル-6-(ピペラジ
 ン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] ト
 リアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 7 3 : (S) -7-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル
) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2-(ペンタン-2-イル) イミダゾ
 [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 1 7 4 : 2-(1-メトキシプロパン-2-イル) オキシ) -7-(5-メ
 チル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-
 f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 1 7 5 : 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)
 イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピ
 リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 1 7 6 : 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(1-ヒドロキシヘキサン-
 3-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチ

10

20

30

40

50

ル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ)
エタン - 1 - オン、

化合物 B 1 7 8 : (R) - 7 - ((6 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン
- 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - N 2 - (ペンタン - 2 - イル)
イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

化合物 B 1 7 9 : (S) - 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - ブトキシイミダゾ [2
 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 -
イル) - 2 - メチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オン、

化合物 B 1 8 0 : 7 - ((5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イ
ル) メチル) - 2 - ペンチルイミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - ア
ミン、

10

化合物 B 1 8 1 : 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ヘキサン - 3 - イル - オキシ
) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチル
ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オン、

化合物 B 1 8 3 : 2 - ブトキシ - 7 - ((5 - エチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピ
リジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - ア
ミン、

化合物 B 1 8 4 : 7 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 -
メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - N 2 - (ヘプタン - 4 - イル) イミダゾ [2 , 1
 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

20

化合物 B 1 8 5 : (R) - 7 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル
) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - N 2 - (ペンタン - 2 - イル) イミダゾ
 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

化合物 B 1 8 6 : 7 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 -
メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ヘプタン - 4 - イル - オキシ) イミダゾ [2
 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 1 8 7 : 7 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) - 5 -
メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ペンタン - 3 - イル - オキシ) イミダゾ [2
 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 1 8 8 : 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ヘプタン - 4 - イル - オキシ
) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチル
ピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン - 1 - オン、

30

化合物 B 1 8 9 : 7 - ((6 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イ
ル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - (ペンタン - 3 - イル - オキシ)
イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 1 9 0 : 7 - ((6 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イ
ル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - N 2 - (ヘプタン - 4 - イル) イミダ
ゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 , 4 - ジアミン、

化合物 B 1 9 1 : N 2 - (ヘプタン - 4 - イル) - 7 - ((5 - メチル - 6 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] ト
リアジン - 2 , 4 - ジアミン、

40

化合物 B 1 9 3 : 7 - ((5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イ
ル) メチル) - 2 - ((テトラヒドロフラン - 3 - イル) メトキシ) イミダゾ [2 , 1 -
f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 1 9 4 : 7 - ((5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イ
ル) メチル) - 2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メトキシ) イミダゾ [2
 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、

化合物 B 1 9 5 : 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ヘプタン - 4 - イルアミノ)
イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピ

50

リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 196: 1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ヘプタン-4-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピ
 リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 197: 1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ヘプタン-4-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチル
 ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 198: 7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ヘプタン-4-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 199: (S) -2- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オール、
 化合物 B 200: 1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチル
 ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 201: 1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチル
 ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 202: 2- (1-シクロプロピルブトキシ) -7- ((5-メチル-6- (ピ
 ペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 204: 7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジ
 ン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 205: 7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジ
 ン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イ
 ミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 207: (R) -7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン
 -3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 208: 7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-3-イル) イミダ
 ズ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 209: 7- ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-
 メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-3-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 210: 7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-3-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] ト
 リアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 211: 1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-3-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピ
 リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 212: (S) -1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
 メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (イソブチルアミノ) エタ
 ン-1-オン、
 化合物 B 213: (S) -7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル)

10

20

30

40

50

イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 2 1 4 : (R) - 7 - ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) - N 2 - (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 2 1 5 : (S) - 7 - ((6- (4- (イソブチルアミノ) ピペリジン-1-イル) - 5-メチルピリジン-3-イル) メチル) - 2 - (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 2 1 8 : 1 - (4- (5- ((4-アミノ-2- ((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) - 3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 2 1 9 : (S) - 1 - (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) - 3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) - 2 - (ジメチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 2 2 0 : N 2 - (ヘブタン-4-イル) - 7 - ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 2 2 1 : (S) - 7 - ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) - 2 - (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 2 2 2 : (R) - 7 - ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) - 2 - (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 2 2 3 : N 2 - (ヘキサン-3-イル) - 7 - ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 2 2 4 : (S) - 2 - (ヘキサン-3-イル-オキシ) - 7 - ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 2 2 5 : (R) - 2 - (ヘキサン-3-イル-オキシ) - 7 - ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、
 化合物 B 2 2 6 : (S) - 3 - ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) アミノ) ヘキサン-1-オール、
 化合物 B 2 2 7 : 7 - ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) - N 2 - (1, 1, 1-トリフルオロペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、
 化合物 B 2 2 8 : (S) - 3 - ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) アミノ) ヘキサン-1-オール、
 化合物 B 2 2 9 : 3 - ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) オキシ) ヘキサン-1-オール、
 化合物 B 2 3 0 : (S) - 1 - (4- (5- ((4-アミノ-2- (ヘキサン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) - 3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン-1-オン、
 化合物 B 2 3 1 : (S) - 1 - (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル

10

20

30

40

50

アミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチルアミノ) エタン-1-
オン、

化合物 B 2 3 2 : 2- ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミ
ノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-
f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) アミノ) ペンタン-1-オール、

化合物 B 2 3 3 : 2- ((S) -4- (5- ((4-アミノ-2- (((S) -ペンタ
ン-2-イル) アミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メ
チル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-2-イル) アセトニトリル、

化合物 B 2 3 4 : 7- ((6- (4- ((イソブチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-
イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ
イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 3 5 : 2- ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミ
ノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-
f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) オキシ) ペンタン-1-オール、

化合物 B 2 3 6 : 1- ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミ
ノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-
f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) オキシ) ペンタン-2-オール、

化合物 B 2 3 7 : 7- ((6- (4- ((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピペ
リジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-
イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 3 8 : 7- ((2-フルオロ-6- (ピペリジン-4-イル) ピリジン-3-
イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2
, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 3 9 : (S) -7- ((2-フルオロ-6- (ピペリジン-4-イル) ピリジ
ン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f]
[1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 4 0 : (S) -7- ((5-メチル-6- (ピペリジン-4-イル) ピリジン
-3-イル) メチル) -N 2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2
, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン、

化合物 B 2 4 1 : (S) -7- ((5-メトキシ-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジ
ン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f]
[1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、

化合物 B 2 4 2 : 3- ((4-アミノ-7- ((2-フルオロ-6- (ピペリジン-4-
イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン
-2-イル) オキシ) ヘキサ-1-オール、

化合物 B 2 4 3 : (S) -4- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イ
ミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -1- (ピペリジ
ン-4-イル) ピリジン-2 (1H) -オン、

化合物 B 2 4 4 : (S) -1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタン-2-イル
アミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2- (メチル (2- (メチルアミ
ノ) エチル) アミノ) エタン-1-オン、

化合物 B 2 4 5 : (S) -7- ((5-メチル-6- (4- ((メチル (2- (メチルア
ミノ) エチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル)
-N 2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2
, 4-ジアミン、

化合物 B 2 4 6 : (S) -2-アミノ-1- (4- (5- ((4-アミノ-2- (ペンタ
ン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メ
チル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エタン-1-オン、及び

10

20

30

40

50

化合物 B 2 4 7 : (S) - 2 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ペンタン - 2 - イル
アミノ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 -
メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール。

【請求項 1 1】

請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物、又はその薬学上許容される塩と、少なく
とも 1 種の薬学上許容される担体又は賦形剤と、を含む医薬組成物。

【請求項 1 2】

T L R 7 を調節するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記載の
化合物、又はその薬学上許容される塩の使用。

【請求項 1 3】

疾患又は障害を治療するための医薬の製造における、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか 1 項に記
載の化合物、又はその薬学上許容される塩の使用。

【請求項 1 4】

前記疾患又は障害は、癌である請求項 1 3 に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本明細書は、T L R 7 アゴニストとして使用可能なイミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 ,
4] トリアジン - 4 - アミン誘導体又はその立体異性体、又はその薬学上許容される塩、
ならびに前記イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン誘導体又は
その立体異性体、又はその薬学上許容される塩を含む医薬組成物を披露する。本明細書は
、さらに、前記イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン誘導体又
はその立体異性体、又はその薬学上許容される塩を T L R 7 アゴニストとして用いる癌治
療方法を披露する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

T o l l 様受容体 (T L R) は、パターン認識受容体 (P R R) ファミリーに属し、異
なる病原体の高度に保存された分子パターン (P A M P) 及び内在性損傷関連分子パター
ン (D A M P) を感知することにより初期の先天性免疫応答において肝心の役割を果たし
ている (B a r t o n , G . M . 及び R . M e d z h i t o v (2 0 0 2) 「 T o l l -
l i k e r e c e p t o r s a n d t h e i r l i g a n d s . 」 C u r r T o p
M i c r o b i o l I m m u n o l 2 7 0 : 8 1 - 9 2) 。

【0 0 0 3】

人類中で 1 0 種類の異なる T L R が鑑定された。中でも、T L R 7、T L R 8 及び T L
R 9 は、そのゲノムアーキテクチャ、配列類似性及びエンドソーム局在化により、T L R
の同一サブファミリーに属する。それらは、限られた発現パターンを有する (幾つかのタ
イプの免疫細胞により制限される) 。T L R 7 は、B 細胞及び形質細胞様樹状細胞 (p D
C) 中で発現し、T L R 8 は、単球及び骨髄樹状細胞 (m D C) 中で発現する (I w a s
a k i , A . 及び R . M e d z h i t o v (2 0 0 4) . 「 T o l l - l i k e r e c
e p t o r c o n t r o l o f t h e a d a p t i v e i m m u n e r e s p o
n s e s . 」 N a t I m m u n o l 5 (1 0) : 9 8 7 - 9 9 5) 。

【0 0 0 4】

天然のリガンド単鎖 RNA を除き、イミダゾキノロン類 (又は 「 イミキモド様 」 リガン
ド) 及びグアノシン類似体は、さらに、異なる T L R 7 及び / 又は T L R 8 特異的活性化
を示す。T L R 7 及び / 又は T L R 8 は、樹状細胞 (D C) の成熟及び炎症性サイトカイン
の分泌を活性化、トリガする (v a n D u i n , D . ら (2 0 0 6) . 「 T r i g g
e r i n g T L R s i g n a l i n g i n v a c c i n a t i o n . 」 T r e n d s
I m m u n o l 2 7 (1) : 4 9 - 5 5) 。 C T L 及び N K 細胞は、サイトカイン及び
抗原提示で刺激した D C によりさらに活性化されて増殖する。従って、T L R アゴニスト
の特性は、抗腫瘍免疫力を強化する有効な方針となっている (A d a m s , S . (2 0 0

10

20

30

40

50

9) . 「Toll-like receptor agonists in cancer therapy.」 Immunotherapy 1 (6) : 949-964) 。

【0005】

イミキモド (TLR7アゴニスト) は、免疫刺激力を有する単一抗腫瘍剤として、多くの原発性皮膚腫瘍及び皮膚転移の治療に適用されている (Stary, G. ら (2007) . 「Tumoricidal activity of TLR7/8-activated inflammatory dendritic cells.」 J Exp Med 204 (6) : 1441-1451. , Aranda, F. ら (2014) . 「Trial Watch: Toll-like receptor agonists in oncological indications.」 Oncoimmunology 3: e29179) 。

10

【0006】

WO2016023511は、ピロロピリミジン化合物をTLR7アゴニストとして、ウイルス感染の治療用医薬の製造に用いることを開示している。

【0007】

現在、TLRアゴニストの、癌治療方法の臨床前及び臨床開発への使用は、広く研究されている。従って、癌治療のためのより有効なTLRアゴニストの開発が必要される。

【発明の概要】

【0008】

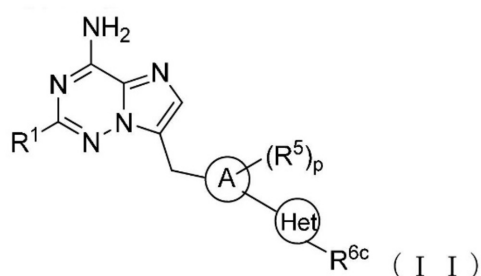
意外、かつ驚くべきことに、発明者は、本明細書が披露するイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン誘導体は、式 (II) における環Aがヘテロシクリル環により直接に置換されている場合、より有効なTLR7アゴニスト活性を示すことを見出した。発明者は、さらに、イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン誘導体の位置2でのアルキル基部分の分岐鎖により意外にTLR7アゴニストの活性が改善されたことを見出した。

20

【0009】

第1の態様において、本明細書は、式 (II) 化合物又はその薬学上許容される塩、又はその立体異性体を披露する。

【化1】



30

[R¹は、-OR^{1a}、-SR^{1a}、-NR^{1a}R^{1b}、-COR^{1a}、-SO₂R^{1a}、-C(=O)OR^{1a}、-C(=O)NR^{1a}R^{1b}、-C(=NR^{1a})NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})C(=O)R^{1b}、-N(R^{1a})C(=O)OR^{1b}、-N(R^{1a})C(O)NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})S(O)NR^{1b}R^{1c}、-N(R^{1a})S(O)₂NR^{1b}R^{1c}、-NR^{1a}SO₂R^{1b}、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基の各々は、独立にしてかつ任意に1個又は2個又は3個の置換基R^{1d}により置換されている。

40

R^{1a}、R^{1b}、及びR^{1c}は、独立にして水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基

50

、アリール基、又はヘテロアリール基であり、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基の各々は、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されており、前記置換基は、ハロゲン元素、任意に R^{1e} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基、任意に R^{1e} により置換されているシクロアルキル基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロシクリル基、任意に R^{1e} により置換されているアリール基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロアリール基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ （ただし、 n は3～10のうちの1つの数）又は $-OR^{1f}$ からなる群より選ばれる。

ただし、 R^{1e} は、ハロゲン元素、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、アミノ基（ $-NH_2$ ）、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又は任意にハロゲン元素により置換されている $-C_{1-6}$ アルキル基である。

10

ただし、 R^{1f} は、アルキル基、シクロアルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、それぞれ任意に $-C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン元素により置換されている。

R^{1d} は、存在する場合、独立にして水素、オキソ、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、アミノ基（ $-NH_2$ ）、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、ハロゲン元素、ハロアルキル基、アルキル基、ハロアルコキシ基、アルコキシ基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基である。

環Aは、アリール基又はヘテロアリール基である。

20

Hetは、ヘテロシクリル基である。

R^5 は、ハロゲン元素、ヒドロキシ基、アルキル基、ハロアルキル基、アルコキシ基、ハロアルコキシ基、オキソ、又は $-C(=O)OR^{5a}$ であり、ただし、 R^{5a} は、水素、アルキル基、又はハロアルキル基である。

p は、0、1、2又は3のうちの1つの数である。

R^{6c} は、独立にして水素、ハロゲン元素、シアノ基、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6d}$ 、 $-SR^{6d}$ 、 $-NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-COR^{6d}$ 、 $-SO_2R^{6d}$ 、 $-C(=O)OR^{6d}$ 、 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ 、 $-C(=NR^{6d})NR^{6e}R^{6f}$ 、 $-N(R^{6d})C(=O)R^{6e}$ 、 $-N(R^{6d})C(=O)OR^{6e}$ 、 $-N(R^{6d})C(O)NR^{6e}R^{6f}$ 、 $-N(R^{6d})S(O)NR^{6e}R^{6f}$ 、 $-N(R^{6d})S(O)_2NR^{6e}R^{6f}$ 、 $-NR^{6d}SO_2R^{6e}$ 、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基の各々は、独立にしてかつ任意に1個又は2個又は3個の置換基 R^{6g} により置換されている。

30

R^{6d} 、 R^{6e} 及び R^{6f} は、独立にして水素、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基の各々は、任意に1個又は2個又は3個の置換基 R^{6g} により置換されている。

40

R^{6g} は、存在する場合、独立にして水素、ハロゲン元素、シアノ基、 $-NO_2$ 、 $-OR^{6h}$ 、 $-SR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-COR^{6h}$ 、 $-SO_2R^{6h}$ 、 $-C(=O)OR^{6h}$ 、 $-C(=O)NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-C(=NR^{6h})NR^{6i}R^{6j}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(O)NR^{6i}R^{6j}$ 、 $-N(R^{6h})S(O)NR^{6i}R^{6j}$ 、 $-N(R^{6h})S(O)_2NR^{6i}R^{6j}$ 、 $-NR^{6h}SO_2R^{6i}$ 、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基である。

R^{6h} 、 R^{6i} 及び R^{6j} は、独立にして水素、アルキル基、アルコキシ基、アルケニル

50

基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、前記アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基又はヘテロアリール基の各々は、独立にしてかつ任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されており、前記置換基は、ハロゲン元素、 $-C_{1-4}$ アルキル基、 $-C_{1-4}$ アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、 $-NH_2$ 、アルキルアミノ基、ジアルキルアミノ基、又はシアノ基からなる群より選ばれる。]

R^1 の定義

【0010】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ 又は $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、ただし、 R^{1a} 及び R^{1b} は、式(II)について定義された通りである。

10

【0011】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ 、又は $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、ただし、 R^{1a} 、 R^{1b} は、独立にして水素、 $-C_{1-8}$ アルキル基、又は $-C_{2-8}$ アルケニル基であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル基の各々は、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されており、前記置換基は、任意に R^{1e} により置換されているヘテロシクリル基、任意に R^{1e} により置換されているアリール基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (ただし、 n は、3~10、好ましくは4~8、より好ましくは5~7のうちの1つの数である)又は $-OR^{1f}$ からなる群より選ばれる。

ただし、 R^{1e} は、ハロゲン元素、又は任意にハロゲン元素により置換されている $-C_{1-6}$ アルキル基である。

20

ただし、 R^{1f} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、それぞれ任意に $-C_{1-4}$ アルキル基又はハロゲン元素により置換されている。

【0012】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、水素である。

【0013】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基であり、前記置換基は、ハロゲン元素、任意に R^{1e} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基、任意に R^{1e} により置換されているシクロアルキル基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロシクリル基、任意に R^{1e} により置換されているアリール基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロアリール基、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ (ただし、 n は3~10のうちの1つの数)又は $-OR^{1f}$ からなる群より選ばれ、ただし、 R^{1e} 及び R^{1f} は、式(II)について定義された通りである。

30

【0014】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、無置換の C_{1-8} アルキル基である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、直鎖である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、分岐状アルキル基である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、分岐状アルキル基、好ましくは $-C_{4-8}$ アルキル基(ただし、前記分岐状置換基は、酸素原子に対して α 位に位置する)であり、ブタン-2-イル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イル、ヘプタン-2-イル、ヘプタン-3-イル、ヘプタン-4-イル、オクタン-2-イル、オクタン-3-イル、オクタン-4-イル、又はオクタン-5-イルを含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、 R^1 は、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基、ペントキシ基、ヘキトキシ基、ヘプトキシ基又はオクトキシ基である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、好ましくはプロポキシ基、イソプロポキシ基、 n -ブトキシ基、イソブトキシ基、ブタン-2-イルオキシ(s -ブトキシ基)、ペンタン-2-イルオキシ基、ペンタン-3-イルオキシ基、2-メチルブトキシ基、ヘプタン-2-イルオキシ基、ヘプタン-3-イルオキシ

40

50

基、ヘプタン-4-イルオキシ基、オクタン-2-イルオキシ基、オクタン-3-イルオキシ基、オクタン-4-イルオキシ基、又はオクタン-5-イルオキシ基である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、 n -ブトキシ基、ブタン-2-イルオキシ（ s -ブトキシ基）、ペンタン-2-イルオキシ基、ペンタン-3-イルオキシ基、ヘプタン-2-イルオキシ基、ヘプタン-3-イルオキシ基、ヘプタン-4-イルオキシ基、オクタン-2-イルオキシ基、オクタン-3-イルオキシ基、オクタン-4-イルオキシ基、又はオクタン-5-イルオキシ基である。

【0015】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{4-5}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、1~3個のハロゲン元素（例えば、フッ素）により置換されている。

10

【0016】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、任意に R^{1e} により置換されているシクロアルキル基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロシクリル基、任意に R^{1e} により置換されているアリール基、又は任意に R^{1e} により置換されているヘテロアリール基により置換されており、ただし、 R^{1e} は、式（II）について定義された通りである。

【0017】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、ヘテロアリール基（例えば、酸素、窒素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個又は2個又は3個のヘテロ原子を環員として含む5~6員ヘテロアリール基）により置換されており、前記ヘテロアリール基は、任意に $-C_{1-6}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-4}$ アルキル基、より好ましくはメチル基により置換されている。幾つかの実施形態において、ヘテロアリール基は、ピリジニル基又はイミダゾリル基又はイソオキサゾリル基である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、ピリジン-3-イルメトキシ基、2-（1H-イミダゾール-1-イル）エトキシ基、又は（5-メチルイソオキサゾール-3-イル）メトキシ基である。

20

【0018】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、アリール基（例えば、フェニル基）により置換されている。幾つかの実施形態において、 R^1 は、2-フェネトキシ基又は3-フェニルプロポキシ基である。

30

【0019】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、 $-OR^{1f}$ により置換されており、ただし、 R^{1f} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基又はアリール基（例えば、フェニル基）である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、2-メトキシエトキシ基又は2-フェノキシエトキシ基である。

【0020】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、 $CH_3-(OCH_2CH_2)_n-$ により置換されており、ただし、 n は3~10の整数、好ましくは3又は4又は5である。幾つかの実施形態において、 R^1 は、2, 5, 8, 11-テトラオキサトリデカン-13-イルオキシ基である。

40

【0021】

幾つかの実施形態において、 R^1 は、 $-OR^{1a}$ であり、ただし、 R^{1a} は、 $-C_{2-8}$ アルケニル基、好ましくは $-C_{2-6}$ アルケニル基であり、最も好ましくは $-C_{4-6}$ アルケニル基である。実施形態において、 R^1 は、ブト-3-エニルオキシ基である。

【0022】

50

幾つかの実施形態において、 R^{1b} は、 $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、ただし、 R^{1a} 及び R^{1b} は、それぞれ水素、又は $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-6}$ アルキル基であり、前記アルキル基は、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されており、前記置換基は、ハロゲン元素、任意に R^{1e} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基、任意に R^{1e} により置換されているシクロアルキル基、任意に R^{1e} により置換されているヘテロシクリル基、任意に R^{1e} により置換されているアリール基、又は任意に R^{1e} により置換されているヘテロアリール基からなる群より選ばれ、ただし、 R^{1e} は、 $-C_{1-6}$ アルキル基、例えばメチル基である。

【0023】

幾つかの実施形態において、 R^{1b} は、 $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、ただし、 R^{1a} は、水素であり、かつ、 R^{1b} は、直鎖状又は分岐状 $-C_{1-8}$ アルキル基である。幾つかの実施形態において、 R^{1b} は、 $-NR^{1a}R^{1b}$ であり、ただし、 R^{1a} は、水素であり、 R^{1b} は、分岐状アルキル基、好ましくは $-C_{4-8}$ アルキル基（ただし、前記分岐状置換基は、酸素原子に対して α 位に位置する）であり、ブタン-2-イル、ペンタン-2-イル、ペンタン-3-イル、ヘプタン-2-イル、ヘプタン-3-イル、ヘプタン-4-イル、オクタン-2-イル、オクタン-3-イル、オクタン-4-イル、又はオクタン-5-イルを含むが、これらに限定されない。

【0024】

幾つかの実施形態において、 R^{1b} は、ブチルアミノ基、 n -ブチル-N-メチルアミノ基、又はイソペンチルアミノ基である。

【0025】

幾つかの実施形態において、 R^{1b} 任意に一部又は完全に重水素化されており、即ち、 R^{1b} の定義における1個以上の炭素結合の水素は、1個以上の重水素により置換されている。

R^5 の定義

【0026】

幾つかの実施形態において、 R^5 は、ハロゲン元素、ヒドロキシ基、 C_{1-8} アルキル基、ハロ C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} アルコキシ基、ハロ C_{1-8} アルコキシ基、又は $-C(=O)OR^{5a}$ であり、ただし、 R^{5a} は、水素、 C_{1-8} アルキル基、又はハロ C_{1-8} アルキル基であり、かつ、 p は、0、1、又は2のうちの1つの数である。

【0027】

幾つかの実施形態において、 R^5 は、ハロゲン元素、 C_{1-3} アルキル基、ハロ C_{1-3} アルキル基、 C_{1-3} アルコキシ基、又はハロ C_{1-8} アルコキシ基である。幾つかの実施形態において、 R^5 は、メチル基、エチル基、プロピル基、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、トリフルオロメトキシ基、又はトリフルオロメチル基である。幾つかの実施形態において、 R^5 は、メチル基である。

【0028】

幾つかの実施形態において、 p は、数字1である。

【0029】

幾つかの実施形態において、 R^5 及び $Het-R^{6c}$ は、環A上のオルト位に位置する。

環Aの定義

【0030】

幾つかの実施形態において、環Aは、フェニル基である。

【0031】

幾つかの実施形態において、環Aは、5～8員もの、好ましくは、酸素、窒素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個又は2個又は3個のヘテロ原子を環員として含む5～6員ヘテロアリール基、好ましくは、1個又は2個の窒素原子を環員として含む5～6員ヘテロアリール基である。幾つかの実施形態において、環Aは、ピリジニル基であり、例えば、ピリジン-2-イル、ピリジン-3-イル、ピリジン-4-イル、ピリジン-5-イル又はピリジン-6-イル、好ましくはピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルである。幾つかの実施形態において、環Aは、ピラゾリル基であり、即ち、1H-ピラゾ-

10

20

30

40

50

ル-4-イルである。

【0032】

幾つかの実施形態において、環Aは、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリル基であり、例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル又は1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イルである。

Hetの定義

【0033】

幾つかの実施形態において、Hetは、単環式ヘテロシクリル基であり、幾つかの実施形態において、Hetは、縮合二環式ヘテロシクリル基であり、かつ、幾つかの実施形態において、Hetは、スピロ二環式ヘテロシクリル基である。

【0034】

幾つかの実施形態において、Hetは、飽和ヘテロシクリル基である。幾つかの実施形態において、Hetは、4員、5員、6員、7員又は8員の飽和単環式ヘテロシクリル環であり、酸素、窒素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を環員として含む。幾つかの実施形態において、Hetは、5員、6員、7員又は8員の飽和単環式ヘテロシクリル環であり、1個又は2個又は3個の窒素ヘテロ原子を環員として含む。幾つかの実施形態において、Hetは、5員又は6員の飽和単環式ヘテロシクリル環であり、1個又は2個の窒素ヘテロ原子を環員として含む。幾つかの実施形態において、Hetは、ピロリジニル基（例えば、ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル）、ピペリジニル基（例えば、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-5-イル）、トリアゾリル基（例えば、1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル）、アゼパニル基（例えば、アゼパン-2-イル、アゼパン-3-イル、アゼパン-4-イル、アゼパン-5-イル）、ジアゼパニル基（例えば、1, 4-ジアゼパン-1-イル、1, 4-ジアゼパン-2-イル、1, 4-ジアゼパン-3-イル、1, 4-ジアゼパン-4-イル）、ピペラジニル基（例えば、ピペラジン-1-イル、ピペラジン-2-イル、ピペラジン-3-イル）又はモルホリノである。

【0035】

幾つかの実施形態において、Hetは、二環式ヘテロシクリル環であり、酸素、窒素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個、2個又は3個のヘテロ原子を環員として含む。幾つかの実施形態において、Hetは、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イルである。

【0036】

幾つかの実施形態において、Hetは、6員~14員、かつ、より好ましくは7員~10員スピロ二環式ヘテロシクリル基である。幾つかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、1個又は2個の窒素原子を環員として含むスピロヘプチル基、スピロデシル基、又はスピロノニル基である。幾つかの実施形態において、ヘテロシクリル基は、8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル、2, 7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル、2, 8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イルである。

R^{6c}の定義

【0037】

幾つかの実施形態において、Hetは、任意に1個又は2個又は3個の置換基R^{6c}により置換されている。幾つかの実施形態において、Hetは、任意に1個のR^{6c}により置換されている。

【0038】

幾つかの実施形態において、R^{6c}は、独立にして水素、ハロゲン元素、-OR^{6d}、-SR^{6d}、-NR^{6d}R^{6e}、-COR^{6d}、-SO₂R^{6d}、-C(=O)NR^{6d}R^{6e}、又は-C₁₋₈アルキル基であり、前記-C₁₋₈アルキル基は、独立にしてかつ任意に1個又は2個又は3個の置換基R^{6g}により置換されている。

R^{6d} 及び R^{6e} は、独立にして水素、 $-C_{1-8}$ アルキル基、 $-C_{2-8}$ アルケニル基、ヘテロシクリル基、又はアリール基であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル基、 $-C_{2-8}$ アルケニル基、ヘテロシクリル基、又はアリール基の各々は、任意に 1 個又は 2 個又は 3 個の置換基 R^{6g} により置換されている。

R^{6g} は、存在する場合、独立にして水素、ハロゲン元素、 $-OR^{6h}$ 、 $-SR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)OR^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基であり、

R^{6h} 及び R^{6i} は、独立にして、水素又は $-C_{1-8}$ アルキル基である。

【0039】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、任意に 1 個又は 2 個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基であり、ただし、 R^{6g} は、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基であり、ただし、 R^{6h} 及び R^{6i} は、式 (II) について定義された通りである。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、任意に 1 個又は 2 個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基（好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキル基）であり、ただし、 R^{6g} は、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、 $-N(R^{6h})C(=O)R^{6i}$ 、 $-C_{1-8}$ アルキル基、アリール基又はヘテロアリール基であり、ただし、 R^{6h} 及び R^{6i} は、それぞれ独立にして、水素又は $-C_{1-8}$ アルキル基（好ましくは C_{1-6} アルキル基、より好ましくは C_{1-4} アルキル基）である。

【0040】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、 $-C_{2-8}$ アルケニル基である。

【0041】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-COR^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、ヘテロシクリル基である。

【0042】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、アセチル基、2-（ジメチルアミノ）アセチル基、2-（ジメチルアミノ）アセチル基、アミノアセチル基、2-（メチルアミノ）アセチル基、3-（ジメチルアミノ）プロパノイル基、4-（ジメチルアミノ）ブチリル基、5-（ジメチルアミノ）ペンタノイル基、(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイル基、2-（メチルアミノ）アセチル基、2-アミノ-4-メチルペンタノイル基、2-アミノ-3-メチルブチリル基、2-（ジメチルアミノ）アセチル基、フェニルプロパノイル基、2-（ピペラジン-1-イル）アセチル基、アクリロイル基、ピペラジン-2-カルボニル基、ピペリジン-4-カルボニル基、ピロリジン-2-カルボニル基、又は 2-（N-メチルアセトアミド）アセチル基である。

【0043】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-C_{1-8}$ アルコキシ基、好ましくは $-C_{1-6}$ アルコキシ基であり、例えば、メトキシ基である。

【0044】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、任意に 1 個又は 2 個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-6}$ アルキル基であり、ただし、 R^{6g} は、 $-OR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、ヘテロシクリル基、アリール基であり、ただし、 R^{6h} 及び R^{6i} は、式 (II) について定義された通りである。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、任意に 1 個の置換基 R^{6g} により置換されている $-C_{1-8}$ アルキル基、好ましくは $-C_{1-6}$ アルキル基であり、ただし、 R^{6g} は、 $-OR^{6h}$ 、 $-NR^{6h}R^{6i}$ 、ヘテロシクリル基（例えば、モルホリノ）、アリール基（例えば、フェニル基）であり、ただし、 R^{6h} 及び R^{6i} は、 $-C_{1-4}$ アルキル基、好ましくはメチル基である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、メチル基、エチル基、イソブチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、（メチルアミノ）メチル基、2-（ジメチルアミノ）エチル基、（

ジメチルアミノ) メチル基、2-アミノエチル基、2-(メチルアミノ) エチル基、2-(ジメチルアミノ) エチル基、モルホリノメチル基、又はフェネチル基である。

【0045】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、任意に1個の置換基 R^{6g} により置換されているヘテロシクリル基である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、任意に1個の置換基 R^{6g} により置換されているヘテロシクリル基であり、前記置換基は、ヘテロシクリル基である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、4-モルホリノピペリジン-1-イルである。

【0046】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ であり、ただし、 R^{6d} 及び R^{6e} は、独立にして水素、 $-C_{1-8}$ アルキル基（好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基）、又はアリール基であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル基又はアリール基は、独立にしてかつ任意にハロゲン元素又は $-C_{1-4}$ アルキル基により置換されている。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ であり、ただし、 R^{6d} 及び R^{6e} は、独立にして水素及び $-C_{1-4}$ アルキル基である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-C(=O)NR^{6d}R^{6e}$ であり、ただし、 R^{6d} 及び R^{6e} は、独立にして水素及びアリール基により任意に置換されているハロゲン元素である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、ジメチルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、又は2, 4, 5-トリフルオロフェニルカルバモイル基である。

【0047】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-NR^{6d}R^{6e}$ （ただし、 R^{6d} 及び R^{6e} は、独立にして水素である）、又は $-C_{1-8}$ アルキル基（好ましくは $-C_{1-6}$ アルキル基、より好ましくは $-C_{1-3}$ アルキル基、最も好ましくはメチル基）である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、ジメチルアミノ基、又はアミノ基である。

【0048】

幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-SO_2R^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基、 $-C_{2-8}$ アルケニル基、 $-C_{2-8}$ アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルキニル基、ヘテロシクリル基、アリール基、又はヘテロアリール基である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、 $-SO_2R^{6d}$ であり、ただし、 R^{6d} は、 $-C_{1-8}$ アルキル基（好ましくは $-C_{1-6}$ アルキル基）である。幾つかの実施形態において、 R^{6c} は、プロピルスルホニル基である。

【0049】

幾つかの実施形態において、Hetは、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されているピロリジニル基であり、前記置換基は、メチル基、(ジメチルアミノ) メチル基、又はジメチルアミノ基からなる群より選ばれる。幾つかの実施形態において、Hetは、1-メチルピロリジン-3-イル、ピロリジン-1-イル、3-(ジメチルアミノ) メチル) ピロリジン-1-イル、又は3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イルである。

【0050】

幾つかの実施形態において、Hetは、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されているピペラジニル基であり、前記置換基は、アクリロイル基、2-(ジメチルアミノ) アセチル基、アミノアセチル基、2-(メチルアミノ) アセチル基、3-(ジメチルアミノ) プロパノイル基、2-(ピペラジン-1-イル) アセチル基、ピペラジン-2-カルボニル基、4-(ジメチルアミノ) ブチリル基、5-(ジメチルアミノ) ペンタノイル基、メチル基、ピペリジン-4-カルボニル基、アセチル基、2-(N-メチルアセトアミド) アセチル基、イソプロピルカルバモイル基、2, 4, 5-トリフルオロフェニルカルバモイル基、(2S, 3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイル基、2-メトキシエチル基、2-(メチルアミノ) アセチル基、エチル基、イソブチル基、ピロリジン-2-カルボニル基、2-アミノ-4-メチルペンタノイル基、2-アミノ-3-メチルブチリル基、2-(ジメチルアミノ) アセチル基、2-(メチルアミノ) エチル基、2-(ジメチルアミノ) エチル基、アミノ基、フェニルプロパノイル基、プロピルスルホニル

10

20

30

40

50

基、又は2-アミノエチル基からなる群より選ばれる。幾つかの実施形態において、Hetは、ピペラジン-1-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル、(4-アミノアセチル)ピペラジン-1-イル、ピペラジン-1-イル、4-(2-(メチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル、4-(3-(ジメチルアミノ)プロパノイル)ピペラジン-1-イル、4-(2-(ピペラジン-1-イル)アセチル)ピペラジン-1-イル、4-(ピペラジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル、4-アクリロイルピペラジン-1-イル、4-(4-(ジメチルアミノ)ブチリル)ピペラジン-1-イル、4-(5-(ジメチルアミノ)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル、3,5-ジメチルピペラジン-1-イル、4-(ピペリジン-4-カルボニル)ピペラジン-1-イル、4-アセチルピペラジン-1-イル、4-(2-(N-メチルアセトアミド)アセチル)ピペラジン-1-イル、4-(イソプロピルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-(2,4,5-トリフルオロフェニルカルバモイル)ピペラジン-1-イル、4-(3,5-ジメチル)ピペラジン-1-イル、4-((2S,3S)-2-アミノ-3-メチルペンタノイル)ピペラジン-1-イル、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-(メチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル、4-エチルピペラジン-1-イル、4-イソブチルピペラジン-1-イル、4-(ピロリジン-2-カルボニル)ピペラジン-1-イル、4-(2-アミノ-4-メチルペンタノイル)ピペラジン-1-イル、4-(2-アミノ-3-メチルブチリル)ピペラジン-1-イル、4-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペラジン-1-イル、(S)-2-メチルピペラジン-1-イル、(R)-2-メチルピペラジン-1-イル、4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル、4-(2-アミノ-3-フェニルプロパノイル)ピペラジン-1-イル、4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル、4-(2-アミノエチル)ピペラジン-1-イル、又は3-メチルピペラジン-1-イルである。

【0051】

幾つかの実施形態において、Hetは、任意に1個又は2個又は3個の置換基により置換されているピペリジル基であり、前記置換基は、2-(ジメチルアミノ)アセチル基、メトキシ基、メトキシメチル基、(メチルアミノ)メチル基、4-モルホリノピペリジン-1-イル、モルホリノメチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、フェネチル基、(ジメチルアミノ)メチル基、アミノ基、ジメチルアミノ基、又はジメチルカルバモイル基からなる群より選ばれる。幾つかの実施形態において、Hetは、ピペリジン-4-イル、4-(2-(ジメチルアミノ)アセチル)ピペリジン-1-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-4-イル、4-メトキシピペリジン-1-イル、4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル、4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル、(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ピペリジン-3-イル、4-(モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル、4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル、1-フェネチルピペリジン-4-イル、4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル、4-アミノピペリジン-1-イル、4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル、又は4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-イルである。

【0052】

幾つかの実施形態において、Hetは、アゼパン-1-イル又は1,4-ジアゼパン-1-イルである。

【0053】

幾つかの実施形態において、Hetは、オクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イルである。

【0054】

幾つかの実施形態において、Hetは、モルホリノである。

【0055】

幾つかの実施形態において、H e t は、8-アザスピロ [4.5] デカン-8-イル、2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-7-イル、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-2-イル、2,7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-2-イル、2,8-ジアザスピロ [4.5] デカン-8-イル、(1R,4R)-2,5-ジアザビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-イルである。

【0056】

幾つかの実施形態において、環 A は、フェニル基であり、かつ、フェニル環上のメチレン基及び H e t は、前記フェニル環のパラ位に位置し、かつ、前記フェニル環は、さらに任意に1個の R⁵ により置換されており、ただし、R⁵ は、上記各実施形態において定義された通りである。別の実施形態において、環 A は、ピリジニル基であり、かつ、ピリジニル環上のメチレン基及び H e t は、前記ピリジニル環のパラ位に位置し、かつ、前記ピリジニル環は、さらに、任意に1個の R⁵ により置換されており、ただし、R⁵ は、上記各実施形態において定義された通りである。幾つかの実施形態において、環 A は、ピリジン-2-イル又はピリジン-3-イルである。

【0057】

幾つかの実施形態において、本明細書が披露するのは、化合物、又はその薬学上許容される塩、又はその立体異性体であり、前記化合物は、本明細書において例示された具体的な化合物から選ばれる。

10

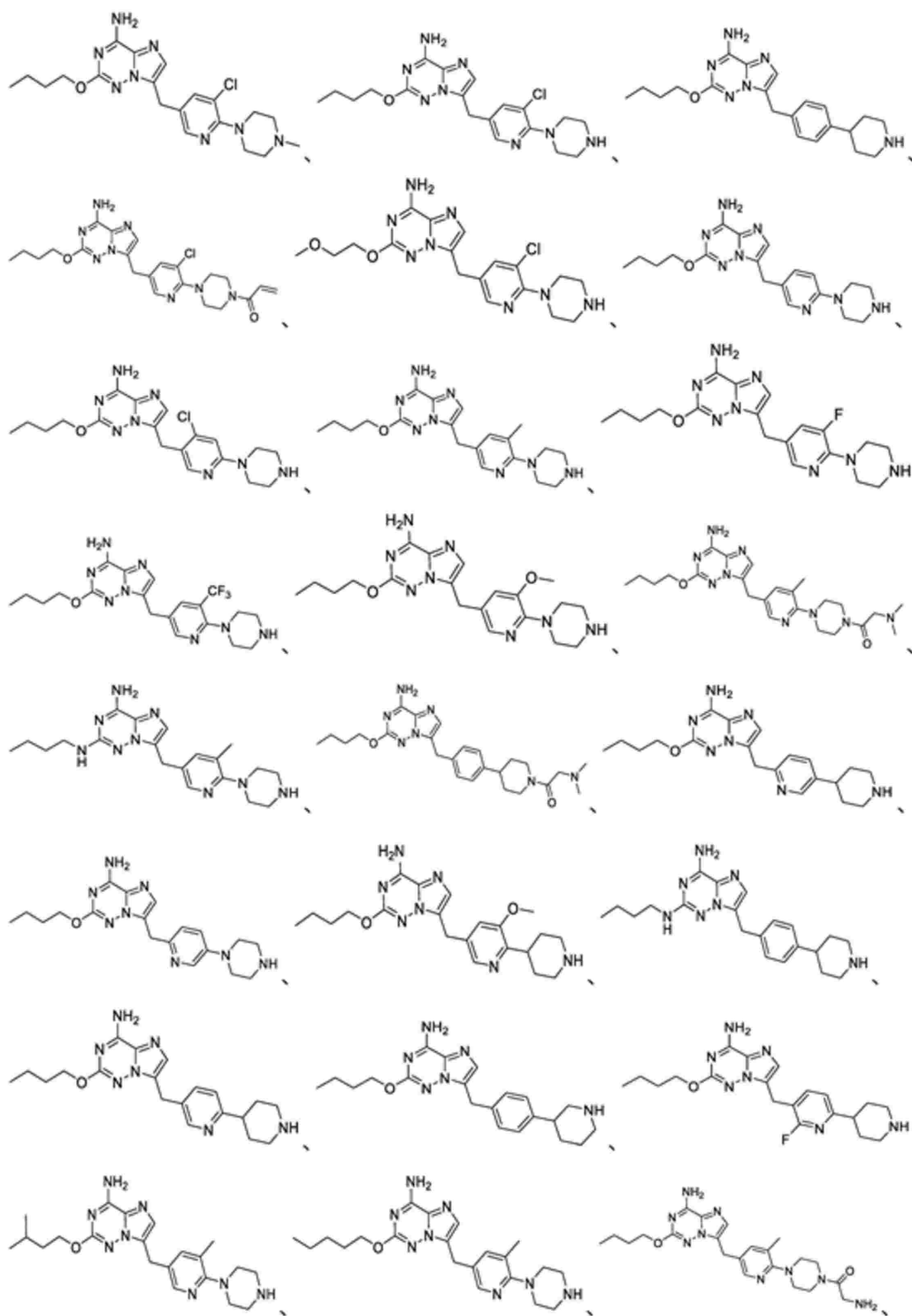
20

30

40

50

【化 2】



10

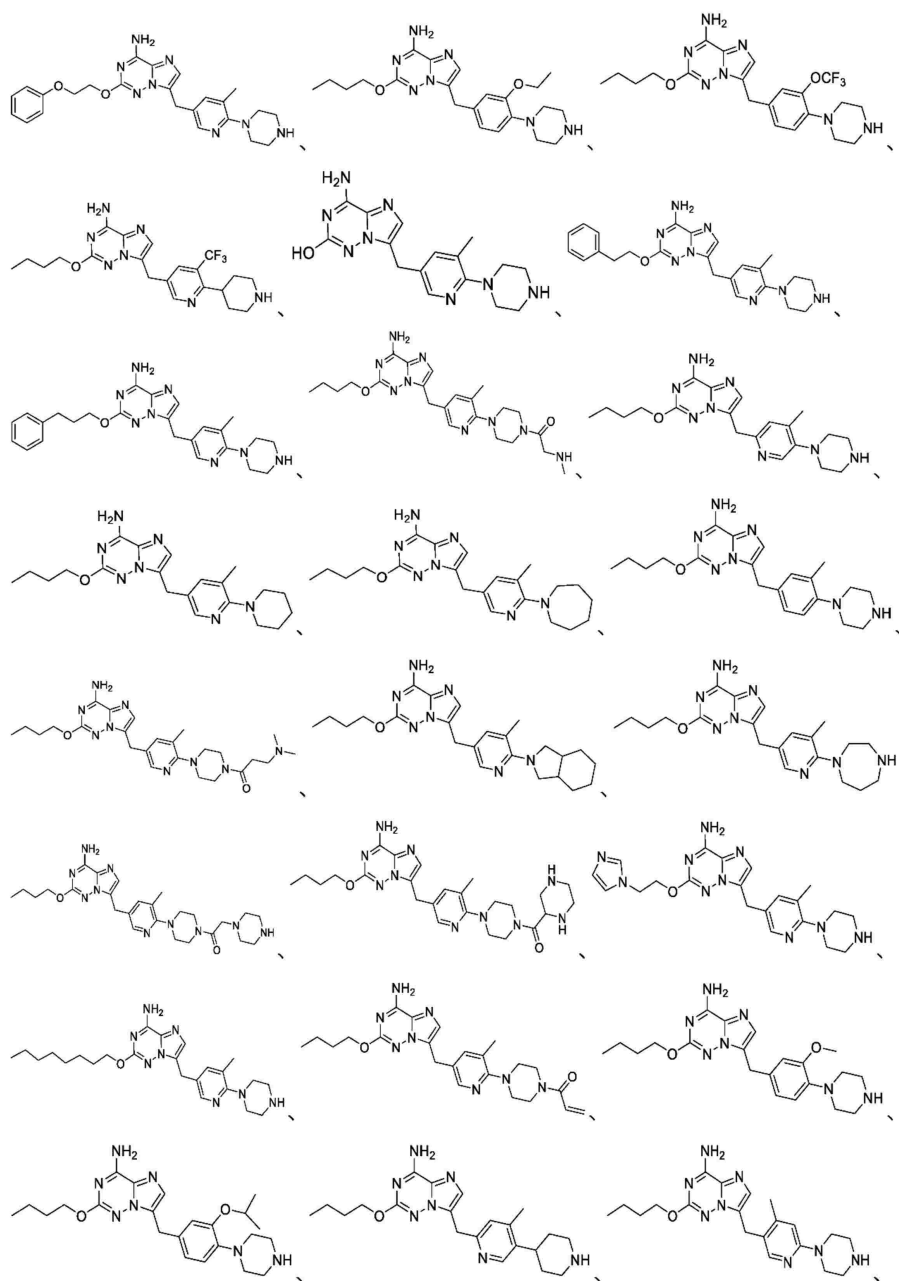
20

30

40

50

【化 3】



10

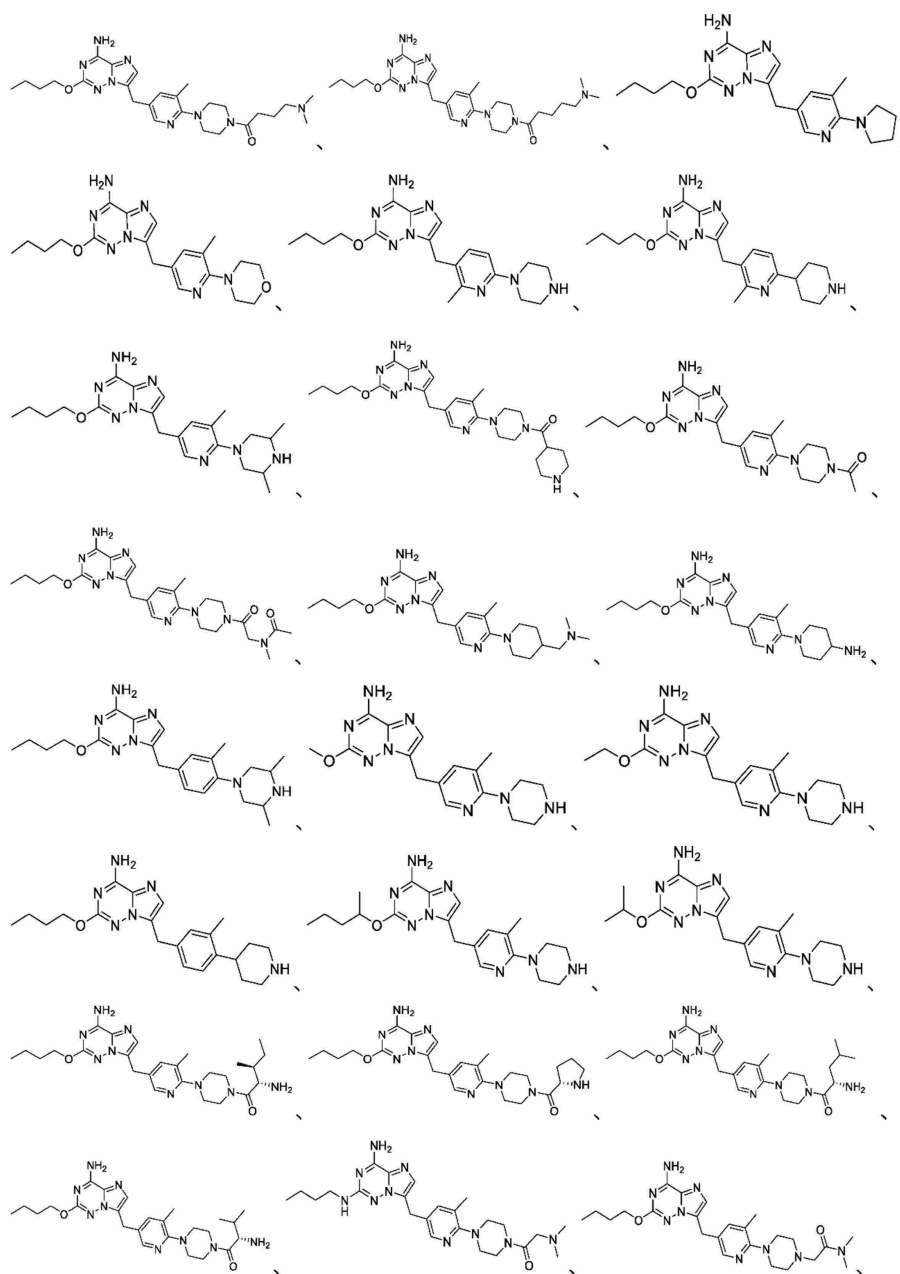
20

30

40

50

【化 4】



10

20

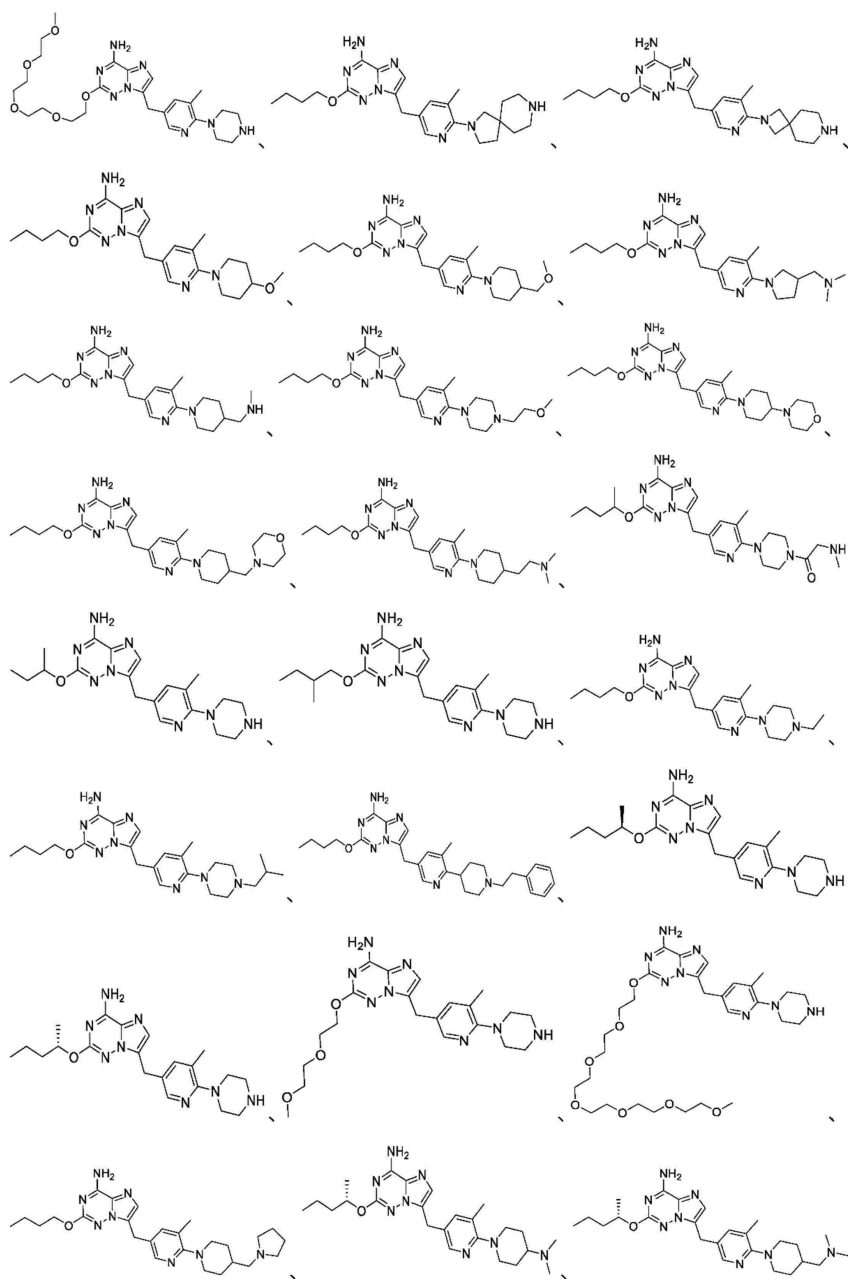
30

40

50

50

【化 6】



10

20

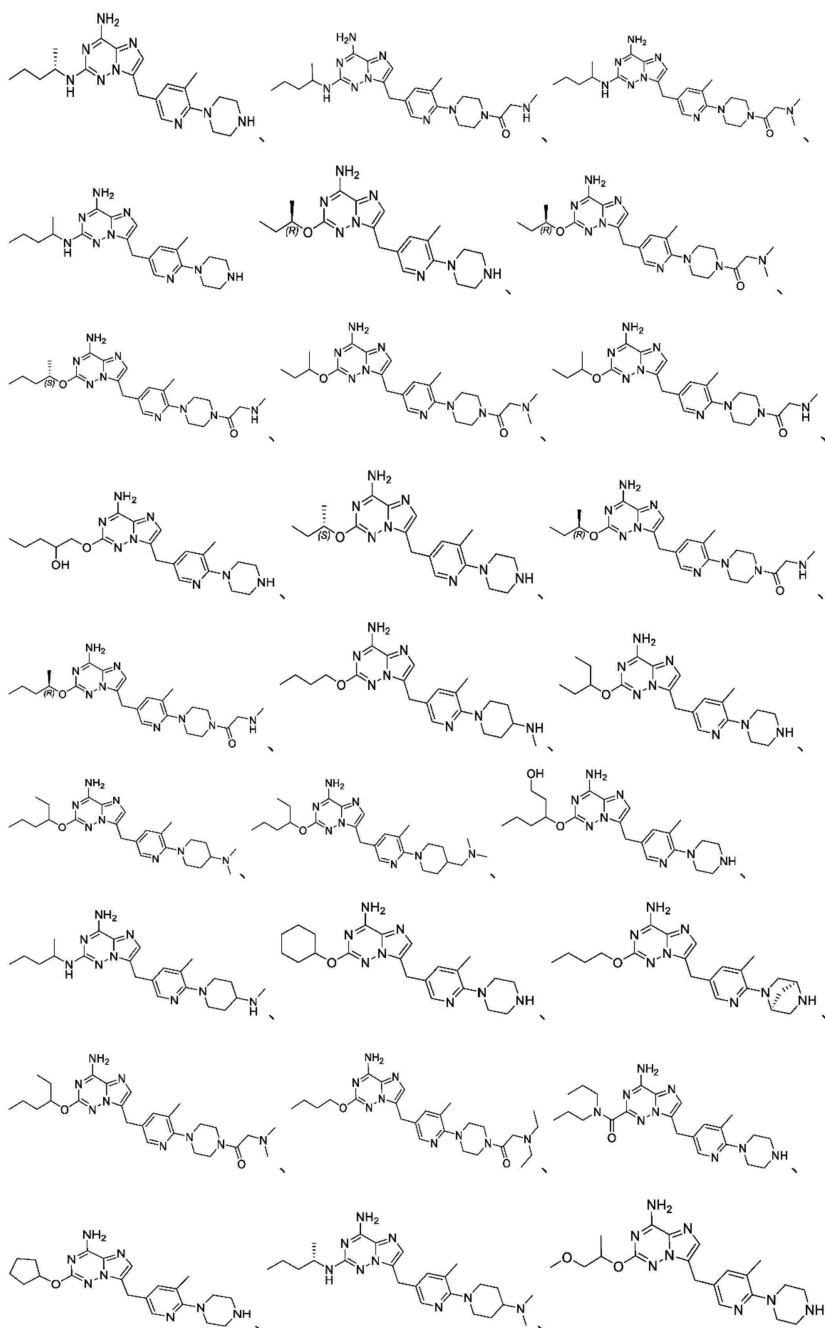
30

40

50

50

【化 8】



10

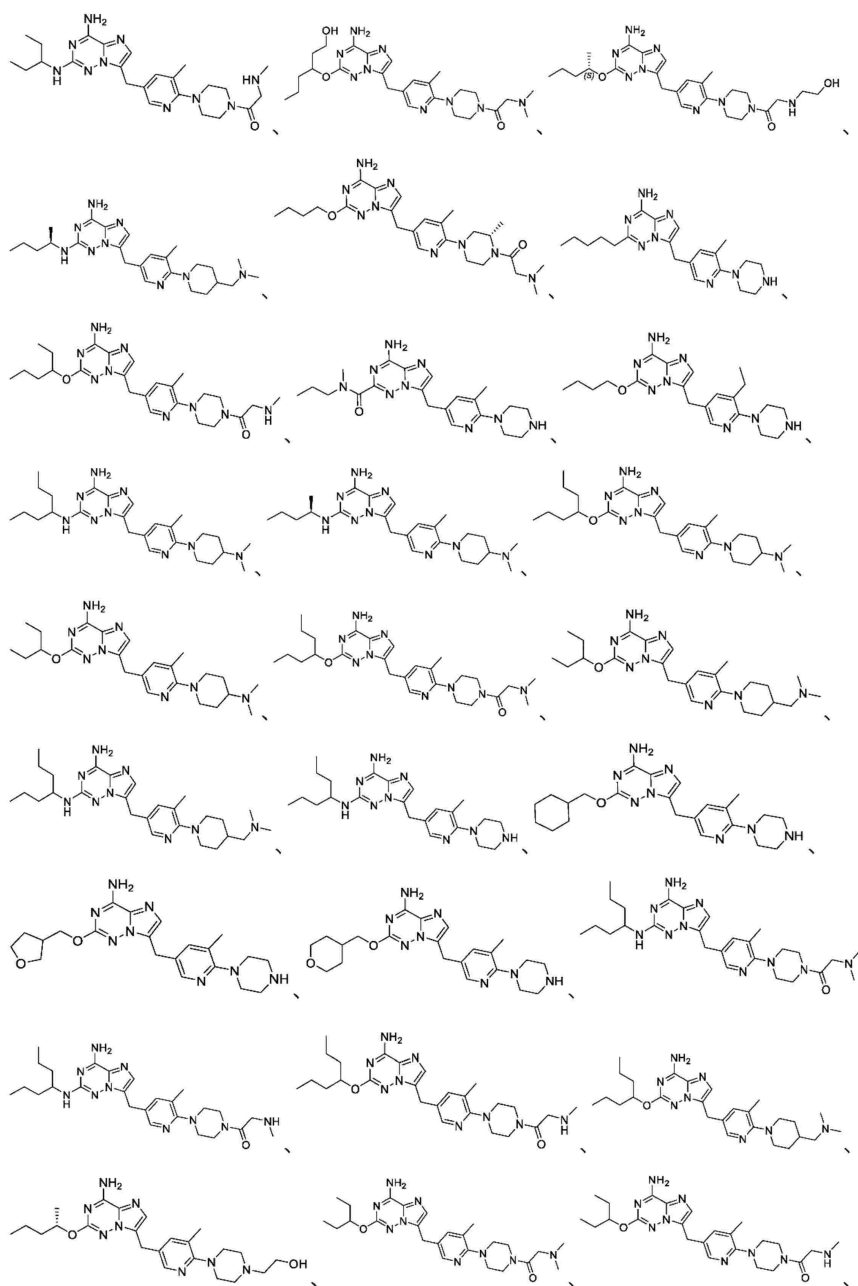
20

30

40

50

【化 9】



10

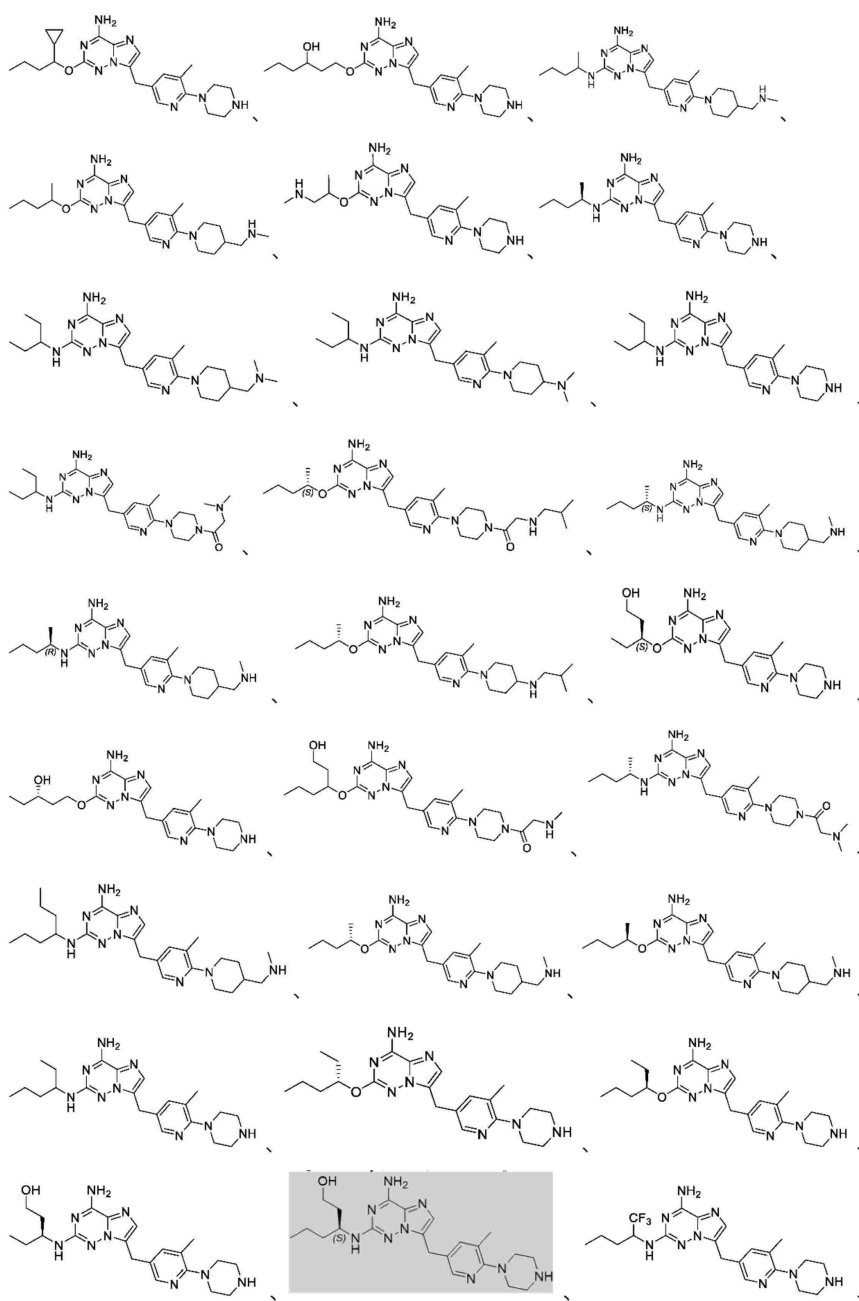
20

30

40

50

【化 10】



10

20

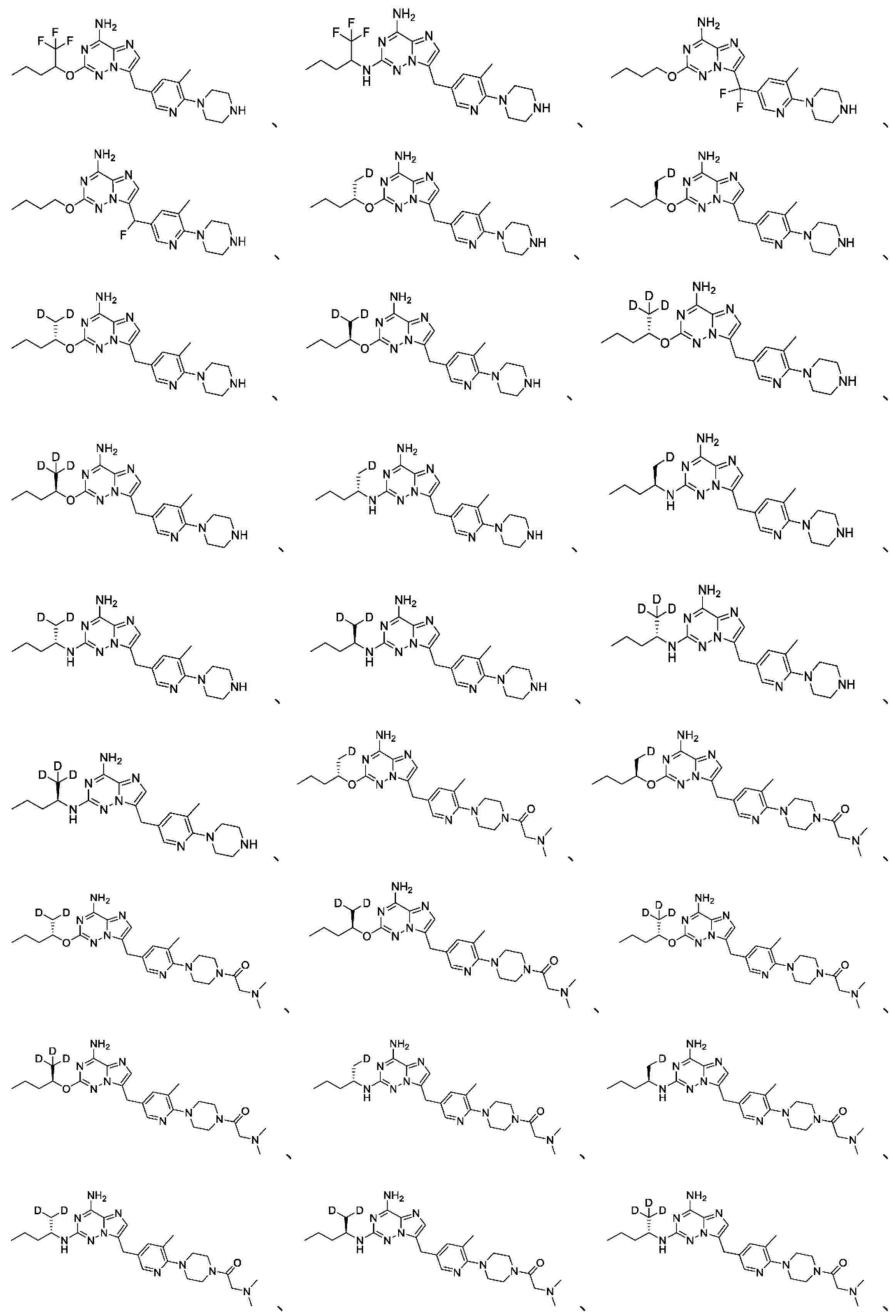
30

40

50

50

【化 1 2】



10

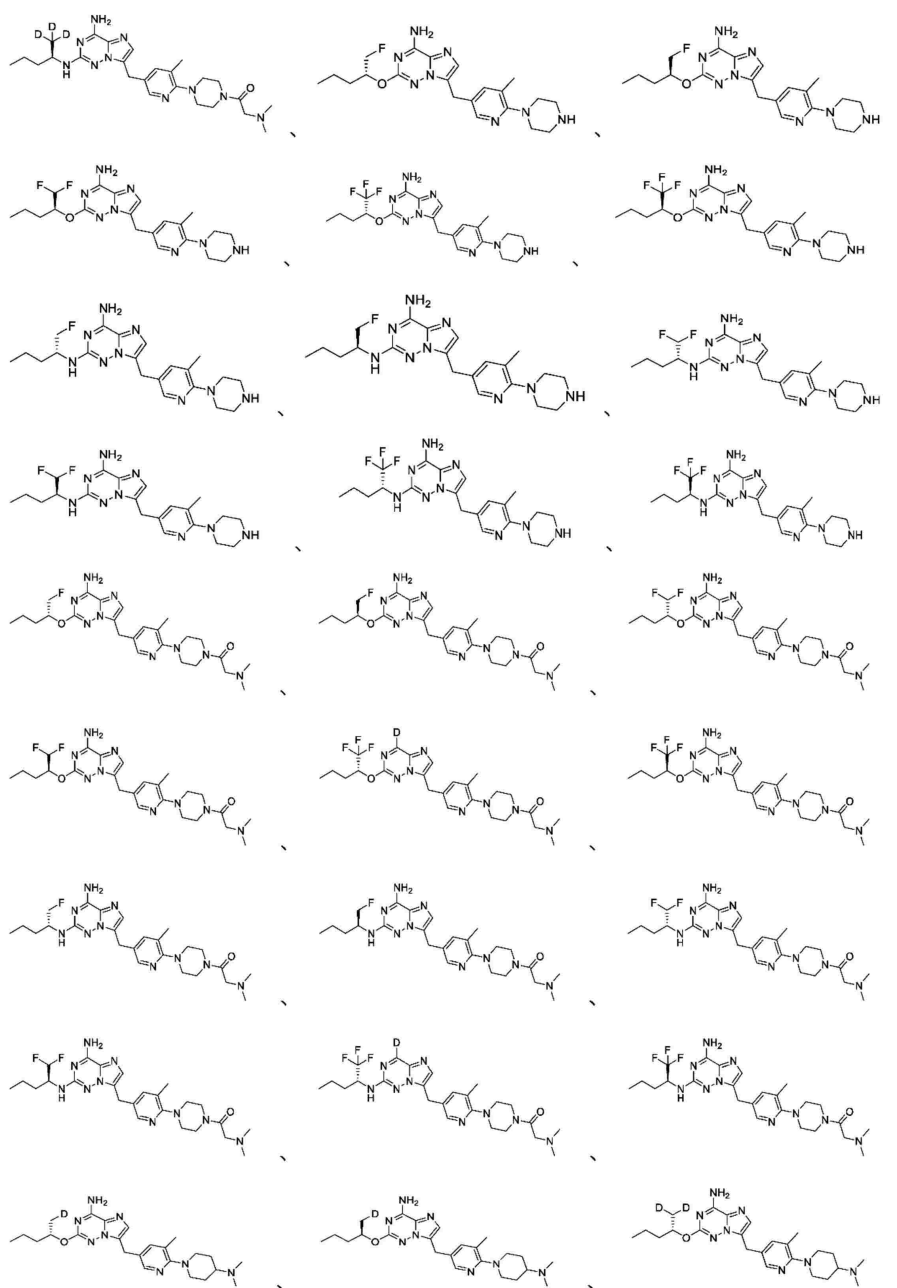
20

30

40

50

【化 1 3】



10

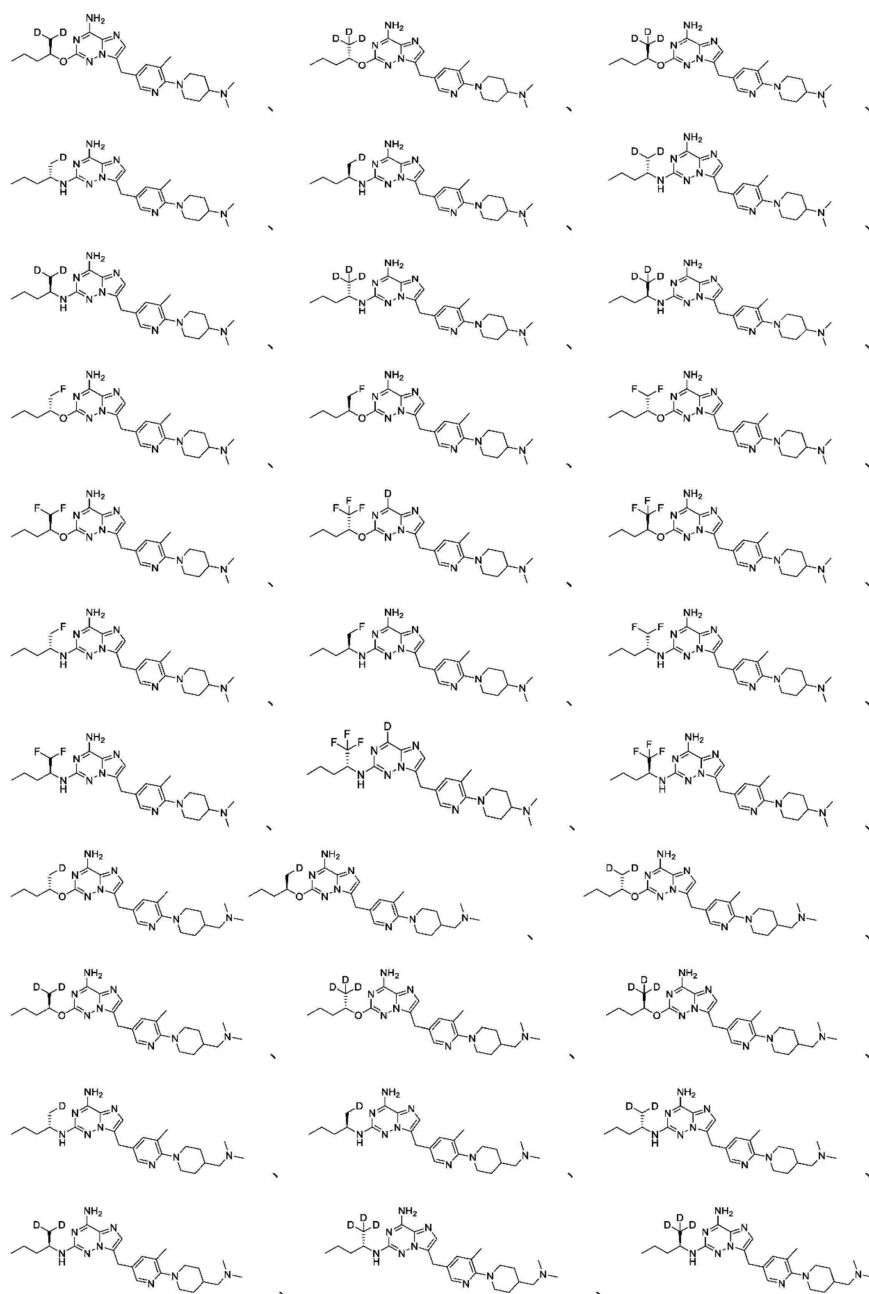
20

30

40

50

【化 1 4】



10

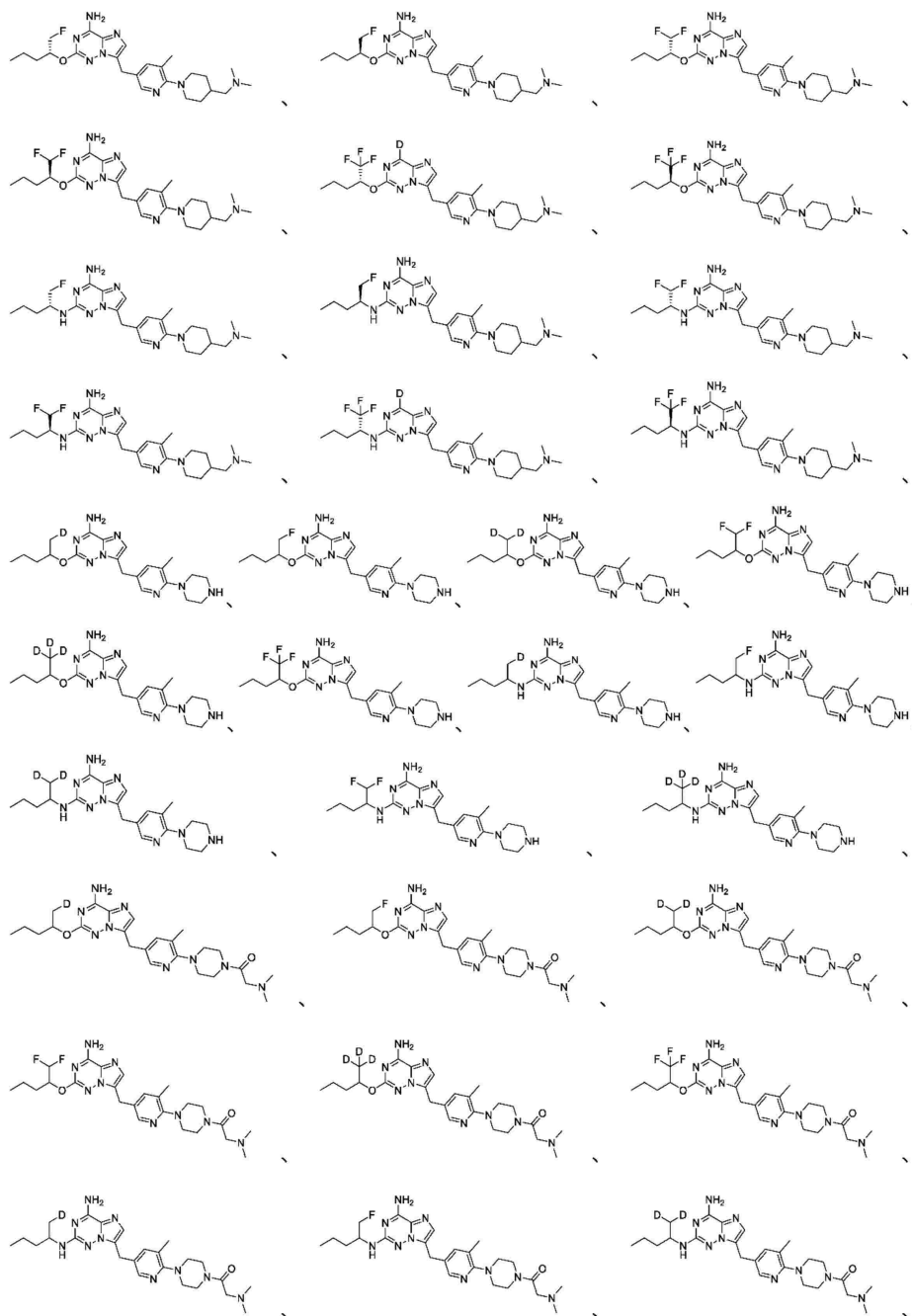
20

30

40

50

【化 1 5】



10

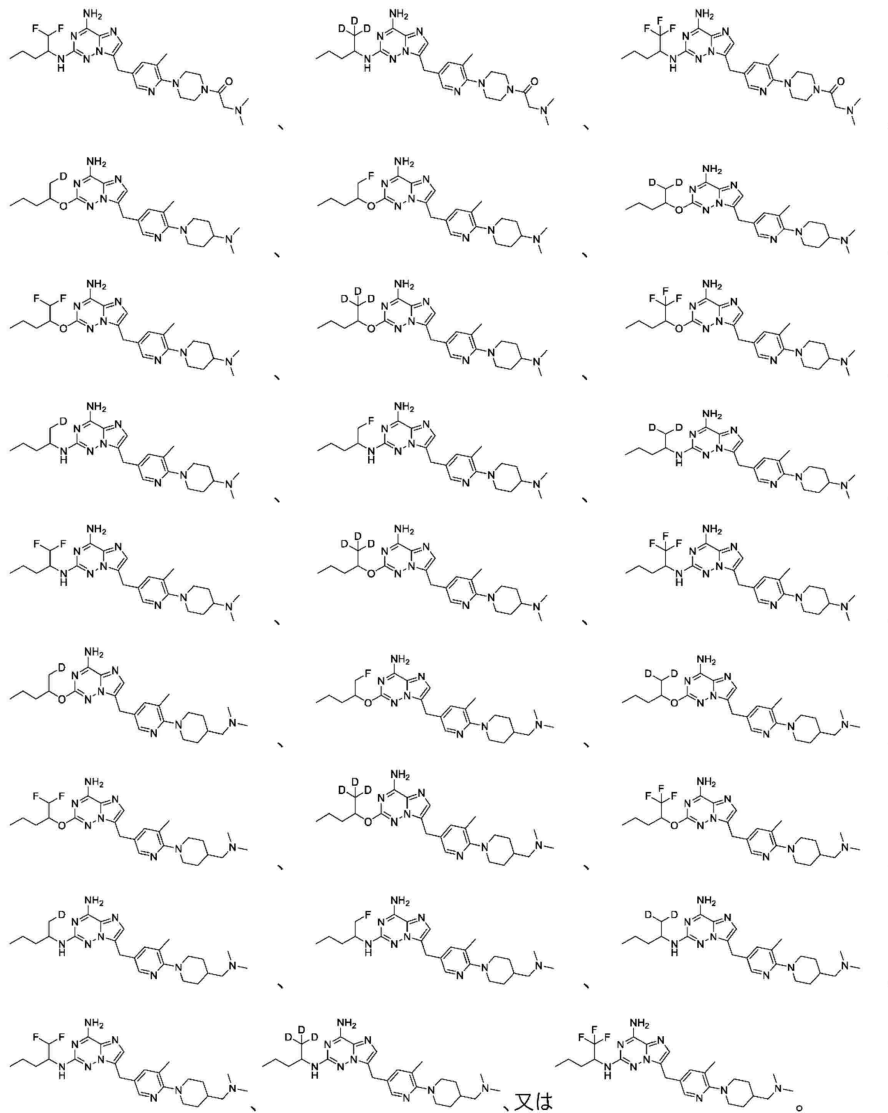
20

30

40

50

【化 16】



10

20

30

40

【0058】

第2の態様において、本明細書が披露するのは医薬組成物であり、前記医薬組成物は、本明細書に記載された化合物（式（I I）化合物又は本明細書が例示する具体的な化合物を含む）、又はその薬学上許容される塩と、少なくとも1種の薬学上許容される担体又は賦形剤と、を含む。

【0059】

第3の態様において、本明細書が披露するのはTLR7の調節方法であり、前記TLR7の調節方法は、本明細書に記載された化合物（式（I I）化合物又は本明細書が例示する具体的な化合物を含む）、又はその薬学上許容される塩を固体に投与することを含む。

50

【0060】

第4の態様において、本明細書が披露するのは、治療有効量の本明細書に記載された化合物（式（I）化合物又は本明細書が例示する具体的な化合物を含む）、又はその薬学上許容される塩をTLR7アゴニストとして患者に投与することを含む患者の疾患又は障害の治療方法である。幾つかの実施形態において、前記疾患又は障害は、TLR（例えば、TLR-7）の調節（例えば、TLR-7を作動する）に関連する。幾つかの実施形態において、前記疾患又は障害は、ウイルスによるウイルス感染を含み、前記ウイルスは、デングウイルス、黄熱病ウイルス、西ナイルウイルス、日本脳炎ウイルス、ダニ媒介性脳炎ウイルス、クンジンウイルス（Kunjin virus）、マレーバレー脳炎ウイルス、セントルイス脳炎ウイルス、オムスク出血熱ウイルス、ウシウイルス性下痢ウイルス、ジカウイルス及びC型肝炎ウイルスからなる群より選ばれる。幾つかの実施形態において、前記疾患又は障害は、メラノーマ、肺非小細胞癌、肝細胞癌、基底細胞癌、腎細胞癌、ミエローマ、アレルギー性鼻炎、喘息、COPD、潰瘍性大腸炎、肝臓線維症、HBV、HCV、HPV、RSV、SARS、HIV又はインフルエンザを含む。好ましくは、前記疾患又は障害は、癌である。

10

【発明を実施するための形態】

【0061】

以下の用語は、明細書を通して以下に示された意味を有する。

【0062】

特許請求の範囲を含む本明細書で使用される、「1つ」、「1種」及び「前記」等の単数形の単語は、文脈が明らかに異なって示さない限り、それらの対応する複数の参照を含む。

20

【0063】

用語「又は」は、文脈上明らかに異なって示さない限り、「及び／又は」という用語を意味するように使用され、それと互換的に使用される。

【0064】

本明細書における用語「アルキル」は、1～18（例えば、1～12、さらに例えば1～10、よりさらに例えば1～8、又は1～6、又は1～4）個の炭素原子を含む直鎖及び分岐状の飽和炭化水素基からなる群より選ばれる炭化水素基を指す。1～6個の炭素原子を含むアルキル基（即ち、C₁₋₆アルキル基）の例は、メチル基、エチル基、1-プロピル基又はn-プロピル基（「n-Pr」）、2-プロピル基又はイソプロピル基（「i-Pr」）、1-ブチル基又はn-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピル基又はイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピル基又はs-ブチル（「s-Bu」）、1,1-ジメチルエチル基又はt-ブチル（「t-Bu」）、1-ペンチル基、2-ペンチル基、3-ペンチル基、2-メチル-2-ブチル基、3-メチル-2-ブチル基、3-メチル-1-ブチル基、2-メチル-1-ブチル基、1-ヘキシル基、2-ヘキシル基、3-ヘキシル基、2-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-2-ペンチル基、4-メチル-2-ペンチル基、3-メチル-3-ペンチル基、2-メチル-3-ペンチル基、2,3-ジメチル-2-ブチル基及び3,3-ジメチル-2-ブチル基を含むが、これらに限定されない。

30

40

【0065】

用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、酸素原子を介して親分子部分に付加された上記定義されたアルキル基を指す。

【0066】

用語「アミノ」は、-NH₂を指す。語「アルキルアミノ」は、-NH（アルキル）を指す。語「ジアルキルアミノ」は、-N（アルキル）₂を指す。本明細書における用語「ハロゲン元素」は、フッ素（F）、塩素（Cl）、臭素（Br）、及びヨウ素（I）を指す。

【0067】

本明細書における用語「ハロアルキル」は、その中の1個以上の水素が1個以上のハロ

50

ゲン元素（例えば、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素）により置換されているアルキル基を指す。ハロアルキル基の例は、ハロC₁₋₈アルキル基、ハロC₁₋₆アルキル基又はハロC₁₋₄アルキル基を含むが、-CF₃、-CH₂Cl、-CH₂CF₃、-CCl₂、CF₃等に限定されない。

【0068】

本明細書における用語「アルケニル」は、少なくとも1個のC=C二重結合を有して2～18（例えば2～8、さらに例えば2～6）個の炭素原子を含む直鎖及び分岐状の炭化水素基から選ばれる炭化水素基を指す。アルケニル基（例えば、C₂₋₆のアルケニル基）の例は、ビニル基又はエテニル基、プロプ-1-エニル基、プロプ-2-エニル基、2-メチルプロプ-1-エニル基、ブト-1-エニル基、ブト-2-エニル基、ブト-3-エニル基、ブタ-1, 3-ジエニル基、2-メチルブタ-1, 3-ジエニル基、ヘキサ-1-エニル基、ヘキサ-2-エニル基、ヘキサ-3-エニル基、ヘキサ-4-エニル基及びヘキサ-1, 3-ジエニル基を含むが、これらに限定されない。

【0069】

本明細書における用語「アルキニル」は、少なくとも1個のC≡C三重結合及び2～18（例えば2～8、さらに例えば2～6）個の炭素原子を含む直鎖及び分岐状の炭化水素基から選ばれる炭化水素基を指す。アルキニル基（例えば、C₂₋₆のアルキニル基）の例は、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基（プロパルギル基）、1-ブチニル基、2-ブチニル基及び3-ブチニル基を含むが、これらに限定されない。

【0070】

本明細書における用語「アルコキシ」又は「アルキルオキシ」は、酸素原子により親分子部分に付加された上記定義されたアルキル基を指す。アルコキシ基（例えば、C₁₋₆アルコキシ基又はC₁₋₄アルコキシ基）の例は、メトキシ基、エトキシ基、イソプロポキシ基、プロポキシ基、n-ブトキシ基、t-ブトキシ基、ペントキシ基及びヘキトキシ基等を含むが、これらに限定されない。

【0071】

用語「アルコシ-アルキル」は、上記定義されたアルコキシ基によりさらに置換されている上記定義されたアルキル基を指す。アルコシ-アルキル（例えば、C₁₋₈アルコシ-C₁₋₈アルキル又はC₁₋₆アルコシ-C₁₋₆アルキル）の例は、メトキシメチル基、エトキシメチル基、エトキシエチル基、イソプロポキシメチル基、又はプロポキシメチル基等を含むが、これらに限定されない。

【0072】

用語「シクロアルキル」は、単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）基（縮合、架橋、もしくはスピロのシクロアルキル基を含む）を含む飽和シクロアルキル基から選ばれる炭化水素基を指す。

【0073】

例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば3～10個、さらに例えば3～8個、さらに例えば3～6個、3～5個又は3～4個の炭素原子を含む。さらに例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば3～10個、さらに例えば3～8個、3～6個の炭素原子を含む単環式基より選ばれてもよい。単環式シクロアルキル基の例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、1-シクロペンタ-1-エニル基、1-シクロペンタ-2-エニル基、1-シクロペンタ-3-エニル基、シクロヘキシル基、1-シクロヘキサ-1-エニル基、1-シクロヘキサ-2-エニル基、1-シクロヘキサ-3-エニル基、シクロヘキサジエニル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、シクロノニル基、シクロデシル基、シクロウンデシル基及びシクロドデシル基を含む。特に、飽和単環式シクロアルキル基（例えば、C₃₋₈シクロアルキル基）の例は、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基及びシクロオクチル基を含むが、これらに限定されない。好ましい実施形態において、シクロアルキル基は、3～6個の炭素原子を含む単環式基（C₃₋₆のシクロアルキル基）を含み、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基及びシクロヘキシル基を含むが、これ

らに限定されない。二環式シクロアルキル基の例は、7～12個の環形成原子を有するもの、縮合二環式環を有するもの（[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]及び[6, 6]環系から選ばれる）又は架橋二環式環を有するもの（ビスクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビスクロ[2. 2. 2]オクタン、及びビスクロ[3. 2. 2]ノナンから選ばれる）を含む。二環式シクロアルキル基の他の例は、二環式環を有するもの（[5, 6]及び[6, 6]環系から選ばれる）を含む。

【0074】

用語「シクロアルケニル」は、単環式又は多環式であって少なくとも1個の二重結合と好ましくは1～2個の二重結合とを有する、炭素数3～10の非芳香族シクロアルキル基を指す。一実施形態において、シクロアルケニル基は、シクロシクロペンテニル基又はシクロヘキセニル基、好ましくはシクロヘキセニル基である。

【0075】

用語「シクロアルキニル」は、単環式又は多環式であって少なくとも1個の三重結合を有する、炭素数5～10の非芳香族シクロアルキル基を指す。

【0076】

本明細書では、用語「重水素化」を用いて化学構造又は有機基（group又はradical）を修飾し、その中の1個以上の炭素原子と結合する水素が1個以上の重水素により置換されており、例えば、「重水素化アルキル」、「重水素化シクロアルキル」、「重水素化ヘテロシクロアルキル」、「重水素化アリール」、「重水素化モルホリニル」等である。例えば、上記定義された用語「重水素化アルキル」は、本明細書で定義されたアルキル基を指し、ただし、炭素原子と結合する少なくとも1個の水素原子が重水素により置換されている。重水素化アルキル基において、少なくとも1個の炭素原子が重水素と結合し、かつ、炭素原子が多くとも1個の重水素と結合し得る。アルキル基において1個以上の炭素原子も重水素と結合してもよい。

【0077】

単独で又は他の用語と組み合わせて使用する用語「アリール」は、下記の基から選択される基を指す。

- －フェニル基などの5員及び6員炭素環式芳香族環
- －ナフチル基及びインダニル基などの7員～12員の二環式環系などの二環式環系（少なくとも1個の環は、炭素環式及び芳香族）
- －フルオレニル基などの10～15員三環式環系などの三環式環系（少なくとも1個の環は、炭素環式及び芳香族）。

【0078】

用語「芳香族炭化水素環」及び「アリール」は、本明細書の記載を通して互いに読み替えられてもよい。幾つかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族炭化水素環は、5～10個の環形成炭素原子（即ち、C₅₋₁₀アリール基）を有する。単環式又は二環式芳香族炭化水素環の例は、フェニル基、ナフタレンー1-イル、ナフタレンー2-イル、アントラセニル基、フェナントレニル基等を含むが、これらに限定されない。幾つかの実施形態において、芳香族炭化水素環は、ナフタレン環（ナフタレンー1-イル又はナフタレンー2-イル）又はフェニル環である。幾つかの実施形態において、芳香族炭化水素環は、フェニル環である。

【0079】

本明細書における用語「ヘテロアリール」は、下記の基から選択される基を指す。

- －窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から選ばれる、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1～4個、又は幾つかの態様において1～3個、幾つかの態様において1～2個のヘテロ原子）を含み、残りの環形成原子が炭素である5員、6員又は7員芳香族単環式環

- －窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1～4個、又は幾つかの態様において1～3個、又は他の実施形態において1個又は2個のヘテロ原子）を環員として含み、残りの環形成原子が炭素であり、少なくとも

10

20

30

40

50

1個の環が芳香族であって少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環に存在する7員～12員の二環式環

－窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる、少なくとも1個のヘテロ原子（例えば、1～4個、又は幾つかの態様において1～3個、又は他の実施形態において1個又は2個のヘテロ原子）を環員として含み、残りの環形成原子が炭素であり、少なくとも1個の環が芳香族であって少なくとも1個のヘテロ原子が芳香族環に存在する11～14員三環式環。

【0080】

ヘテロアリール基におけるS及びO原子の総数が1を超える場合、それらのヘテロ原子は互いに隣接しない。幾つかの実施形態において、ヘテロアリール基におけるS及びO原子の総数は2以下である。幾つかの実施形態において、芳香族ヘテロ環におけるS及びO原子の総数は1以下である。ヘテロアリール基が1個以上のヘテロ原子環員を含む場合、前記ヘテロ原子は、同じであっても異なってもよい。ヘテロアリール基の環における窒素原子は、酸化されてN-オキシドを形成してもよい。

【0081】

本明細書で使用される用語「任意に酸化された硫黄」は、S、SO又はSO₂を指す。

【0082】

用語「芳香族ヘテロ環」及び「ヘテロアリール」は、本明細書の記載を通して互いに読み替えられてもよい。幾つかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族ヘテロ環は、1個、2個、3個又は4個のヘテロ原子環員が独立にして窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から選ばれ、残りの環員が炭素である、5個、6個、7個、8個、9個又は10個の環員を含む。幾つかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族ヘテロ環は、窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から独立にして選ばれる1個又は2個のヘテロ原子環員を含む単環式環又は二環式環である。幾つかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族ヘテロ環は、単環式であって窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から独立にして選ばれるヘテロ原子環員を1個又は2個有する5～6員ヘテロアリール環である。幾つかの実施形態において、単環式又は二環式芳香族ヘテロ環は、二環であって窒素、硫黄及び酸素から独立にして選ばれるヘテロ原子環員を1個又は2個有する8～10員ヘテロアリール環である。

【0083】

ヘテロアリール基、又は単環式又は二環式芳香族ヘテロ環の例は、（優先順位1を付した結合位置から番号付けた）ピリジニル基（例えば、2-ピリジニル基、3-ピリジニル基、又は4-ピリジニル基）、シンノリニル基、ピラジニル基、2,4-ピリミジニル基、3,5-ピリミジニル基、2,4-イミダゾリル基、イミダゾピリジニル基、イソキサゾリル基、オキサゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアジアゾリル基（例えば、1,2,3-チアジアゾリル基、1,2,4-チアジアゾリル基、又は1,3,4-チアジアゾリル基）、テトラゾリル基、チエニル基（例えば、チオフェン-2-イル、チオフェン-3-イル）、トリアジニル基、ベンゾチエニル基、フラニル基又はフラニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリニル基、オキサジアゾリル基（例えば、1,2,3-オキサジアゾリル基、1,2,4-オキサジアゾリル基、又は1,3,4-オキサジアゾリル基）、フタラジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピロリル基、トリアゾリル基（例えば、1,2,3-トリアゾリル基、1,2,4-トリアゾリル基、又は1,3,4-トリアゾリル基）、キノリニル基、イソキノリニル基、ピラゾリル基、ピロロピリジニル基（例えば、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）、ピラゾロピリジニル基（例えば、1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル）、ベンゾキサゾリル基（例えば、ベンゾ[d]オキサゾール-6-イル）、プテリジニル基、プリニル基、1-オキサ-2,3-ジアゾリル基、1-オキサ-2,4-ジアゾリル基、1-オキサ-2,5-ジアゾリル基、1-オキサ-3,4-ジアゾリル基、1-チア-2,3-ジアゾリル基、1-チア-2,4-ジアゾリル基、1-チア-2,5-ジアゾリル基、1-チア-3,4-ジアゾリル基、フラ

10

20

30

40

50

ザニル基（例えば、フラザン-2-イル、フラザン-3-イル）、ベンゾフラザニル基、ベンゾチオフエニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾキサゾリル基、キナゾリニル基、キノキサリニル基、ナフチリジニル基、フロピリジニル基、ベンゾオキサゾリル基（例えば、ベンゾ[d]チアゾール-6-イル）、インダゾリル基（例えば、1H-インダゾール-5-イル）及び5, 6, 7, 8-テトラヒドロイソキノリンを含むが、これらに限定されない。

【0084】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環」又は「ヘテロ環の」は、互いに読み替えられてもよく、非芳香族ヘテロシクリル基（窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員は、炭素である）、単環式、縮合式、架橋式、及びスピロ式の環を指し、即ち、単環式ヘテロシクリル基、架橋ヘテロシクリル基、スピロヘテロシクリル基及び縮合ヘテロシクリル基を含有する。

【0085】

用語「単環式ヘテロシクリル」は、その中の少なくとも1個の環員が窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれるヘテロ原子である単環式基を指す。ヘテロ環は、飽和又は一部飽和のものであってもよい。

【0086】

例示的に、単環式4～9員ヘテロシクリル基は、（優先順位1を付した結合位置から番号付けた）ピロリジン-1-イル、ピロリジン-2-イル、ピロリジン-3-イル、イミダゾリジノン-2-イル、イミダゾリジノン-4-イル、ピラゾリジン-2-イル、ピラゾリジン-3-イル、ピペリジン-1-イル、ピペリジン-2-イル、ピペリジン-3-イル、ピペリジン-4-イル、2, 5-ピペラジニル基、ピラニル基、モルホリニル基、モルホリノ、モルホリン-2-イル、モルホリン-3-イル、オキシラニル基、アグリジン-1-イル、アグリジン-2-イル、アゾカン-1-イル、アゾカン-2-イル、アゾカン-3-イル、アゾカン-4-イル、アゾカン-5-イル、チイラニル基（*thiiranyl*）、アゼチジン-1-イル、アゼチジン-2-イル、アゼチジン-3-イル、オキセタニル基、チエタニル基、1, 2-ジチエタニル基、1, 3-ジチエタニル基、ジヒドロピリジニル基、テトラヒドロピリジニル基、チオモルホリニル基、チオキサニル基、ピペラジニル基、ホモピペラジニル基、ホモピペリジニル基、アゼパン-1-イル、アゼパン-2-イル、アゼパン-3-イル、アゼパン-4-イル、オキセパニル基、チエパニル基、1, 4-チオキサニル基、1, 4-ジオキセパニル基、1, 4-オキサチエパニル基、1, 4-オキサアゼパニル基、1, 4-ジチエパニル基、1, 4-チアゼパニル基（*thiazepanyl*）及び1, 4-ジアゼパニル基、1, 4-ジチアニル基、1, 4-アザチアニル基、オキサゼピニル基、ジアゼピニル基、チアゼピニル基、ジヒドロチエニル基、ジヒドロピラニル基、ジヒドロフラニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロチエニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、1-ピロリニル基、2-ピロリニル基、3-ピロリニル基、インドリニル基、2H-ピラニル基、4H-ピラニル基、1, 4-ジオキサニル基、1, 3-ジオキサラニル基、ピラゾリニル基、ピラゾリジニル基、ジチアニル基、ジチオラニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリニル基、ピリミジノニル基、又は1, 1-ジオキソ-チオモルホリニル基である。

【0087】

用語「スピロヘテロシクリル」は、1つの共通の炭素原子（スピロ原子と呼ばれる）により連結される環を有する5～20員の多環式ヘテロシクリル基を指し、窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個以上のヘテロ原子を環員として含み、かつ、残りの環員は、炭素原子である。スピロヘテロシクリル基の1つ以上の環は、1つ以上の二重結合を有してもよいが、いずれの環も完全に共役した π 電子系を有さない。スピロヘテロシクリル基は、好ましくは、6員～14員、かつ、より好ましくは7員～12員である。共通のスピロ原子の数によって、スピロヘテロシクリル基は、モノスピロヘテロシクリル基、ジスピロヘテロシクリル基、又はポリスピロヘテロシクリル基に分けられ、かつ、好ましくは、モノスピロヘテロシクリル基又はジスピロヘテロシクリル基を指し

10

20

30

40

50

、かつ、より好ましくは4員／4員、3員／5員、4員／5員、4員／6員、5員／5員、又は5員／6員モノスピロヘテロシクリル基である。

【0088】

用語「縮合ヘテロシクリル」は、5～20員の多環ヘテロシクリル基（ただし、系内の各環は他の環と隣り合った炭素原子対を共有する（炭素原子と炭素原子、又は、炭素原子と窒素原子）を指し、窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個以上のヘテロ原子を環員として含み、かつ、残りの環員は、炭素原子である。縮合ヘテロシクリル基の1つ以上の環は、1個以上の二重結合を有してもよいが、いずれの環も完全に共役したπ電子系を有さない。縮合ヘテロシクリル基は、好ましくは、6員～14員、かつ、より好ましくは7員～10員。員環の数により、縮合ヘテロシクリル基は、二環式、三環式、四環式、又は多環式縮合ヘテロシクリル基に分けられ、好ましくは、二環式又は三環式縮合ヘテロシクリル基を指し、かつ、より好ましくは5員／5員、又は5員／6員の二環式縮合ヘテロシクリル基である。縮合ヘテロシクリルの代表例としては、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロリル基（例えば、オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2-イル）、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル基、オクタヒドロイソインドリル基、イソインドリニル基（例えば、イソインドリン-2-イル）、オクタヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシニル基、を含むが、これらに限定されない。

【0089】

用語「架橋ヘテロシクリル」は、5員～14員の多環式ヘテロシクロアルキル基（ただし、系内の2つの環のそれぞれは2つの離れている原子を共有する）を指し、窒素、酸素又は任意に酸化された硫黄から選ばれる1個以上のヘテロ原子を環員として含み、残りの環員は、炭素原子である。架橋ヘテロシクリル基の1つ以上の環は、1個以上の二重結合を有してもよいが、いずれの環も完全に共役したπ電子系を有さない。架橋ヘテロシクリル基は、好ましくは、6員～14員、かつ、より好ましくは7員～10員である。員環の数により、架橋ヘテロシクリル基は二環式、三環式、四環式または多環式架橋ヘテロシクリル基に分けられ、かつ、好ましくは、二環式、三環式または四環式架橋ヘテロシクリル基を指し、かつ、より好ましくは二環式又は三環式架橋ヘテロシクリル基を指す。架橋ヘテロシクリル基の代表例としては、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプチル基、アザビシクロ[3.1.0]ヘキシル基、2-アザビシクロ[2.2.2]オクチル基及び2-アザビシクロ[3.3.2]デシル基を含むが、これらに限定されない。

【0090】

本明細書に記載された化合物は不斉中心を含むことがあり、したがってエナンチオマーとして存在することがある。「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である化合物の2つの立体異性体を指す。本明細書に記載された化合物が2つ以上の不斉中心を有する場合、それらは更にジアステレオマーとして存在し得る。エナンチオマー及びジアステレオマーは、より広いクラスの立体異性体に含まれる。全てのそのような可能な立体異性体、例えば実質的に純粋な分割されたエナンチオマー、それらのラセミ混合物、及びジアステレオマーの混合物等が含まれることが意図される。本明細書に記載された化合物のすべての立体異性体及び／又はその薬学上許容可能な塩が含まれることが意図されている。別途具体的な説明がない限り、1個の異性体への言及は可能な異性体のいずれにも適用される。異性体組成が特定されていないときはいつでも、すべての可能な異性体が含まれる。

【0091】

本明細書で使用される用語「実質的に純粋な」は、目標とする立体異性体が、35重量%以下、例えば30重量%以下、更に例えば25重量%以下、更により例えば20重量%以下の他のあらゆる立体異性体を含むことを意味する。幾つかの実施形態において、用語「実質的に純粋な」は、目標とする立体異性体が、10重量%以下、例えば5重量%以下、例えば1重量%以下の他の立体異性体を含むことを意味する。

【0092】

本明細書に記載された化合物がオレフィン二重結合を含む場合、別途説明がない限り、

その二重結合はE及びZ幾何異性体の両方を含むことを意味する。

【0093】

本明細書に記載された化合物が二置換のシクロヘキシル基又はシクロブチル基を含有する場合、シクロヘキシル環又はシクロブチル環上で発見する置換基は、シス形又はトランス形を採用してもよい。シス形は、2つの置換基がいずれも炭素原子上の2つの置換基位置の上側に位置することを意味し、トランス形は、それらが対向側に位置することを表す。

【0094】

反応生成物を相互から及び／又は出発物質から分離することが有利であり得る。各工程又は一連の工程の目標とする生成物は、当該分野で一般的な技術によって所望の程度の均一性まで分離及び／又は精製（以下、分離）される。典型的には、そのような分離は多相抽出、溶媒又は溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、又はクロマトグラフィーが含まれる。クロマトグラフィーには、例えば、逆相及び順相；サイズ除外；イオン交換；高圧、中圧及び低圧液体クロマトグラフィーの方法及び装置、小規模の分析；擬似移動床（「SMB」）及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィー、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィーの技術等の多数の方法が含まれ得る。当業者は、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を適用するであろう。

【0095】

「ジアステレオマー」は、互いの鏡像ではない2つ以上のキラル中心を有する化合物の立体異性体を指す。ジアステレオマー混合物は、その個々のジアステレオマーの物理化学的差異に基づいて、クロマトグラフィー及び／又は分別結晶化等の当業者に周知の方法で、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物（Mosher's acid chloride））等のキラル補助剤）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマー異性体を変換（例えば加水分解）することによって対応する純粋なエナンチオマーに分離できる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によって分離され得る。

【0096】

単一の立体異性体、例えば実質的に純粋なエナンチオマーは、光学活性分割剤を用いたジアステレオマーの形成等の方法を用いてラセミ混合物を分割することによって得ることができる（Eliel, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（1）キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成、及び分別結晶化又は他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬とのジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに（3）キラル条件下での直接的な実質的に純粋な又は濃縮された立体異性体の分離を含む任意の適切な方法で分離し、単離することができる。（Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993. を参照）

【0097】

用語「薬学上許容される塩」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応等を伴わずにヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに適し、合理的なベネフィット／リスクの比に釣り合う塩を表す。薬学上許容される塩は、本明細書に記載された化合物の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、又は別途、遊離塩基を適切な有機酸と反応させることで、又はその酸性基を適切な塩基と反応させることで、調製され得る。

【0098】

更に、本明細書に記載された化合物が酸付加塩として得られる場合、その酸付加塩の溶液を塩基性化することによって遊離塩基を得ることができる逆に、化合物が遊離塩基である場合、付加塩（例えば薬学上に許容な付加塩）は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の方法に従って、遊離塩基を適切な有機溶媒に溶解させ、溶液を酸で処理することで製造することができる。当業者は、無毒性の薬学上許容される付加塩を調製するために、過度の実験なしに使用され得る様々な合成方法論を認識するであろう。

【0099】

本明細書で定義される「その薬学上許容される塩」は、少なくとも1つの式（ⅠⅠ）の化合物の塩、及び式（ⅠⅠ）の化合物の立体異性体の塩、例えばエナンチオマーの塩、及び／又はジアステレオマーの塩を含む。

10

【0100】

本明細書における用語「投与（administration, administering）」及び「治療（treating, treatment）」は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、又は体液に適用される場合、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、又は体液への外因性医薬、治療薬、診断薬又は組成物の接触を意味する。細胞の処理には、液体が細胞と接触する場合、細胞への試薬の接触、及び液体への試薬の接触が含まれる。語「投与」及び「治療」はまた、試薬、診断薬、結合化合物による、又は他の細胞による、インビトロ及びエクスピボ治療、例えば、細胞のインビトロ及びエクスピボ治療を意味する。本明細書における用語「対象」には、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物（例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、ウサギ）、最も好ましくはヒトが含まれる。

20

【0101】

活性成分用語「有効量」又は「治療上有効量」は、疾患を、又は疾患若しくは障害の少なくとも1つの臨床症状を治療するために対象に投与したとき、疾患、障害又は症状の治療に影響を与えるのに十分である化合物等の活性成分の量を表す。「治療上有効量」は、化合物、疾患、障害及び／又は疾患若しくは障害の症状、疾患、障害及び／又は疾患若しくは障害の症状の重症度、治療される対象の年齢、及び／又は治療される対象の体重によって異なり得る。所与の事例における適切な量は、当業者に明らかであり得るか、又は日常の実験によって決定され得る。幾つかの実施形態において、「治療有効量」は、上記で定義されたように対象における疾患又は疾患を「治療する」のに有効な、本明細書に記載された少なくとも1つの化合物、及び／又は少なくとも1つの立体異性体、及び／又は少なくとも1つの薬学上許容される塩の量である。併用療法の場合、「治療上有効量」とは、疾患、障害又は状態の有効な治療のための併用対象の総量をいう。

30

【0102】

本明細書に記載された化合物を含む医薬組成物は、それを必要とする対象に、経口投与、吸入投与、直腸投与、非経口投与又は局所投与によって投与することができる。経口投与の場合、医薬組成物は、錠剤、粉末剤、顆粒剤、カプセル剤等の通常の固形製剤、水懸濁液、油懸濁液等の液体製剤、又はシロップ、溶液、懸濁液等の他の液体製剤であり得る。非経口投与の場合、医薬組成物は溶液、水溶液、油性懸濁液濃縮物、凍結乾燥粉末等であり得る。好ましくは、医薬組成物の製剤は、錠剤、コーティング錠、カプセル剤、坐剤、鼻内噴霧剤又は射出剤、より好ましくは錠剤又はカプセル剤から選択される。医薬組成物は正確な投与量での単一単位投与であり得る。更に、医薬組成物は追加の活性成分を更に含み得る。

40

【0103】

本明細書に記載された医薬組成物の全ての製剤は、製薬分野における従来の方法によって製造することができる。例えば、活性成分を1つ以上の賦形剤と混合し、次いで所望の製剤を製造することができる。「薬学上許容される賦形剤」とは、所望の医薬製剤に適した従来の薬学的担体、例えば、希釈剤、ビヒクル（例えば、水、様々な有機溶媒等）、充填剤（例えば、デンプン、スクロース等）、結合剤（例えば、セルロース誘導体、アルギ

50

ン酸塩、ゼラチン及びポリビニルピロリドン（PVP）、湿潤剤（例えば、グリセロール）、崩壊剤（例えば、寒天、炭酸カルシウム及び炭酸水素ナトリウム）、吸収促進剤（例えば、4級アンモニウム化合物）、界面活性剤（例えば、ヘキサデカノール）、吸収性担体（例えば、カオリン及び石鹼粘土）、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール等）を指す。更に、医薬組成物は、分散剤、安定化剤、増粘剤、錯化剤、緩衝剤、透過促進剤、ポリマー、芳香剤、甘味料、及び染料等の他の薬学上許容される賦形剤を更に含む。

【0104】

用語「疾患」は、任意の疾患、不快感、病気、症状又は徴候を表し、用語「障害」又は「状態」と読み替えられてもよい。

10

【0105】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、文脈上他に必要としない限り、用語用語「含む」、及び「含み」及び「含有」等の変形は、それに続く特徴が存在することを特定することを意図するが、1つ以上の他の特徴の存在又は追加を排除しない。本明細書で使用されるとき、用語「含む」は、用語「含み」、「含有」又は時には「有する」と読み替えられてもよい。

【0106】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、用語「C_n-m」は端点を含む範囲を示し、ここで、n及びmは整数であり、炭素数を示す。例えば、C₁₋₈、C₁₋₆等が含まれる。

【0107】

20

本明細書の他の箇所具体的に定義されていない限り、本明細書で使用される他のすべての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般に理解される意味を有する。

一般的な合成

【0108】

本明細書に記載された化合物（その塩を含む）は、既知の有機合成技術を用いて調製することができ、任意の多数の可能な合成経路に従って合成することができる。

【0109】

本明細書に記載された化合物を調製するための反応は、有機合成の当業者によって容易に選択され得る適切な溶媒中で行われ得る。適切な溶媒は、反応が行われる温度（例えば溶媒の沸点から変動し得る温度）で、出発材料、中間体、又は生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒又は溶媒の混合物中で実施することができる。

30

【0110】

適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定され得る。

【0111】

反応は、当技術分野において公知の任意の適切な方法（例えばNMR、UV、HPLC、LC-MS及びTLC）に従って、モニターすることができる。化合物は、HPLC及び順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法により精製することができる。

【0112】

キラル分析HPLCを用いて、異なるキラル実施例化合物の維持時間の分析を行った。いたカラム、移動相、溶媒の比についての条件は、下記の方法に分けた。

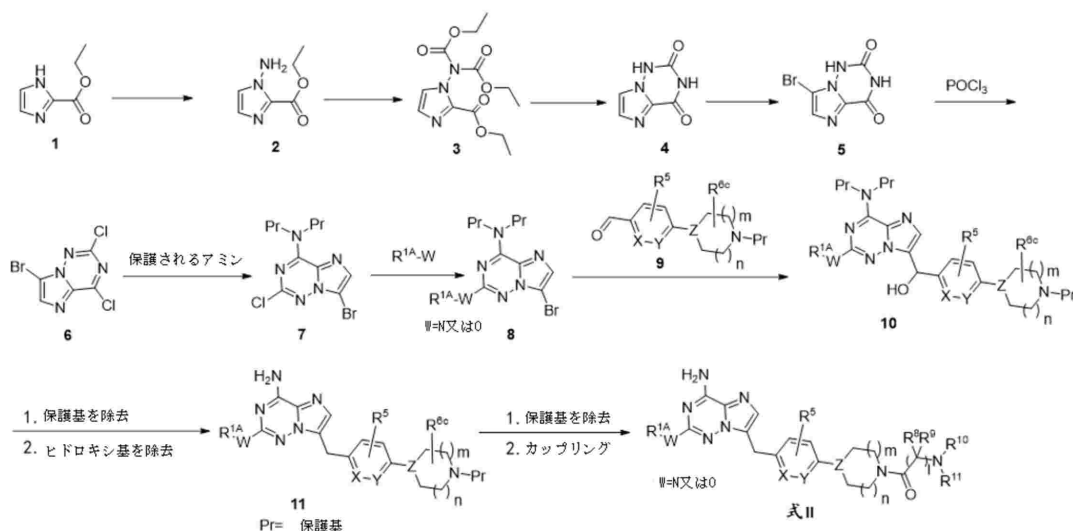
40

【0113】

本明細書に記載された化合物は、下記スキームIにより製造され得る。

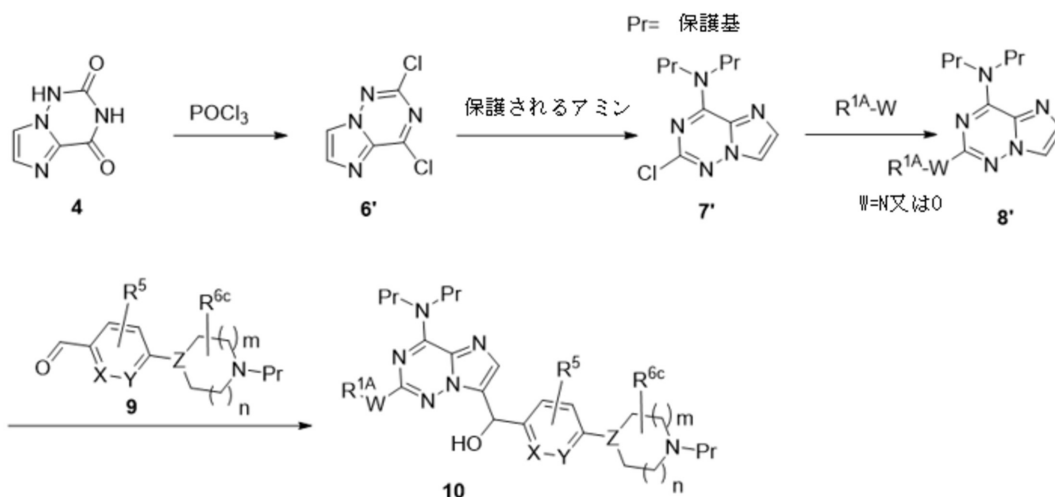
スキームI

50



スキームII

【化 18】



10

【0116】

スキームIIにおいて、中間体4を塩素化して中間体6'を形成した。1個の塩素原子が、保護されたアミンにより置換されて中間体7'を得、前記中間体7'を R^1A-W と反応させて肝心の中間体8'を得、その後、前記肝心の中間体8'を異なるアルデヒド類と塩基性条件で反応させて中間体10を形成した。

20

【実施例】

【0117】

以下の実施例は、単に例示的なものであり、かつ、いかなる方式で制限されるものではない。別途説明がない限り、下記実施例における実験方法は、通常の方法である。別途説明がない限り、試薬及び材料はいずれも市販品から入手可能である。使用される全ての溶媒及び化学薬品はいずれも分析グレード又は純化学薬品である。使用前に、溶媒を全て再蒸留する。無水溶媒はいずれも標準方法又は参照方法に準じて製造される。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲル(100~200メッシュ)及び薄層クロマトグラフィー(TLC)用のシリカゲル(GF254)は、中国の青島海洋化工有限公司(Tsingdao Haiyang Chemical Co., Ltd.)又は煙台化学有限公司(Yantai Chemical Co., Ltd.)から購入することができる。別途説明がない限り、全てを石油エーテル(60℃~90℃)/酢酸エチル(v/v)で溶離し、ヨウ素又はリンモリブデン酸のエタノール溶液を用いて現像する。別途説明がない限り、全ての抽出溶媒を無水 Na_2SO_4 で乾燥する。Bruker-400核磁気共鳴分光計においてTMS(テトラメチルシラン)を内部基準として ^1H NMRスペクトルを記録する。214nm及び254nmで検出を行うダイオードアレイ検出器(DAD)とイオントラップ(ESI源)とを備えたAgilent1100高速液体クロマトグラフィーイオントラップ質量分析計(LC-MSDトラップ)を用いてLC/MSデータを記録する。試薬以外の全ての化合物名称はいずれもChemDraw(登録商標)により生成される。

30

40

【0118】

以下の実施形態において、以下の略称を用いる。

50

【表 1】

A c O H	酢酸	
A q .	水性	
B I N A P	2, 2' -ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' -ビナフチル	
B r i n e	飽和塩化ナトリウム水溶液	
B n	ベンジル基	10
B n B r	ベンジルブロミド	
B P O	ベンゾイルパーオキシ	
B S A	N, O-ビス (トリメチルシリル) アセトアミド	
C H ₂ C l ₂ 又はDCM	ジクロロメタン	
D I A D	ジイソプロピルアゾジカルボキシラート	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
D p p f	1, 1' -ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン	20
DBU	1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エン	
D I E A又はD I P E A	N, N-ジイソプロピルエチルアミン	
DMAP	4-N, N-ジメチルアミノピリジン	
DMF	N, N-ジメチルホルムアミド	
DMSO	ジメチルスルホキシド	30
E t O A c又はE A	酢酸エチル	

【表 2】

(続 き)		
E t O H	エタノール	
E t ₂ O 又は e t h e r	ジエチルエーテル	
g	グラム	
h 又は h r	時間	
H A T U	O- (7-アザベンゾトリアゾール-1-イル) -N, N, N' , N' -テトラメチルウラニウムヘキサフルオロ ホスフェート	10
H e x	ヘキサン	
H C l	塩酸	
H M D S	ヘキサメチルシラザン	
H P L C	高速液体クロマトグラフィー	
I B X	2-ヨードキシ安息香酸	20
I P A	イソプロパノール	

30

40

50

【表 3】

(続き)

i-PrOH	イソプロパノール
LCMS	液体クロマトグラフィー-質量スペクトル
mg	ミリグラム
mL	ミリリットル
mmol	ミリモル
MeCN	アセトニトリル
MeOH	メタノール
Min	分
ms又はMS	質量スペクトル
MTBE	メチル-tertブチルエーテル
Na ₂ SO ₄	硫酸ナトリウム
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
NMP	N-メチルピロリドン
PE	石油エーテル
PMB	(4-メトキシフェニル)メチルアミン
prep	プレパラティブ
Rt又はrt	室温
sat.	飽和
TBAF	テトラブチルアンモニウムフルオリド
TBSCl	tertブチルジメチルシリルクロリド
t-BuOK	tertブトキシカリウム
TFA	トリフルオロ酢酸
THF	テトラヒドロフラン
TLC	薄層クロマトグラフィー

10

20

30

中間体-Iの合成

【0119】

7-ブロモ-2-ブトキシー-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

40

【0120】

工程A:エチル 1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート塩酸塩

【0121】

20℃~30℃で、エチル 1H-イミダゾール-2-カルボキシレート(56g、0.4mol)の、NMP(1.2L)中で攪拌した溶液に、t-BuOK(THF中1M、440ml、0.44mol)を添加した。混合物を0.5h攪拌した。30℃以下で、O-(4-ニトロベンゾイル)ヒドロキシアミン(80.08g、0.44mol)の、NMP(0.4L)中での溶液を滴下した。溶液をrtで2h攪拌した。溶液をMTBE(500ml)で希釈した。HCl(EA中4M、100ml)を添加して反応をクエ

50

ンチした。ケイ藻土（20 g）を上記混合物に添加し、その後、0.5 h 攪拌した。混合物をろ過した。ろ過液をMTBE（2 L）で希釈してHCl（EA中4 M、200 ml）を滴下した。懸濁液を0.5 h 攪拌し、ろ過した。ろ過ケーキをMTBEでリンスしマイクロ波で乾燥して生成物（70 g、91%）を得た。MS：M/e 156 (M+1)⁺。
【0122】

工程B：エチル 1-（（エトキシカルボニル）アミノ）-1H-イミダゾール-2-カルボキシレートと、エチル 1-（ジ（エトキシカルボニル）アミノ）-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート（1：1）との混合物

【0123】

エチル 1-アミノ-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート塩酸塩（80 g、0.42 mol）の、THF（900 ml）及びH₂O（900 ml）中で攪拌した溶液に、NaHCO₃（178.9 g、2.1 mol）を複数回に分けて添加した。30℃以下で、エチルクロロフォーマート（98.55 g、0.9 mol）を滴下した。混合物をrtで4 h 攪拌した。混合物をEA（1 L）で希釈し、その後、分離した。水層をEA（800 ml）で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って黄色油状物を呈する粗生成物（113 g）を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS：M/e 228 (M+1)⁺ & M/e 300 (M+1)⁺。

【0124】

工程C：イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

【0125】

封管に、エチル 1-（（エトキシカルボニル）アミノ）-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート及びエチル 1-（ジ（エトキシカルボニル）アミノ）-1H-イミダゾール-2-カルボキシレート（110 g）の、水酸化アンモニウム（400 ml、3.6 V）及びIPA（200 ml、1.8 V）中での混合物を充填した。混合物を120℃で一晩攪拌した。冷却後、混合物をろ過した。ろ過ケーキをMeOHでリンスした。ろ過液を減圧濃縮した。得られた残存物をMeOH中でスラリーに作製し、ろ過してMeOHでリンスした。得られたろ過ケーキを前に得られたろ過ケーキと混合してマイクロ波で乾燥して白色固体状の生成物（56 g）を得た。MS：M/e 153 (M+1)⁺。

【0126】

工程D：7-ブロモイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン

【0127】

25℃以下で、イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン（30 g、0.20 mol）の、H₂O（1.2 L）中での溶液に、NBS（24.6 g、0.14 mol）を複数回に分けて添加した。混合物をrtで1 h 攪拌した。混合物をろ過した。ろ過液を濃縮して溶媒を除去した。得られた残存物を前に得られたろ過ケーキと混合して、MeOH（20 V）中で、その後、MeOH：H₂O（1：1，20 V）でスラリーに作製し、白色固体状の生成物（30.4 g、94%）を得た。MS：M/e 231 (M+1)⁺。

【0128】

工程E：7-ブromo-2, 4-ジクロロイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン

【0129】

350 mlの封管に、7-ブロモイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4 (1H, 3H) -ジオン（10 g、43 mmol）、トリエチルアミン塩酸塩（12 g、88 mmol）及びPOCl₃（100 ml）を充填した。混合物を120℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してPOCl₃を除去した。残存物をEA（200 ml）で希釈し、20℃以下でpHが7を超えるとなるまで飽和NaHCO₃（水性）を滴下した。

溶液を分離した。有機層を H_2O で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物を、カラムクロマトグラフィーにより、PE中0～20%のEAにより精製して白色固体状の生成物(8.5 g、73%)を得た。MS: $\text{M}/\text{e} \ 267 (\text{M}+1)^+$ 。

【0130】

工程F: 7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0131】

7-ブロモ-2, 4-ジクロロイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン(30 g、0.11 mol)の、THF(500 ml)中で攪拌した溶液に、TEA(22.6 g、0.22 mol)を滴下した。混合物をrtで10 min攪拌した。ビス(4-メトキシベンジル)アミン(31.6 g、0.12 mol)の、THF(80 ml)中での溶液を上記の溶液に滴下した。混合物をrtで2 h攪拌した。溶液を H_2O (300 ml)でクエンチし、その後、EA(200 ml×2回)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をPE(300 ml)中でスラリーに作製してろ過し、白色固体状の生成物(41.4 g、76%)を得た。MS: $\text{M}/\text{e} \ 488 (\text{M}+1)^+$ 。

【0132】

工程G: 7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0133】

N_2 で、7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(35 g、71.6 mmol)とn-BuONa/n-BuOH(20%、200 ml)との混合物を80℃で1 h攪拌した。溶液を H_2O (200 ml)でクエンチした。水溶液をEA(150 ml×2回)で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物を、カラムクロマトグラフィーにより、PE中0～20%のEAにより精製し、無色油状物を呈する生成物(33 g、88%)を得、前記生成物は、数時間後に硬化した。MS: $\text{M}/\text{e} \ 526 (\text{M}+1)^+$ 。

【0134】

化合物B1: 2-ブトキシ-7-(5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0135】

工程A: メチル 5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ニコチネート

【0136】

メチル 5, 6-ジクロロニコチネート(2 g、10 mmol)及びDIPEA(1.93 g、15 mmol)の、DMA(20 ml)中での溶液に1-メチルピペラジン(1.1 g、11 mmol)を添加した。その後、混合物を100℃で3 h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水(50 ml)で希釈し、EtOAc(100 ml)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物をEA/PE=1/4で研磨して目標化合物(1.2 g、36%)を得た。MS: $\text{M}/\text{e} \ 270 (\text{M}+1)^+$ 。

【0137】

工程B: (5-クロロ-6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

【0138】

工程Aの生成物(0.87 g、3.23 mmol)の、EtOH(10 ml)中での溶液に NaBH_4 (370 mg、9.7 mmol)を添加した。反応を80℃で一晩加熱した。混合物を室温まで冷却して、濃縮して、水で希釈し、EtOAc(40 ml×2回)

10

20

30

40

50

で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って油状物を呈する目標化合物（560mg、粗製）を得た。MS： M/e 242 ($\text{M}+1$)⁺。

【0139】

工程C：5-クロロ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ニコチンアルデヒド

【0140】

工程Bの生成物（0.56g、2.32mmol）の、THF（10ml）中での溶液にデスーマーチン試薬（2.1mg、5mmol）を添加した。反応を室温で1時間撹拌した。反応を飽和 K_2CO_3 溶液（10ml）でクエンチし、EtOAc（40ml）で希釈した。混合物をケイ藻土パッドによりろ過した。有機層を収集して、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。残存物をcombi flashにより精製し、目標化合物（250mg、2つの工程に対して32%）を得た。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 ） δ 9.88（s, 1H）, 8.54（d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H）, 8.01（d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H）, 3.79（t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H）, 2.75（t, $J=4.8\text{Hz}$, 4H）, 2.46（s, 3H）ppm。MS： M/e 240 ($\text{M}+1$)⁺。

【0141】

工程D：（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）（5-クロロ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メタノール

【0142】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（150mg、0.285mmol）の、THF（5ml）中での溶液に、n-ブチルリチウム（0.44ml、0.71mmol）溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。30min後、工程Cの生成物（100mg、0.43mmol）の、THF（1ml）中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で1h撹拌し、その後、室温に昇温して1h維持した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc（50ml×2回）で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC（DCM/MeOH=20/1）により精製し、目標化合物（60mg、粗製）を得た。MS： M/e 687 ($\text{M}+1$)⁺。

【0143】

工程E：2-ブトキシ-7-（（5-クロロ-6-（4-メチルピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0144】

工程Dの生成物（60mg、0.092mmol）の、TFA（3ml）中での混合物に Et_3SiH （1ml）を添加した。反応を85℃で一晩加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製した。収集した画分を NaHCO_3 溶液でアルカリ化し、DCM（60ml）で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って生成物（10mg、2つの工程に対して8%）を得た。

^1H NMR（400MHz, CD_3OD ） δ 8.16（s, 1H）, 7.72（s, 1H）, 7.38（s, 1H）, 4.32-4.24（m, 2H）, 4.16（s, 2H）, 2.91-2.42（m, 8H）, 2.35（s, 3H）, 1.81-1.66（m, 2H）, 1.56-1.41（m, 2H）, 0.98（t, $J=6.8\text{Hz}$, 3H）ppm。MS： M/e 431 ($\text{M}+1$)⁺。

【0145】

化合物B2：2-ブトキシ-7-（（5-クロロ-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0146】

10

20

30

40

50

工程A：*t*-ブチル 4-（3-クロロ-5-ホルミルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0147】

5, 6-ジクロロニコチンアルデヒド（1.76 g、10 mmol）及びDIEA（1.93 g、15 mmol）の、DMA（20 ml）中での溶液に*t*-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（2 g、11 mmol）を添加した。その後、混合物を80℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水（50 ml）で希釈し、EtOAc（50 ml×2回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物を*combiflash*により精製し、目標化合物（1.9 g、58%）を得た。

¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 9.86（s, 1H）, 8.54（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.01（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 3.66–3.54（m, 8H）, 1.48（s, 9H）ppm。MS：M/e 270（M+H-t-Bu）⁺。

【0148】

工程B：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-クロロピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0149】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（300 mg、0.57 mmol）の、THF（8 ml）中での溶液に、*n*-ブチルリチウム（0.9 ml、1.42 mmol）溶液を滴下し、温度を-75℃～-65℃間に維持した。1 h後、THF（4 ml）中での工程Aの生成物（278 mg、0.855 mmol）を滴下した。得られた混合物を-70℃で1 h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc（50 ml×2回）で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC（EA/PE = 1/3）により精製し、目標化合物（150 mg、粗製）を得た。MS：M/e 773（M+1）⁺。

【0150】

工程C：2-ブトキシ-7-（（5-クロロ-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0151】

工程Bの生成物（150 mg、粗製）の、TFA（3 ml）中で攪拌した溶液に、Et₃SiH（0.5 ml）を添加し、得られた混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA（3 ml）を添加し、得られた混合物を85℃で一晩加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製した。収集した画分をNaHCO₃溶液でアルカリ化し、DCM（50 ml×2回）で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物（46 mg、2つの工程に対して20%）を得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.18（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 8.16（s, 1H）, 8.07（s, 1H）, 7.76（d, J = 2.0 Hz, 1H）, 7.35（s, 1H）, 4.20（t, J = 6.0 Hz, 2H）, 4.10（s, 2H）, 3.13（t, J = 5.2 Hz, 4H）, 2.85（t, J = 5.2 Hz, 4H）, 1.74–1.62（m, 2H）, 1.46–1.34（m, 2H）, 0.92（t, J = 7.2 Hz, 3H）ppm。MS：M/e 417（M+1）⁺。

【0152】

化合物B3：2-ブトキシ-7-（4-（ピペリジン-4-イル）ベンジル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0153】

工程A：*t*-ブチル 4-（4-ホルミルフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

【0154】

t-ブチル 4-(4-ブロモフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.4 g、10 mmol) の、THF (30 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (10 ml、16 mmol) 溶液を滴下し、温度を -75℃~-65℃間に維持した。1 h 後、DMF (814 mg、11 mmol) を滴下し、得られた混合物を -65℃で 1 h 攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (60 ml×2 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィー (EA/PE=1/8 溶離) により精製し、油状物を呈する目標化合物 (1.35 g、46%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.98 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.37 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.34-4.20 (m, 2H), 2.91-2.66 (m, 3H), 1.91-1.80 (m, 2H), 1.91-1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H) ppm. MS: M/e 234 (M+H-tBu)⁺.

10

【0155】

工程B: t-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) フェニル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0156】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.38 mmol) の、THF (8 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.6 ml、0.95 mmol) 溶液を滴下し、温度を -75℃~-65℃間に維持した。1 h 後、工程Aの生成物 (164 mg、0.57 mmol) の、THF (2 ml) 中での混合物を滴下した。得られた混合物を -70℃で 1 h 攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (50 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC (EA/PE=1/3) により精製し、目標化合物 (63 mg、23%) を得た。MS: M/e 737 (M+1)⁺.

20

【0157】

工程C: 2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

30

【0158】

工程Bの生成物 (63 mg、0.086 mmol) の、TFA (3 ml) 中での混合物に Et₃SiH (0.5 ml) を添加した。反応を 85℃で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製した。収集した画分を NaHCO₃ 溶液でアルカリ化し、DCM (50 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物 (15 mg、39%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27-3.18 (m, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.76-2.64 (m, 1H), 1.86-1.74 (m, 2H), 1.73-1.56 (m, 4H), 1.47-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 381 (M+1)⁺.

40

【0159】

化合物B4: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)メチル)-3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロプ-2-エン-1-オン

【0160】

0℃で、2-ブトキシ-7-(5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン

50

－3－イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン(20mg、0.05mmol)の、CH₃CN(2ml)中で攪拌した溶液に飽和水性NaHCO₃溶液(0.5ml)を添加し、その後、アクリロイルクロリド(4.5mg、0.05mmol)の、CH₃CN(0.1ml)中での溶液を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、DCM(40ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(12mg、51%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.21(s, 1H), 8.16(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.81(s, 1H), 7.35(s, 1H), 6.90–6.77(m, 1H), 6.13(d, J=16.8Hz, 1H), 5.70(d, J=11.6Hz, 1H), 4.20(t, J=6.0Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 3.80–3.61(m, 4H), 3.26–3.14(m, 4H), 1.75–1.60(m, 2H), 1.46–1.33(m, 2H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 471 (M+1)⁺.

【0161】

化合物B5: 7-(5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-メトキシエトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

【0162】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、相応する出発材料から化合物B5を合成した。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.23(s, 1H), 7.79(s, 1H), 7.39(s, 1H), 4.41(t, J=4Hz, 2H), 4.19(s, 2H), 3.73(t, J=4Hz, 2H), 3.52(t, J=8Hz, 4H), 3.40(s, 3H), 3.34(t, J=8Hz, 4H) ppm. MS: M/e 419 (M+1)⁺.

【0163】

化合物B6: 2-ブトキシ-7-(6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

【0164】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B6を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(s, 1H), 7.76(s, 2H), 7.45–7.36(m, 1H), 7.24(s, 1H), 6.66(d, J=8.8Hz, 1H), 4.23(t, J=6.8Hz, 2H), 3.99(s, 2H), 3.39–3.25(m, 4H), 2.84–2.70(m, 4H), 1.75–1.62(m, 2H), 1.46–1.32(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 383 (M+1)⁺.

【0165】

化合物B7: 2-ブトキシ-7-(4-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

【0166】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B7を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(s, 1H), 8.12(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.21(s, 1H), 6.87(s, 1H), 4.21(t, J=6.4Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 3.37(t, J=4.8Hz, 4H), 2.73(t, J=4.8Hz, 4H), 1.76–1.56(m, 2H), 1.50–1.35(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 417 (M+1)⁺.

【0167】

化合物B8：2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0168】

工程A：t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0169】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(0.93g、6mmol)及びDIEA(0.93g、7.2mmol)の、DMA(15ml)中での溶液にt-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート(1.12g、6mmol)を添加した。その後、混合物をN₂で115℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水(50ml)で希釈し、EtOAc(60ml)で抽出して、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥、濃縮し、かつ、残存物をcombi-flashにより精製し、目標化合物(1.05g、58%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.91(s, 1H), 8.53(d, J=2.0Hz, 1H), 7.85(s, 1H), 3.58(t, J=4.4Hz, 4H), 3.37(t, J=4.4Hz, 4H), 2.33(s, 3H), 1.49(s, 9H) ppm。MS: M/e 306 (M+1)⁺。

【0170】

工程B：t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0171】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(2.62g、5mmol)の、THF(25ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(4.7ml、7.5mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h後、工程Aの生成物(2.28g、7.5mmol)の、THF(7ml)中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で2h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(100ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィー(EA/PE=1/2)により精製し、目標化合物(2.1g、56%)を得た。MS: M/e 753 (M+1)⁺。

【0172】

工程C：2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0173】

工程Bの生成物(2.1g、粗製)の、TFA(15ml)中での混合物にEt₃SiH(5ml)を添加し、得られた混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA(10ml)を添加し、得られた混合物を85℃で一晩加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮した。粗製物を水で希釈し、NaHCO₃溶液でアルカリ化し、DCM(60ml×8)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィー(DCM:(MeOH中7M NH₃)=15:1で溶離)により精製し、目標化合物(600mg、2つの工程に対して30%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(s, 1H), 8.06(s, 1H), 8.04(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.21(t, J=6.8Hz, 2H), 4.04(s, 2H), 2.98-2.86(m, 4H), 2.84-2.74(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.75-1.62(m, 2H), 1.48-1.32(m, 2H), 0.92(t, J=7.6Hz, 3H)

) ppm. MS: M/e 397 (M+1)⁺.

【0174】

化合物B9: 2-ブトキシ-7-((5-フルオロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0175】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B9を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.45 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.22 (t, J=4.4 Hz, 4H), 2.78 (t, J=4.4 Hz, 4H), 1.75-1.62 (m, 2H), 1.46-1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 401 (M+1)⁺.

10

【0176】

化合物B10: 2-ブトキシ-7-((6-(ピペラジン-1-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0177】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B10を合成した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.26-4.12 (m, 4H), 3.06-3.00 (m, 4H), 2.81-2.72 (m, 4H), 1.70-1.58 (m, 2H), 1.39 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

【0178】

化合物B11: 2-ブトキシ-7-((5-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

30

【0179】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B11を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.22 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.13 (s, 4H), 2.77 (s, 4H), 1.72-1.64 (m, 2H), 1.40 (dd, J=14.8, 7.4 Hz, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 413 (M+1)⁺.

【0180】

40

化合物B12: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0181】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (200 mg, 0.5 mmol)、ジメチルグリシン (52 mg, 0.5 mmol) 及び DIPEA (129 mg, 1 mmol) の、THF (10 ml) 中での混合物に HATU (190 mg, 0.5 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA (60 ml × 2回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。

50

残存物をカラムクロマトグラフィー（DCM：（MeOH中7M NH₃）=20：1で溶離）により精製し、さらにMeOHから再結晶して目標化合物（55mg、22%）を得た。

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.13（s，1H），8.08（s，1H），8.04（s，1H），7.46（s，1H），7.31（s，1H），4.20（t，J=6.0Hz，2H），4.05（s，2H），3.70-3.49（m，4H），3.09（s，2H），3.05-2.90（m，4H），2.21（s，3H），2.18（s，6H），1.75-1.62（m，2H），1.50-1.34（m，2H），0.92（t，J=7.6Hz，3H）ppm。MS：M/e 482（M+1）⁺。

10

【0182】

化合物B13：2-ブチル-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-2，4-ジアミン

【0183】

工程A：7-ブロモ-N2-ブチル-N4，N4-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-2，4-ジアミン

【0184】

7-ブロモ-2-クロロ-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン（244mg、0.5mmol）、ブタン-1-アミン（365mg、5mmol）及びDIPEA（645mg、5mmol）の、NMP（3ml）中での混合物を220℃で封管中で6時間攪拌した。混合物をH₂O（10ml）に入れてEtOAc（10ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=20：1～5：1）により精製し、目標化合物（220mg、83.8%）を得た。MS：M/e 525/527（M+1）⁺。

20

【0185】

工程B：t-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ブチルアミノ）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0186】

-78℃で、工程Aの生成物（200mg、0.38mmol）の、乾燥THF（10ml）中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム（1.6M、0.59ml、0.95mmol）を滴下した。30min攪拌した後、t-ブチル 4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（232mg、0.76mmol）の、THF（2ml）中での溶液を滴下した。その後、反応を一晩攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc（10ml×2回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してプレパラティブTLC（石油エーテル/EtOAc=1：1）により精製し、目標化合物（80mg、28%）を得た。MS：M/e 753（M+1）⁺。

40

【0187】

工程C：N2-ブチル-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-2，4-ジアミン

【0188】

工程Bの生成物（80mg、0.106mmol）の、Et₃SiH/TFA（0.5ml/3ml）中での混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物（32mg、76.9%）を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.24 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.20–3.13 (m, 3H), 2.92–2.87 (m, 4H), 2.82–2.76 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.58–1.44 (m, 2H), 1.36–1.28 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($M+1$) $^+$.

【0189】

化合物B14: 1-(4-(4-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)フェニル)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

10

【0190】

2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (20 mg、0.052 mmol、粗製)、ジメチルグリシン (4 mg、0.04 mmol) 及び DIPEA (12 mg、0.1 mmol) の、THF (3 mL) 中での混合物に HATU (15 mg、0.04 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、DCM (40 mL $\times$ 2回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (5 mg、21%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.47 (br. s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.25 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.55–4.41 (m, 1H), 4.37–4.25 (m, 2H), 4.20 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.25–3.08 (m, 2H), 2.86–2.70 (m, 8H), 1.86–1.73 (m, 2H), 1.73–1.56 (m, 3H), 1.50–1.29 (m, 3H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 466 ($M+1$) $^+$.

20

【0191】

化合物B15: 2-ブトキシ-7-(5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0192】

30

工程A: (5-ブロモピリジン-2-イル)メタノール

【0193】

0℃で、5-ブロモピリジンホルムアルデヒド (2 g、10 mmol) の、メタノール中での溶液に、水素化ほう素ナトリウム (380 mg、10 mmol) を複数回に分けて添加した。rt で1時間攪拌した後、TLCで反応終了を示した。溶液を水 (5 mL) でクエンチし、酢酸エチル (20 mL) で抽出して塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、Combi-Flash (PE:EA=25%) により精製し、生成物 (1.8 g、90%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 5.52 (t, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.52 (d, $J=4.0$ Hz, 2H) ppm. MS: M/e 188 ($M+1$) $^+$.

40

【0194】

工程B: ϵ -ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-3',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート

【0195】

(5-ブロモピリジン-2-イル)メタノール (300 mg、1.6 mmol)、 ϵ -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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (545 mg、1.8 mmol)、Pd(dppf) $_2\text{Cl}_2$ (147 mg、0.18 mmol) 及び Cs_2CO_3

50

3 (1 g、3.2 mmol) の、DMF/THF (1:1、10 ml) 中での溶液を 90 °C、N₂ 雰囲気下で一晩加熱した。溶液を冷却し、水 (10 ml) で希釈し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに CombiFlash (登録商標) (PE:EA=80%) により精製し、黄色油状物を呈する純粋な生成物 (280 mg、60%) を得た。MS: M/e 291 (M+1)⁺。

【0196】

工程 C: α -ブチル 4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0197】

α -ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-3',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (280 mg、1.0 mmol) 及び Pt₂O (30 mg) の、メタノール (10 ml) 中での溶液を rt で H₂ エアバッグで一晩撹拌した。触媒をろ過し、ろ過液を濃縮して粗生成物を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた (280 mg、粗製)。MS: M/e 293 (M+1)⁺。

【0198】

工程 D: α -ブチル 4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0199】

0 °C で、 α -ブチル 4-(6-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (280 mg、1.0 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、デスマーチン試薬 (636 mg、1.5 mmol) を複数回に分けて添加した。rt で 1 時間撹拌した後、TLC で反応終了を示した。溶液を水 (5 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに CombiFlash (登録商標) (PE:EA=30%) により精製し、油状物を呈する生成物 (60 mg、21%) を得た。MS: M/e 291 (M+1)⁺。

【0200】

工程 E: α -ブチル 4-(6-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0201】

-78 °C (N₂ パージ) で 7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-アミン (100 mg、0.19 mmol) の、THF (8 ml) 中での冷却した溶液に、 α -ブチルリチウム (1.6 M、0.3 ml) を滴下した。-78 °C で 30 min 撹拌した後、THF (2 ml) 中での α -ブチル 4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.20 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 撹拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液を NH₄Cl 溶液 (5 ml) でクエンチし、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに CombiFlash (PE:EA=60%) により精製し、純粋な生成物 (40 mg、29%) を得た。MS: M/e 738 (M+1)⁺。

【0202】

工程 F: 2-ブトキシ-7-((5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-4-アミン

【0203】

α -ブチル 4-(6-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2,1-f] [1,2,4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.05 mmol)

ol) の、トリエチルシラン (2 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) 中での混合物を 100℃で一晩加熱した。溶媒を蒸発して残存物を得、その中に水 (5 ml) を添加し、酢酸エチル (5 ml) で抽出し、NaHCO₃ (5 ml) 及び塩水 (5 ml) で洗浄した有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (6 mg、30%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.19 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 3.53 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.19–3.09 (m, 3H), 2.13 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.73–1.66 (m, 2H), 1.50–1.41 (m, 2H), 0.95 (t, J = 8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 382 (M+1)⁺。

【0204】

化合物 B16: 2-ブトキシ-7-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0205】

工程 A: t-ブチル 4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0206】

5-ブロモピリジンホルムアルデヒド (500 mg、2.7 mmol)、t-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (600 mg、3.2 mmol)、Pd₂(dba)₃ (80 mg、0.16 mmol)、BINAP (187 mg、0.3 mmol) 及び Cs₂CO₃ (2.2 g、6.8 mmol) の、トルエン (20 ml) 中での溶液を 100℃、N₂ でパージして一晩加熱した。溶液を冷却し、濃縮して、水 (10 ml) で希釈して酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (登録商標) (PE:EA=40%) により精製し、純粋な生成物 (130 mg、17%) を得た。MS: M/e 292 (M+1)⁺。

【0207】

工程 B: t-ブチル 4-(6-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)ピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0208】

-78℃ (N₂ パージ) で 7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (150 mg、0.28 mmol) の、THF (8 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、0.44 ml) を滴下した。-78℃で 30 min 攪拌した後、THF (2 ml) 中での t-ブチル 4-(6-ホルミルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (125 mg、0.43 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液を NH₄Cl 溶液 (5 ml) でクエンチし、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブ TLC (EA) により精製し、純粋な生成物 (75 mg、36%) を得た。MS: M/e 739 (M+1)⁺。

【0209】

工程 C: 2-ブトキシ-7-((5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0210】

t-ブチル 4-(6-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチ

ル) ピリジン-3-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (75 mg、0.1 mmol) の、トリエチルシラン (1 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (1 ml) 中での溶液を 80 °Cで一晩加熱し、その後、100 °Cで4時間維持した。溶媒を蒸発して残存物を得、それをプレパラティブ HPLCにより精製し、生成物 (15 mg、39%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.38 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.0 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J=12.0 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.20 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.65 (t, J=4.0 Hz, 4H), 3.40 (t, J=4.0 Hz, 4H), 1.72-1.67 (m, 2H), 1.47-1.43 (m, 2H), 0.96 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 383 (M+1)⁺。

【0211】

化合物 B17: 2-ブトキシ-7-((5-メトキシ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0212】

化合物 B15 を製造するための汎用プロセスにより、化合物 B17 を製造して、目標生成物 (20 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.04 (br. s, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.21 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.19-3.03 (m, 3H), 2.61 (t, J=11.3 Hz, 2H), 1.73-1.51 (m, 6H), 1.42-1.36 (m, 2H), 0.92 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 412 (M+1)⁺。

【0213】

化合物 B18: N2-ブチル-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0214】

工程 A: t-ブチル 4-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ブチルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)フェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0215】

-78 °Cで、7-ブロモ-N2-ブチル-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (150 mg、0.285 mmol) の、THF (10 ml) 中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、0.35 ml、0.428 mmol) を滴下した。N₂で1時間攪拌した後、-78 °Cでt-ブチル 4-(4-ホルミルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート (123 mg、0.428 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下した。添加後、反応を3時間攪拌した。反応を水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (10 ml × 3回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してプレパラティブ TLC (石油エーテル/EtOAc = 2:1) により精製し、目標化合物 (98 mg、47.8%) を得た。MS: M/e 736 (M+1)⁺。

【0216】

工程 B: N2-ブチル-7-(4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0217】

工程 B の生成物 (98 mg、0.102 mmol) の、Et₃SiH/TFA (0.5 ml/3 ml) 中での混合物に 85 °Cで一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブ HPLCにより精製し、目標化合物 (45 mg、87.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71-8.63 (m, 1H), 8

10

20

30

40

50

. 50–8. 32 (m, 1H), 7. 81 (br. s, 2H), 7. 42 (s, 1H), 7. 29 (d, J=8. 0Hz, 2H), 7. 14 (d, J=8. 0Hz, 2H), 6. 58 (s, 1H), 4. 09 (s, 2H), 3. 36 (d, J=12. 4Hz, 2H), 3. 17 (t, J=7. 2Hz, 2H), 3. 05–2. 92 (m, 2H), 2. 82–2. 72 (m, 1H), 1. 89 (d, J=13. 2Hz, 2H), 1. 82–1. 66 (m, 2H), 1. 56–1. 44 (m, 2H), 1. 38–1. 24 (m, 2H), 0. 89 (t, J=7. 2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 380 (M+1)⁺.

【0218】

化合物B19: 2-ブトキシ-7-((6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

【0219】

化合物B15を製造するための汎用プロセスにより、化合物B19を製造し、生成物(19mg)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆ with D₂O) δ 8. 78 (d, J=4. 0Hz, 1H), 8. 30 (d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 74 (d, J=8. 0Hz, 1H), 7. 66 (s, 1H), 4. 44 (s, 2H), 4. 28 (t, J=8. 0Hz, 2H), 3. 56 (d, J=12. 0Hz, 2H), 3. 35–3. 32 (m, 1H), 3. 30–3. 14 (m, 2H), 2. 19–2. 11 (m, 2H), 2. 08–2. 04 (m, 2H), 1. 75–1. 71 (m, 2H), 1. 50–1. 46 (m, 2H), 0. 97 (t, J=8. 0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 382 (M+1)⁺.

20

【0220】

化合物B20: 2-ブトキシ-7-(4-(ピペリジン-3-イル)ベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0221】

化合物B15を製造するための汎用プロセスにより、化合物B20を製造して、目標生成物(37mg)を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8. 76 (br. s, 1H), 8. 44 (s, 1H), 8. 14 (s, 1H), 8. 08 (s, 1H), 7. 33 (s, 1H), 7. 29 (d, J=7. 4Hz, 2H), 7. 20 (d, J=7. 5Hz, 2H), 4. 20 (t, J=6. 3Hz, 2H), 4. 12 (s, 2H), 3. 33–3. 23 (m, 2H), 2. 98–2. 88 (m, 4H), 1. 86 (t, J=12. 2Hz, 2H), 1. 67–1. 59 (m, 4H), 1. 42–1. 34 (m, 2H), 0. 92 (t, J=7. 2Hz, 3H). MS: M/e 381 (M+1)⁺.

30

【0222】

化合物B21: 2-ブトキシ-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0223】

化合物B15を製造するための汎用プロセスにより、化合物B21を製造して、目標生成物(10mg)を得た。

40

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 7. 76 (s, 1H), 7. 42 (s, 1H), 7. 16 (d, J=8Hz, 1H), 4. 28–4. 21 (m, 4H), 3. 35–3. 27 (m, 2H), 3. 14–2. 99 (m, 3H), 2. 10–1. 87 (m, 4H), 1. 78–1. 69 (m, 2H), 1. 52–1. 41 (m, 2H), 0. 98 (t, J=6. 0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 400 (M+1)⁺.

【0224】

化合物B22: 2-(イソペンチルオキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

50

【0225】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B22を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 4.38–4.28 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.42–3.33 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.92–1.76 (m, 1H), 1.72–1.63 (m, 2H) 0.97 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H) ppm。MS: M/e 411 ($M+1$)⁺。

【0226】

化合物B23: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンチルオキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0227】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B23を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.15 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 4.29 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.41–3.33 (m, 8H), 2.30 (s, 3H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.51–1.34 (m, 4H), 0.95 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 411 ($M+1$)⁺。

【0228】

化合物B24: 2-アミノ-1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0229】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメート

【0230】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(40 mg、0.1 mmol)、(t-ブトキシカルボニル)グリシン(18 mg、0.1 mmol)及びDIEA(25 mg、0.2 mmol)の、THF(5 mL)中での混合物にHATU(38 mg、0.1 mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を溶液水で希釈し、EA(50 mL×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物(60 mg、粗製)を得た。MS: M/e 554 ($M+1$)⁺。

【0231】

工程B: 2-アミノ-1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0232】

工程Aの生成物(60 mg、粗製)の、DCM(5 mL)中での混合物に、4M HClの、EA(0.5 mL)中での溶液を添加した。反応を室温で5 h攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(18 mg、32%)を得た。 ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.30 (t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.26 (s, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.81 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.63 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.43–3.31 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.82–1.70 (m, 2H), 1.57–1.42 (m, 2H), 0.98 (t, J

10

20

30

40

50

= 7.6 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 454 (M+1)⁺.

【0233】

化合物B25: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-フェノキシエトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0234】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B25を合成した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.19 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.31-7.22 (m, 2H), 7.00-6.87 (m, 3H), 4.64 (t, J=4.0 Hz, 2H), 4.30 (t, J=4.0 Hz, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.47-3.31 (m, 8H), 2.31 (s, 3H) ppm. MS: M/e 461 (M+1)⁺.

10

【0235】

化合物B26: 2-ブトキシ-7-(3-エトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0236】

化合物B16について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B26を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.80-6.74 (m, 2H), 4.22 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.98-3.94 (m, 2H), 2.84 (s, 8H), 1.70-1.64 (m, 2H), 1.45-1.36 (m, 2H), 1.31 (t, J=8.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 426 (M+1)⁺.

20

【0237】

化合物B27: 2-ブトキシ-7-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0238】

化合物B16について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B27を合成した。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.25-7.21 (m, 2H), 7.03 (d, J=12.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 2.86-2.80 (m, 8H), 1.70-1.63 (m, 2H), 1.41-1.37 (m, 2H), 0.92 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 466 (M+1)⁺.

【0239】

化合物B28: 2-ブトキシ-7-((6-(ピペリジン-4-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

40

【0240】

化合物B15を製造するための汎用プロセスにより、化合物B28を製造して、目標生成物(10 mg)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.16 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.12-2.92 (m, 4H), 2.65-2.58 (m, 1H), 1.84 (d, J=11.2 Hz, 2H), 1.70-1.60 (m, 2H), 1.55-1.50 (m, 2H), 1.41-1.36 (m, 2H), 0.91 (t, J=7.4 Hz, 3H). MS: M/e 412 (M+1)⁺.

50

【0241】

化合物B29：4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-オール

【0242】

工程A：t-ブチル(7-ブロモ-2-(フラン-2-イルメトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)カルバメート

【0243】

0℃で、フラン-2-イルメタノール(112mg、1.16mmol)の、THF(20ml)中で攪拌した溶液にNaH(88mg、2.32mmol、油中60%)を添加した。反応混合物を0℃で0.5h攪拌した。t-ブチル(7-ブロモ-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)カルバメート(200mg、0.58mmol)を混合物に添加し、反応混合物を70℃で6h攪拌した。混合物をH₂O(20ml)に添加し、EtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(140mg、59%)を得た。MS：M/e 410(M+1)⁺。

10

【0244】

工程B：t-ブチル 4-((5-((4-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(フラン-2-イルメトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【0245】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下でのt-ブチル(7-ブロモ-2-(フラン-2-イルメトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)カルバメート(210mg、0.51mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、1.25mmol、0.78ml)を滴下した。50min攪拌した後、t-ブチル 4-((5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(156mg、0.5mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(70mg、22%)を得た。MS：M/e 637(M+1)⁺。

30

【0246】

工程C：4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-オール

【0247】

t-ブチル 4-((5-((4-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-(フラン-2-イルメトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(70mg、0.11mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液をrtで一晩攪拌した。混合物を真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(15mg、40%)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.71(br. s, 2H), 8.08(s, 2H), 8.00(s, 1H), 7.48(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.05(s, 2H), 3.21(s, 8H), 2.21(s, 3H) ppm。MS：M/e 341(M+1)⁺。

【0248】

化合物B30：7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-フェネトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4

50

ーアミン

【0249】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B30を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (br. s, 2H), 8.19 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.43–7.26 (m, 5H), 7.26–7.18 (m, 1H), 4.40 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.26–3.16 (m, 8H), 3.02 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 2.17 (s, 3H) ppm. MS: M/e 445 ($M+1$)⁺.

【0250】

化合物B31: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(3-フェニルプロポキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0251】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B31を合成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.70–7.42 (m, 2H), 7.30–7.12 (m, 5H), 4.31 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 4.18 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 3.44–3.32 (m, 8H), 2.78 (t, $J=8\text{ Hz}$, 2H), 2.29–2.24 (m, 3H), 2.11–2.03 (m, 2H) ppm. MS: M/e 459 ($M+1$)⁺.

【0252】

化合物B32: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0253】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0254】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(40 mg、0.1 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(20 mg、0.1 mmol)及びDIEA(25 mg、0.2 mmol)の、THF(5 mL)中での混合物に、HATU(38 mg、0.1 mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA(40 mL×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物(60 mg、粗製)を得た。MS: M/e 568 ($M+1$)⁺.

【0255】

工程B: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0256】

工程Aの生成物(60 mg、粗製)の、DCM(5 mL)中での混合物に4M HClのEA(0.5 mL)での溶液を添加した。反応を室温で5 h攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(35 mg、2つの工程に対して60%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.30 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.80 (t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.62 (t

10

20

30

40

50

, $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2 H), $3.43 - 3.31$ (m, 4 H), 2.75 (s, 3 H), 2.38 (s, 3 H), $1.82 - 1.68$ (m, 2 H), $1.57 - 1.42$ (m, 2 H), 0.98 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 3 H) ppm. MS: M/e 468 ($M+1$)⁺.

【0257】

化合物B33: 2-ブトキシ-7-((4-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0258】

工程A: t-ブチル 4-(6-(メトキシカルボニル)-4-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0259】

窒素ガスで、メチル 5-ブロモ-4-メチルピリジンカルボキシレート (1.15 g , 5 mmol)、t-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (1.12 g , 6 mmol)、BINAP (311 mg , 0.5 mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (575 mg , 1 mmol) 及び Cs_2CO_3 (3.26 g , 10 mmol) を含有するフラスコにトルエン (10 mL) を添加した。混合物を 100°C で一晩攪拌し、室温まで冷却した後、溶媒を回転蒸発により除去した。残存物を EA (20 mL) に溶解し、水及び塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (593 mg , 35%) を得た。MS: M/e 336 ($M+1$)⁺.

20

【0260】

工程B: t-ブチル 4-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0261】

工程Aの生成物 (590 mg , 1.76 mmol) の、THF (5 mL) 中での溶液に LiAlH_4 (134 mg , 3.52 mmol) を添加した。 0°C で 30 min 攪拌した後、その後、混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、 EtOAc ($10 \text{ mL} \times 3$ 回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (288 mg , 53%) を得た。MS: M/e 308 ($M+1$)⁺.

30

【0262】

工程C: t-ブチル 4-(6-ホルミル-4-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0263】

工程Bの生成物 (288 mg , 0.94 mmol) の、DCM (5 mL) 中での溶液にデスマーチンペルヨージナン (796 mg , 1.88 mmol) を添加した。室温で1時間攪拌した後、溶液を飽和 NaHCO_3 溶液 (5 mL) でクエンチした。水溶液をDCM ($15 \text{ mL} \times 3$ 回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (220 mg , 78%) を得た。MS: M/e 306 ($M+1$)⁺.

40

【0264】

工程D: t-ブチル 4-(6-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0265】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (211 mg , 0.4 mmol) の、THF (2 mL) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.38 mL , 0.6 mmol) 溶液を滴下し、温度を $-75^\circ\text{C} \sim -65^\circ\text{C}$ 間に維持した。 10 min 後、工程Cの生成物 (1

50

83 mg、0.6 mmol) の、THF (3 mL) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を -70°C で30 min 攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (10 mL $\times$ 4 回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (127 mg、42%) を得た。MS: M/e 753 ($\text{M}+1$)⁺。

【0266】

工程E: 2-ブトキシ-7-((4-メチル-5-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0267】

工程Dの生成物 (127 mg、0.17 mmol) の、TFA (5 mL) 中での混合物に Et_3SiH (1 mL) を添加した。反応を 80°C で2日間加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製した。収集した画分を NaHCO_3 溶液でアルカリ化し、DCM (30 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して生成物 (4 mg、6%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.17 (br. s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.15 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 3.24–3.19 (m, 4H), 3.14–3.07 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.74–1.53 (m, 3H), 1.38 (dq, $J=14.6$, 7.2 Hz, 3H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 3H). ppm. MS: M/e 398 ($\text{M}+1$)⁺。

【0268】

化合物B34: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0269】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B34を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.41 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.98–2.89 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.68 (dd, $J=14.1$, 7.4 Hz, 2H), 1.61 (t, $J=7.9$ Hz, 4H), 1.53 (d, $J=4.6$ Hz, 2H), 1.45–1.34 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($\text{M}+1$)⁺。

【0270】

化合物B35: 7-((6-(アゼパン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0271】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B35を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.97 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.37–3.28 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.75–1.63 (m, 6H), 1.59–1.51 (m, 4H), 1.46–1.35 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 ($\text{M}+1$)⁺。

【0272】

化合物B36: 2-ブトキシ-7-(3-メチル-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0273】

10

20

30

40

50

工程A：*t*-ブチル 4-（4-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-2-メチルフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0274】

-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン（150mg、0.29mmol）の、THF（5ml）中での溶液に、*n*-ブチルリチウム（0.27ml、0.43mmol）を滴下して1h攪拌した。その後、-78℃で*t*-ブチル 4-（4-ホルミル-2-メチルフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（130mg、0.43mmol）の、THF（2ml）中での溶液を滴下し、添加後、混合物をrtに昇温して3h攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（5ml）でクエンチし、DCM（30ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20:1~5:1）により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物（85mg、39.7%）を得た。MS:M/e 752 (M+1)⁺。

10

【0275】

工程B：2-ブトキシ-7-（3-メチル-4-（ピペラジン-1-イル）ベンジル）イミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン

【0276】

t-ブチル 4-（4-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-2-メチルフェニル）ピペラジン-1-カルボキシレート（85mg、0.11mmol）及びトリエチルシラン（1ml）の、TFA（2ml）中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物（17mg、38%）を得た。

20

¹H NMR（400MHz, DMSO-*d*6）δ 8.72 (br. s, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.11 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.96 (d, J=8.4Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.25-3.12 (m, 4H), 3.13-2.97 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.48-1.34 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS:M/e 396 (M+1)⁺。

30

【0277】

化合物B37：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-3-（ジメチルアミノ）プロプ-1-オン

【0278】

2-ブトキシ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-*f*〕〔1, 2, 4〕トリアジン-4-アミン（20mg、0.05mmol）、3-（ジメチルアミノ）プロピオン酸（6mg、0.05mmol）、HATU（23mg、0.06mmol）及びDIPEA（19mg、0.15mmol）の、DCM（3ml）中での混合物をrtで2h攪拌した。混合物をDCM（10ml）で抽出して水（5ml）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、プレパラティブHPLCにより精製し、生成物（12mg、47.88%）を得た。

40

¹H NMR（400MHz, DMSO-*d*6）δ 9.12 (br. s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.35 (d, J=2.4Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.5Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.64-3.56 (m, 4H), 3.35-3.01 (m, 6H), 2.87 (t, J=6.7Hz, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.47-1.35 (m, 2H), 0.93 (

50

t, J=7.4 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 496 (M+1)⁺.

【0279】

化合物B38: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(オクタヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0280】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B38を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.22 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.44-3.39 (m, 2H), 3.37-3.33 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.68-1.67 (m, 2H), 1.51-1.33 (m, 10H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 436 (M+1)⁺.

10

【0281】

化合物B39: 7-((6-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0282】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B39を合成した。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (br. s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.22 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.57 (d, J=4.0 Hz, 2H), 3.37 (t, J=4.0 Hz, 2H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.22 (s, 2H), 2.02-2.00 (m, 2H), 1.69-1.65 (m, 2H), 1.42-1.39 (m, 2H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 411 (M+1)⁺.

【0283】

化合物B40: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

30

【0284】

工程A: t-ブチル 4-(2-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0285】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (20 mg、0.05 mmol)、2-(4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)酢酸 (15 mg、0.06 mmol) 及び HATU (23 mg、0.06 mmol)、DIPEA (12.9 mg、0.1 mmol) の、THF (3 ml) 中での混合物を一晩攪拌した。反応混合物を H₂O (10 ml) に入れて EtOAc (10 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して目標化合物 (粗製、100%) を得、そのまま次の工程に用いた。MS: M/e 623 (M+1)⁺.

40

【0286】

工程B: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

50

【0287】

工程A (0.05 mmol) の生成物の、CH₂Cl₂ (5 ml) 中で攪拌した溶液にジオキサン／HCl (g) (4.0 M、2 ml) を添加した。添加後、反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物 (12 mg、45.9%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (br. s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.29 (s, 2H), 4.21 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.66–3.62 (m, 2H), 3.49–3.45 (m, 2H), 3.43–3.30 (m, 7H), 3.12–3.09 (m, 2H), 3.07–3.01 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.76–1.63 (m, 2H), 1.49–1.34 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 523 (M+1)⁺.

10

【0288】

化合物B41: (4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) (ピペラジン-2-イル) メタノン

【0289】

工程A: ジ-tert-ブチル 2-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボニル) ピペラジン-1, 4-ジカルボキシレート

20

【0290】

2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (20 mg、0.05 mmol)、1, 4-ビス (tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-2-カルボン酸 (20 mg、0.06 mmol)、HATU (23 mg、0.06 mmol) 及び DIPEA (12.9 mg、0.1 mmol) の、THF (3 ml) 中での混合物を一晩攪拌した。反応混合物をH₂O (10 ml) に入れてEtOAc (10 ml×3回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して目標化合物 (粗製、100%) を得、そのまま次の工程に用いた。MS: M/e 709 (M+1)⁺.

30

【0291】

工程B: (4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) (ピペラジン-2-イル) メタノン

【0292】

工程A (0.05 mmol) の生成物の、CH₂Cl₂ (5 ml) 中で攪拌した溶液にジオキサン／HCl (g) (4.0 M、2 ml) を添加した。添加後、反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物 (10 mg、39.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20 (s, 1H), δ 8.16 (s, 1H), 8.11 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.80 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.780–3.72 (m, 2H), 3.65–3.50 (m, 5H), 3.29–2.95 (m, 7H), 2.24 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.74–1.62 (m, 2H), 1.48–1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 509 (M+1)⁺.

40

【0293】

化合物B42: 2-(2-(1H-イミダゾール-1-イル) エトキシ) -7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2,

50

1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0294】

工程A: 2-(2-(1H-イミダゾール-1-イル)エトキシ)-7-ブロモ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0295】

NaH (80 mg、2 mmol) の、THF (8 mL) 中での懸濁液に 2-(1H-イミダゾール-1-イル)エタン-1-オール (224 mg、2 mmol) を添加した。室温で 30 min 撹拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (240 mg、0.5 mmol) の、THF (1 mL) 中での溶液を添加した。その後、混合物を 80 °C で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却して、水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (60 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物を combiflash により精製し、固体を呈する目標化合物 (170 mg、60%) を得た。MS: M/e 564 (M+1)⁺。

10

【0296】

化合物 B8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B42 を合成した。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.75-4.68 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.41-3.36 (m, 8H), 2.31 (s, 3H) ppm。MS: M/e 435 (M+1)⁺。

20

【0297】

化合物 B43: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(オクチルオキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0298】

化合物 B8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B43 を合成した。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.67 (br. s, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (m, 1H), 4.20 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.30-3.10 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.45-1.15 (m, 10H), 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 453 (M+1)⁺。

【0299】

化合物 B44: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)プロパン-2-エン-1-オン

40

【0300】

0 °C で、2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (40 mg、0.1 mmol) の、CH₃CN (3 mL) 中での混合物に飽和 NaHCO₃ (0.5 mL) を添加し、その後、アクリロイルクロリド (9 mg、0.1 mmol) の、CH₃CN (0.1 mL) 中での溶液を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応を水で希釈し、EA (40 mL × 2 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (16 mg、36%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (d

50

, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H), $8.04 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $7.41 \text{ (d, } J = 1.6 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $7.31 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.90 - 6.75 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $6.13 \text{ (dd, } J = 16.8, 2.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $5.69 \text{ (dd, } J = 10.8, 2.4 \text{ Hz, } 1 \text{ H)}$, $4.20 \text{ (t, } J = 6.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $4.05 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $3.80 - 3.55 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $3.06 - 2.94 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$, $2.22 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $1.75 - 1.60 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.46 - 1.33 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $0.92 \text{ (t, } J = 7.6 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ ppm. MS: M/e $451 \text{ (M} + 1)^+$.

【0301】

化合物B45: 2-ブトキシ-7-(3-メトキシ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

【0302】

化合物B2について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B45を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ $8.23 - 7.85 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $7.28 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.94 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.82 - 6.75 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $4.22 \text{ (t, } J = 6.4 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$, $4.06 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $3.74 \text{ (s, } 3 \text{ H)}$, $2.91 - 2.78 \text{ (m, } 8 \text{ H)}$, $1.76 - 1.59 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.48 - 1.35 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $0.92 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ ppm. MS: M/e $412 \text{ (M} + 1)^+$.

【0303】

20

化合物B46: 2-ブトキシ-7-(3-イソプロポキシ-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0304】

化合物B16について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B46を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz , $\text{DMSO}-d_6$) δ $8.21 - 7.87 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $7.21 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.82 \text{ (s, } 1 \text{ H)}$, $6.77 - 6.63 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $4.59 - 4.35 \text{ (m, } 1 \text{ H)}$, $4.26 - 4.08 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $3.97 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$, $2.99 - 2.66 \text{ (m, } 8 \text{ H)}$, $1.74 - 1.53 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.45 - 1.27 \text{ (m, } 2 \text{ H)}$, $1.24 - 1.06 \text{ (m, } 6 \text{ H)}$, $0.85 \text{ (t, } J = 7.2 \text{ Hz, } 3 \text{ H)}$ ppm. MS: M/e $440 \text{ (M} + 1)^+$.

30

【0305】

化合物B47: 2-ブトキシ-7-((4-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0306】

工程A: (5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)メタノール

【0307】

$\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (20 mL , 20 mmol) を、5-ブロモ-4-メチルピコリン酸 (2.16 g , 10 mmol) の、 THF (10 mL) での溶液に添加した。反応混合物を 80°C で2時間加熱し、室温まで冷却した。溶液を CH_3OH (10 mL) 及び H_2O (10 mL) でクエンチした。水溶液をEA ($20 \text{ mL} \times 3$ 回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (515 mg , 25%) を得た。MS: M/e $203 \text{ (M} + 1)^+$.

40

【0308】

工程B: t -ブチル 6-(ヒドロキシメチル)-4-メチル-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'-(2'-H)-カルボキシレート

【0309】

窒素ガスで、(5-ブロモ-4-メチルピリジン-2-イル)メタノール (515 mg

50

、2.5 mmol)、*n*-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)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.01 g、3.3 mmol)、dppf・PdCl₂(368 mg、0.5 mmol)及びK₂CO₃(696 mg、5 mmol)を含有するフラスコに、1,4-ジオキサン(10 ml)及びH₂O(1 ml)を添加した。混合物を80℃で一晩攪拌し、室温まで冷却した後、溶媒を回転蒸発により除去した。残存物をEA(20 ml)に溶解し、水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物(300 mg、39%)を得た。MS:M/e 305 (M+1)⁺。

【0310】

工程C：*n*-ブチル 4-(6-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0311】

工程Bの生成物(300 mg、0.98 mmol)をCH₃OH(5 ml)に溶解して、Pd/C(30 mg)を添加してエアバッグ中の水素ガスで飽和となるまで真空引きし、室温で3日間攪拌し、水素ガスを除去し、反応混合物をケイ藻土パッドによりろ過し、固体をメタノールで洗浄してろ過液を乾燥となるまで濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物(90 mg、30%)を得た。MS:M/e 307 (M+1)⁺。

【0312】

工程D：*n*-ブチル 4-(6-ホルミル-4-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0313】

工程Cの生成物(90 mg、0.29 mmol)の、DCM(2 ml)中での溶液にデスマーチンペルヨージナン(124 mg、0.58 mmol)を添加した。室温で1時間攪拌した後、溶液を飽和NaHCO₃溶液(5 ml)でクエンチした。水溶液をDCM(10 ml×4回)で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(75 mg、83%)を得た。

【0314】

工程E：*n*-ブチル 4-(6-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0315】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(131 mg、0.25 mmol)の、THF(1 ml)中での溶液に、*n*-ブチルリチウム(0.19 ml、0.3 mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。10 min後、工程Dの生成物(75 mg、0.25 mmol)の、THF(1 ml)中での溶液を滴下した。得られた混合物を-70℃で30 min攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(10 ml×4回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物(20 mg、11%)を得た。MS:M/e 753 (M+1)⁺。

【0316】

工程F：2-ブトキシ-7-(4-メチル-5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0317】

工程Eの生成物(20 mg、0.026 mmol)の、TFA(2 ml)中での混合物にEt₃SiH(0.5 ml)を添加した。反応を80℃で2日間加熱した。混合物を濃縮して、残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、濃縮して生成物(5 mg、45

10

20

30

40

50

%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.89–8.20 (m, 1H), 7.90–7.16 (m, 2H), 4.61–4.41 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.57–3.51 (m, 2H), 3.20 (t, $J=12.5\text{ Hz}$, 2H), 2.78–2.65 (m, 1H), 2.63–2.36 (m, 3H), 2.21–1.93 (m, 4H), 1.80–1.63 (m, 2H), 1.51–1.41 (m, 2H), 0.96 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($M+1$)⁺.

【0318】

化合物B48: 2-ブトキシ-7-((4-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

10

【0319】

工程A: t-ブチル 4-(5-(メトキシカルボニル)-4-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0320】

DIPEA (1.7 g, 13 mmol) をメチル 6-クロロ-4-メチルニコチネート (1.85 g, 10 mmol) 及び t-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート (2.24 g, 12 mmol) の、DMA (15 ml) 中での溶液に添加した。反応混合物を120℃で3時間加熱し、その後、室温まで冷却した。溶液を H_2O (10 ml) でクエンチした。水溶液をEA (20 ml × 3回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (2.4 g, 72%) を得た。MS: M/e 336 ($M+1$)⁺.

20

【0321】

工程B: t-ブチル 4-(5-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0322】

工程Aの生成物 (670 mg, 2 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液にLiAlH₄ (112 mg, 4 mmol) を添加した。0℃で2時間攪拌した後、反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc (10 ml × 5回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。粗生成物を更なる精製を必要とせずに次の工程に用いた (614 mg)。MS: M/e 308 ($M+1$)⁺.

30

【0323】

工程C: t-ブチル 4-(5-ホルミル-4-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0324】

工程Aの生成物 (307 mg, 1 mmol) の、EA (10 ml) 中での溶液にIBX (560 mg, 2 mmol) を添加した。80℃で2時間攪拌した後、反応を室温まで冷却して、得られた混合物をケイ藻土でろ過し、固体をEtOAc (10 ml × 4回) で洗浄し、ろ過液を真空濃縮した。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (220 mg, 72%) を得た。MS: M/e 306 ($M+1$)⁺.

40

【0325】

工程D: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-4-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0326】

7-プロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (158 mg, 0.3 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.3 ml, 0.45 mmol) 溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。10 min後、工程Cの生成物 (1

50

38 mg、0.45 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を -70°C で30 min 攪拌した。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (10 ml $\times$ 4回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (80 mg、78%) を得た。MS: m/e 754 ($M+1$)⁺。

【0327】

工程E: 2-ブトキシ-7-((4-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0328】

工程Dの生成物 (180 mg、0.24 mmol) の、TFA (5 ml) 中での混合物に Et_3SiH (1 ml) を添加した。反応を 80°C で2日間加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製した。収集した画分を NaHCO_3 溶液でアルカリ化し、DCM (30 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して生成物 (25 mg、26%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.29 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.68–3.51 (m, 4H), 3.20–3.04 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 1.92–1.68 (m, 2H), 1.59–1.39 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm。MS: m/e 397 ($M+1$)⁺。

【0329】

化合物B49: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4-(ジメチルアミノ)ブタン-1-オン

【0330】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (20 mg、0.05 mmol)、4-(ジメチルアミノ)酪酸 (6 mg、0.05 mmol)、HATU (23 mg、0.06 mmol) 及びDIPEA (19 mg、0.15 mmol) の、DCM (3 ml) 中での混合物をrtで2 h 攪拌した。混合物をDCM (10 ml) で抽出して水 (5 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (13 mg、50.4%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.33 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.57 (d, $J=14.8$ Hz, 4H), 3.05 (t, $J=7.6$ Hz, 4H), 2.98 (s, 2H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.46 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.92–1.78 (m, 2H), 1.73–1.61 (m, 2H), 1.47–1.34 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm。MS: m/e 510 ($M+1$)⁺。

【0331】

化合物B50: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-5-(ジメチルアミノ)ペンタン-1-オン

【0332】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (20 mg、0.05 mmol)、5-(ジメチルアミノ)吉草酸 (7 mg、0.05 mmol)、HATU (23 mg、0.06 mmol) 及びDIPEA (19 mg、0.15 mmol) の、DCM (3 ml) 中での混合物をrtで2 h 攪拌した。混合物をDCM (10 ml) で抽出して水 (5 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してプレパラティブH

PLCにより精製し、タイトル生成物(10mg、37.8%)を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.22 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.62–3.51 (m, 4H), 3.12–2.95 (m, 6H), 2.76 (s, 3H), 2.75 (s, 3H), 2.40 (t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.74–1.58 (m, 4H), 1.58–1.49 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 524 ($M+1$)⁺。

【0333】

化合物B51: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0334】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B51を合成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.61 (s, 4H), 2.40 (s, 3H), 1.91 (s, 4H), 1.75–1.61 (m, 2H), 1.48–1.35 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 382 ($M+1$)⁺。

【0335】

化合物B52: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-モルホリノピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0336】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B52を合成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.17 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38–7.34 (m, 1H), 4.21 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.76–3.67 (m, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.76–1.61 (m, 2H), 1.48–1.31 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 398 ($M+1$)⁺。

【0337】

化合物B53: 2-ブトキシ-7-((2-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0338】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B53を合成した。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.88 (br. s, 2H), 8.19 (s, 2H), 7.55 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.33 (s, 1H), 6.79 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.20 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.68 (t, $J=4.0\text{ Hz}$, 4H), 3.19 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 1.70–1.64 (m, 2H), 1.44–1.37 (m, 2H), 0.93 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 397 ($M+1$)⁺。

【0339】

化合物B54: 2-ブトキシ-7-((2-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-ア

ミン

【0340】

工程A：*t*-ブチル 5-ホルミル-6-メチル-3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビ
ピリジン]-1' (2'H)-カルボキシレート

【0341】

6-クロロ-2-メチルニコチンアルデヒド (500 mg、3.2 mmol)、*t*-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
)-3, 6-ジヒドロピリジン-1 (2H)-カルボキシレート (1.1 g、3.5 mm
ol)、Pd (dppf)₂Cl₂ (224 mg、0.30 mmol) 及び K₂CO₃ (6
62 mg、4.8 mmol) の、ジオキサン/水 (1:1、10 ml) 中での溶液を 80
°C、N₂ 雰囲気下で一晩加熱した。溶液を冷却し、蒸発し、その中に水 (10 ml) を添
加して酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮
を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (登録商標) (PE:EA=25 %
) により精製し、無色油状物を呈する純粋な生成物 (718 mg、74 %) を得た。MS
: M/e 303 (M+1)⁺。

10

【0342】

工程B：*t*-ブチル 5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -2-ブ
トキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メ
チル) -6-メチル-3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン]-1' (2'H)-カ
ルボキシレート

20

【0343】

-78°C (N₂ パージ) で7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベ
ンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、
0.38 mmol) の、THF (8 ml) 中での冷却した溶液に、*n*-ブチルリチウム (
1.6 M、0.60 ml) を滴下した。-78°Cで30 min 攪拌した後、THF (2 ml)
中での*t*-ブチル 5-ホルミル-6-メチル-3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビ
ピリジン]-1' (2'H)-カルボキシレート (173 mg、0.57 mmol) を添加
した。得られた混合物を当該温度で30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過
した。溶液を NH₄Cl 溶液 (5 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出し
た。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Comb
iflash (登録商標) (PE:EA=35 %) により精製し、生成物 (123 mg、
43 %) を得た。MS: M/e 750 (M+1)⁺。

30

【0344】

工程C：*t*-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -
2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -
6-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【0345】

t-ブチル 5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -2-ブトキシイ
ミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -
6-メチル-3', 6'-ジヒドロ- [2, 4'-ビピリジン]-1' (2'H)-カルボキシ
レート (123 mg、0.16 mmol) 及び Pd/C (27 mg) の、酢酸エチル (1
0 ml) 中での溶液を rt で H₂ エアバッグで 48 時間攪拌した。触媒をろ過し、ろ過液
を濃縮して粗生成物を得、そのまま次の工程に用いた (110 mg、89 %)。MS: M
/e 752 (M+1)⁺。

40

【0346】

工程D：2-ブトキシ-7-((2-メチル-6-(ピペリジン-4-イル) ピリジン
-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0347】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -2-ブト
キシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチ

50

ル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (110 mg、0.15 mmol) の、トリエチルシラン (2 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) 中での溶液を、85℃で一晩加熱し、その後、濃縮して、その中に2 mlのトリフルオロ酢酸を添加し、90℃で6時間加熱した。溶媒を蒸発して残存物を得、それをNaHCO₃ (5 ml) でアルカリ化し、酢酸エチル (5 ml) で抽出し、塩水で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブHPLCにより精製し、生成物 (40 mg、69%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.72 (br. s, 1H), 8.41 (br. s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.80 (br. s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (br. s, 1H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.39 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.02-2.97 (m, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.03-2.00 (m, 2H), 1.91-1.82 (m, 2H), 1.69-1.62 (m, 2H), 1.44-1.35 (m, 2H), 0.91 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 396 (M+1)⁺.

【0348】

化合物B55: 2-ブトキシ-7-((6-(3,5-ジメチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0349】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B55を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (br. s, 1H), 8.31 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.52 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.21 (t, J=8.0 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.48-3.45 (m, 4H), 2.75-2.69 (m, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.68-1.64 (m, 2H), 1.44-1.38 (m, 2H), 1.22 (d, J=4.0 Hz, 6H), 0.93 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 425 (M+1)⁺.

【0350】

化合物B56: (4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン

【0351】

工程A: t-ブチル 4-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0352】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (40 mg、0.1 mmol)、1-(t-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸 (23 mg、0.1 mmol) 及びDIEA (25 mg、0.2 mmol) の、THF (5 ml) 中での混合物にHATU (38 mg、0.1 mmol) を添加した。反応を室温で一晩撹拌した。反応を水で希釈し、EA (60 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物 (60 mg、粗製) を得た。MS: M/e 608 (M+1)⁺.

【0353】

工程B: (4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)(ピペリジン-4-イル)メタノン

【0354】

工程Aの生成物(60mg、粗製)の、DCM(5ml)中での混合物に4M HClのEA(0.5ml)での溶液を添加した。反応を室温で3h攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(20mg、32%)を得た。

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.15(d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.08(s, 1H), 7.68(d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H), 4.32(t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.31(s, 2H), 3.90–3.75(m, 4H), 3.55–3.38(m, 6H), 3.18–3.03(m, 3H), 2.43(s, 3H), 2.06–1.84(m, 4H), 1.81–1.71(m, 2H), 1.57–1.42(m, 2H), 0.98(t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 508 ($M+1$)⁺。

10

【0355】

化合物B57: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【0356】

2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(40mg、0.1mmol)の、THF(4ml)中での混合物にDIEA(25mg、0.2mmol)を添加した。その後、アセチルクロリドのDCM(0.1ml、1mol/L)中での溶液を滴下した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA(50ml)で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(20mg、46%)を得た。

20

^1H NMR(400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14(s, 1H), 8.08(d, $J=1.6\text{ Hz}$, 1H), 8.05(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.20(t, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 4.05(s, 2H), 3.61–3.50(m, 4H), 3.01(t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 2.93(t, $J=4.8\text{ Hz}$, 2H), 2.21(s, 3H), 2.03(s, 3H), 1.74–1.60(m, 2H), 1.51–1.34(m, 2H), 0.92(t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 439 ($M+1$)⁺。

30

【0357】

化合物B58: N-(2-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-N-メチルアセトアミド

【0358】

1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン塩酸塩(60mg、粗製)の、THF(4ml)中での混合物にDIEA(129mg、1mmol)を添加した。その後、アセチルクロリドのDCM(0.1ml、1mol/L)中での溶液を滴下した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA(40ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、タイトル生成物(10mg、3つの工程に対して20%)を得た。

40

^1H NMR(400MHz, CD_3OD) δ 8.08(d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H), 7.55(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.40–4.31(m, 2H), 4.28(t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.15(s, 2H), 3.78–3.69(m, 2H), 3.68–3.59(m, 2H), 3.18–3.12(m, 2H), 3.11–3.06(m, 2H), 3.09(s, 2H), 2.92(s, 1H), 2.29(s, 3H), 2.15(s, 2H), 2.00(s, 1H), 1.82–1.68(m, 2H), 1.57–1.42(m, 2H), 0.98(t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H) ppm

50

。MS: M/e 510 ($M+1$)⁺。

【0359】

化合物B59: 2-ブトキシ-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0360】

工程A: 6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチナルデヒド

【0361】

DIPEA (2.6 g、20 mmol) をメチル 6-クロロ-4-メチルニコチネート (1.87 g、12 mmol) 及びN, N-ジメチル-1-(ピペリジン-4-イル)メタンアミン (1.42 g、10 mmol) の、DMA (10 ml) 中での溶液に添加し、反応混合物を120℃で一晩加熱し、室温まで冷却した。溶液をH₂O (10 ml) でクエンチした。水溶液をEA (25 ml × 4回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (720 mg、27%) を得た。MS: M/e 261 ($M+1$)⁺。

【0362】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0363】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (158 mg、0.3 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.28 ml、0.45 mmol) 溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。10 min 後、工程Aの生成物 (118 mg、0.45 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を-70℃で30 min 攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc (10 ml × 4回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (100 mg、47%) を得た。MS: M/e 709 ($M+1$)⁺。

【0364】

工程C: 2-ブトキシ-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0365】

工程Bの生成物 (100 mg、0.24 mmol) の、TFA (4 ml) 中での混合物にEt₃SiH (1 ml) を添加した。反応を80℃で24時間加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製した。収集した画分をNaHCO₃溶液でアルカリ化し、DCM (30 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して生成物 (55 mg、77%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.27 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.35 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J=11.5 Hz, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.83 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.77-1.61 (m, 3H), 1.49 (dt, J=15.0, 7.4 Hz, 2H), 1.33 (qd, J=12.4, 3.6 Hz, 2H), 0.97 (t, J=7.4 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 453 ($M+1$)⁺。

【0366】

化合物 B 6 0 : 7 - ((6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ブトキシイミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 0 3 6 7 】

工程 A : t - ブチル (1 - (5 - ホルミル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

【 0 3 6 8 】

D I P E A (2 . 6 g 、 2 0 m m o l) をメチル 6 - クロロ - 4 - メチルニコチネート (1 . 5 6 g 、 1 0 m m o l) 及び t - ブチル ピペリジン - 4 - イルウレタン (2 . 4 g 、 1 2 m m o l) の、DMA (1 0 m l) 中での溶液に添加し、反応混合物を 1 2 0 ° C で一晩加熱し、室温まで冷却した。溶液を H ₂ O (1 0 m l) でクエンチした。水溶液を E A (2 5 m l × 4 回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (1 . 3 g 、 4 1 %) を得た。MS : M / e 3 2 0 (M + 1) ⁺。

10

【 0 3 6 9 】

工程 B : t - ブチル (1 - (5 - ((4 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 2 - ブトキシイミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) カルバメート

【 0 3 7 0 】

7 - ブロモ - 2 - ブトキシ - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (1 5 8 m g 、 0 . 3 m m o l) の、T H F (1 m l) 中での溶液に、n - ブチルリチウム (0 . 2 8 m l 、 0 . 4 5 m m o l) 溶液を滴下し、温度を - 7 5 ° C ~ - 6 5 ° C 間に維持した。1 0 m i n 後、工程 A の生成物 (1 4 4 m g 、 0 . 4 5 m m o l) の、T H F (1 m l) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を - 7 0 ° C で 3 0 m i n 撹拌した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、E t O A c (1 0 m l × 4 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (1 4 0 m g 、 6 1 %) を得た。MS : M / e 7 6 7 (M + 1) ⁺。

20

【 0 3 7 1 】

工程 C : 7 - ((6 - (4 - アミノピペリジン - 1 - イル) - 5 - メチルピリジン - 3 - イル) メチル) - 2 - ブトキシイミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

30

【 0 3 7 2 】

工程 B の生成物 (1 4 0 m g 、 0 . 1 8 m m o l) の、T F A (4 m l) 中での混合物に E t ₃ S i H (1 m l) を添加した。反応を 8 0 ° C で 2 4 時間加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ H P L C により精製した。収集した画分を Na H C O ₃ 溶液でアルカリ化し、DCM (3 0 m l) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮してタイトル生成物 (4 0 m g 、 5 4 %) を得た。

¹ H N M R (4 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ = 8 . 0 3 (s , 1 H) , 7 . 4 8 (s , 1 H) , 7 . 3 2 (s , 1 H) , 4 . 2 7 (t , J = 6 . 5 , 2 H) , 4 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 3 6 (d , J = 1 3 . 0 , 2 H) , 2 . 9 6 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 7 9 (t , J = 1 1 . 8 , 2 H) , 2 . 2 4 (s , 3 H) , 1 . 9 5 (d , J = 1 1 . 1 , 2 H) , 1 . 8 0 - 1 . 6 8 (m , 2 H) , 1 . 5 9 (q d , J = 1 2 . 1 , 3 . 8 , 2 H) , 1 . 4 7 (d t , J = 1 4 . 6 , 7 . 4 , 2 H) , 0 . 9 7 (t , J = 7 . 4 , 3 H) p p m 。 MS : M / e 4 1 1 (M + 1) ⁺。

40

【 0 3 7 3 】

化合物 B 6 1 : 2 - ブトキシ - 7 - (4 - (3 , 5 - ジメチル) ピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 0 3 7 4 】

化合物 B 1 6 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B 6 1 を合

50

成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.10 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.05 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.21 (t, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 2.87–2.80 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.12–2.07 (m, 2H), 1.71–1.64 (m, 2H), 1.43–1.38 (m, 2H), 0.94 (t, $J=8.0$ Hz, 9H) ppm。MS: M/e 424 ($M+1$)⁺。

【0375】

化合物B62: 2-メトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【0376】

工程A: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0377】

-78°C (N₂ パージ) で7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (1 g、2 mmol) の、THF (20 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、3.2 ml) を滴下した。-78°Cで30 min 攪拌した後、THF (10 ml) 中でのt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (915 mg、3.0 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で30 min 攪拌し、その後、rtに昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash (PE:EA=40%)により精製し、純粋な生成物 (790 mg、54%) を得た。MS: M/e 715 ($M+1$)⁺。

20

【0378】

工程B: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0379】

メタノールナトリウム (38 mg、0.7 mmol) をt-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.07 mmol) の、メタノール (10 ml) 中での溶液に添加した。反応混合物を70°Cで一晩加熱し、冷却、濃縮してさらにComb i-Flash (PE:EA=50%)により精製し、純粋な生成物 (40 mg、82%) を得た。MS: M/e 711 ($M+1$)⁺。

40

【0380】

工程C: 2-メトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0381】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-メトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.06 mmol) の、トリエチルシラン (2 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (2 ml) 中での溶液を、85°Cで一晩加熱し、その後、濃縮して、その中に2 mlのトリフルオロ酢酸を添加して90°Cで4時間加熱した。溶媒を蒸発して残存物を得、それをプレパラティ

50

ブHPLCにより精製し、生成物(14mg、70%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.08 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.35 (d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.27 (s, 8H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS: M/e 355 ($M+1$)⁺.

【0382】

化合物B63: 2-エトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0383】

化合物B62について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B63を合成した。

^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.06 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.26-4.23 (m, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.27 (s, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.29 (t, $J=8.0\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 369 ($M+1$)⁺.

【0384】

化合物B64: 2-ブトキシ-7-(3-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0385】

工程A: t-ブチル 4-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

【0386】

-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(150mg、0.29mmol)の、THF(5ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.27ml、0.43mmol)を滴下して1h攪拌した。その後、-78℃でt-ブチル 4-(4-ホルミル-2-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(129mg、0.43mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下した。添加後、混合物をrtに昇温して3h攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)でクエンチし、DCM(30ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈する生成物(101mg、47.3%)を得た。MS: M/e 749 ($M+1$)⁺.

【0387】

工程B: t-ブチル 4-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0388】

t-ブチル 4-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(101mg、0.135mmol)の、THF(5ml)中での溶液にPd/C(10%、50mg)を添加し、 H_2 (1atm)雰囲気下、rtで一晩攪拌した。混合物をろ過してろ過液を得、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(97mg、95.8%)を得た。MS: M/e 751 ($M+1$)⁺.

【0389】

10

20

30

40

50

工程C：2-ブトキシ-7-（3-メチル-4-（ピペリジン-4-イル）ベンジル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン
【0390】

t-ブチル 4-（4-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-2-メチルフェニル）ピペリジン-1-カルボキシレート（97mg、0.13mmol）及びトリエチルシラン（1ml）の、TFA（2ml）中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物（38mg、74.5%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.68-8.65（m, 1H）, 8.40-8.38（m, 1H）, 8.13（s, 1H）, 8.05（s, 1H）, 7.32（s, 1H）, 7.12（d, J=8.1Hz, 2H）, 7.05（d, J=7.8Hz, 1H）, 4.21（t, J=6.5Hz, 2H）, 4.06（s, 2H）, 3.36（d, J=12.3Hz, 2H）, 3.05-2.94（m, 3H）, 2.27（s, 3H）, 1.85-1.70（m, 4H）, 1.70-1.65（m, 2H）, 1.47-1.35（m, 2H）, 0.92（t, J=7.4Hz, 3H）ppm。MS：M/e 395（M+1）⁺。

【0391】

化合物B65：7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0392】

工程A：7-ブロモ-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0393】

NaH（100mg、2.5mmol）をペンタン-2-オール（220mg、2.5mmol）の、THF（15ml）中での溶液に添加した。rt、N₂雰囲気下で30min攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（300mg、0.62mmol）を添加し、得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、水（10ml）で希釈して酢酸エチル（10ml）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash（PE：EA=25%）により精製し、純粋な生成物（265mg、85%）を得た。MS：M/e 540（M+1）⁺。

【0394】

工程B：t-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0395】

-78℃（N₂パージ）で7-ブロモ-N,N-ビス（4-メトキシベンジル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（265mg、0.5mmol）の、THF（8ml）中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム（1.6M、0.8ml）を滴下した。-78℃で30min攪拌した後、THF（2ml）中でのt-ブチル 4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（225mg、0.75mmol）を添加した。得られた混合物を当該温度で30min攪拌し、その後、rtに昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl溶液（5ml）でクエンチして酢酸エチル（10ml）で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash（PE：EA=30%）により精製し、純粋な生成物（180mg、48

%)を得た。MS: M/e 767 (M+1)⁺。

【0396】

工程C: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0397】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(180mg、0.23mmol)の、トリエチルシラン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(2ml)中での溶液を、85℃で一晩加熱し、その後、90℃で4時間攪拌した。溶媒を蒸発して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(56mg、58%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.88(br. s, 2H), 8.23(br. s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.01-4.95(m, 1H), 4.10(s, 2H), 3.25-3.21(m, 8H), 2.21(s, 3H), 1.66-1.49(m, 2H), 1.39-1.29(m, 2H), 1.25(d, J=4.0Hz, 3H), 0.88(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS: M/e 411 (M+1)⁺。

【0398】

化合物B66: 2-イソプロポキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0399】

化合物B65について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B66を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.05(d, J=4.0Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.40(d, J=4.0Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 5.08-5.02(m, 2H), 4.03(s, 2H), 2.96-2.91(m, 4H), 2.86-2.75(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.27(d, J=8.0Hz, 6H) ppm。MS: M/e 383 (M+1)⁺。

【0400】

化合物B67: (2S, 3S)-2-アミノ-1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルペンタン-1-オン

【0401】

工程A: t-ブチル((2S, 3S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート

【0402】

(t-ブトキシカルボニル)-L-イソロイシン(23.4mg、0.088mmol)、HATU(33.6mg、0.088mmol)及びDIEA(22.8mg、0.18mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(35mg、0.088mmol)を添加した。混合物をrtで1h攪拌した。終了後、溶液をH₂O(10ml)でクエンチし、その後、DCM(15ml×2回)で抽出した。有機相をH₂O(10ml)で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮して灰白色膜状物を呈する粗生成物(100mg)を得、更なる精製

10

20

30

40

50

を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS: M/e 610 ($M+1$)⁺。

【0403】

工程B: (2S, 3S) - 2-アミノ-1-((4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルペンタン-1-オン

【0404】

t-ブチル((2S, 3S) - 1-((4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)カルバメート(100mg、粗製)の、EA(10ml)中で攪拌した溶液にHClのEA(4M、5ml)中での溶液を添加した。混合物をrtで1h攪拌した。終了後、反応混合物を減圧濃縮した。残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(37.31mg)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.24-8.01(m, 6H), 7.64-7.51(m, 1H), 7.42-7.33(m, 1H), 4.41-4.30(m, 1H), 4.21(t, J=8Hz, 2H), 4.09(s, 2H), 3.85-3.53(m, 4H), 3.15-2.96(m, 4H), 2.24(s, 3H), 1.87-1.75(m, 1H), 1.73-1.62(m, 2H), 1.52-1.35(m, 3H), 1.22-1.07(m, 1H), 0.97(d, J=8Hz, 3H), 0.92(t, J=8Hz, 3H), 0.87(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 510 ($M+1$)⁺。

【0405】

化合物B68: (S) - 4-アミノ-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-プロリルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン

【0406】

化合物B67について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B68を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.45-9.21(m, 1H), 8.62-8.44(m, 1H), 8.32-8.05(m, 3H), 7.65-7.51(m, 1H), 7.48-7.33(m, 1H), 4.72-4.58(m, 1H), 4.21(t, J=8Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 3.72-3.69(m, 1H), 3.68-3.53(m, 3H), 3.33-3.24(m, 1H), 3.22-3.14(m, 1H), 3.13-2.98(m, 4H), 2.46-2.32(m, 1H), 2.23(s, 3H), 1.98-1.75(m, 3H), 1.73-1.61(m, 2H), 1.47-1.34(m, 2H), 0.92(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 494 ($M+1$)⁺。

【0407】

化合物B69: (S) - 2-アミノ-1-((4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-4-メチルペンタン-1-オン

【0408】

化合物B67について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B69を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.22-8.03(m, 6H), 7.61-7.49(m, 1H), 7.43-7.32(m, 1H), 4.49-4.37(m, 1H), 4.21(t, J=8Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 3.84-3.74(m, 1H), 3.69-3.59(m, 1H), 3.58-3.46(m, 2H), 3.20-3.12(m, 1H), 3.11-3.03(m, 2H), 3.01-2.95(m, 1H), 2.23(s, 3H), 1.78-1.55(m, 4H), 1.

5.2–1.35 (m, 3H), 0.98–0.87 (m, 9H) ppm. MS: M/e 510 (M+1)⁺.

【0409】

化合物B70: (S)-2-アミノ-1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルブタン-1-オン

【0410】

化合物B67について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B70を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.23–7.99 (m, 6H), 7.64–7.47 (m, 1H), 7.42–7.32 (m, 1H), 4.37–4.31 (m, 1H), 4.21 (t, J=8 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.81–3.74 (m, 1H), 3.72–3.53 (m, 3H), 3.17–3.01 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13–2.02 (m, 1H), 1.75–1.60 (m, 2H), 1.48–1.33 (m, 2H), 1.00 (d, J=8 Hz, 3H), 0.96–0.87 (m, 6H) ppm. MS: M/e 496 (M+1)⁺.

【0411】

化合物B71: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ブチルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0412】

N2-ブチル-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(200 mg、0.5 mmol)、ジメチルグリシン(62 mg、0.6 mmol)、HATU(230 mg、0.6 mmol)及びDIPEA(129 mg、1 mmol)の、THF(20 ml)中での混合物を一晩攪拌した。反応混合物をH₂O(10 ml)に入れてEtOAc(15 ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=15:1~10:1であり、NH₃(g)を含有する)により精製し、粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC(CH₂Cl₂/MeOH(NH₃)=15:1)により精製し、目標化合物(100 mg、41.5%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (s, 1H), 7.50 (br. s, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.24 (t, J=5.6 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.65–3.55 (m, 4H), 3.27–3.13 (m, 4H), 3.03–2.92 (m, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.59–1.44 (m, 2H), 1.36–1.21 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 481 (M+1)⁺.

【0413】

化合物B72: 2-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド

【0414】

2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(20 mg、0.05 mmol)及び2-ブromo-N,N-ジメチルアセトアミド(10 mg、0.06 mmol)及びK₂CO₃(14 mg、0.1 mmol)中での混合物をrtで一晩攪拌し、水(5 ml)で希釈してEA(5 ml×3回)で抽出し、N₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って、残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(15 mg、63%)を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.16 (d, J=1.7 Hz, 1H),

10

20

30

40

50

7.63 (s, 1H), 7.47 (d, $J=1.7\text{ Hz}$, 1H), 4.39–4.26 (m, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.68–3.37 (m, 8H), 3.00 (s, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.29 (s, 3H), 1.87–1.68 (m, 2H), 1.59–1.41 (m, 2H), 0.98 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm.
MS: M/e 482 ($M+1$)⁺.

【0415】

化合物B73: (S)-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン。

【0416】

工程A: 2,4-ジクロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン。

【0417】

イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(5.0g、32.9mmol)及びトリエチルアミン塩酸塩(9.0g、65.7mmol)の、 POCl_3 (50ml)中での混合物を封管中で120℃で16時間加熱した。混合物を高真空で乾燥となるまで濃縮し、得られた残存物を200mlのEAで希釈し、懸濁して500mlの水溶性 NaHCO_3 に入れた。混合物をrtで30min攪拌した。有機層を分離して水層をEA(200ml×2回)で抽出した。合わせた有機物を水性 NaHCO_3 (200ml)、塩水(200ml×3回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して乾燥となるまで濃縮して黄色固体を呈するタイトル生成物(4.9g、収率:80%)を得た。MS: M/e 189 ($M+1$)⁺。

【0418】

工程B: 2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン。

【0419】

0℃で、2,4-ジクロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(4.9g、25.9mmol)の、THF(30ml)中で攪拌した溶液にDIEA(10.0g、77.7mmol)を添加し、その後、ビス(4-メトキシベンジル)アミン(7.4g、28.7mmol)の、THF(40ml)中での溶液を添加した。得られた混合物をrtで2時間攪拌した。混合物を乾燥となるまで濃縮して200mlのEAで希釈し、 NaHCO_3 (50ml×2回)、塩水(50ml×2回)で洗浄し、乾燥し、乾燥となるまで濃縮した。得られた固体を混合溶媒PE/EA(10:1、200ml)中で2時間スラリーに調製した。懸濁液をろ過した。ろ過ケーキを高真空で乾燥して淡黄色固体を呈するタイトル生成物(8.7g、収率:82%)を得た。MS: M/e 410 ($M+1$)⁺。

【0420】

工程C: 2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0421】

2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(8.7g、21.2mmol)及びブトキシナトリウム溶液の、n-BuOH(20%、80ml)中での混合物を80℃で1時間加熱した。混合物を200mlのEA及び200mlの水溶性 NaHCO_3 で処理した。水層をEA(100ml×2回)で抽出した。合わせた有機層を塩水(200ml×3回)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。得られた残存物をカラムクロマトグラフィー(PE/EA(10:1~5:1)で溶離)により精製し、淡黄色固体を呈するタイトル生成物(7.6g、収率:80%)を得た。MS: M/e 448 ($M+1$)⁺。

【0422】

工程D: t-ブチル(3S)-4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(

10

20

30

40

50

ヒドロキシ)メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 3 - メチルピペラジン - 1 - カルボキシレート。

【0423】

N₂で、注射器で2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(300mg、0.67mmol)の、THF(5ml)中での-78℃溶液に、n-ブチルリチウム溶液(1.6M、0.65ml、1.0mmol)を滴下し、得られた混合物を-78℃で15min攪拌した。-78℃で、注射器でt-ブチル(S)-4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(250mg、0.78mmol)の、THF(3ml)中での溶液を滴下した。得られた混合物を当該温度で1時間攪拌し、rtに昇温してもう1時間攪拌することを許容した。混合物を20mlの水性NH₄ClでクエンチしてEA(20ml×2回)で抽出した。合わせた層を塩水(20ml×2回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー(PE/EA(5:1~3:1)で溶離)により精製し、淡黄色油状物を呈するタイトル生成物(230mg、粗製)を得た。MS:M/e 767(M+1)⁺。

10

【0424】

工程E:(S)-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン。

【0425】

t-ブチル(3S)-4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-3-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(230mg、0.3mmol)の、TFA(5ml)及びEt₃SiH(3ml)中での混合物を85℃で16時間加熱した。混合物を濃縮し、かつ、得られた残存物を10mlの水性NaHCO₃で処理し、混合溶媒(DCM/MeOH=5:1、10ml×3回)で抽出した。合わせた層を塩水(10ml×2回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH-NH₃(15:1、MeOH中5mol/LのNH₃)で溶離)により精製し、75mgの粗生成物を得、それをプレパラティブTLC(DCM/MeOH-NH₃、10:1、MeOH中5mol/LのNH₃)により精製し、タイトル生成物(15mg、2つの工程に対して、収率5.5%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.04(m, 3H), 7.48(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.19(t, J=6.4Hz, 2H), 4.07(s, 2H), 3.47-3.39(m, 1H), 3.05-2.81(m, 4H), 2.75-2.63(m, 1H), 2.56(dd, J=12.0, 8.0Hz, 1H), 2.18(s, 3H), 1.73-1.61(m, 2H), 1.48-1.32(m, 2H), 0.92(t, J=7.2Hz, 3H), 0.80(d, J=6.4Hz, 3H) ppm. MS:M/e 411(M+1)⁺。

30

【0426】

化合物B74:(R)-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン。

40

【0427】

化合物B73について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B74を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.04(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.19(t, J=6.4Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 3.45-3.30(m, 1H), 2.98-2.88(m, 2H), 2.87-2.76(m, 2H), 2.70-2.58(m, 1H), 2.18(

50

s, 3 H), 1.72–1.62 (m, 2 H), 1.47–1.33 (m, 2 H), 0.92 (t, J=7.6 Hz, 3 H), 0.79 (d, J=6.0 Hz, 3 H) ppm. MS: M/e 411 (M+1)⁺.

【0428】

化合物B75: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0429】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エチル)(メチル)カルバメート

10

【0430】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(40 mg、0.1 mmol)、t-ブチルメチル(2-オキソエチル)カルバメート(16 mg、0.12 mmol)の、DCM(4 ml)中での混合物にNaBH(OAc)₃(32 mg、0.15 mmol)及びAcOH(1滴)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、DCM(60 ml)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(40 mg、粗製)を得た。MS: M/e 554 (M+1)⁺.

20

【0431】

工程B: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(2-(メチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0432】

工程Aの生成物(40 mg、粗製)の、DCM(5 ml)中での混合物に4M HClのEA(0.5 ml)での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(8 mg、2つの工程に対して16%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.32 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.04 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 7.31 (s, 1 H), 4.21 (t, J=6.8 Hz, 2 H), 4.04 (s, 2 H), 3.10–2.95 (m, 4 H), 2.84 (t, J=6.0 Hz, 2 H), 2.62–2.51 (m, 6 H), 2.45 (s, 3 H), 2.18 (s, 3 H), 1.75–1.61 (m, 2 H), 1.46–1.31 (m, 2 H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3 H) ppm. MS: M/e 454 (M+1)⁺.

30

【0433】

化合物B76: 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

40

【0434】

工程A: 6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド

【0435】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(0.46 g、3 mmol)及びDIEA(0.77 g、6 mmol)の、DMA(5 ml)中での溶液にN,N-ジメチル-2-(ピペラジン-1-イル)エタン-1-アミン(0.46 g、3 mmol)を添加した。その後、混合物をN₂で115℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水(50 ml)で希釈し、EtOAc(60 ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物をcombiflashにより精製し、目標化合物

50

(110mg、13%)を得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 8.51 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 7.81 (d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H), 3.46 (t, $J=5.2\text{Hz}$, 4H), 2.64 (t, $J=4.4\text{Hz}$, 4H), 2.61–2.50 (m, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.31 (s, 3H) ppm. MS: M/e 277 ($M+1$)⁺.

【0436】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0437】

7-ブromo-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200mg、0.38mmol)の、THF(6ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.35ml、0.57mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h攪拌した後、工程Aの生成物(105mg、0.38mmol)の、THF(1ml)中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で2h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc(60ml)で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して目標化合物(200mg、粗製)を得た。MS: M/e 724 ($M+1$)⁺.

【0438】

工程C: 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0439】

工程Bの生成物(200mg、粗製)の、TFA(6ml)中での混合物に Et_3SiH (2ml)を添加し、得られた混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、FA塩を呈する目標化合物(22mg、2つの工程に対して11%)を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14–8.05 (m, 4H), 7.45 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.15–2.96 (m, 6H), 2.69 (s, 6H), 2.67–2.56 (m, 6H), 2.18 (s, 3H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.48–1.35 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 468 ($M+1$)⁺.

【0440】

化合物B77: 2-ブトキシ-7-((5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0441】

化合物B15を製造するための汎用プロセスにより、化合物B77を製造して、目標生成物(15mg)を得た。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6+\text{D}_2\text{O}$) δ 8.37 (s, 1H), 8.33 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.49 (d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.20 (t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.39–3.28 (m, 2H), 3.20–3.10 (m, 1H), 3.06–2.91 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.03–1.86 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 2H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.46–1.31 (m, 2H), 0.92 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($M+1$)⁺.

【0442】

化合物B78: 2-ブトキシ-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1

－イル)－5－メチルピリジン－3－イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

【0443】

工程A：6－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－5－メチルニコチンアルデヒド

【0444】

DIPEA (1.3 g、10 mmol) をメチル 6－クロロ－4－メチルニコチネート (778 mg、5 mmol) 及び N, N－ジメチルピペリジン－4－アミン (1.42 g、10 mmol) の、DMA (10 ml) 中での溶液に添加し、反応混合物を 120℃ で 4 時間攪拌し、室温まで冷却した。溶液を H₂O (10 ml) でクエンチした。水溶液を EA (10 ml × 4 回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物 (560 mg、47%) を得た。MS: M/e 248 (M+1)⁺

10

【0445】

工程B：(4－(ビス(4－メトキシベンジル)アミノ)－2－ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－7－イル)(6－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－3－イル)メタノール

【0446】

7－ブロモ－2－ブトキシ－N, N－ビス(4－メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン (158 mg、0.3 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液に、n－ブチルリチウム (0.28 ml、0.45 mmol) 溶液を滴下し、温度を－75℃～－65℃間に維持した。10 min 後、工程Aの生成物 (112 mg、0.45 mmol) の、THF (1 ml) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を－70℃で 30 min 攪拌した。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (10 ml × 3 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、目標化合物 (55 mg、26%) を得た。MS: M/e 695 (M+1)⁺。

20

【0447】

工程C：2－ブトキシ－7－((6－(4－(ジメチルアミノ)ピペリジン－1－イル)－5－メチルピリジン－3－イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

30

【0448】

工程Bの生成物 (55 mg、0.08 mmol) の、TFA (5 ml) 中での混合物に Et₃SiH (1 ml) を添加した。反応を 80℃ で 24 時間加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製した。収集した画分を NaHCO₃ 溶液でアルカリ化し、DCM (30 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮してタイトル生成物 (18 mg、51%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.20 (t, J=6.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.41–3.25 (m, 3H), 2.63 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H), 2.17 (s, 3H), 1.80 (d, J=11.0 Hz, 2H), 1.72–1.59 (m, 2H), 1.53–1.31 (m, 4H), 0.92 (t, J=7.4 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 439 (M+1)⁺。

40

【0449】

化合物 B79: 7－((6－((1R, 4R)－2, 5－ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン－2－イル)－5－メチルピリジン－3－イル)メチル)－2－ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン－4－アミン

【0450】

化合物 B8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B79 を合成

50

した。

^1H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.90 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.26–4.11 (m, 3H), 3.99 (s, 2H), 3.74 (d, J=10.2 Hz, 1H), 3.57 (s, 1H), 3.37–3.00 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (d, J=10.8 Hz, 1H), 1.84 (d, J=10.6 Hz, 1H), 1.74–1.59 (m, 2H), 1.52–1.32 (m, 2H), 0.90 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 409 (M+1)⁺.

【0451】

化合物B80: 2-(ブト-3-エン-1-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【0452】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B80を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.11–8.00 (m, 2H), 7.45–7.41 (m, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.93–5.79 (m, 1H), 5.19–5.04 (m, 2H), 4.25 (t, J=8 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.97–2.90 (m, 4H), 2.89–2.81 (m, 4H), 2.49–2.42 (m, 2H), 2.17 (s, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺.

20

【0453】

化合物B81: (S)-2-アミノ-1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-3-フェニルプロパン-1-オン

【0454】

化合物B67について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B81を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.31–8.04 (m, 6H), 7.55–7.47 (m, 1H), 7.39–7.31 (m, 3H), 7.31–7.21 (m, 3H), 4.75–4.65 (m, 1H), 4.21 (t, J=8 Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.73–3.60 (m, 1H), 3.57–3.38 (m, 2H), 3.13–2.80 (m, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 2H), 0.92 (t, J=8 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 544 (M+1)⁺.

30

【0455】

化合物B82: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0456】

40

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B82を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.84 (br. s, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.64 (d, J=14.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.21 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.36–3.21 (m, 2H), 3.20–2.98 (m, 6H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.72–1.58 (m, 6H), 1.44–1.38 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 451 (M+1)⁺.

【0457】

50

化合物 B 8 3 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0458】

化合物 B 8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B 8 3 を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.20 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.97-2.88 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.59-1.57 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 4H), 1.47-1.35 (m, 6H), 0.92 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 450 ($M+1$) $^+$.

【0459】

化合物 B 8 4 : N₂-メチル-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N₂-プロピルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0460】

工程 A : 7-ブロモ-N₂-ブチル-N₄, N₄-ビス(4-メトキシベンジル)-N₂-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0461】

7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(300 mg、0.62 mmol)の、NMP(8 ml)中で攪拌した溶液にN-メチルブタン-1-アミン(174 mg、2 mmol)を添加した。反応混合物を密封して200℃で6 h加熱した。混合物をrtに冷却して、H₂O(20 ml)を添加してEtOAc(10 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物(250 mg、71.4%)を得た。MS: M/e 539 ($M+1$) $^+$ 。

【0462】

工程 B : t-ブチル 4-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ブチル(メチル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0463】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-N₂-ブチル-N₄, N₄-ビス(4-メトキシベンジル)-N₂-メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(210 mg、0.39 mmol)の、THF(10 ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、0.9 mmol、0.6 ml)を滴下した。50 min攪拌した後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(210 mg、0.58 mmol)の、THF(2 ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2 h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(130 mg、44.5%)を得た。MS: M/e 765 ($M+1$) $^+$ 。

【0464】

工程 C : N₂-ブチル-N₂-メチル-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0465】

ｔ-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ブチル(メチル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(130mg、0.17mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h撹拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩撹拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(25mg、35.9%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.08(s, 1H), 7.61(s, 2H), 7.44(s, 1H), 7.19(s, 1H), 3.98(s, 2H), 3.49(t, J=7.2Hz, 2H), 2.99(s, 3H), 2.99-2.81(m, 8H), 2.17(s, 3H), 1.56-1.45(m, 2H), 1.3-1.24(m, 2H), 0.90(t, J=7.3Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

【0466】

化合物B85: N₂-イソペンチル-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0467】

化合物B13について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B85を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(br. s, 2H), 8.12(s, 1H), 7.93(m, 2H), 7.51(s, 2H), 4.05(d, J=5.5Hz, 2H), 3.24-3.15(m, 6H), 2.50-2.47(m, 4H), 2.22(s, 3H), 1.65-1.57(m, 1H), 1.45-1.39(m, 2H), 0.89(s, 3H), 0.88(s, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

【0468】

化合物B86: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0469】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B86を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.79(br. s, 1H), 8.68(s, 1H), 8.15(s, 2H), 8.07(s, 1H), 7.66-7.53(m, 1H), 7.36(d, J=12.8Hz, 1H), 4.21(t, J=6.2Hz, 2H), 4.08(d, J=6.6Hz, 2H), 3.75-3.70(m, 4H), 3.08-2.88(m, 4H), 2.21(d, J=5.1Hz, 3H), 1.92-1.84(m, 4H), 1.73-1.61(m, 2H), 1.51-1.32(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 451.0 (M+1)⁺.

【0470】

化合物B87: 2-ブトキシ-7-((6-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0471】

化合物B78について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B87を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.32(br. s, 1H), 8.

10

20

30

40

50

1.4 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.42–7.26 (m, 1H), 4.22 (t, J=6.3 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.95–3.71 (m, 4H), 2.86 (s, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.35–2.28 (m, 2H), 2.23–1.14 (m, 1H), 1.77–1.62 (m, 2H), 1.43 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 425 (M+1)⁺.

【0472】

化合物B88: 7-((6-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-ブチルイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0473】

工程A: t-ブチル(1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ブチルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【0474】

-78℃で、7-ブromo-N2-ブチル-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(160mg、0.3mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.375ml、0.6mmol)を滴下した。N₂で1時間攪拌した後、-78℃でt-ブチル(1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(144mg、0.45mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下し、反応を2時間攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してプレパラティブTLC(石油エーテル/EtOAc=1:1)により精製し、目標化合物(60mg、26.1%)を得た。MS: M/e 766 (M+1)⁺.

【0475】

工程B: 7-((6-(4-アミノピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-ブチルイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0476】

工程Bの生成物(60mg、0.078mmol)の、Et₃SiH/TFA(0.5ml/3ml)中での混合物に85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(20mg、62.5%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.35–7.25 (m, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.39 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.23–3.12 (m, 3H), 2.81–2.71 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.98–1.90 (m, 2H), 1.71–1.57 (m, 2H), 1.55–1.46 (m, 2H), 1.36–1.28 (m, 2H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

【0477】

化合物B89: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(プロピルスルホニル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0478】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(40mg、0.1mmol)及びTEA(20mg、0.2mmol)の、DCM(5ml)中で

10

20

30

40

50

の混合物にプロパン-1-スルホニルクロリド (14 mg、0.1 mmol) の、DCM (0.1 ml) 中での溶液を添加した。反応を室温で一晩撹拌した。反応を水で希釈し、DCM (50 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC (DCM: MeOH = 10:1) により精製し、目標化合物 (22 mg、44%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.10 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.32–3.24 (m, 4H), 3.14–3.02 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.80–1.61 (m, 4H), 1.46–1.34 (m, 2H), 0.99 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 0.92 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 503 (M+1)⁺。

【0479】

化合物 B90: 2-ブトキシ-7-(3-イソプロピル-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0480】

工程 A: t-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0481】

-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (150 mg、0.29 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.27 ml、0.4278 mmol) を滴下して1 h 撹拌した。その後、-78℃でt-ブチル 4-(4-ホルミル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (141 mg、0.43 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を r.t. に昇温して3 h 撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1 ~ 5:1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (85 mg、38.31%) を得た。MS: M/e 778 (M+1)⁺。

【0482】

工程 B: t-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-イソプロピルフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0483】

t-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-(プロプ-1-エン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート (85 mg、0.11 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に Pd/C (10%、50 mg) を添加し、H₂ (1 atm) 雰囲気下、r.t.で一晩撹拌した。混合物をろ過してろ過液を得、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1 ~ 5:1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (79 mg、92.70%) を得た。MS: M/e 780 (M+1)⁺。

【0484】

工程 C: 2-ブトキシ-7-(3-イソプロピル-4-(ピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0485】

t-ブチル 4-(4-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブト

10

20

30

40

50

キシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -2-イソプロピルフェニル) ピペラジン-1-カルボキシレート (79 mg、0.10 mmol) 及びトリエチルシラン (1 mL) の、TFA (2 mL) 中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.35 (d, $J=4.0$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.09 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 4.23 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.43-3.32 (m, 1H), 3.23-3.18 (m, 4H), 3.03-2.82 (m, 4H), 1.73-1.64 (m, 2H), 1.43-1.34 (m, 2H), 1.14 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 0.93 (t, $J=7.0$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 424 ($M+1$)⁺.

【0486】

化合物B91: 7-((6-(4-(2-アミノエチル) ピペラジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0487】

工程A: t-ブチル (2-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) エチル) カルバメート

【0488】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (40 mg、0.1 mmol)、t-ブチル (2-オキソエチル) カルバメート (19 mg、0.12 mmol) の、DCM (4 mL) 中での混合物にNaBH(OAc)₃ (32 mg、0.15 mmol) 及び1滴のAcOHを添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、DCM (30 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物 (25 mg、粗製) を得た。MS: M/e 540 ($M+1$)⁺.

【0489】

工程B: 7-((6-(4-(2-アミノエチル) ピペラジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0490】

工程Aの生成物 (25 mg、粗製) の、DCM (5 mL) 中での混合物に4M HClのEA (0.5 mL) での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (6 mg、2つの工程に対して10%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br. s, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.62-2.95 (m, 12H), 2.22 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 2H), 1.46-1.32 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 440 ($M+1$)⁺.

【0491】

化合物B92: 2-ブトキシ-7-(3-エチル-4-(ピペラジン-1-イル) ベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0492】

化合物B90について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B92を合

10

20

30

40

50

成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (br. s, 2H), 8.13 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.33 (d, $J=3.6$ Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.11 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.25–3.18 (m, 4H), 3.05–2.86 (m, 4H), 2.66–2.57 (m, 2H), 1.75–1.64 (m, 2H), 1.46–1.35 (m, 2H), 1.16 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H)。MS: M/e 410 ($M+1$) $^+$ 。

【0493】

化合物B93: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-プロポキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0494】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B93を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.13 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.16 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 2.87–2.77 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.71–1.68 (m, 2H), 0.96 (t, $J=8.0$ Hz, 3H) ppm。MS: M/e 383 ($M+1$) $^+$ 。

【0495】

化合物B94: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0496】

rtで、7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (53 mg、0.1 mmol)、ジメチルグリシン (13 mg、0.12 mmol)、HATU (57 mg、0.15 mmol) 及び DIEA (26 mg、0.2 mmol) の、THF (5 ml であり、1 ml の DMF を有する) 中での溶液を2時間攪拌した。反応混合物を水 (5 ml) でクエンチし、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブ HPLC により精製し、純粋な生成物 (15 mg、24%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.51 (br. s, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.99–4.95 (m, 1H), 4.30 (d, $J=4.0$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.72–3.65 (m, 2H), 3.49–3.41 (m, 2H), 3.12–3.06 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 1.63–1.52 (m, 2H), 1.41–1.31 (m, 2H), 1.24 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 0.88 (t, $J=8.0$ Hz, 3H) ppm。MS: M/e 496 ($M+1$) $^+$ 。

【0497】

化合物B95: 1-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド

【0498】

工程A: t-ブチル 4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【0499】

rtで1-(α -ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-カルボン酸(830mg、3.6mmol)、ジメタンアミン塩酸塩(350mg、4.3mmol)及びDIEA(2.0g、15.5mmol)の、DMF(10ml)中での混合物にHATU(1.6g、4.3mmol)を添加し、混合物をrtで16時間攪拌した。混合物を30mlのEAで希釈し、塩水(20ml $\times$ 3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して淡黄色油状物を呈するタイトル生成物(1.5g、粗製)を得た。MS:M/e 257(M+1)⁺。

【0500】

工程B:N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩

【0501】

α -ブチル 4-(ジメチルカルバモイル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.5g、5.85mmol)の、HCl/EA(4M、20ml)中での懸濁液rtで3日間攪拌した。得られた懸濁液をろ過し、ろ過ケーキをEA(10ml)で洗浄し、高真空で乾燥して白色固体を呈するタイトル生成物(380mg、2つの工程に対して収率56%)を得た。MS:M/e 157(M+1)⁺。

【0502】

工程C:1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド。

【0503】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(310mg、2mmol)、N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド塩酸塩(380mg、2mmol)及びDIEA(1.2g、9.3mmol)の、DMA(5ml)中での混合物を120℃で5時間加熱した。混合物を20mlの水溶性NaHCO₃で希釈し、EA(20ml $\times$ 3回)で抽出した。合わせた有機物を塩水(20ml $\times$ 3回)で洗浄し、乾燥、濃縮して、カラムクロマトグラフィー(PE/EA/DCM(2:2:0~2:2:1)で溶離)により精製し、茶褐色油状物を呈するタイトル生成物(350mg、収率:64%)を得た。MS:M/e 276(M+1)⁺。

【0504】

工程D:1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド。

【0505】

N₂で、注射器で2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(350mg、0.78mmol)の、THF(3ml)中での-78℃溶液に、 α -ブチルリチウム溶液(1.6M、0.6ml、0.96mmol)を滴下し、得られた混合物を-78℃で15min攪拌した。-78℃で注射器で1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド(300mg、1.1mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下した。得られた混合物を当該温度で0.5時間攪拌し、rtに昇温して16時間攪拌することを許容した。混合物を10mlの水溶性NH₄ClでクエンチしてEA(10ml $\times$ 3回)で抽出した。合わせた抽出物を塩水(10ml $\times$ 3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH(NH₃)で溶離)により精製し(50:1~30:1、MeOH中2MのNH₃)、淡黄色固体を呈するタイトル生成物(290mg、収率:51%)を得た。MS:M/e 723(M+1)⁺。

【0506】

工程E:1-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド。

【0507】

10

20

30

40

50

1- (5- ((4- (ビス (4-メトキシベンジル) アミノ) -2-ブトキシイミダゾ
[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -3-メ
チルピリジン-2-イル) -N, N-ジメチルピペリジン-4-カルボキサミド (290
mg、0.4 mmol) の、TFA (10 ml) 及び Et₃SiH (5 ml) 中での混合
物を 85℃で 16 時間加熱した。混合物を濃縮して、得られた残存物を 10 ml の水性 NaHCO₃ で処理し、混合溶媒 (DCM/MeOH=5:1、10 ml×2 回) で抽出し
た。合わせた抽出物を塩水 (10 ml×2 回) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して濃縮し
て、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH-NH₃ (20:1、MeOH 中 2 mol/L の NH₃) により精製し、185 mg の粗生成物を得、それをプレパラ
ティブ TLC (DCM/MeOH-NH₃、15:1、MeOH 中 2 mol/L の NH₃) により精製し、タイトル生成物 (95 mg、収率: 51%) を得た。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.21 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.37 (d, J=12.4 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.19 (s, 3H), 1.75-1.61 (m, 6H), 1.49-1.34 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.6 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 467 (M+1)⁺.

【0508】

化合物 B96: N2-ブチル-7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペ
リジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f]
[1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

20

【0509】

工程 A: (4- (ビス (4-メトキシベンジル) アミノ) -2- (ブチルアミノ) イミ
ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6- (4- ((ジメチルア
ミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール

【0510】

-78℃で、7-ブロモ-N2-ブチル-N4, N4-ビス (4-メトキシベンジル)
イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン (160 mg、0.
3 mmol) の、THF (10 ml) 中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (1.
6 M、0.375 ml、0.6 mmol) を滴下した。N₂ で 1 時間攪拌した後、-78
℃で 6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルニコ
チンアルデヒド (120 mg、0.45 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴
下して、反応を 2 時間攪拌した。反応を水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (10
ml×3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮
してプレパラティブ TLC (CH₂Cl₂/MeOH=10:1) により精製し、無色油
状物を呈する目標化合物 (80 mg、37.7%) を得た。MS: M/e 708 (M+
1)⁺.

30

【0511】

工程 B: N2-ブチル-7- ((6- (4- ((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン
-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1,
2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

40

【0512】

工程 B の生成物 (80 mg、0.113 mmol) の、Et₃SiH/TFA (0.5
ml/3 ml) 中での混合物を 85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得
、それをプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (10 mg、19.6%) を
得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br. s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.33 (s, 1H),
6.48 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 3.
17 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.02 (t, J=6.4 Hz, 2H), 2.8

50

1 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.75–2.65 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.98–1.88 (m, 1H), 1.82–1.74 (m, 2H), 1.57–1.45 (m, 2H), 1.36–1.24 (m, 4H), 0.89 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 452 (M+1)⁺.

【0513】

化合物B97: (R)-2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0514】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B97を合成した。

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.13 (br. s, 1H), 8.10–7.99 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.35–7.23 (m, 1H), 4.21 (t, J=6.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.19 (d, J=12.0 Hz, 2H), 3.03–2.79 (m, 3H), 2.75–2.63 (m, 1H), 2.46–2.36 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.76–1.61 (m, 2H), 1.46–1.34 (m, 2H), 1.11–0.99 (m, 3H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 411 (M+1)⁺.

【0515】

化合物B98: (R)-2-ブトキシ-7-(3-メチル-4-(3-メチルピペラジン-1-イル)ベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

20

【0516】

化合物B16について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B98を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20–7.97 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.90 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.22 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.06–2.81 (m, 5H), 2.67–2.55 (m, 1H), 2.31 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.77–1.60 (m, 2H), 1.51–1.33 (m, 2H), 1.04 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 (M+1)⁺.

30

【0517】

化合物B99: 2-ブトキシ-7-(4-(ピペラジン-1-イル)-3-プロポキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0518】

化合物B16について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B99を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.20–7.95 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.85–6.73 (m, 2H), 4.22 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.88 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.01 (s, 8H), 1.78–1.58 (m, 4H), 1.51–1.33 (m, 2H), 0.99 (t, J=7.2 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 440 (M+1)⁺.

40

【0519】

化合物B100: 2-((2,5,8,11-テトラオキサトリデカン-13-イル)オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0520】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B100を合

50

成した。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.16 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 4.43 (t, $J=4\text{ Hz}$, 2H), 4.20 (s, 2H), 3.82 (t, $J=4\text{ Hz}$, 2H), 3.69–3.66 (m, 2H), 3.65–3.57 (m, 8H), 3.52–3.48 (m, 2H), 3.39–3.36 (m, 8H), 3.32 (s, 3H), 2.30 (s, 3H) ppm. MS: M/e 531 ($M+1$)⁺.

【0521】

化合物B101: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

【0522】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B101を合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.58 (br. s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.35 (d, $J=3.8\text{ Hz}$, 1H), 4.22 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.48 (s, 3H), 1.92 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 2H), 1.83–1.62 (m, 6H), 1.42–1.33 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 451 ($M+1$)⁺.

20

【0523】

化合物B102: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0524】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B102を合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.63 (br. s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 4.25–4.17 (m, 6H), 4.06 (s, 2H), 3.17–2.98 (m, 4H), 2.31 (s, 3H), 2.03–1.85 (m, 4H), 1.76–1.62 (m, 2H), 1.45–1.36 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 437 ($M+1$)⁺.

30

【0525】

化合物B103: 2-ブトキシ-7-((6-(4-メトキシピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0526】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B103を合成した。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.17 (br. s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.44–7.30 (m, 1H), 4.21 (t, $J=6.4\text{ Hz}$, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.03 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.04–1.88 (m, 2H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.61–1.52 (m, 2H), 1.46–1.36 (m, 2H), 0.93 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 426 ($M+1$)⁺.

40

【0527】

50

化合物 B 1 0 4 : 2-ブトキシ-7-((6-(4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0528】

化合物 B 8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B 1 0 4 を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.25-8.10 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.94-7.77 (m, 1H), 7.47-7.32 (m, 1H), 4.21 (t, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.56 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.24 (d, $J=6.3$ Hz, 2H), 2.98-2.87 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.77 (d, $J=10.5$ Hz, 3H), 1.73-1.62 (m, 2H), 1.49-1.24 (m, 4H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 440 ($M+1$) $^+$.

【0529】

化合物 B 1 0 5 : 2-ブトキシ-7-((6-(3-(ジメチルアミノ)メチル)ピロリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0530】

化合物 B 8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B 1 0 5 を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.65 (br. s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.34 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 4.22 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.96-3.80 (m, 1H), 3.75-3.59 (m, 2H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.21 (t, $J=5.2$ Hz, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 2.74-2.61 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.85-1.60 (m, 3H), 1.50-1.35 (m, 2H), 0.94 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 439 ($M+1$) $^+$.

【0531】

化合物 B 1 0 6 : 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0532】

工程 A : t-ブチル((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート

【0533】

-78°Cで、7-ブロモ-N2-ブチル-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(150 mg、0.286 mmol)の、THF(10 ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6 M、0.375 ml、0.6 mmol)を滴下した。N₂で1時間攪拌した後、-78°Cでt-ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート(165 mg、0.475 mmol)の、THF(2 ml)中での溶液を滴下して反応を一晩攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(10 ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してcombiflash(石油エーテル/EtOAc=2:1~1:1)により精製し、無色油状物を呈する目標化合物(170 mg、74.8%)を得た。MS: M/e 795 ($M+1$) $^+$.

【0534】

工程B：2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0535】

工程Bの生成物(170mg、0.214mmol)の、Et₃SiH/TFA(0.5mL/3mL)中での混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(10mg、19.6%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(br.s, 2H), 8.13(br.s, 2H), 8.09(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.38-7.32(m, 1H), 4.21(t, J=6.4Hz, 2H), 4.10(s, 2H), 3.46(s, 2H), 2.89-2.70(m, 4H), 2.59(t, J=5.2Hz, 3H), 2.23(s, 3H), 1.80(d, J=11.6Hz, 3H), 1.74-1.60(m, 2H), 1.51-1.27(m, 4H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 439 (M+1)⁺。

10

【0536】

化合物B107：2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

20

【0537】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B107を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.63(br.s, 1H), 8.19-8.04(m, 3H), 7.52(s, 1H), 7.34(s, 1H), 4.21(t, J=6.5Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 3.72-3.66(m, 2H), 3.57-3.42(m, 4H), 3.38(s, 2H), 3.33(s, 3H), 3.25-3.11(m, 4H), 2.21(s, 3H), 1.73-1.63(m, 2H), 1.47-1.34(m, 2H), 0.93(t, J=7.4Hz, 3H) ppm. MS: M/e 455 (M+1)⁺。

30

【0538】

化合物B108：2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-モルホリノピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0539】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B108を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.69(br.s, 1H), 8.17(s, 1H), 8.11(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.21(t, J=6.5Hz, 2H), 4.08(s, 2H), 4.02(d, J=12.1Hz, 2H), 3.67(t, J=11.6Hz, 2H), 3.61-3.44(m, 4H), 3.42-3.34(m, 1H), 3.18-3.06(m, 2H), 2.75(t, J=12.4Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 2.13(d, J=10.4Hz, 2H), 1.82-1.63(m, 4H), 1.49-1.35(m, 2H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 481 (M+1)⁺。

40

【0540】

化合物B109：2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(モルホリノメチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

50

【0541】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B109を合成した。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.48 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02–3.92 (m, 2H), 3.72 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 3.46 (t, $J=12.8$ Hz, 4H), 3.15–3.00 (m, 4H), 2.79 (t, $J=11.6$ Hz, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.06–1.94 (m, 1H), 1.90–1.76 (m, 2H), 1.71–1.60 (m, 2H), 1.51–1.24 (m, 4H), 0.93 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 495 ($M+1$)⁺.

10

【0542】

化合物B110: 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0543】

工程A: 6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド

【0544】

20

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (155 mg, 1 mmol) 及び DIEA (260 mg, 2 mmol) の、DMA (5 mL) 中での溶液に N, N-ジメチル-2-(ピペリジン-4-イル)エタン-1-アミン (170 mg, 1.1 mmol) を添加した。その後、混合物を N_2 で 115°C で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却して、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (40 mL $\times$ 2回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (50 mg, 18%) を得た。MS: M/e 276 ($M+1$)⁺.

【0545】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

30

【0546】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (85 mg, 0.16 mmol) の、THF (5 mL) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.15 mL, 0.24 mmol) 溶液を滴下し、温度を -75°C ~ -65°C 間に維持した。1 h 後、工程Aの生成物 (50 mg, 0.182 mmol) の、THF (2 mL) 中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を -70°C で 2 h 撹拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (60 mL) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (50 mg, 粗製) を得た。MS: M/e 723 ($M+1$)⁺.

40

【0547】

工程C: 2-ブトキシ-7-((6-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0548】

工程Bの生成物 (50 mg, 粗製) の、TFA (3 mL) 中での混合物に Et_3SiH (1 mL) を添加し、得られた混合物を 85°C で一晩撹拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物に TFA (3 mL) を添加して反応を 85°C で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物

50

(16 mg、2つの工程に対して17%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.45 (br. s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.21 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.55–3.40 (m, 2H), 3.15–3.03 (m, 2H), 2.91–2.70 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.84–1.72 (m, 2H), 1.71–1.59 (m, 4H), 1.55–1.45 (m, 1H), 1.44–1.25 (m, 4H), 0.92 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 467 ($M+1$)⁺.

【0549】

化合物B111: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0550】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0551】

rtで、7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(100 mg、0.24 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(55 mg、0.29 mmol)、HATU(137 mg、0.36 mmol)及びDIEA(62 mg、0.48 mmol)の、DMF(5 ml)中での溶液を2時間攪拌した。反応混合物を水(5 ml)でクエンチし、酢酸エチル(10 ml)で抽出して塩水(10 ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた(140 mg、粗製)。MS: M/e 582 ($M+1$)⁺.

【0552】

工程B: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0553】

t-ブチル(2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(140 mg、粗製)の、EA(5 ml)中での溶液にHCl/EA(2 M、3 ml)を添加した。溶液をrtで一晩攪拌した。濃縮後、残存物をDCM(10 ml)に溶解して NaHCO_3 (10 ml)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブHPLCにより精製し、純粋な生成物(20 mg、17%)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.98–4.94 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.58–3.51 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 3.00–2.95 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62–1.51 (m, 2H), 1.41–1.33 (m, 2H), 1.23 (d, $J=4.0$ Hz, 3H), 0.87 (t, $J=8.0$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 482 ($M+1$)⁺.

【0554】

化合物112: 2-(s-ブトキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-

10

20

30

40

50

イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0555】

工程A: 7-ブロモ-2-(s-ブトキシ)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0556】

NaH (96 mg、2.4 mmol) をブタン-2-オール (178 mg、2.4 mmol) の、THF (10 ml) での溶液に添加した。rt、N₂ 雰囲気下で30 min 攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (300 mg、0.60 mmol) を添加し、得られた混合物を65℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、水 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash (PE:EA=15%) により精製し、生成物 (225 mg、75%) を得た。MS: M/e 526 (M+1)⁺。

10

【0557】

工程B: t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-(s-ブトキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート

【0558】

-78℃ (N₂ パージ) で7-ブロモ-2-(s-ブトキシ)-N, N-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (225 mg、0.43 mmol) の、THF (8 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、0.4 ml) を滴下した。-78℃で30 min 攪拌した後、THF (2 ml) 中でのt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (157 mg、0.51 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl 溶液 (5 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash (PE:EA=50%) により精製し、純粋な生成物 (266 mg、82%) を得た。MS: M/e 753 (M+1)⁺。

20

【0559】

工程C: 2-(s-ブトキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0560】

t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-(s-ブトキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (266 mg、0.35 mmol) の、トリエチルシラン (2 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (10 ml) 中での溶液を、88℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にDCM (10 ml) を添加してNaHCO₃ 溶液 (5 ml) でアルカリ化した。有機層を乾燥、濃縮して、Comb i-Flash (DCM:MeOH=25%、40%のNH₃·MeOHを添加) 及びプレパラティブTLC (DCM:NH₃·MeOH=7:1) により精製し、生成物 (15 mg、11%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.90-4.85 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.92-2.83 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.24 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J=4.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 397 (

50

M + 1)⁺。

【0561】

化合物B113：7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(2-メチルブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0562】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B113を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 4.10-3.99 (m, 4H), 2.91-2.82 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.81-1.78 (m, 1H), 1.47-1.42 (m, 1H), 1.21-1.15 (m, 1H), 0.95-0.88 (m, 6H) ppm。MS: M/e 411 (M+1)⁺。

【0563】

化合物B114：2-ブトキシ-7-((6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0564】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (40 mg、0.1 mmol) の、DCM (5 ml) 及び MeOH (5 ml) 中で攪拌した溶液にアセトアルデヒド (10.8 mg、0.1 mmol) 及び NaBH₃CN (18 mg、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を Rt で一晩攪拌した。混合物を H₂O (50 ml) に入れて EtOAc (10 ml × 3回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (32 mg、59.4%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br. s, 1H), 8.16-8.05 (m, 3H), 7.53 (s, 1H), 7.35 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.53-3.42 (m, 4H), 3.24-2.93 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.74-1.59 (m, 2H), 1.41 (dd, J = 14.9, 7.4 Hz, 2H), 1.32-1.21 (m, 3H), 0.93 (t, J = 7.4 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 425 (M+1)⁺。

【0565】

化合物B115：2-ブトキシ-7-((6-(4-エチルピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0566】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (40 mg、0.1 mmol) の、DCM (5 ml) 及び MeOH (5 ml) 中で攪拌した溶液にイソブチルアルデヒド (13.7 mg、0.1 mmol) 及び NaBH₃CN (18 mg、0.3 mmol) を添加した。反応混合物を Rt で一晩攪拌した。混合物を H₂O (50 ml) に入れて EtOAc (10 ml × 3回) で抽出した。合わせた層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (32 mg、35.3%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br. s, 1H), 8.20-8.03 (m, 3H), 7.52 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.22 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.62-3.34 (m, 4H), 3.23-3.06 (m, 4H), 3.01 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.21

10

20

30

40

50

(s, 3H), 2.11 (dt, J=13.0, 6.8 Hz, 1H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.48–1.33 (m, 2H), 1.04–0.86 (m, 9H) ppm. MS: M/e 453 (M+1)⁺.

【0567】

化合物B116: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-フェネチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0568】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(40mg、0.1mmol)の、DCM(5ml)及びMeOH(5ml)中で攪拌した溶液に2-フェニルアセトアルデヒド(18.5mg、0.1mmol)及びNaBH₃CN(18mg、0.3mmol)を添加した。反応混合物をRtで一晩攪拌した。混合物をH₂O(50ml)に入れてEtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(30mg、48.8%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.93 (br. s, 1H), 8.25–8.04 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 7.43–7.25 (m, 6H), 4.22 (t, J=6.2 Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.64–3.54 (m, 4H), 3.47–3.22 (m, 4H), 3.17–2.96 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.74–1.63 (m, 2H), 1.41–1.32 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 501 (M+1)⁺.

【0569】

化合物B117: (R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0570】

工程A: (R)-7-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0571】

NaH(984mg、24.6mmol)を(R)-ペンタン-2-オール(2.2g、24.6mmol)の、THF(20ml)中での溶液に添加した。rt、N₂雰囲気下で30min攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(3g、6.2mmol)を添加し、得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、水(10ml)で希釈して酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombi-Flash(PE:EA=15%)により精製し、純粋な生成物(3g、90%)を得た。MS: M/e 540 (M+1)⁺。

【0572】

工程B: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((R)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0573】

(R)-7-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル

【0574】

オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(1g、1.8mmol)の、THF(15ml)中での冷却した溶液に、-78℃(N₂パージ)でn-ブチルリチウム(1.6M、1.7ml)を滴下した。-78℃で30min攪拌した

10

20

30

40

50

後、THF (5 ml) 中での *t*-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (659 mg、2.2 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液を NH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (PE:EA=50%) により精製し、純粋な生成物 (800 mg、56%) を得た。MS: M/e 767 (M+1)⁺

【0575】

工程 C: (R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

10

【0576】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((R)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (800 mg、1 mmol) の、トリエチルシラン (2 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (8 ml) 中での溶液を 80℃ で一晩加熱した。溶媒を蒸発して残存物を得、それを EA (10 ml) に溶解して NaHCO₃ 溶液 (10 ml) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、Combiflash (DCM: NH₃·MeOH=35%) 及びプレパラティブ TLC (DCM: NH₃·MeOH=9:1) により精製し、生成物 (65 mg、15%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.95-2.74 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.48-1.30 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0, 3H), 0.88 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 411 (M+1)⁺.

【0577】

化合物 B118: (S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

30

【0578】

工程 A: *t*-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0579】

-78℃ (N₂ パージ) で (S)-7-ブロモ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (300 mg、0.56 mmol) の、THF (8 ml) 中での冷却した溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、0.5 ml) を滴下した。-78℃ で 30 min 攪拌した後、THF (2 ml) 中での *t*-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (204 mg、0.67 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して 2 時間維持した。溶液を NH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (PE:EA=50%) により精製し、純粋な生成物 (300 mg、70%) を得た。MS: M/e 767 (M+1)⁺.

40

【0580】

工程 B: (S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-

50

イル) メチル) - 2 - (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0581】

t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (300 mg、0.39 mmol) の、トリエチルシラン (2 mL) 及びトリフルオロ酢酸 (8 mL) 中での溶液を 85 °C で一晩加熱した。溶媒を蒸発して残存物を得、それを EA (10 mL) に溶解して NaHCO₃ 溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブ TLC (DCM : NH₃ · MeOH = 9 : 1) により精製して生成物 (20 mg、13%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.98-2.76 (m, 8H), 2.16 (s, 3H), 1.65-1.48 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0, 3H), 0.88 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS : M/e 411 (M+1)⁺.

【0582】

化合物 B119 : 2-(2-(2-メトキシエトキシ) エトキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0583】

化合物 B8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B119 を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (br. s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.32 (t, J=4 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.71 (t, J=4 Hz, 2H), 3.57 (t, J=4 Hz, 2H), 3.45 (t, J=4 Hz, 2H), 3.34-3.11 (m, 11H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS : M/e 443 (M+1)⁺.

【0584】

化合物 B120 : 2-(2, 5, 8, 11, 14, 17-ヘキサオキサノナデカン-19-イル) オキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0585】

化合物 B8 について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物 B120 を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (br. s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.33 (t, J=4 Hz, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.72 (t, J=4 Hz, 2H), 3.57 (t, J=4 Hz, 2H), 3.53 (t, J=4 Hz, 2H), 3.51-3.46 (m, 14H), 3.42-3.80 (m, 2H), 3.29-3.16 (m, 11H), 2.21 (s, 3H) ppm. MS : M/e 619 (M+1)⁺.

【0586】

化合物 B121 : 2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(4-(ピロリジン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0587】

工程 A : 5-メチル-6-(4-(ピロリジン-1-イル) メチル) ピペラジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル) ニコチンアルデヒド

【0588】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (155 mg、1 mmol) 及び DIEA (560 mg、4 mmol) の、DMA (5 ml) 中での溶液に 4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン二塩酸塩 (265 mg、1.1 mmol) を添加した。その後、混合物を N₂ で 115 °C で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水 (50 ml) で希釈し、EtOAc (50 ml × 2 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (80 mg、28%) を得た。MS: M/e 288 (M+1)⁺。

【0589】

工程 B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (5-メチル-6-(4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メタノール

【0590】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (116 mg、0.22 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.21 ml、0.33 mmol) 溶液を滴下し、温度を -75 °C ~ -65 °C 間に維持した。1 h 後、工程 A の生成物 (70 mg、0.243 mmol) の、THF (2 ml) 中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を -70 °C で 2 h 攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和 NH₄Cl 溶液でクエンチし、EtOAc (50 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (60 mg、粗製) を得た。MS: M/e 735 (M+1)⁺。

【0591】

工程 C: 2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(4-(ピロリジン-1-イルメチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0592】

工程 B の生成物 (60 mg、粗製) の、TFA (2 ml) 中での混合物に Et₃SiH (2 ml) を添加し、得られた混合物を 85 °C で 3 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物に TFA (3 ml) を添加して反応を 85 °C で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (15 mg、2 つの工程に対して 12%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.24 (br. s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.66-3.52 (m, 2H), 3.46-3.31 (m, 2H), 3.31 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.76 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.94-1.75 (m, 5H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.50-1.24 (m, 4H), 0.93 (t, J = 7.6 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 479 (M+1)⁺。

【0593】

化合物 B122: (S)-7-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル) メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0594】

工程 A: (S)-7-ブロモ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0595】

0℃で(S)-ペンタン-2-オール(5.4g、64.35mmol)の、THF(30ml)中での溶液に、NaH(2.4g、61.35mmol)を複数回に分けて添加し、rtで1h撹拌した。その後、0℃で7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(10g、20.45mmol)の、THF(20ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物を60℃に昇温して一晩撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(20ml)でクエンチし、DCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5:1~1:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(10.74g、97.26%)を得た。MS:M/e 540 (M+1)⁺。

10

【0596】

工程B:(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0597】

-78℃で、(S)-7-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200mg、0.37mmol)の、THF(5ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.35ml、0.56mmol)を滴下して1h撹拌した。その後、-78℃で6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(137mg、0.56mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をrtに昇温して3h撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)でクエンチし、DCM(30ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(175mg、66.64%)を得た。MS:M/e 709 (M+1)⁺。

20

【0598】

工程C:(S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

30

【0599】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(175mg、0.13mmol)及びトリエチルシラン(1ml)の、TFA(2ml)中での混合物を90℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(41mg、36.75%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.57(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.07(s, 2H), 7.51(s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.99-4.94(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.50(d, J=12.2Hz, 2H), 3.37-3.25(m, 1H), 2.79(s, 3H), 2.78(s, 3H), 2.75-2.66(m, 2H), 2.20(s, 3H), 2.05(d, J=10.9Hz, 2H), 1.79-1.66(m, 2H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.57-1.47(m, 1H), 1.42-1.29(m, 2H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS:M/e 453 (M+1)⁺。

40

【0600】

化合物B123:(S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル

50

ーオキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
【0601】

工程A: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0602】

-78℃で、(S)-7-ブロモ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200mg、0.37mmol) の、THF (5ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.35ml、0.56mmol) を滴下して1h攪拌した。その後、-78℃で6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (145mg、0.56mmol) の、THF (2ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物をrtに昇温して3h攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5ml) でクエンチし、DCM (30ml×3回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH=20:1~5:1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (201mg、75.06%) を得た。MS: M/e 723 (M+1)⁺。

【0603】

工程B: (S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0604】

工程Aの生成物 (201mg、0.28mmol) 及びトリエチルシラン (1ml) の、TFA (2ml) 中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (33mg、25.47%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.33 (br. s, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 5.03-4.89 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.46 (d, J=12.6Hz, 2H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.87-2.81 (m, 8H), 2.22 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.80 (d, J=11.5Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.58-1.46 (m, 1H), 1.42-1.28 (m, 4H), 1.25 (d, J=5.0Hz, 3H), 0.88 (t, J=6.8Hz, 3H)。MS: M/e 467 (M+1)⁺。

【0605】

化合物B124: (R)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0606】

rtで、(R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (67mg、0.16mmol)、ジメチルグリシン (21mg、0.2mmol)、HATU (91mg、0.24mmol) 及びDIEA (42mg、0.32mmol) の、DMF (5ml) 中での溶液を2時間攪拌した。反応混合物を水 (5ml) で希釈し、酢酸エチル (10ml) で抽出して塩水 (10ml) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブTLC (DCM:NH₃·MeOH=10:1) により精製して生成物 (29mg、36%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.14 (s, 1H), 8.07 (s

10

20

30

40

50

, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.62 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.26 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.53-1.37 (m, 2H), 1.35-1.25 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 496 (M+1)⁺

【0607】

化合物B125: (S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

10

【0608】

rtで、(S)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(43mg、0.10mmol)、ジメチルグリシン(13mg、0.12mmol)、HATU(57mg、0.15mmol)及びDIEA(26mg、0.20mmol)の、DMF(5ml)中での溶液を2時間攪拌した。反応混合物を水(5ml)で希釈し、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブTLC(DCM:NH₃·MeOH=10:1)により精製して生成物(10mg、20%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.33 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.53-1.35 (m, 2H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.88 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 496 (M+1)⁺.

【0609】

化合物B126: 2-ブトキシ-7-(6-(4-(ジエチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

30

【0610】

工程A: 6-(4-(ジエチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド

【0611】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(155mg、1mmol)及びDIEA(258mg、2mmol)の、DMA(5ml)中での溶液にN-エチル-N-(ピペリジン-4-イルメチル)エタンアミン(190mg、1.1mmol)を添加した。その後、混合物をN₂で115℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、水(50ml)で希釈し、EtOAc(50ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(110mg、38%)を得た。MS: M/e 290 (M+1)⁺.

40

【0612】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジエチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0613】

7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(175mg、0.22mmol)の、T

50

H F (8 m l) 中での溶液に、*n*-ブチルリチウム (0 . 3 1 m l 、 0 . 5 m m o l) 溶液を滴下し、温度を -75°C ~ -65°C 間に維持した。1 h 後、工程 A の生成物 (1 1 0 m g 、 0 . 3 8 m m o l) の、T H F (2 m l) 中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を -70°C で 2 h 攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和 NH_4Cl 溶液でクエンチし、E t O A c (5 0 m l) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ T L C により精製し、目標化合物 (1 0 0 m g 、粗製) を得た。MS : M / e 7 3 7 (M + 1) ⁺。

【 0 6 1 4 】

工程 C : 2-ブトキシ-7- ((6- (4- ((ジエチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン-4-アミン

10

【 0 6 1 5 】

工程 B の生成物 (1 0 0 m g 、粗製) の、T F A (4 m l) 中での混合物に E t ₃ S i H (4 m l) を添加し、得られた混合物を 85°C で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物に T F A (5 m l) を添加して反応を 85°C で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ H P L C により精製し、目標化合物 (3 0 m g 、 2 つの工程に対して 1 5 %) を得た。

¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 8 . 9 2 (b r . s , 1 H) , 8 . 2 0 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 0 9 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (s , 1 H) , 7 . 3 8 (d , J = 4 . 0 H z , 1 H) , 4 . 2 1 (t , J = 6 . 4 H z , 2 H) , 4 . 1 1 (s , 2 H) , 3 . 5 7 - 3 . 3 6 (m , 2 H) , 3 . 2 6 - 3 . 0 5 (m , 4 H) , 3 . 0 6 - 2 . 9 4 (m , 2 H) , 2 . 9 1 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 2 . 0 5 - 1 . 7 6 (m , 3 H) , 1 . 7 4 - 1 . 6 0 (m , 2 H) , 1 . 5 1 - 1 . 2 9 (m , 4 H) , 1 . 2 1 (t , J = 7 . 2 H z , 6 H) , 0 . 9 3 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) p p m . MS : M / e 4 8 1 (M + 1) ⁺。

20

【 0 6 1 6 】

化合物 B 1 2 7 : (R) - 7 - ((6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン-4-アミン

【 0 6 1 7 】

工程 A : (R) - 7-ブromo-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2- (ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン-4-アミン

30

【 0 6 1 8 】

0°C で (R) - ペンタン-2-オール (5 . 4 g 、 6 4 . 3 5 m m o l) の、T H F (3 0 m l) 中での溶液に、Na H (2 . 4 g 、 6 1 . 3 5 m m o l) を複数回に分けて添加し、r t で 1 h 攪拌した。その後、 0°C で 7-ブromo-2-クロロ-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン-4-アミン (1 0 g 、 2 0 . 4 5 m m o l) の、T H F (2 0 m l) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を 60°C に昇温して一晩攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (2 0 m l) でクエンチし、D C M (1 0 0 m l $\times$ 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 5 : 1 ~ 1 : 1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (1 0 . 2 5 g 、 9 2 . 6 3 %) を得た。MS : M / e 5 4 0 (M + 1) ⁺。

40

【 0 6 1 9 】

工程 B : (4- (ビス (4-メトキシベンジル) アミノ) -2- (((R) - ペンタン-2-イル) オキシ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン-7-イル) (6- (4- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール

【 0 6 2 0 】

-78°C で、(R) - 7-ブromo-N, N-ビス (4-メトキシベンジル) -2- (ペ

50

ンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.37 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.35 ml、0.56 mmol) を滴下して1 h 攪拌した。その後、-78 °Cで6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (137 mg、0.56 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を r t に昇温して3 h 攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (156 mg、59.41%) を得た。MS : M/e 709 (M+1)⁺。

10

【0621】

工程C : (R)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル) メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0622】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-((R)-ペンタン-2-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル) メタノール (156 mg、0.22 mmol) 及びトリエチルシラン (1 ml) の、TFA (2 ml) 中での混合物を90 °Cで一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (54 mg、54.30%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.52 (br. s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.99-2.94 (m, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.49 (d, J=11.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.75-2.67 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.04 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.79-1.67 (m, 2H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.57-1.48 (m, 1H), 1.42-1.29 (m, 2H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H)。MS : M/e 453 (M+1)⁺。

30

【0623】

化合物B128 : (R)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル) メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0624】

工程A : (4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-((R)-ペンタン-2-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル) メタノール

【0625】

40

-78 °Cで、(R)-7-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.37 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.35 ml、0.56 mmol) を滴下して1 h 攪拌した。その後、-78 °Cで6-(4-(ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (145 mg、0.56 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を r t に昇温して3 h 攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (201 mg、50.1%) を得た。

50

g、75.06%)を得た。MS: M/e 723 (M+1)⁺。

【0626】

工程B: (R)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0627】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(((R)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(201mg、0.28mmol)及びトリエチルシラン(1ml)の、TFA(2ml)中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(54mg、41.89%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.15(br. s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.06(s, 2H), 7.55(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.98-4.94(m, 1H), 4.07(s, 2H), 3.39(s, 2H), 3.02(t, J=5.9Hz, 2H), 2.80(s, 6H), 2.79(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.94(s, 1H), 1.78(d, J=11.9Hz, 2H), 1.67-1.58(m, 1H), 1.56-1.46(m, 1H), 1.44-1.28(m, 4H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H) ppm. MS: M/e 467 (M+1)⁺。

【0628】

化合物B129: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)オクタデカン-1-オン

【0629】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(40mg、0.1mmol)の、DMF(5ml)中で攪拌した溶液にステアリン酸(35mg、0.12mmol)、HATU(116mg、0.3mmol)及びDIEA(25.8mg、0.2mmol)を添加した。反応混合物をRtで一晩攪拌した。混合物をH₂O(50ml)に入れてEtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(10mg、15.1%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.14(s, 1H), 7.37(s, 1H), 7.28(s, 1H), 4.29(t, J=6.1Hz, 2H), 4.11(s, 2H), 3.74(s, 2H), 3.60(s, 2H), 3.17(s, 2H), 3.04(s, 2H), 2.36(t, J=7.4Hz, 2H), 2.26(s, 3H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.63(d, J=6.2Hz, 2H), 1.54-1.46(m, 2H), 1.25(s, 28H), 0.97(t, J=7.2Hz, 3H), 0.87(t, J=6.7Hz, 3H) ppm. MS: M/e 663 (M+1)⁺。

【0630】

化合物B130: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0631】

工程A: 5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ニコチンアルデヒド

【0632】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(310mg、2mmol)の、DMA(10ml)中で攪拌した溶液に1-メチル-4-(ピペリジン-4-イル)ピペラジン(

10

20

30

40

50

439 mg、2.4 mmol) 及び DIEA (516 mg、4 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 保護で 120 °C で 4 時間撹拌した。混合物を r t に冷却して、H₂O (50 ml) を添加して DCM (10 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色固体を呈する生成物 (130 mg、21.5%) を得た。MS: M/e 303 (M+1)⁺。

【0633】

工程 B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メタノール

10

【0634】

-78 °C に冷却して窒素ガス雰囲気下での 7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.38 mmol) の、THF (10 ml) 中で撹拌した溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.95 mmol、0.59 ml) を滴下した。50 min 撹拌した後、5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ニコチンアルデヒド (130 mg、0.43 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を r t に徐々に昇温して 2 h 撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (110 mg、38.7%) を得た。MS: M/e 750 (M+1)⁺。

20

【0635】

工程 C: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0636】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (5-メチル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メタノール (110 mg、0.15 mmol) の、TFA (3 ml) 及び Et₃SiH (3 ml) 中での溶液を 80 °C で 2 h 撹拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et₃SiH を除去した。残存物に TFA (5 ml) を添加し、80 °C で一晩撹拌した。混合物を r t に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (15 mg、21%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.21 (t, J=6.1 Hz, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.52 (br. s, 6H), 3.08 (br. s, 4H), 2.83-2.75 (m, 6H), 2.21 (s, 3H), 2.04 (s, 2H), 1.75-1.61 (m, 4H), 1.43-1.35 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 494 (M+1)⁺。

40

【0637】

化合物 B131: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(3,9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0638】

工程 A: t-ブチル-9-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)-3,9-ジアザスピロ [5.5]

【0639】

50

ウンデカン-3-カルボキシレート

【0640】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (310 mg、2 mmol) の、DMA (10 ml) 中で攪拌した溶液に *t*-ブチル 2, 7-ジアザスピロ [3.5] ノナン-7-カルボキシレート (500 mg、2 mmol) 及び DIEA (487 mg、3 mmol) を添加した。反応混合物を N₂ 保護で 120 °C で 4 h 攪拌した。混合物を *rt* に冷却して、H₂O (50 ml) を添加して EtOAc (10 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物 (260 mg、34.8%) を得た。MS : M/e 374 (M+1)⁺。

10

【0641】

工程 B : *t*-ブチル-9-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボキシレート

【0642】

-78 °C に冷却して窒素ガス雰囲気下での 7-ブromo-2-ブトキシ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.38 mmol) の、THF (10 ml) 中で攪拌した溶液に、*n*-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.95 mmol、0.59 ml) を滴下した。50 min 攪拌した後、*t*-ブチル 9-(5-ホルミル

20

【0643】

-3-メチルピリジン-2-イル)-3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボキシレート (212 mg、0.57 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を *rt* に徐々に昇温して 2 h 攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (120 mg、38.6%) を得た。MS : M/e 821 (M+1)⁺。

【0644】

工程 C : 2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0645】

t-ブチル 9-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-3, 9-ジアザスピロ [5.5] ウンデカン-3-カルボキシレート (120 mg、0.146 mmol) の、TFA (3 ml) 及び Et₃SiH (3 ml) 中での溶液を 80 °C で 2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et₃SiH を除去した。残存物に TFA (5 ml) を添加して 85 °C で一晩攪拌した。混合物を *rt* に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (55 mg、51.4%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.44 (br. s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.22-3.05 (m, 8H), 2.23 (s, 3H), 1.79-1.51 (m, 10H), 1.50-1.33 (m, 2H), 0.92 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。MS : M/e 465 (M+1)⁺。

【0646】

化合物 B132 : (S)-2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(3-メチルピペ

50

ラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]
]トリアジン-4-アミン

【0647】

工程A: ϵ -ブチル(S)-4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)-
2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0648】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(500mg、3.2mmol)、 ϵ -ブチル(S)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート(645mg、3.2mmol)及びDIEA(832mg、6.4mmol)の、DMAc(10ml)中での混合物を100℃で一晩撹拌した。反応を水(30ml)で希釈してEA(20ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をcombiflashにより精製し、黄色油状物を呈するタイトル化合物(350mg、収率:34.3%)を得た。MS:M/e 320(M+1)⁺。

10

【0649】

工程B: ϵ -ブチル(2S)-4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート

【0650】

N_2 雰囲気下、-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(150mg、0.29mmol)の、THF(10ml)中で撹拌した溶液に、 n -ブチルリチウム(1.6M、0.36ml)を添加した。混合物を-78℃で1時間撹拌した。その後、-78℃でTHF(0.5ml)中での工程Aの生成物(137mg、0.44mmol)を系に添加した。反応を室温に昇温して一晩撹拌した。室温で、反応を飽和水性 NH_4Cl でクエンチした。混合物をEA(20ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をcombiflashにより精製し、黄色油状物を呈するタイトル化合物(190mg、収率:85.6%)を得た。MS:M/e 767(M+1)⁺。

20

【0651】

工程C: (S)-2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(TLR-281)

【0652】

室温で、工程Bの生成物(190mg、0.25mmol)の、 Et_3SiH (4ml)中で撹拌した溶液に CF_3COOH (2ml)を添加した。混合物を80℃で1時間撹拌した。反応を室温まで冷却して、減圧濃縮した。残存物を CF_3COOH (4ml)に溶解した。混合物を80℃で一晩撹拌した。反応を室温まで冷却した。混合物を減圧濃縮した。残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル化合物(35mg、収率:34.1%)を得た。

40

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 8.14(br.s, 1H), 8.10-7.98(m, 2H), 7.42(s, 1H), 7.31(s, 1H), 4.21(t, $J=6.4\text{Hz}$, 2H), 4.03(s, 2H), 3.14(d, $J=11.6\text{Hz}$, 2H), 2.97-2.72(m, 3H), 2.67-2.57(m, 1H), 2.38-2.26(m, 1H), 2.17(s, 3H), 1.79-1.60(m, 2H), 1.53-1.35(m, 2H), 1.08-0.83(m, 6H) ppm。MS:M/e 411(M+1)⁺。

【0653】

化合物B133: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ

50

[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
【0654】

工程A：7-ブromo-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
【0655】

0℃でペンタン-2-オール(5.4g、64.35mmol)の、THF(30ml)中での溶液に、NaH(2.4g、61.35mmol)を複数回に分けて添加し、rtで1h撹拌した。その後、0℃で7-ブromo-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン(10g、20.45mmol)の、THF(20ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物を60℃に昇温して一晩撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(20ml)でクエンチし、DCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5:1~1:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(10.54g、95.25%)を得た。MS:M/e 540 (M+1)⁺。

10

【0656】

工程B：(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール
【0657】

20

-78℃で、7-ブromo-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン(200mg、0.37mmol)の、THF(5ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.35ml、0.56mmol)を滴下して1h撹拌した。その後、-78℃で6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(137mg、0.56mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をrtに昇温して3h撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)でクエンチし、DCM(30ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(187mg、71.21%)を得た。MS:M/e 709 (M+1)⁺。

30

【0658】

工程C：7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン
【0659】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(187mg、0.13mmol)及びトリエチルシラン(1ml)の、TFA(2ml)中での混合物を90℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(68mg、57.04%)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.71(br. s, 1H), 8.19(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.57(s, 1H), 7.39(d, J=4.0Hz, 1H), 4.99-4.94(m, 1H), 4.09(s, 2H), 3.53(d, J=12.1Hz, 2H), 3.33(s, 1H), 2.82-2.65(m, 8H), 2.21(s, 3H), 2.06(d, J=11.5Hz, 2H), 1.78-1.58(m, 3H), 1.58-1.47(m, 1H), 1.45-1.27(m, 2H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H) ppm. MS:M/e 453 (M+1)⁺。

50

【0660】

化合物B134：7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0661】

工程A：(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0662】

-78℃で、7-ブromo-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200mg、0.37mmol)の、THF(5mL)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.35mL、0.56mmol)を滴下して1h撹拌した。その後、-78℃で6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(145mg、0.56mmol)の、THF(2mL)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をrtに昇温して3h撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5mL)でクエンチし、DCM(30mL×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(156mg、58.25%)を得た。MS:M/e 723 (M+1)⁺。

【0663】

工程B：7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0664】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(156mg、0.21mmol)及びトリエチルシラン(1mL)の、TFA(2mL)中での混合物を90℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物(62mg、61.53%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (br. s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.98-4.94 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.45 (d, J=12.5 Hz, 2H), 3.03 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.85 (s, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 1.97 (s, 1H), 1.80 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.69-1.59 (m, 1H), 1.58-1.48 (m, 1H), 1.46-1.28 (m, 4H), 1.25 (d, J=6.1 Hz, 3H), 0.88 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS:M/e 476 (M+1)⁺。

【0665】

化合物B135：N2-ブチル-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0666】

工程A：(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ブチルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0667】

−78℃で、7-ブロモ-N²-ブチル-N⁴, N⁴-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(160mg、0.3mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.47ml、0.76mmol)を滴下した。N₂で1時間攪拌した後、−78℃で6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(111.6mg、0.45mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下して反応を一晩攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してプレパラティブTLC(CH₂Cl₂/MeOH=10:1)により精製し、茶褐色油状物を呈する目標化合物(102mg、49%)を得た。MS:M/e 694 (M+1)⁺。

10

【0668】

工程B: N²-ブチル-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0669】

工程Aの生成物(102mg、0.147mmol)の、Et₃SiH/TFA(2ml/5ml)中での混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(32mg、72.9%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60(s, 1H), 8.09(s, 1H), 7.84(br. s, 2H), 7.53(s, 1H), 7.44(s, 1H), 6.63(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.49(d, J=12.4Hz, 2H), 3.36-3.26(m, 1H), 3.17(t, J=6.8Hz, 2H), 2.79(s, 3H), 3.77(s, 3H), 2.73(t, J=12.4Hz, 2H), 2.19(s, 3H), 2.08-2.00(m, 2H), 1.72-1.64(m, 2H), 1.60-1.45(m, 2H), 1.39-1.24(m, 2H), 0.89(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS:M/e 438 (M+1)⁺。

【0670】

化合物B136: 7-((6-(3-アミノアゼチジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

30

【0671】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B136を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.39(s, 1H), 8.34(s, 2H), 8.17(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.55(d, J=14.9Hz, 1H), 7.32(s, 1H), 4.44(d, J=8.5Hz, 2H), 4.28-3.99(m, 7H), 2.17(s, 3H), 1.74-1.63(m, 2H), 1.48-1.35(m, 2H), 0.94(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 383 (M+1)⁺。

40

【0672】

化合物B137: 7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N²-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0673】

工程A: 7-ブロモ-N⁴, N⁴-ビス(4-メトキシベンジル)-N²-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0674】

7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(1g、2.05mmol)の、NMP(1

50

0 ml) 中で攪拌した溶液にペンタン-2-アミン (1 g、11.5 mmol) 及び D I E A (400 mg、3.1 mmol) を添加した。反応混合物を密封して 220 °C で 6 h 加熱した。混合物を r t に冷却して、H₂O (20 ml) を添加して E t O A c (10 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物 (250 mg、22.7%) を得た。MS: M/e 539 (M+1)⁺。

【0675】

工程 B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル)メタノール
【0676】

-78 °C に冷却して窒素ガス雰囲気下での 7-ブromo-N⁴, N⁴-ビス(4-メトキシベンジル)-N²-(ペンタン-2-イル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン (110 mg、0.2 mmol) の、T H F (8 ml) 中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.56 mmol、0.35 ml) を滴下した。50 min 攪拌した後、6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (90 mg、0.34 mmol) の、T H F (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を r t に徐々に昇温して 2 h 攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて E A (15 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (80 mg、55.6%) を得た。MS: M/e 722 (M+1)⁺。

【0677】

工程 C: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N²-(ペンタン-2-イル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【0678】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル)メタノール (80 mg、0.11 mmol) の、T F A (3 ml) 及び E t₃S i H (3 ml) 中での溶液を 80 °C で 2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮して T F A 及び E t₃S i H を除去した。残存物に T F A (5 ml) を添加して 85 °C で一晩攪拌した。混合物を r t に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ H P L C により精製し、生成物 (20 mg、38.8%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.40 (br. s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.90 (s, 2H), 7.60 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 6.47 (br. s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.42 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.91-2.75 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.80 (d, J=12.1 Hz, 2H), 1.52-1.48 (m, 1H), 1.46-1.33 (m, 5H), 1.10 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.85 (t, J=6.8 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 466 (M+1)⁺。

【0679】

化合物 B 138: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N²-(ペンタン-2-イル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【0680】

工程 A: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (4-(4-(

10

20

30

40

50

ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -3-メチルフェニル) メタノール

【0681】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-N⁴, N⁴-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(200mg、0.37mmol)の、THF(8ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、0.93mmol、0.58ml)を滴下した。50min攪拌した後、6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(162mg、0.56mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(100mg、0.38%)を得た。MS:M/e 708 (M+1)⁺。

10

【0682】

工程C: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0683】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(4-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル)メタノール(100mg、0.14mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(70mg、88%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.60(br. s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.81(br. s, 2H), 7.51(s, 2H), 6.42(s, 1H), 4.04(s, 2H), 3.80(s, 1H), 3.48(d, J=10.6Hz, 2H), 3.30(s, 1H), 2.75(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.04(d, J=10.3Hz, 2H), 1.71(d, J=10.7Hz, 2H), 1.51(s, 1H), 1.43-1.17(m, 3H), 1.10(d, J=5.5Hz, 3H), 0.85(s, 3H) ppm。MS:M/e 452 (M+1)⁺。

30

【0684】

化合物B139: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-プロピルイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0685】

工程A: 7-ブロモ-N⁴, N⁴-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-プロピルイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

40

【0686】

7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(1g、2.05mmol)の、NMP(5ml)中で攪拌した溶液にプロブ-1-アミン(1g、12.8mmol)及びDIEA(1g、7.8mmol)を添加した。反応混合物を密封して230℃で6h加熱した。混合物をrtに冷却して、H₂O(20ml)を添加してEtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物(700mg、67%)を得た。MS:M/e 511 (M+1)⁺。

【0687】

50

工程B：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（プロピルアミノ）イミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0688】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-N4，N4-ビス（4-メトキシベンジル）-N2-プロピルイミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-2，4-ジアミン（200mg、0.39mmol）の、THF（8ml）中で攪拌した溶液に、*n*-ブチルリチウム（ヘキサン中1.6M、0.59mmol、0.37ml）を滴下した。50min攪拌した後、工程Aの生成物（180mg、0.39mmol）の、THF（2ml）中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc（15ml×3回）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物（120mg、41.8%）を得た。MS：M/e 738（M+1）⁺。

10

【0689】

工程C：7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-N2-プロピルイミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-2，4-ジアミン

【0690】

工程Bの生成物（120mg、0.163mmol）の、TFA（3ml）及びEt₃SiH（3ml）中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA（5ml）を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物（35mg、56.4%）を得た。

20

¹H NMR（400MHz，DMSO-*d*6）δ 8.70（br. s，2H），8.12（s，1H），7.78（br. s，2H），7.53（s，1H），7.44-7.41（m，1H），6.59（br. s，1H），4.05（s，2H），3.27-3.08（m，8H），3.13（s，2H），2.21（s，3H），1.61-1.43（m，2H），0.88（t，J=7.0Hz，3H）ppm。MS：M/e 382（M+1）⁺。

30

【0691】

化合物B140：2-（ヘキサン-3-イル-オキシ）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-4-アミン

【0692】

工程A：7-ブロモ-2-（ヘキサン-3-イル-オキシ）-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-4-アミン

【0693】

0℃で、ヘキサン-3-オール（314mg、3.07mmol）の、THF（5ml）中での溶液にNaH（60%、164mg、4.1mmol）を添加した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、その後、7-ブロモ-2-クロロ-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ〔2，1-*f*〕〔1，2，4〕トリアジン-4-アミン（1000mg、2.05mmol）を添加し、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブTLC（シリカゲル、EA：PE=1：10）により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物（450mg）を得た。MS：m/e 554（M+1）⁺。

40

【0694】

工程B：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-

50

2-(ヘキサ-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0695】

7-ブromo-2-(ヘキサ-3-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(250mg、0.45mmol)の、THF(4ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.69ml、1.1mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(207mg、0.68mmol)の、THF(2ml)中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を-70℃で2h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(20ml×3回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(300mg、粗製黄色油状物)を得た。MS:M/e 781(M+1)⁺。

10

【0696】

工程C: 2-(ヘキサ-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0697】

工程Bの生成物(250mg、粗製)の、TFA(4ml)中での混合物にEt₃SiH(4ml)を添加し、得られた混合物を85℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA(5ml)を添加して反応を80℃で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(12.5mg、2つの工程に対して15%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(br. s, 2H), 8.13-8.04(m, 3H), 7.46(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.88(br. s, 1H), 4.07(s, 2H), 3.20(br. s, 8H), 2.19(s, 3H), 1.62-1.53(m, 4H), 1.37-1.24(m, 2H), 0.86(t, J=7.0Hz, 6H) ppm。MS:M/e 425(M+1)⁺。

30

【0698】

化合物B141: 2-ブチル-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0699】

工程A: 2-ブチル-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0700】

2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.5g、1.22mmol)、ブチルボロン酸(0.37g、3.63mmol)、水酸化ナトリウム(0.098g、2.45mmol)及びPd(PPh₃)₄(0.14g、0.12mmol)の、ジオキサン(10ml)及びH₂O(2ml)中での混合物を80℃、N₂で一晩攪拌した。終了後、混合物をEA(30ml)で希釈し、その後、塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、その後、減圧濃縮して、溶媒を除去した。残存物を高速カラムクロマトグラフィーにより、PE中での0~15% EAにより精製し、無色油状物を呈する生成物(0.16g、30%)を得た。MS:M/e 432(M+1)⁺。

40

【0701】

工程B: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ

50

) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート
【0702】

N₂で、-78℃で、2-ブチル-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(0.22g、0.51mmol)の、THF(15ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.48ml、0.77mmol)を滴下した。溶液を-78℃で30min攪拌した。-78℃で、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(230mg、0.75mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下した。得られた溶液をrtに自然に昇温し、その後、rtで1h攪拌した。終了後、溶液をH₂O(10ml)でクエンチし、その後、DCM(15ml×2回)で抽出した。有機相をH₂O(10ml)で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮して赤色油状物を呈する粗生成物を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS: M/e 737 (M+1)⁺。

10

【0703】

工程C: 2-ブチル-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0704】

工程Bの生成物(粗製)の、TFA(6ml)及びトリエチルシラン(2ml)中での混合物を80℃で一晩攪拌した。終了後、反応混合物を減圧濃縮してTFAを除去した。残存物をEA(20ml)で希釈し、その後、水性NaHCO₃(飽和、15ml)で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、その後、プレパラティブHPLCにより精製し、生成物(105mg)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.76(br. s, 2H), 8.22(br. s, 2H), 8.11(s, 1H), 7.53(s, 1H), 7.45-7.32(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.22(br. s, 8H), 2.60(t, J=8Hz, 2H), 2.21(s, 3H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.35-1.27(m, 2H), 0.89(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 381 (M+1)⁺。

【0705】

化合物B142: N-(1-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-4-イル)-2-(ジメチルアミノ)アセトアミド

30

【0706】

7-(6-(4-アミノピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(60mg、0.146mmol)、ジメチルグリシン(19mg、1.77mmol)及びDIPEA(38mg、0.292mmol)の、DCM(2ml)中での混合物を室温で2時間攪拌し、その後、反応をH₂Oでクエンチし、DCM(10ml×3回)で抽出し、合わせた層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(5mg、21%)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.10-7.89(m, 2H), 7.46(s, 1H), 4.29(t, J=6.4Hz, 2H), 4.25(s, 2H), 4.03-3.95(m, 1H), 3.94(s, 2H), 3.71-3.62(m, 2H), 3.26-3.12(m, 2H), 2.94(s, 6H), 2.38(s, 3H), 2.08(d, J=11.9Hz, 2H), 1.83-1.60(m, 4H), 1.55-1.47(m, 2H), 0.98(t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS: M/e 496 (M+1)⁺。

【0707】

化合物B143: 2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-7-(5-メチル-6-(

50

ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0708】

工程A: 7-ブロモ-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0709】

0℃で、ヘプタン-4-オール(174mg、1.5mmol)の、THF(5ml)中での溶液にNaH(60%、80mg、2.0mmol)を添加した。反応混合物を室温で20分間攪拌し、その後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(487mg、1.0mmol)を添加し、得られた混合物を70℃で一晩攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブTLC(シリカゲル、EA:PE=1:10)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(400mg、67%)を得た。MS:m/e 568 (M+1)⁺。

【0710】

工程B: t-ブチル t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0711】

7-ブロモ-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200mg、0.35mmol)の、THF(4ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.55ml、0.88mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(161mg、0.53mmol)の、THF(2ml)中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を-70℃で2h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(20ml×3回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(240mg、粗製黄色油状物)を得た。MS:M/e 795 (M+1)⁺。

【0712】

工程C: 2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0713】

工程Bの生成物(240mg、粗製)の、TFA(2ml)中での混合物にEt₃SiH(2ml)を添加し、得られた混合物を85℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA(4ml)を添加して反応を80℃で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(8.2mg、2つの工程に対して6%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.67(br.s, 2H), 8.12(s, 1H), 8.09(s, 1H), 8.03(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.97(br.s, 1H), 4.07(s, 2H), 3.25-3.0(m, 8H), 2.23(s, 3H), 1.59-1.50(m, 4H), 1.43-1.25(m, 4H), 0.86(t, J=8.0, 6H) ppm. MS:m/e 439 (M+1)⁺。

【0714】

化合物B144: 7-(6-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-

10

20

30

40

50

メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0715】

工程A: ϵ -ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート

【0716】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(500mg、3.21mmol)、 ϵ -ブチル(ピペリジン-4-イルメチル)カルバメート(792mg、3.70mmol)及びDIEA(829mg、6.43mmol)の、DMA(15ml)中での混合物を100℃、N₂で一晩攪拌した。終了後、混合物を水に入れて、その後、EA(20ml)で2回抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮した。得られた残存物を高速カラムクロマトグラフィーによりPE中での20%~50% EAにより精製して白色固体状の生成物(950mg、89%)を得た。MS: M/e 334 (M+1)⁺。

10

【0717】

工程B: ϵ -ブチル((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート

【0718】

N₂で、-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.2g、0.38mmol)の、THF(15ml)中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム(1.6M、0.60ml、0.96mmol)を滴下した。溶液を-78℃で30min攪拌した。-78℃で、 ϵ -ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート(190mg、0.57mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下した。得られた溶液をrtに自然に昇温し、その後、rtで1h攪拌した。終了後、溶液をH₂O(10ml)でクエンチし、その後、DCM(15ml×2回)で抽出した。有機相をH₂O(10ml)で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮して黄色半固体を呈する粗生成物を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS: M/e 781 (M+1)⁺。

20

【0719】

工程C: 7-((6-(4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0720】

ϵ -ブチル((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)カルバメート(粗製)の、TFA(6ml)及びトリエチルシラン(2ml)中での混合物を80℃で一晩攪拌した。終了後、反応混合物を減圧濃縮してTFAを除去した。残存物をEA(20ml)で希釈し、その後、水性NaHCO₃(飽和、15ml)で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、その後、プレパラティブHPLCにより精製し、生成物(62.23mg)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.15(s, 1H), 8.07(s, 2H), 7.72(s, 3H), 7.63-7.42(m, 1H), 7.33(s, 1H), 4.21(t, J=8Hz, 2H), 4.06(s, 2H), 3.45-3.35(m, 2H), 2.80-2.74(m, 2H), 2.73-2.64(m, 2H), 2.19(s, 3H), 1.83-1.75(m, 2H), 1.73-1.62(m, 3H), 1.47-1.26(m, 4H), 0.93(t, J=8Hz, 3H) ppm。MS: M/e 425 (M+1)⁺。

30

40

50

【0721】

化合物B145：(S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0722】

(S)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(280mg、0.73mmol)、ジメチルグリシン(91mg、0.88mmol)、HATU(416mg、1.1mmol)及びDIEA(188mg、0.46mmol)の、DMF(10ml)中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を添加し、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをCombiflash(DCM:NH₃·MeOH=30%)により精製し、生成物(115mg、34%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.12(s, 1H), 8.08(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.90-4.87(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.59(br. s, 4H), 3.44(s, 2H), 3.02(s, 2H), 2.96(s, 2H), 2.36(s, 6H), 2.21(s, 3H), 1.62-1.57(m, 2H), 1.24(d, J=8.0Hz, 3H), 0.90(t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 482(M+1)⁺。

【0723】

化合物B146：(S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0724】

工程A：t-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0725】

(S)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(400mg、1.0mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(227mg、1.2mmol)、HATU(570mg、1.5mmol)及びDIEA(258mg、2.0mmol)の、DMF(10ml)中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水(10ml)を添加し、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、次の工程に用いた(500mg、87%)。MS: M/e 568(M+1)⁺。

【0726】

工程B：(S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0727】

t-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(500mg、0.9mmol)の、EA(8ml)中での溶液にHCl/EA(2M、3ml)を添加した。溶液をrtで3時間攪拌した。濃縮後、残存物をDCM(10ml)に

溶解して NaHCO_3 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにComb i-Flash (DCM: $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH} = 35\%$) により精製し、純粋な生成物 (160 mg、39%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.92–4.83 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.58–3.52 (m, 4H), 3.33–3.31 (m, 2H), 3.00–2.95 (m, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.62–1.59 (m, 2H), 1.23 (d, $J = 4.0\text{ Hz}$, 3H), 0.89 (t, $J = 8.0\text{ Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 468 ($M+1$)⁺。

10

【0728】

化合物B147: (S)-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0729】

工程A: (S)-7-ブロモ-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0730】

7-ブロモ-2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (800 mg、1.65 mmol) の、NMP (5 ml) 中で攪拌した溶液に (S)-ペンタン-2-アミン (1 g、8.1 mmol) 及びDIEA (1 g、8 mmol) を添加した。反応混合物を密封して230℃で6 h 加熱した。混合物をrtに冷却して、 H_2O (20 ml) を添加してEtOAc (10 ml $\times$ 3回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物 (485 mg、54.6%) を得た。MS: M/e 539 ($M+1$)⁺。

20

【0731】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

30

【0732】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での (S)-7-ブロモ-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン (210 mg、0.39 mmol) の、THF (8 ml) 中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (ヘキサン中1.6 M、0.56 mmol、0.35 ml) を滴下した。50 min 攪拌した後、6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (179 mg、0.58 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2 h 攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc (15 ml $\times$ 3回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (120 mg、42.8%) を得た。MS: M/e 722 ($M+1$)⁺。

40

【0733】

工程C: (S)-7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン

【0734】

-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

50

【0735】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペラジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(120mg、0.166mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(5mg、6.2%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.47(br. s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.98(d, J=8.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.81(br. s, 1H), 3.28-3.23(m, 4H), 2.64(t, J=11.9Hz, 2H), 2.24-2.03(m, 8H), 1.75(d, J=12.3Hz, 2H), 1.61-1.48(m, 2H), 1.43-1.19(m, 6H), 1.10(d, J=6.1Hz, 3H), 0.87(t, J=7.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 486(M+1)⁺。

【0736】

化合物B148:(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0737】

工程A:t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0738】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での(S)-7-ブロモ-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(180mg、0.34mmol)の、THF(8ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、0.75mmol、0.48ml)を滴下した。50min攪拌した後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(153mg、0.5mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(110mg、46.1%)を得た。MS:M/e 766(M+1)⁺。

【0739】

工程B:(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0740】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(110mg、0.14mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(40mg、67.8%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (br. s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.19 (br. s, 8H), 2.20 (s, 3H), 1.56–1.47 (m, 1H), 1.43–1.21 (m, 3H), 1.09 (d, $J=5.9$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=6.8$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 ($M+1$)⁺.

【0741】

化合物 B149: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

10

【0742】

工程 A: t -ブチル(2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0743】

7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(80 mg、0.2 mmol)の、DMF(5 ml)中で攪拌した溶液にN-(t -ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(60 mg、0.316 mmol)、HATU(116 mg、0.3 mmol)及びDIEA(51 mg、0.395 mmol)を添加した。反応混合物をRtで一晩攪拌した。混合物を H_2O (50 ml)に入れてEtOAc(10 ml $\times$ 3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体を呈する生成物(60 mg、51.7%)を得た。MS: M/e 581 ($M+1$)⁺。

20

【0744】

工程 B: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

30

【0745】

4M HClの、EA(10 ml)中で攪拌した溶液に、 t -ブチル(2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(60 mg、0.1 mmol)を添加した。反応混合物をRtで一晩攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 溶液(20 ml)に入れてDCM(10 ml $\times$ 3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(30 mg、62.5%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (br. s, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.78 (br. s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.34 (br. s, 1H), 4.09 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 1.51 (s, 1H), 1.47–1.21 (m, 3H), 1.10 (d, $J=5.7$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=6.7$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 481 ($M+1$)⁺。

40

【0746】

化合物 B150: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]

50

トリアジン-2, 4-ジアミン

【0747】

工程A: t -ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0748】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(1 g、1.87 mmol)の、THF(15 ml)中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、3.74 mmol、2.3 ml)を滴下した。50 min攪拌した後、 t -ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(854 mg、2.8 mmol)の、THF(2 ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を rt に徐々に昇温して2 h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(750 mg、53.5%)を得た。MS: M/e 766 ($M+1$)⁺。

10

【0749】

工程B: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

20

【0750】

工程Aの生成物(750 mg、0.98 mmol)の、TFA(6 ml)及びEt₃SiH(6 ml)中での溶液を80℃で2 h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(10 ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物を rt に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(240 mg、60%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05(s, 1H), 7.46(br. s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.98(d, J=8.6 Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.81(s, 1H), 2.90(br. s, 4H), 2.81(br. s, 4H), 2.16(s, 3H), 1.61-1.42(m, 1H), 1.40-1.22(m, 3H), 1.10(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.87(t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 410 ($M+1$)⁺。

30

【0751】

化合物B151: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0752】

7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(60 mg、0.147 mmol)の、DMF(5 ml)中で攪拌した溶液にジメチルグリシン(30 mg、0.291 mmol)、HATU(70 mg、0.183 mmol)及びDIPEA(80 mg、0.62 mmol)を添加した。反応混合物を rt で一晩攪拌した。混合物をH₂O(50 ml)に入れてEtOAc(10 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(11 mg、15.1%)を得た。

40

¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) δ 8.08(s, 1H), 7.46(br. s, 3H), 7.15(s, 1H), 5.99(d, J=8.1 Hz, 1H), 3.98

50

(s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.27 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.43–1.25 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 495 (M+1)⁺.

【0753】

化合物B152: (R)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0754】

工程A: (R)-7-ブromo-2-(s-ブトキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0755】

NaH (656 mg, 16.4 mmol) を (R)-ブタン-2-オール (1.2 g, 16.4 mmol) の、THF (20 ml) 中での溶液に添加した。rt、N₂ 雰囲気下で 30 min 攪拌した後、7-ブromo-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (2 g, 4.1 mmol) を添加し

【0756】

、得られた混合物を 60℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、その中に水 (10 ml) を添加して酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (PE:EA=15%) により精製し、生成物 (2 g, 95%) を得た。MS: M/e 526 (M+1)⁺.

【0757】

工程B: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((R)-s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0758】

-78℃ (N₂ パージ) で (R)-7-ブromo-2-(s-ブトキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (1.1 g, 2.1 mmol) の、THF (35 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M, 2 ml) を滴下した。-78℃で 30 min 攪拌した後、THF (5 ml) 中での t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (769 mg, 2.5 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液を NH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (登録商標) (PE:EA=50%) により精製し、純粋な生成物 (430 mg, 27%) を得た。MS: M/e 753 (M+1)⁺.

【0759】

工程C: (R)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0760】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((R)-s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (430 mg, 0.57 mmol) の、トリエチルシラン (1 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (4 ml) 中での溶液を 80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物

10

20

30

40

50

を得、それをEA (10 ml) に溶解してNaHCO₃ 溶液 (10 ml) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC (DCM : NH₃ · MeOH = 7 : 1) により精製し、生成物 (100 mg、44%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.95-2.74 (m, 8H), 2.17 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS : M/e 397 (M+1)⁺。

【0761】

化合物B153 : (R)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0762】

(R)-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (40 mg、0.10 mmol)、ジメチルグリシン (12 mg、0.12 mmol)、HATU (57 mg、0.15 mmol) 及びDIEA (26 mg、0.20 mmol) の、DMF (5 ml) 中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水 (5 ml) を添加し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブTLC (DCM : NH₃ · MeOH = 7 : 1) により精製し、生成物 (12 mg、25%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.58 (br. s, 6H), 3.06-2.92 (m, 4H), 2.42 (s, 6H), 2.21 (s, 3H), 1.65-1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS : M/e 482 (M+1)⁺。

【0763】

化合物B154 : (S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0764】

工程A : t-ブチル (S)-2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル (メチル) カルバメート

【0765】

(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (375 mg、0.90 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (207 mg、1.1 mmol)、HATU (513 mg、1.4 mmol) 及びDIEA (232 mg、1.8 mmol) の、DMF (10 ml) 中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を添加し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、次の工程に用いた (120 mg、23%)。MS : M/e 582 (M+1)⁺。

【0766】

工程B：(S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン
【0767】

t-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(120mg、0.2mmol)の、EA(5ml)中での溶液にHCl/EA(2M、2ml)を添加した。溶液をrtで3時間攪拌した。濃縮後、残存物をDCM(10ml)に溶解してNaHCO₃(5ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC(DCM:NH₃・MeOH=7:1)により精製し、純粋な生成物(25mg、25%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.01-4.87(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.58-3.52(m, 4H), 3.32(s, 2H), 2.99-2.94(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.65-1.50(m, 2H), 1.38-1.33(m, 2H), 1.24(d, J=4.0Hz, 3H), 0.87(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 482(M+1)⁺。

【0768】

化合物B155:1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0769】

2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(30mg、0.08mmol)、ジメチルグリシン(10mg、0.09mmol)、HATU(46mg、0.12mmol)及びDIEA(21mg、0.16mmol)の、DMF(5ml)中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水(5ml)を添加し、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(5ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブTLC(DCM:NH₃・MeOH=8:1)により精製し、生成物(16mg、44%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.32(s, 1H), 4.92-4.83(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.63-3.57(m, 4H), 3.21-3.14(m, 2H), 3.02-2.92(m, 4H), 2.23(s, 6H), 2.20(s, 3H), 1.65-1.58(m, 2H), 1.24(d, J=4.0Hz, 3H), 0.89(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 482(M+1)⁺。

【0770】

化合物B156:1-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0771】

工程A:t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0772】

2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(

10

20

30

40

50

30 mg、0.08 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(17 mg、0.09 mmol)、HATU(46 mg、0.12 mmol)及びDIEA(21 mg、0.16 mmol)の、DMF(5 ml)中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水(5 ml)を添加し、酢酸エチル(10 ml)で抽出して塩水(5 ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、次の工程に用いた(40 mg、粗製)。MS:M/e 568 (M+1)⁺。

【0773】

工程B: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

10

【0774】

t-ブチル(2-(4-(5-(4-アミノ-2-(s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート(40 mg、粗製)の、EA(2 ml)中での溶液にHCl/EA(2 M、1 ml)を添加した。溶液をrtで2時間攪拌した。濃縮後、残存物をDCM(10 ml)に溶解してNaHCO₃(5 ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC(DCM:NH₃·MeOH=8:1)により精製し、純粋な生成物(15 mg、47%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.73 (br. s, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14-7.02 (m, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.09-4.06 (m, 2H), 3.63 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.05-2.99 (m, 4H), 2.57 (s, 2H), 2.22 (s, 3H), 1.62-1.59 (m, 2H), 1.24 (d, J=4.0 Hz, 3H), 0.90 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm。MS:M/e 468 (M+1)⁺。

20

【0775】

化合物B157: 1-(4-アミノ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-3-オール

30

【0776】

工程A: t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0777】

7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(2000 mg、4.1 mmol)の、THF(20 ml)中での溶液にn-ブチルリチウム(1.6 M、3.84 ml、6.15 mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1 h後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1500 mg、4.9 mmol)の、THF(15 ml)中での懸濁液を滴下した。得られた混合物を-70℃で2 h攪拌し、その後、室温に昇温して4 h維持した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(50 ml×3回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物(1.9 g、黄色油状物)を得た。MS:m/e 715 (M+1)⁺。

40

【0778】

工程B: 2-クロロ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0779】

工程Aの生成物(1500 mg、2.1 mmol)の、TFA(5 ml)中での混合物

50

に Et_3SiH (5 ml) を添加し、得られた混合物を 85°C で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物に TFA (10 ml) を添加して反応を 80°C で一晩加熱した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、 TFA 塩を呈する目標化合物 (700 mg、粗製) を得た。

【0780】

工程 C: $\text{t-ブチル 4-(5-((4-(\text{t-ブトキシカルボニル})アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート}$

【0781】

0°C で、 t-ブチルジカルボネート (510 mg、1.42 mmol) を、15 min、 $2\text{-クロロ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン}$ (993 mg、4.97 mmol)、 トリエチルアミン (573 mg、5.68 mmol) 及び 4-ジメチルアミノピリジン (DMAP; 17 mg) の、無水 CH_2Cl_2 (50 ml) 中での混合物に一部添加した。添加終了してから 20 分間後、混合物を室温に昇温した。2 h 後、反応混合物を水で希釈して CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和水性 NaCl で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥して濃縮して生成物 (540 mg、68%) を得た。

10

【0782】

工程 D: $\text{t-ブチル 4-(5-((4-(\text{t-ブトキシカルボニル})アミノ)-2-((3-((\text{t-ブチルジメチルシリル})オキシ)ヘキシル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート}$

20

【0783】

0°C で、 $1-((\text{t-ブチルジメチルシリル})オキシ)ペンタン-2-オール$ (50 mg、0.23 mmol) の、 THF (2 ml) 中での溶液に NaH (60%、20 mg、0.35 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、その後、 $\text{t-ブチル 4-(5-((4-(\text{t-ブトキシカルボニル})アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート}$ (120 mg、0.23 mmol) を添加し、得られた混合物を 70°C で一晩攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブ TLC (シリカゲル、 $\text{EA}:\text{PE}=1:10$) により精製し、生成物 (35 mg、22%) を得た。MS: m/e 741 ($M+1$)⁺。

30

【0784】

工程 E: $1-((4\text{-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサ-3-オール}$

【0785】

TFA (0.5 ml) を工程 D の生成物の DCM (3 ml) 中での混合物に添加した。反応混合物を室温で 3 h 攪拌した。混合物を濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (5.2 mg、26%) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.68 (br. s, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.07 (br. s, 4H), 3.78 (s, 1H), 3.21 (br. s, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.47–1.26 (m, 4H), 0.89 (br. s, 3H) ppm。MS: m/e 427 ($M+1$)⁺。

【0786】

化合物 B158: $(S)\text{-2-(s-ブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]}$

50

トリアジン-4-アミン

【0787】

工程A：(S)-7-ブromo-2-(s-ブトキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0788】

NaH (984 mg、24.6 mmol) を (S)-ブタン-2-オール (1.8 g、24.6 mmol) の、THF (30 ml) 中での溶液に添加した。rt、N₂ 雰囲気下で 30 min 撹拌した後、7-ブromo-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (3 g、6.2 mmol) を添加し、得られた混合物を 60°C で 2 時間添加した。溶液を冷却し、その中に水 (10 ml) を添加して酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (登録商標) (PE:EA=15%) により精製し、生成物 (3.1 g、96%) を得た。MS: M/e 526 (M+1)⁺。

10

【0789】

工程B：t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(S)-s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0790】

-78°C (N₂ パージ) で (S)-7-ブromo-2-(s-ブトキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (3 g、5.7 mmol) の、THF (35 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、5.3 ml) を滴下した。-78°C で 30 min 撹拌した後、THF (5 ml) 中での t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.1 g、6.8 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で 30 min 撹拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液を NH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (20 ml) で抽出した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらに Combiflash (登録商標) (PE:EA=40%) により精製し、純粋な生成物 (2.7 g、63%) を得た。MS: M/e 753 (M+1)⁺。

20

30

【0791】

工程C：(S)-2-(s-ブトキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0792】

t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(S)-s-ブトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.7 g、3.6 mmol) の、トリエチルシラン (3 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (3 ml) 中での溶液を 80°C で 4 時間加熱した。溶媒を蒸発し、5 ml の TFA を添加して溶液を 80°C で 9 時間加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中に EA (10 ml) を添加して NaHCO₃ 溶液 (10 ml) でアルカリ化した。水層を DCM (10% の MeOH を有する) で 3 回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、DCM (20 ml) でスラリーに作製し、ろ過、乾燥を行って、生成物 (700 mg、50%) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.92-4.83 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.02-2.98 (m, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.63-1.57 (m, 2H), 1.24 (d, J=8.0

50

H z, 3 H), 0.90 (d, J = 8.0 Hz, 3 H) ppm. MS: M/e 397 (M + 1)⁺.

【0793】

化合物 B159: (R) - 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (s - ブトキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オン

【0794】

工程 A: t - ブチル (R) - (2 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (s - ブトキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

10

【0795】

(R) - 2 - (s - ブトキシ) - 7 - ((5 - メチル - 6 - (ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (40 mg, 0.1 mmol)、N - (t - ブトキシカルボニル) - N - メチルグリシン (23 mg, 0.12 mmol)、HATU (57 mg, 0.15 mmol) 及び DIEA (26 mg, 0.2 mmol) の、DMF (5 ml) 中での溶液を rt で 2 時間撹拌した。反応混合物に水 (5 ml) を添加し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、次の工程に用いた (140 mg、粗製)。MS: M/e 568 (M + 1)⁺

20

【0796】

工程 B: (R) - 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (s - ブトキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オン

【0797】

t - ブチル (R) - (2 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (s - ブトキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート (50 mg、粗製) の、EA (5 ml) 中での溶液に HCl / EA (2 M、1 ml) を添加した。溶液を rt で 2 時間撹拌した。濃縮後、残存物を EA (10 ml) に溶解して NaHCO₃ (10 ml) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブ TLC (DCM: NH₃ · MeOH = 7:1) により精製し、純粋な生成物 (18 mg、44%) を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO - d₆) δ 8.74 (br. s, 2 H), 8.16 (br. s, 1 H), 8.09 (s, 1 H), 7.50 (s, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 4.93 - 4.72 (m, 1 H), 4.08 (br. s, 4 H), 3.64 (s, 2 H), 3.48 (s, 2 H), 3.07 - 3.01 (m, 4 H), 2.57 (s, 3 H), 2.22 (s, 3 H), 1.62 - 1.57 (m, 2 H), 1.24 (d, J = 8.0 Hz, 3 H), 0.90 (t, J = 8.0 Hz, 3 H) ppm. MS: M/e 468 (M + 1)⁺

40

【0798】

化合物 B160: (R) - 1 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ペンタン - 2 - イル - オキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (メチルアミノ) エタン - 1 - オン

【0799】

工程 A: t - ブチル (R) - (2 - (4 - (5 - ((4 - アミノ - 2 - (ペンタン - 2 - イル - オキシ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペラジン - 1 - イル) - 2 - オキソエチル) (メチル) カルバメート

50

【0800】

(R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(70mg、0.17mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(39mg、0.20mmol)、HATU(97mg、0.26mmol)及びDIEA(44mg、0.34mmol)の、DMF(5ml)中での溶液をrtで2時間攪拌した。反応混合物に水(5ml)を添加し、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(5ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、次の工程に用いた(70mg、70%)。MS:M/e 582 (M+1)⁺

10

【0801】

工程B:(R)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0802】

t-ブチル(R)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル(メチル)カルバメート(70mg、0.14mmol)の、EA(3ml)中での溶液にHCl/EA(2M、1ml)を添加した。溶液をrtで3時間攪拌した。濃縮後、残存物をDCM(10ml)に溶解してNaHCO₃(5ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC(DCM:NH₃・MeOH=7:1)により精製し、純粋な生成物(28mg、48%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.44(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.02-4.83(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.58-3.52(m, 4H), 3.39(s, 2H), 2.99-2.95(m, 4H), 2.27(s, 3H), 2.20(s, 3H), 1.64-1.50(m, 2H), 1.37-1.32(m, 2H), 1.24(d, J=4.0Hz, 3H), 0.87(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS:M/e 482 (M+1)⁺。

30

【0803】

化合物B161:2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0804】

工程A:t-ブチル(1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

【0805】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-2-ブトキシ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200mg、0.38mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、0.95mmol、0.59ml)を滴下した。50min攪拌した後、t-ブチル(1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート(214mg、0.57mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(130mg、4

40

50

3.9%)を得た。MS: M/e 781 (M+1)⁺。

【0806】

工程B: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0807】

t-ブチル(1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート(130mg、0.167mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加し、80℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(30mg、42.9%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.13(s, 1H), 8.04(s, 2H), 7.42(s, 1H), 7.30(s, 1H), 4.20(t, J=6.4Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 3.28(s, 2H), 2.67(t, J=11.5Hz, 2H), 2.45-2.98(m, 1H), 2.30(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.87(d, J=11.6Hz, 2H), 1.74-1.61(m, 2H), 1.44-1.31(m, 4H), 0.92(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS: M/e 425 (M+1)⁺。

【0808】

化合物B162: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン。

【0809】

工程A: N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン。

【0810】

0℃で、ペンタン-3-オール(500mg、5.68mmol)の、THF(5ml)中での溶液にNaH(230mg、5.70mmol)を添加した。得られた混合物をrtで30min攪拌した。2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(410mg、1.0mmol)の、THF中での溶液を滴下した。添加終了後、得られた混合物を60℃で16時間加熱した。混合物を10mlの水性NH₄ClでクエンチしてEA(10ml×3回)で抽出した。合わせた抽出物を塩水(10ml×3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー(PE/EA(10:1~5:1)で溶離)により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物(360mg、収率: 78%)を得た。MS: M/e 462 (M+1)⁺。

【0811】

工程B: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート。

【0812】

N₂で、注射器、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(350mg、0.83mmol)の、THF(4ml)中での-78℃溶液に、n-ブチルリチウム溶液(1.6M、0.83ml、1.33mmol)を滴下し、得られた混合物を-78℃で20min攪拌した。-78℃で注射器でt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メ

チルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (280 mg、0.92 mmol) の、THF (3 ml) 中での溶液を滴下した。得られた混合物を当該温度で0.5時間攪拌し、rtに昇温して2時間攪拌することを許容した。混合物を10 mlの水性的NH₄ClでクエンチしてEA (10 ml×3回) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (10 ml×3回) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー (PE/EA (3:1) で溶離) により精製し、淡茶褐色油状物を呈するタイトル生成物 (360 mg、収率: 57%) を得た。MS: M/e 767 (M+1)⁺。

【0813】

工程C: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン。

【0814】

7-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (360 mg、0.47 mmol) の、TFA (10 ml) 及びEt₃SiH (5 ml) 中での混合物を80℃で5時間加熱して、混合物を高真空濃縮した。得られた残存物に20 mlのTFAを添加して80℃で16時間加熱した。混合物を濃縮して、得られた残存物を10 mlの水性的NaHCO₃で処理し、混合溶媒 (DCM/MeOH=3:1、10 ml×3回) で抽出した。合わせた抽出物を塩水 (10 ml×2回) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮して、カラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH-NH₃ (20:1、MeOH中2 mol/LのNH₃) で溶離) により精製し、185 mgの粗生成物を得、それをカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH-NH₃、20:1~10:1、MeOH中7 mol/LのNH₃) により精製し、得られた粗生成物プレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (25 mg、収率: 13%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 3.14-3.04 (m, 4H), 3.04-2.96 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 1.75-1.60 (m, 4H), 0.92 (t, J=7.2 Hz, 6H)。MS: M/e 411 (M+1)⁺。

【0815】

化合物B163: 7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0816】

工程A: 7-ブロモ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0817】

NaH (320 mg、8 mmol) をヘキサン-3-オール (816 mg、8 mmol) の、THF (10 ml) での溶液に添加した。rt、N₂雰囲気下で30 min攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (1 g、2 mmol) を添加し、得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、水 (10 ml) で希釈して酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash (登録商標) (PE:EA=20%) により精製し、生成物 (810 mg、74%) を得た。MS: M/e 554 (M+1)⁺。

【0818】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0819】

−78℃(N₂パージ)で7-ブロモ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(400mg、0.72mmol)の、THF(10ml)中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.6ml)を滴下した。−78℃で30min攪拌した後、THF(2ml)中での6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(197mg、0.8mmol)を添加した。得られた混合物を当該温度で30min攪拌し、その後、rtに昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl溶液(10ml)でクエンチして酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash(登録商標)(PE:EA=40%)により精製し、純粋な生成物(240mg、46%)を得た。MS:M/e 723(M+1)⁺。

10

【0820】

工程C:7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0821】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(240mg、0.33mmol)の、トリエチルシラン(1ml)及びトリフルオロ酢酸(3ml)中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA(10ml)を添加してNaHCO₃溶液(10ml)でアルカリ化した。水層をDCM(10%のMeOHを有する)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC(DCM:MeOH=10:1、2M NH₃·MeOH)により精製し、生成物(48mg、31%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.01(s, 1H), 7.45(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.99-4.94(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.48(d, J=12.0Hz, 2H), 2.82-2.76(m, 3H), 2.57(s, 6H), 2.25(s, 3H), 2.04(d, J=12.0Hz, 2H), 1.70-1.62(m, 6H), 1.40-1.30(m, 2H), 0.94-0.89(m, 6H) ppm。MS:M/e 466(M+1)⁺。

30

【0822】

化合物B164:7-((6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0823】

工程A:7-ブロモ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0824】

NaH(320mg、8mmol)をヘキサン-3-オール(816mg、8mmol)の、THF(10ml)での溶液に添加した。rt、N₂雰囲気下で30min攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(1g、2mmol)を添加し、得られた混合物を60℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、水(10ml)で希釈して酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash(登録商標)(PE:EA=20%)により精製し、生成物(810mg、74%)を得た。MS:M/e 554(M+1)⁺。

40

【0825】

工程B:(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘキサン-3-イル

50

ーオキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0826】

-78℃(N₂パージ)で7-ブロモ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン(400mg、0.72mmol)の、THF(8ml)中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.6ml)を滴下した。-78℃で30min攪拌した後、THF(2ml)中での6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(208mg、0.8mmol)を添加した。得られた混合物を当該温度で30min攪拌し、その後、rtに昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl溶液(10ml)でクエンチして酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash(登録商標)(PE:EA=40%)により精製し、純粋な生成物(320mg、60%)を得た。MS:M/e 737(M+1)⁺。

10

【0827】

工程C: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0828】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(320mg、0.43mmol)の、トリエチルシラン(1ml)及びトリフルオロ酢酸(3ml)中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA(10ml)を添加してNaHCO₃溶液(10ml)でアルカリ化した。水層をDCM(10%のMeOHを有する)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC(DCM:MeOH=10:1、2M NH₃·MeOH)により精製し、生成物(55mg、26%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.99(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.35(s, 1H), 4.99-4.93(m, 1H), 4.12(s, 2H), 3.36(d, J=12.0Hz, 2H), 2.75(t, J=12.0Hz, 2H), 2.43(s, 2H), 2.39(s, 6H), 2.23(s, 3H), 1.80(d, J=12.0Hz, 2H), 1.68-1.61(m, 5H), 1.37-1.28(m, 4H), 0.93-0.87(m, 6H) ppm。MS:M/e 466(M+1)⁺。

30

【0829】

化合物B165: 3-(4-アミノ-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

40

【0830】

工程A: ヘキサン-1, 3-ジオール

【0831】

0℃で、LAH(0.76g、20mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した懸濁液に、メチル3-ヒドロキシヘクソエート(1.46g、10mmol)の、THF(5ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を2時間攪拌した。反応をH₂O(0.76ml)、水性NaOH(15%、0.76ml)、その後、H₂O(2.28ml)でクエンチし、その後、ろ過した。ろ過液を濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=2:1~1:1)により精製し、無色油状物を呈する目標化合物(634mg、53.7%)を得た。

50

【0832】

工程B：1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-オール

【0833】

0℃で、工程Aの生成物(634mg、5.37mmol)の、CH₂Cl₂(15ml)中で攪拌した溶液に、イミダゾール(730mg、10.74mmol)を添加し、その後、TBS-Cl(730mg、4.83mmol)の、CH₂Cl₂(3ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=1:1)により精製し、無色油状物を呈する目標化合物(1.1g、88.2%)を得た。

【0834】

工程C：7-ブロモ-2-((1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f]

[1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0835】

工程Bの生成物(464mg、2mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、NaH(60%、80mg)を添加した。30min攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(488mg、1mmol)を添加した。添加後、反応を60℃で一晩攪拌した。反応混合物をH₂O(20ml)で処理し、EtOAc(15ml×2回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1)により精製し、無色油状物を呈する目標化合物(530mg、77.5%)を得た。MS:M/e 684(M+1)⁺。

【0836】

工程D：t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0837】

-78℃で、工程Cの生成物(530mg、0.78mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、0.97ml)を滴下した。30分間攪拌した後、-78℃でt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(283mg、0.93mmol)の、THF(5ml)中での溶液を滴下した。その後、混合物を2時間攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1~2:1)により精製し、無色油状物を呈する目標化合物(420mg、59.3%)を得た。MS:M/e 911(M+1)⁺。

【0838】

工程E：3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

【0839】

工程Dの生成物(420mg、0.46mmol)の、TFA/Et₃SiH(5ml/3ml)中での混合物を80℃で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.41(s, 1H), 7.32(s, 1H), 5.12-4.99(m, 1H), 4.48-4.42(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.49(s, 2H), 2.94-2.76(m, 8H), 2.17(s, 3H), 1

10

20

30

40

50

. 82-1.72 (m, 2H), 1.65-1.55 (m, 2H), 1.41-1.20 (m, 2H), 0.86 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 441 (M+1)⁺.

【0840】

化合物B166: 7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0841】

工程A: t-ブチル(1-(4-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート

【0842】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での7-ブロモ-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(200mg、0.37mmol)の、THF(8ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、0.95mmol、0.59ml)を滴下した。50min攪拌した後、t-ブチル(1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)(メチル)カルバメート(211mg、0.55mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(130mg、44.3%)を得た。MS: M/e 794 (M+1)⁺.

【0843】

工程B: 7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0844】

工程Aの生成物(130mg、0.163mmol)の、TFA(5ml)及びEt₃SiH(5ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(60mg、84.5%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.48(s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.98(d, J=8.4 Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.81-3.77(m, 1H), 3.27(s, 2H), 2.66(t, J=11.7 Hz, 2H), 2.46(s, 1H), 2.32(s, 3H), 2.16(s, 3H), 1.88(d, J=11.2 Hz, 2H), 1.55-1.47(m, 1H), 1.40-1.25(m, 5H), 1.10(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.86(t, J=6.8 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 438 (M+1)⁺.

【0845】

化合物B167: 2-(シクロヘキシルオキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0846】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B167を合成した。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11-8.00(m, 3H), 7

10

20

30

40

50

. 38 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.81 (s, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.91 (s, 2H), 1.71 (s, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.51–1.13 (m, 6H) ppm. MS: M/e 423 (M+1)⁺.

【0847】

化合物B168: 7-((6-((1S, 4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0848】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B168を合成した。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.28 (s, 2H), 4.45 (s, 1H), 4.22 (t, J=6.3 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.61 (d, J=8.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 1H), 3.06 (t, J=10.1 Hz, 2H), 2.82 (d, J=9.6 Hz, 1H), 2.13 (s, 3H), 1.72–1.63 (m, 3H), 1.58–1.52 (m, 1H), 1.45–1.37 (m, 2H), 1.23 (s, 1H), 0.93 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 409 (M+1)⁺.

【0849】

化合物B169: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0850】

ジメチルグリシン (21 mg、0.21 mmol) を 3 ml の DMF に溶解して、その後、HATU (143 mg、0.38 mmol) 及び DIEA (53 mg、0.42 mmol) を添加した。混合物を 1 h 攪拌し、その後、2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (80 mg、0.19 mmol) を添加した。反応を攪拌して TLC によりモニタリングした。4 h 後、反応を水でクエンチし、EtOAc (10 ml × 3 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (15 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.92–4.80 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.65–3.56 (m, 4H), 3.08 (s, 2H), 2.99–2.82 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.17 (s, 6H), 1.69–1.49 (m, 4H), 1.41–1.19 (m, 2H), 0.86 (t, J=6.7 Hz, 6H) ppm. MS: m/e 510 (M+1)⁺.

【0851】

化合物B170: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジエチルアミノ)エタン-1-オン

【0852】

2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (80 mg、0.2 mmol)、ジエチルグリシン塩酸塩 (33 mg、0.2 mmol) 及び DIEA (52 mg、0.4 mmol) の、THF (5 ml) 中での混合物に、HATU (76 mg、0.2 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、E

10

20

30

40

50

A (60 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC (DCM : (MeOH 中 7 M NH_3) = 15 : 1) により精製し、目標化合物 (22 mg、21%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ 8.09 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.28 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.82–3.60 (m, 4H), 3.17–2.90 (m, 8H), 2.29 (s, 3H), 1.80–1.69 (m, 2H), 1.58–1.42 (m, 2H), 1.30–1.16 (m, 6H), 0.98 (t, $J=7.6$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 510 ($M+1$)⁺.

【0853】

化合物 B171: 4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N,N-ジプロピルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド

【0854】

工程A: メチル 4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシレート

【0855】

2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (2.23 g、5 mmol) 及び TEA (1.01 g、10 mmol) の、MeOH (20 ml) 中での溶液に、Pd(dppf) Cl_2 (365 mg、0.5 mmol) を添加した。その後、混合物を 100℃ で CO (10 バール) で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮し、水 (50 ml) で希釈し、EtOAc (60 ml $\times$ 4 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物を combiflash により精製し、目標化合物 (1.2 g、55%) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=6.4$ Hz, 2H), 6.87 (d, $J=8.0$ Hz, 4H), 5.71 (s, 2H), 4.94 (s, 2H), 4.03 (d, $J=1.6$ Hz, 3H), 3.80 (s, 6H) ppm. MS: M/e 434 ($M+H$)⁺.

【0856】

工程B: 4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボン酸

【0857】

工程Aの生成物 (1.2 g、2.77 mmol) の、MeOH (12 ml) 中での溶液に、2 N NaOH 溶液 (8.3 ml、11.08 mmol) 溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。減圧で MeOH を除去した。残存物を水で希釈し、2 N HCl で pH 4 となるまで酸化した。懸濁液をろ過し、水で洗浄し、乾燥して目標化合物 (1.1 g、95%) を得た。MS: M/e 420 ($M+1$)⁺.

【0858】

工程C: 4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-N,N-ジプロピルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド

【0859】

工程Bの生成物 (418 mg、1 mmol)、ジプロピルアミン (101 mg、1 mmol) 及び DIEA (258 mg、2 mmol) の、DMF (10 ml) 中での混合物に HATU (380 mg、1 mmol) を添加した。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (60 ml) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物を combiflash により精製し、目標化合物 (400 mg、80%) を得た。MS: M/e 503 ($M+1$)⁺.

【0860】

工程D：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ジプロピルカルバモイル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0861】

工程Cの生成物（200mg、0.39mmol）の、THF（5ml）中での溶液に、*n*-ブチルリチウム（0.36ml、0.59mmol）溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h後、*t*-ブチル 4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（131mg、0.43mmol）の、THF（1ml）中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で1h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc（60ml×2回）で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC（EA/PE=1/1）により精製し、目標化合物（130mg、粗製）を得た。MS：M/e 808（M+1）⁺。

【0862】

工程E：4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-N,N-ジプロピルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド

【0863】

工程Dの生成物（130mg、粗製）の、TFA（3ml）中での混合物にEt₃SiH（3ml）を添加し、得られた混合物を85℃で4h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA（5ml）を添加し、得られた混合物を85℃で2日間加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物（40mg、2つの工程に対して19%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.74（s, 2H）, 8.43（s, 1H）, 8.40（s, 1H）, 8.06（s, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.47（s, 1H）, 4.14（s, 2H）, 3.32（t, J=6.8Hz, 2H）, 3.27-3.15（m, 8H）, 3.05（t, J=6.8Hz, 2H）, 2.20（s, 3H）, 1.66-1.52（m, 2H）, 1.50-1.35（m, 2H）, 0.90（t, J=7.6Hz, 3H）, 0.61（t, J=7.2Hz, 3H）ppm。MS：M/e 452（M+1）⁺。

【0864】

化合物B172：2-（シクロペンチルオキシ）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0865】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B172を合成した。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（s, 1H）, 8.06（s, 1H）, 7.98（s, 1H）, 7.42（s, 1H）, 7.32（s, 1H）, 5.19（s, 1H）, 4.04（s, 2H）, 2.93（s, 4H）, 2.85（s, 4H）, 2.17（s, 3H）, 1.90（s, 2H）, 1.69（s, 4H）, 1.58（s, 2H）ppm。MS：M/e 409.0（M+1）⁺。

【0866】

化合物B173：（S）-7-（（6-（4-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-イル）メチル）-N2-（ペンタン-2-イル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0867】

工程A：（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（（S）-ペンタン-2-イル）アミノ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）（

10

20

30

40

50

6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0868】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での(S)-7-ブロモ-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(200mg、0.37mmol)の、THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、0.96mol、0.58ml)を滴下した。50min攪拌した後、6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(162mg、0.56mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(150mg、57.3%)を得た。MS:M/e 708.0(M+1)⁺。

【0869】

工程B:(S)-7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0870】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(150mg、0.21mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加し、80℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(12mg、12.5%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.47(br. s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.98(d, J=8.4Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.87-3.80(m, 1H), 3.34(s, 2H), 2.62(t, J=12.0Hz, 2H), 2.21(s, 7H), 2.16(s, 3H), 1.81(d, J=12.0Hz, 2H), 1.52-1.21(m, 6H), 1.10(d, J=5.7Hz, 3H), 0.87(t, J=6.4Hz, 3H) ppm。MS:M/e 453.0(M+1)⁺。

【0871】

化合物B174:2-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0872】

工程A:7-ブロモ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0873】

1-メトキシプロパン-2-オール(135mg、1.5mmol)の、THF中で攪拌した溶液に水酸化ナトリウム(115mg、3mmol)を添加した。反応をrtで30min攪拌した。7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(486mg、1mmol)を混合物に添加した。反応を60℃で一晩攪拌した。反応混合物をrtに冷却してH₂Oに入れた。混合物をEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー

により精製し、タイトル生成物 (260 mg、48%) を得た。MS: M/e 544 (M+1)⁺。

【0874】

工程B: t -ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0875】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での工程Aの生成物 (150 mg、0.27 mmol) の、THF (10 mL) 中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.67 mmol、0.42 mL) を滴下した。50 min 攪拌した後、 t -ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (126 mg、0.41 mmol) の、THF (2 mL) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を *rt* に徐々に昇温して一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 mL × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (130 mg、62.8%) を得た。MS: M/e 769 (M+1)⁺。

【0876】

工程C: 2-((1-メトキシプロパン-2-イル)オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0877】

工程Bの生成物 (130 mg、0.169 mmol) の、TFA (3 mL) 及び Et₃SiH (3 mL) 中での溶液を 80℃で 2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et₃SiH を除去した。残存物に TFA (5 mL) を添加し、80℃で一晩攪拌した。混合物を *rt* に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (2.6 mg、3.6%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 8.05 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 5.10 (d, J=4.0 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.54-3.40 (m, 3H), 3.27 (s, 3H), 2.93 (s, 4H), 2.85 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.23 (d, J=5.9 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 413 (M+1)⁺。

【0878】

化合物 B175: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【0879】

工程A: t -ブチル (2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

【0880】

7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (100 mg、0.24 mmol) の、DMF (5 mL) 中で攪拌した溶液に、N-(t -ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (25 mg、0.243 mmol)、HATU (141 mg、0.36 mmol) 及び DIEA (96 mg、0.69 mmol) を添加した。反応混合物を *rt* で一晩攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) に入れて EtOAc (10 mL × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し

10

20

30

40

50

、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物（86mg、63.5%）を得た。MS： M/e 581.0 ($M+1$)⁺。

【0881】

工程B：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ペンタン-3-イルアミノ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（メチルアミノ）エタン-1-オン

【0882】

工程Aの生成物（84mg、0.144mmol）に、HCl（EA中4M、10ml）中で攪拌した溶液を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を飽和 NaHCO_3 溶液（20ml）に入れてDCM（10ml×3回）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物（15mg、21.5%）を得た。

^1H NMR（400MHz, CDCl_3 -d6） δ 8.08（s, 1H）, 7.47（s, 3H）, 7.15（s, 1H）, 5.96（d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H）, 3.98（s, 2H）, 3.59（s, 3H）, 3.55（s, 2H）, 3.51（s, 2H）, 3.00（s, 2H）, 2.95（s, 2H）, 2.36（s, 3H）, 2.20（s, 3H）, 1.52-1.39（m, 4H）, 0.84（t, $J=7.3\text{Hz}$, 6H）ppm。MS： M/e 481.0 ($M+1$)⁺。

【0883】

化合物B176：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（（1-ヒドロキシヘキサン-3-イル）オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（ジメチルアミノ）エタン-1-オン

【0884】

3-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）オキシ）ヘキサン-1-オール（20mg、0.045mmol）、ジメチルグリシン（4.7mg、0.045mmol）、HATU（20mg、0.054mmol）及びDIP EA（12mg、0.09mmol）の、DMF（3ml）中での混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を H_2O （10ml）に入れてEtOAc（10ml）で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物（12mg）を得た。

^1H NMR（400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 9.51（br. s, 1H）, 8.17-8.00（m, 3H）, 7.50（s, 1H）, 7.35（s, 1H）, 5.11-5.00（m, 1H）, 4.31（d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H）, 4.07（s, 2H）, 3.65-3.60（m, 2H）, 3.51-3.42（m, 4H）, 3.10-3.00（m, 4H）, 3.05（s, 3H）, 3.04（s, 3H）, 2.22（s, 3H）, 1.88-1.69（m, 2H）, 1.65-1.56（m, 2H）, 1.43-1.21（m, 2H）, 0.86（t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H）ppm。MS： M/e 526 ($M+1$)⁺。

【0885】

化合物B177：（S）-1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ペンタン-2-イル）オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）エタン-1-オン

【0886】

工程A：N-（ α -ブトキシカルボニル）-N-（2-ヒドロキシエチル）グリシン

【0887】

NaOH 溶液（1N, 0.84ml）を（2-ヒドロキシエチル）グリシン（100mg、0.84mmol）及び Boc_2O （201mg、0.92mmol）の、ジオキサ

10

20

30

40

50

ン（2 ml）及び水（1 ml）中での溶液に添加した。r. tで一晩攪拌した後、溶液をクエン酸溶液（pH=3）で酸化して酢酸エチル（10 ml）で2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、更なる精製を必要とせずそのまま次の工程に用いた（220 mg、粗製）。MS：M/e 164（M-56）⁺。

【0888】

工程B：t-ブチル（S）-（2-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソエチル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメート

10

【0889】

（S）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（80 mg、0.20 mmol）、N-（t-ブトキシカルボニル）-N-（2-ヒドロキシエチル）グリシン（100 mg、0.24 mmol）、HATU（114 mg、0.3 mmol）及びDIEA（52 mg、0.4 mmol）の、DMF（5 ml）中での溶液を、r. tで2時間攪拌した。反応混合物に水（5 ml）を添加し、酢酸エチル（10 ml）で抽出して塩水（10 ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブTLC（DCM：7M NH₃・MeOH=11：1）により精製し、生成物（30 mg、25%）を得た。MS：M/e 612（M+1）⁺。

20

【0890】

工程C：（S）-1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）エタン-1-オン

【0891】

HCl/ジオキサン（4M、2 ml）を、工程Bの生成物（30 mg、0.05 mmol）の、EA（2 ml）中での溶液に添加した。反応混合物をr. tで2時間攪拌した。濃縮後、残存物をEA（5 ml）に溶解してNaHCO₃（5 ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブHPLCにより精製し、純粋な生成物（10 mg、40%）を得た。

30

¹H NMR（400 MHz, CD₃OD）δ 8.10（s, 1H）, 7.82（s, 1H）, 7.50（s, 1H）, 5.10-5.03（m, 1H）, 4.24（s, 2H）, 4.17（s, 2H）, 3.84-3.78（m, 4H）, 3.61（s, 2H）, 3.33（s, 2H）, 3.27（s, 2H）, 3.19（t, J=8.0 Hz, 2H）, 2.37（s, 3H）, 1.72-1.56（m, 2H）, 1.46-1.40（m, 2H）, 1.30（s, 3H）, 0.94（t, J=8.0 Hz, 3H）ppm。MS：M/e 512（M+1）⁺。

【0892】

40

化合物B178：（R）-7-（（6-（4-（（ジメチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-イル）メチル）-N2-（ペンタン-2-イル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

キラルプレパラティブHPLCにより化合物B137を2つのエナンチオマーの立体異性体、つまり、化合物B147（第1のピーク）及び化合物B178（第2のピーク）に分離した。キラル分離条件を以下に示す。

50

【表 4】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	2 cm×25 cm、5 μm
射出	0.4 mL
移動相	Hex (2 mMNH ₃ -MeOH) : EtOH=93 : 7
流速	20 ml/min
波長	UV 220 nm
温度	25℃
サンプル溶液	EtOH中38.6 mg/ml
プレパラティブHPLC装置	プレパラティブGilson-HPLC

10

【0893】

化合物B178：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.28 (s, 4H), 2.63 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.15 (s, 9H), 1.74 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.53 (s, 1H), 1.44-1.16 (m, 6H), 1.10 (d, J=5.7 Hz, 3H), 0.86 (d, J=6.5 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 466 (M+1)⁺.

20

【0894】

化合物B179：(S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-ブトキシイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【0895】

室温で、(S)-2-ブトキシ-7-(5-メチル-6-(3-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(40 mg、0.01 mmol)、ジメチルグリシン(10 mg、0.01 mmol)及びHATU(38 mg、0.01 mmol)の、DMF(2 ml)中で攪拌した溶液にDIEA(0.1 ml)を添加した。混合物を室温で12時間攪拌した。反応を水(4 ml)で希釈してEA(5 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル化合物(35 mg、収率：57.5%)を得た。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 4.49-4.27 (m, 2H), 4.26-4.16 (m, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.56-3.34 (m, 2H), 3.33-3.07 (m, 2H), 2.95-2.63 (m, 8H), 2.27 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.76-1.61 (m, 2H), 1.50-1.36 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H), 0.93 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 496 (M+1)⁺.

40

【0896】

化合物B180：7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-ペンチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0897】

工程A：(E)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0898】

2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2

50

、4] トリアジン-4-アミン (0.5 g、1.22 mmol)、(E)-ペンタ-1-エン-1-イルホウ酸 (0.21 g、1.84 mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂ (45 mg、0.062 mmol)、Na₂CO₃ (0.26 g、2.45 mmol) の、ジオキサン (15 ml) 及び H₂O (4 ml) 中での混合物を 90℃、N₂ 雰囲気下で 7 h 撹拌した。混合物を EA (20 ml) で希釈し、その後、塩水 (10 ml × 2 回) で洗浄した。有機層を乾燥して、減圧濃縮した。残存物を高速カラムクロマトグラフィーにより、PE 中 0~20% の EA により精製し、無色油状物を呈する生成物 (0.5 g、92%) を得た。MS: M/e 444 (M+1)⁺。

【0899】

工程 B: t -ブチル (E)-4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

【0900】

N₂ で、-78℃で、(E)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (300 mg、0.68 mmol) の、THF (15 ml) 中で撹拌した溶液に、 n -ブチルリチウム (1.6 M、1.1 ml、1.76 mmol) を添加し、その後、0.5 h 撹拌した。-78℃で t -ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (338 mg、1.01 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を添加し、その後、自然に $r.t$ に昇温した。溶液を $r.t$ で 1 h 撹拌した。終了後、溶液を H₂O (2 ml) でクエンチし、その後、濃縮した。残存物を EA (30 ml) で希釈し、その後、塩水 (10 ml × 2 回) で洗浄した。有機層を乾燥して濃縮した。残存物を高速カラムクロマトグラフィーにより、DCM 中 0~10% MeOH により精製し、淡黄色物ゴム状物を呈する生成物 (0.5 g、粗製) を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS: M/e 749 (M+1)⁺。

20

【0901】

工程 C: t -ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-ペンチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【0902】

工程 B の生成物 (0.5 g、粗製) 及び Pd/C (0.05 g) の MeOH 中での混合物を $r.t$ で H₂ で 7 h 撹拌した。終了後、混合物をケイ藻土でろ過した。ろ過液を減圧濃縮して灰白色油状物を呈する生成物 (粗製) を得、更なる精製を必要とせずにそのまま次の工程に用いた。MS: M/e 751 (M+1)⁺。

【0903】

工程 D: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-ペンチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0904】

工程 C の生成物 (粗製) の、TFA (6 ml) 及びトリエチルシラン (2 ml) 中での混合物を 95℃で一晩撹拌した。終了後、混合物を減圧濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC により精製し、その後、プレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (7.68 mg) を得た。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.25-3.16 (m, 8H), 2.58 (t, J=8 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.85-1.60 (m, 2H), 1.35-1.23 (m, 4H), 0.93-0.79 (m, 3H) ppm. MS: M/e 395 (M+1)⁺。

【0905】

化合物 B181: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキ

50

シ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチル
ピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチルアミノ) エタン-1-オン
【0906】

工程A: t-ブチル (2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-
メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル) (メチル) カルバメート

【0907】

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (39 mg、0.21 mmol) を DMF (3 ml) に溶解し、その後、HATU (143 mg、0.38 mmol) 及び DIEA (53 mg、0.42 mmol) を添加した。混合物を 1 h 攪拌し、その後、
2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-
4-アミン (80 mg、0.19 mmol) を添加した。反応を攪拌して TLC によりモニタリングした。4 h 後、反応を水でクエンチし、EtOAc (10 ml × 3 回) で抽出し、
塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC (DCM: MeOH = 10:1) により精製し、目標化合物 (60 mg、47%) を
得た。MS: m/e 596 (M+1)⁺。

【0908】

工程B: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ) イミ
ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジ
ン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチルアミノ) エタン-1-オン

【0909】

t-ブチル (2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ) イミ
ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピ
リジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-オキソエチル) (メチル) カルバメ
ート (60 mg、0.10 mmol) を DCM (3 ml) に溶解し、その後、TFA (0.
5 ml) を添加した。4 h 後、有機相を減圧濃縮して粗生成物をプレパラティブ HPLC
により精製し、所望の生成物 (13 mg、26%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.
92-4.88 (m, 1H), 4.08 (s, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.48 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.56 (s, 3H),
2.22 (s, 3H), 1.72-1.48 (m, 4H), 1.32-1.21 (m, 2H), 0.87 (t, J = 6.3 Hz, 6H) ppm。MS: m/e 496 (M+1)⁺。
。

【0910】

化合物 B182: 4-アミノ-n-ブチル-N-メチル-7-((5-メチル-6-(
ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2,
4] トリアジン-2-カルボキサミド

【0911】

工程A: 4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -n-ブチル-N-メチルイミ
ダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド

【0912】

4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4]
トリアジン-2-カルボン酸 (418 mg、1 mmol)、N-メチルブタン-1-アミ
ン (87 mg、1 mmol) 及び DIEA (258 mg、2 mmol) の、DMF (10
ml) 中での混合物に、HATU (380 mg、1 mmol) を添加した。得られた混合
物を室温で一晩攪拌した。混合物を水で希釈し、EtOAc (60 ml) で抽出し、塩水
で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮して、残存物を combiflash によ

10

20

30

40

50

り精製し、目標化合物（410mg、84%）を得た。MS：M/e 489 (M+1)⁺。

【0913】

工程B：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ブチル（メチル）カルバモイル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0914】

工程Aの生成物（41mg、0.85mmol）の、THF（10ml）中での溶液に、*n*-ブチルリチウム（0.79ml、1.27mmol）溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。1h後、*t*-ブチル 4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（285mg、0.93mmol）の、THF（2ml）中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で1h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩過ごした。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc（60ml×2回）で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC（EA/PE=1/1）により精製し、目標化合物（150mg、粗製）を得た。MS：M/e 794 (M+1)⁺。

【0915】

工程C：4-アミノ-*n*-ブチル-N-メチル-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-カルボキサミド

【0916】

工程Bの生成物（130mg、粗製）の、TFA（3ml）中での混合物にEt₃SiH（3ml）を添加し、得られた混合物を85℃で4h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、乾燥となるまで濃縮した。残存物にTFA（5ml）を添加し、得られた混合物を85℃で2日間加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物（50mg、2つの工程に対して17%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.74（s, 2H）, 8.44（s, 1H）, 8.38（d, J=12.8Hz, 1H）, 8.07（d, J=12.0Hz, 1H）, 7.75-7.41（m, 2H）, 4.14（s, 2H）, 3.41（t, J=6.8Hz, 1H）, 3.28-3.16（m, 8H）, 3.13（t, J=6.8Hz, 1H）, 2.94（s, 1.6H）, 2.82（s, 1.4H）, 2.20（s, 3H）, 1.60-1.41（m, 2H）, 1.36-1.25（m, 1H）, 1.15-1.02（m, 1H）, 0.94（t, J=7.2Hz, 1.4H）, 0.94（t, J=6.4Hz, 1.6H）ppm。MS：M/e 438 (M+1)⁺。

【0917】

化合物B183：2-ブトキシー-7-（（5-エチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0918】

工程A：*t*-ブチル 4-（3-ブromo-5-（メトキシカルボニル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0919】

メチル 5-ブromo-6-クロロニコチネート（5g、20mmol）、*t*-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート（5.58g、30mmol）及びDIPEA（7.74g、60mmol）の、DMSO（50ml）中での混合物を120℃で一晩攪拌した。混合物をDCM（100ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=40：1~5：1）により精製し、黄色固体を呈する所望の生成物（7.32g、91.50%）を得た。MS：M/e 400 (M+1)⁺。

【0920】

工程B：*t*-ブチル 4-(5-(メトキシカルボニル)-3-ビニルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0921】

ジオキサン(80ml)及び水(10ml)中での4-(3-ブロモ-5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(7.32g、18.35mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン(3.39g、22.02mmol)、Pd(dppf)Cl₂(2.68g、3.669mmol)及びCs₂CO₃(11.96g、36.69mmol)を、100℃で一晩撹拌した。室温まで冷却して、混合物をDCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=40:1~5:1)により精製し、黄色固体を呈する目標化合物(5.46g、85.8%)を得た。MS:M/e 348(M+1)⁺。

10

【0922】

工程C：6-(4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-ビニルニコチン酸

【0923】

工程Bの生成物(5.46g、15.73mmol)及びNaOH(3.15g、78.67mmol)の、MeOH(2ml)及び水(10ml)中での混合物を50℃で3h撹拌した。混合物をHCl溶液でクエンチし、DCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色固体を呈する目標化合物(4.98g、95.04%)を得た。MS:M/e 334(M+1)⁺。

20

【0924】

工程D：6-(4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-5-エチルニコチン酸

【0925】

工程Cの生成物(4.98g、14.9mmol)及びPd/C(500mg、10%)の、MeOH(2ml)中での混合物をr.t.で5h撹拌した。混合物をろ過、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色固体を呈する目標化合物(4.68g、93.41%)を得た。MS:M/e 336(M+1)⁺。

30

【0926】

工程E：*t*-ブチル 4-(3-エチル-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0927】

工程Dの生成物(4.68g、13.97mmol)の、THF(20ml)中での混合物にLAH(1.06g、27.94mmol)を添加してr.t.で3h撹拌した。混合物をNaOH溶液でクエンチし、DCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色固体を呈する目標化合物(3.88g、86.5%)を得た。MS:M/e 322(M+1)⁺。

40

【0928】

工程F：*t*-ブチル 4-(3-エチル-5-ホルミルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【0929】

工程Eの生成物(3.88g、12.08mmol)及びデスーマーチンペルヨージナン(7.68g、18.13mmol)の、DCM(20ml)中での混合物をr.t.で3h撹拌した。混合物を飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCM(100ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮し

50

てカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20:1~5:1）により精製し、黄色固体を呈する目標化合物（3.54 g、91.8%）を得た。MS:M/e 320 (M+1)⁺。

【0930】

工程G：t-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-ブトキシイミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-エチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【0931】

-78℃で、7-ブロモ-2-ブトキシ-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン（150 mg、0.29 mmol）の、THF（5 ml）中での溶液に、n-ブチルリチウム（0.27 ml、0.43 mmol）を滴下して1 h 攪拌した。その後、-78℃で工程Fの生成物（136 mg、0.43 mmol）の、THF（2 ml）中での溶液を滴下し、添加後、混合物をr.t. に昇温して3 h 攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（5 ml）でクエンチし、DCM（30 ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（DCM/MeOH=20:1~5:1）により精製し、黄色油状物を呈する目標化合物（134 mg、60.5%）を得た。MS:M/e 778 (M+1)⁺。

【0932】

工程H：2-ブトキシ-7-（（5-エチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0933】

90℃で、工程Gの生成物（134 mg、0.17 mmol）及びトリエチルシラン（1 ml）の、TFA（2 ml）中での混合物を一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物（32 mg、45.25%）を得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.99 (br. s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.21 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.22-3.15 (m, 8H), 2.58 (d, J=7.2 Hz, 2H), 1.74-1.62 (m, 2H), 1.41 (dd, J=14.1, 7.0 Hz, 2H), 1.16 (t, J=7.0 Hz, 3H), 0.93 (t, J=7.0 Hz, 3H) ppm。MS:M/e 411 (M+1)⁺。

【0934】

化合物B184：7-（（6-（4-（ジメチルアミノ）ピペラジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-イル）メチル）-N2-（ヘプタン-4-イル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【0935】

工程A：N2-（ヘプタン-4-イル）-N4, N4-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【0936】

2-クロロ-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン（3 g、7.3 mmol）、ヘプタン-4-アミン（2.5 g、22 mmol）及びDIEA（2.8 g、22 mmol）の、NMP（9 ml）中での溶液を封管中で230℃で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、水（10 ml）で希釈して酢酸エチル（20 ml）で抽出した。有機層を塩水（20 ml）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash（登録商標）（PE:EA=15%）により精製し、無色油状物を呈する生成物（1.9 g、53%）を得た。MS:M/e 249 (M+1)⁺。

【0937】

工程B：（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ヘプタン-4-イル

アミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール [0938]

-78°C (N₂ パージ)、N2-(ヘプタン-4-イル) -N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン (200mg、0.41mmol) の、THF (8ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6M、0.65ml) を滴下した。-78°Cで30min 攪拌した後、THF (2ml) 中での6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルニコチンアルデヒド (152mg、0.6mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で30min 攪拌し、その後、rt に昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl 溶液 (10ml) でクエンチして酢酸エチル (10ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash (登録商標) (DCM: MeOH=15%、4M NH₃・MeOH) により精製し、黄色油状物を呈する純粋な生成物 (170mg、57%) を得た。MS: M/e 736 (M+1)⁺。

10

[0939]

工程C: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2-(ヘプタン-4-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

[0940]

20

(4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -2-(ヘプタン-4-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール (170mg、0.23mmol) の、トリエチルシラン (2ml) 及びトリフルオロ酢酸 (2ml) 中での溶液を80°Cで一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA (10ml) を添加してNaHCO₃ 溶液 (10ml) でアルカリ化した。水層をDCM (10%のMeOHを有する) で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC (DCM: MeOH=10:1、7M NH₃・MeOH) により精製し、生成物 (35mg、32%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.43 (br. s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.93 (d, J=8.0Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 1H), 3.39 (s, 2H), 2.64 (t, J=12.0Hz, 2H), 2.38 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (d, J=8.0Hz, 2H), 1.57-1.54 (m, 2H), 1.42-1.29 (m, 8H), 0.85 (d, J=4.0Hz, 6H) ppm. MS: M/e 480 (M+1)⁺。

30

[0941]

化合物B185: (R)-7-(6-(4-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2-(ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

40

[0942]

キラルプレパラティブHPLCにより化合物B138を2つのエナンチオマーの立体異性体、つまり、化合物B173 (第1のピーク) 及び化合物B185 (第2のピーク) に分離した。キラル分離条件を以下に示す。

【表 5】

カラム	CHIRALPAK AD-H
カラムサイズ	2 cm×25 cm、5 μm
射出	0.4 mL
移動相	Hex (2mMNH ₃ -MeOH) : EtOH=93 : 7
流速	20 ml/min
波長	UV 220 nm
温度	25℃
サンプル溶液	EtOH中38.6 mg/ml
プレパラティブHPLC装置	プレパラティブGilsen-HPLC

10

【0943】

化合物B185：¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.47 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.98 (d, J=8.3 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.88-3.77 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.62 (t, J=11.9 Hz, 2H), 2.21 (s, 7H), 2.16 (s, 3H), 1.81 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.53-1.21 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.2 Hz, 3H), 0.87 (t, J=7.1 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 452.0 (M+1)⁺.

20

【0944】

化合物B186：7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0945】

工程A：(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0946】

アルゴンガス下、n-ブチルリチウム(1.6 M、0.44 ml、0.7 mmol)を7-ブロモ-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(200 mg、0.35 mmol)の、無水THF(3 ml)中での溶液に添加した。反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後、6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(104 mg、0.42 mmol)を添加し、得られた混合物をrtで4 h攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブTLC(シリカゲル、EA:PE=1:1)により精製し、所望の生成物(140 mg、52%)を得た。MS: m/e 737 (M+1)⁺.

30

【0947】

工程B：7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0948】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(140 mg、0.19 mmol)を、TFA(3 ml)に溶解し、その後、Et₃SiH(3 ml)を添加した。混合物を80℃で3 h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃

40

50

縮した。さらにTFA(3mL)を添加し、混合物を80℃で3h撹拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、所望の生成物(27mg、30%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO- d_6) δ 9.55(s, 1H), 8.13(s, 2H), 8.10(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.37(s, 1H), 4.97(t, $J=5.8\text{ Hz}$, 1H), 4.06(s, 2H), 3.49(d, $J=12.3\text{ Hz}$, 2H), 3.31(s, 1H), 2.83–2.65(m, 8H), 2.19(s, 3H), 2.05(d, $J=11.2\text{ Hz}$, 2H), 1.72(q, $J=12.4\text{ Hz}$, 2H), 1.65–1.46(m, 4H), 1.43–1.19(m, 4H), 0.86(t, $J=7.3\text{ Hz}$, 6H) ppm。MS: m/e 481($M+1$) $^+$ 。

【0949】

化合物B187: 7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0950】

工程A: N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0951】

0℃でペンタン-3-オール(4.3g、48.90mmol)の、THF(30mL)中での溶液に、NaH(3.9g、97.80mmol)を複数回に分けて添加し、r. t. で1h撹拌した。その後、0℃で2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(10g、24.45mmol)の、THF(20mL)中での溶液を滴下し、添加後、混合物を70℃に徐々に昇温して一晩撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(20mL)でクエンチし、DCM(100mL×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(PE/EA=5:1~1:1)により精製し、黄色油状物を呈する目標生成物(10.70g、94.9%)を得た。MS: M/e 462($M+1$) $^+$ 。

【0952】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0953】

-78℃で、工程Aの生成物(200mg、0.43mmol)の、THF(5mL)中での溶液に、*n*-ブチルリチウム(0.41mL、0.65mmol)を滴下して1h撹拌した。その後、-78℃で6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(129mg、0.52mmol)の、THF(2mL)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をr. t. に昇温して3h撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5mL)でクエンチし、DCM(30mL×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈する目標生成物(178mg、57.9%)を得た。MS: M/e 709($M+1$) $^+$ 。

【0954】

工程C: 7-((6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0955】

工程Bの生成物(178mg、0.25mmol)及びトリエチルシラン(1mL)の、TFA(2mL)中での混合物を90℃で一晩撹拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標生成物(34mg、30%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.53 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.07 (s, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.82–4.74 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.50 (d, $J=13.0$ Hz, 2H), 3.36–3.25 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 2.74 (s, 3H), 2.72–2.70 (m, 2H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.78–1.68 (m, 2H), 1.66–1.57 (m, 4H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 6H) ppm. MS: M/e 453 ($M+1$)⁺.

【0956】

化合物B188: 1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

10

【0957】

ジメチルグリシン (18 mg、0.18 mmol) を DMF (3 mL) に溶解し、その後、HATU (122 mg、0.32 mmol) 及び DIEA (45 mg、0.38 mmol) を添加した。混合物を 1 h 攪拌し、その後、2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチルイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (70 mg、0.16 mmol) を添加した。反応を攪拌して TLC によりモニタリングした。4 h 後、反応を水でクエンチし、EtOAc (10 mL $\times$ 3 回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (2 mg、2.3%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.12 (s, 1H), 7.34 (d, $J=1.5$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.07–4.98 (m, 1H), 4.09 (s, 2H), 3.78–3.71 (m, 2H), 3.63 (s, 4H), 3.18–3.04 (m, 4H), 2.73 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 1.63–1.50 (m, 2H), 1.44–1.39 (m, 2H), 1.39–1.25 (m, 4H), 0.90 (t, $J=7.3$ Hz, 6H) ppm. MS: m/e 524 ($M+1$)⁺.

【0958】

30

化合物B189: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0959】

工程A: N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0960】

0°C でペンタン-3-オール (4.3 g、48.90 mmol) の、THF (30 mL) 中での溶液に、NaH (3.9 g、97.80 mmol) を複数回に分けて添加し、r.t. で 1 h 攪拌した。その後、0°C で 2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (10 g、24.45 mmol) の、THF (20 mL) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を 70°C に徐々に昇温して一晩攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (20 mL) でクエンチし、DCM (100 mL $\times$ 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (PE/EA = 5:1 ~ 1:1) により精製し、黄色油状物を呈する目標生成物 (10.70 g、94.9%) を得た。MS: M/e 462 ($M+1$)⁺.

40

【0961】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-

50

((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール

【0962】

-78℃で、工程Aの生成物(200mg、0.43mmol)の、THF(5ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.41ml、0.65mmol)を滴下して1h攪拌した。その後、-78℃で6-(4-((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルニコチンアルデヒド(136mg、0.52mmol)の、THF(2ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をr.t.に昇温して3h攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5ml)でクエンチし、DCM(30ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、黄色油状物を呈する目標生成物(153mg、48.85%)を得た。MS:M/e 723 (M+1)⁺。

10

【0963】

工程C: 7-((6-(4-((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-(ペンタン-3-イル-オキシ) イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【0964】

工程Bの生成物(153mg、0.21mmol)及びトリエチルシラン(1ml)の、TFA(2ml)中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標生成物(53mg、53.7%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.16(s, 1H), 8.14(s, 1H), 8.06(s, 2H), 7.56(s, 1H), 7.36(s, 1H), 4.82-4.73(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.41(d, J=12.5Hz, 2H), 3.02(t, J=6.3Hz, 2H), 2.81(s, 3H), 2.80(s, 3H), 2.76(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.95(s, 1H), 1.79(d, J=12.1Hz, 2H), 1.70-1.54(m, 4H), 1.38-1.27(m, 2H), 0.87(t, J=7.4Hz, 6H) ppm。MS:M/e 467 (M+1)⁺。

【0965】

化合物B190: 7-((6-(4-((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -N2-(ヘプタン-4-イル) イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

30

【0966】

工程A: N2-(ヘプタン-4-イル) -N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0967】

2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル) イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(3g、7.3mmol)、ヘプタン-4-アミン(2.5g、22mmol)及びDIEA(2.8g、22mmol)の、NMP(9ml)中での溶液を封管中で230℃で5時間加熱した。反応混合物を冷却し、その中に水(10ml)を添加して酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層を塩水(20ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash(登録商標)(PE:EA=15%)により精製し、無色油状物を呈する生成物(1.9g、53%)を得た。MS:M/e 249 (M+1)⁺。

40

【0968】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ) -2-(ヘプタン-4-イル アミノ) イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル) (6-(4-((ジメチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メタノール

50

【0969】

−78℃(N₂パージ)、N2-(ヘプタン-4-イル)-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(300mg、0.6mmol)の、THF(10ml)中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、1ml)を滴下した。−78℃で30min攪拌した後、THF(3ml)中での6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(240mg、0.92mmol)を添加した。得られた混合物をr.tで一晩徐々に攪拌した。溶液をNH₄Cl溶液(10ml)でクエンチして酢酸エチル(10ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiFlash(登録商標)(DCM:MeOH=10%、4M NH₃·MeOH)により精製し、黄色油状物を呈する純粋な生成物(168mg、37%)を得た。MS:M/e 750(M+1)⁺。

10

【0970】

工程C:7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ヘプタン-4-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0971】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(168mg、0.23mmol)の、トリエチルシラン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(2ml)中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA(10ml)を添加してNaHCO₃溶液(10ml)でアルカリ化した。水層をDCM(10%のMeOHを有する)で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC(DCM:MeOH=10:1、7M NH₃·MeOH)により精製し、生成物(30mg、27%)を得た。

20

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.88(s, 1H), 7.34(s, 1H), 7.10(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.75-3.72(m, 1H), 3.27(d, J=12.0Hz, 2H), 2.67(t, J=12.0Hz, 2H), 2.53(s, 2H), 2.45(s, 6H), 2.13(s, 3H), 1.75(d, J=12.0Hz, 3H), 1.37-1.17(m, 10H), 0.79(t, J=8.0Hz, 6H) ppm。MS:M/e 494(M+1)⁺。

30

【0972】

化合物B191:N2-(ヘプタン-4-イル)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【0973】

工程A:t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

40

【0974】

−78℃(N₂パージ)、N2-(ヘプタン-4-イル)-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(1.1g、2.3mmol)の、THF(20ml)中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、4.3ml)を滴下した。−78℃で30min攪拌した後、添加をTHF(5ml)中でのt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、3.4mmol)を添加した。得られた混合物をr.tで一晩徐々に攪拌した。溶液をNH₄Cl溶液(10ml)でクエンチして酢酸エチル(20ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮

50

を行って粗生成物を得、さらにCombiFlash（登録商標）（DCM：MeOH＝10%、4M NH₃・MeOH）により精製し、黄色油状物を呈する純粋な生成物（1.1g、62%）を得た。MS：M/e 794（M+1）⁺。

【0975】

工程B：N2-（ヘプタン-4-イル）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【0976】

t-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ヘプタン-4-イルアミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（1.1g、1.4mmol）の、トリエチルシラン（3ml）及びトリフルオロ酢酸（3ml）中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA（10ml）を添加してNaHCO₃溶液（10ml）でアルカリ化した。水層をDCM（10%のMeOHを有する）で3回抽出した。合わせた有機層を乾燥、濃縮して、CombiFlash（登録商標）（DCM：MeOH＝25%、4M NH₃・MeOH）により精製し、生成物（340mg、56%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.06（d, J=4.0Hz, 1H）, 7.42（br. s, 2H）, 7.39（s, 1H）, 7.15（s, 1H）, 5.92（d, J=8.0Hz, 1H）, 3.95（s, 2H）, 3.79（s, 1H）, 2.89（d, J=8.0Hz, 4H）, 2.81（d, J=8.0Hz, 4H）, 2.16（s, 3H）, 1.43-1.35（m, 4H）, 1.31-1.23（m, 4H）, 0.85（t, J=8.0Hz, 6H）ppm。MS：M/e 438（M+1）⁺。

【0977】

化合物B192：2-（シクロヘキシルメトキシ）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0978】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B192を合成した。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.14（s, 1H）, 8.09（s, 1H）, 8.06（s, 1H）, 7.49（s, 1H）, 7.32（s, 1H）, 4.06（s, 2H）, 4.02（d, J=5.9Hz, 2H）, 3.16（s, 8H）, 2.20（s, 3H）, 1.71-1.68（m, 5H）, 1.26-1.14（m, 4H）, 1.06-0.99（m, 2H）ppm。MS：M/e 437.0（M+1）⁺。

【0979】

化合物B193：7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（（テトラヒドロフラン-3-イル）メトキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0980】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B193を合成した。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.18（s, 1H）, 8.07（s, 2H）, 7.43（s, 1H）, 7.31（s, 1H）, 4.23-4.16（m, 1H）, 4.10（t, J=9.1Hz, 1H）, 4.04（s, 2H）, 3.77（t, J=7.3Hz, 2H）, 3.67-3.60（m, 1H）, 3.53-3.48（m, 1H）, 2.93（s, 4H）, 2.85（s, 4H）, 2.64（m, 1H）, 2.18（s, 3H）, 2.06-1.96（m, 1H）, 1.65（m, 1H）ppm。MS：M/e 424.9（M+1）⁺。

【0981】

10

20

30

40

50

化合物B194: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メトキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン
【0982】

化合物B8について説明したプロセスと類似するプロセスにより、化合物B194を合成した。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.16 (s, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.07 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.90-3.82 (m, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.92 (d, $J=4.7$ Hz, 4H), 2.83 (d, $J=4.6$ Hz, 4H), 2.18 (s, 3H), 1.99 (s, 1H), 1.63 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 1.35-1.24 (m, 2H) ppm. MS: M/e 439.0 ($M+1$)⁺

10

【0983】

化合物B195: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン
【0984】

N2-(ヘプタン-4-イル)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (100 mg、0.2 mmol)、ジメチルグリシン (23 mg、0.2 mmol)、HATU (114 mg、0.3 mmol) 及び DIEA (52 mg、0.4 mmol) の、DMF (5 ml) 中での溶液を、r.t で2時間攪拌した。反応混合物に水 (5 ml) を添加し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (5 ml) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをプレパラティブ TLC (DCM: 7M $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH} = 9:1$) により精製して、生成物 (35 mg、30%) を得た。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.08 (s, 1H), 7.45 (br. s, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 5.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.75-3.67 (m, 3H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.02-3.96 (m, 4H), 2.48 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 1.42-1.23 (m, 8H), 0.84 (t, $J=8.0$ Hz, 6H) ppm. MS: M/e 523 ($M+1$)⁺

30

【0985】

化合物B196: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン
【0986】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

40

【0987】

N2-(ヘプタン-4-イル)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (170 mg、0.39 mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (73 mg、0.39 mmol)、HATU (222 mg、0.6 mmol) 及び DIEA (100 mg、0.78 mmol) の、DMF (5 ml) 中での溶液を、r.t で2時間攪拌した。反応混合物に水 (10 ml) を添加し、酢酸エチル (10 ml) で抽出して塩水 (10 ml) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、

50

濃縮を行って粗生成物を得、それをC o m b i F l a s h（登録商標）（P E：E A＝40％）により精製し、生成物（220mg、92％）を得た。MS：M/e 609（M+1）⁺。

【0988】

工程B：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イルアミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（メチルアミノ）エタン-1-オン

【0989】

t-ブチル（2-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イルアミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメート（220mg、0.36mmol）の、DCM（3ml）中での溶液にHCl/ジオキサン（4M、1ml）を添加した。溶液をr.tで2時間攪拌した。濃縮後、残存物をDCM（10ml）に溶解してNaHCO₃（5ml）で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC（DCM：NH₃・MeOH＝9：1）により精製し、純粋な生成物（80mg、44％）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.06（br. s, 2H）, 7.45（br. s, 3H）, 7.16（s, 1H）, 5.93（d, J＝8.0Hz, 1H）, 3.98（s, 2H）, 3.95（s, 2H）, 3.78（s, 1H）, 3.61（s, 2H）, 3.47（s, 2H）, 3.03-2.97（m, 4H）, 2.50（s, 3H）, 2.21（s, 3H）, 1.41-1.22（m, 8H）, 0.84（t, J＝8.0Hz, 6H）ppm。MS：M/e 509（M+1）⁺。

【0990】

化合物B197：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（メチルアミノ）エタン-1-オン

【0991】

工程A：t-ブチル（2-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメート

【0992】

ジメチルグリシン（47mg、0.23mmol）をDMF（3ml）に溶解し、その後、HATU（173mg、0.46mmol）及びDIEA（65mg、0.51mmol）を添加した。混合物を1h攪拌し、その後、2-（ヘプタン-4-イル-オキシ）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン（100mg、0.23mmol）を添加した。反応を攪拌してTLCによりモニタリングした。4h後、反応を水でクエンチし、EtOAc（10ml×3回）で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC（DCM：MeOH＝10：1）により精製し、目標化合物（100mg、71％）を得た。MS：m/e 610（M+1）⁺。

【0993】

工程B：1-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-（メチルアミノ）エタン-1-オン

【0994】

t-ブチル（2-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ヘプタン-4-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）-2-オキソエチル）（メチル）カルバメー

ト (100 mg、0.16 mmol) を DCM (3 ml) に溶解し、その後、TFA (0.5 ml) を添加した。4 h 後、有機相を減圧濃縮して粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、所望の生成物 (3 mg、3.6%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.95 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.99–4.89 (m, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.68–3.60 (m, 2H), 3.54–3.48 (m, 2H), 3.42 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.03–2.92 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 1.64–1.44 (m, 4H), 1.39–1.15 (m, 4H), 0.81 (t, $J=7.4$ Hz, 6H) ppm. MS: m/e 510 ($M+1$)⁺.

【0995】

化合物 B198: 7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0996】

工程 A: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【0997】

アルゴンガス下、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、0.44 ml、0.7 mmol) を、7-ブロモ-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.35 mmol) の、無水 THF (3 ml) 中での溶液に添加した。反応混合物を -78 °C で 20 分間攪拌し、その後、6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド (109 mg、0.42 mmol) を添加し、得られた混合物を *rt* で 4 h 攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブ TLC (シリカゲル、EA:PE=1:1) により精製し、所望の生成物 (150 mg、57%) を得た。MS: m/e 751 ($M+1$)⁺。

【0998】

工程 B: 7-((6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【0999】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)(6-(4-((ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール (150 mg、0.20 mmol) を、TFA (3 ml) に溶解し、その後、Et₃SiH (3 ml) を添加した。混合物を 80 °C で 3 h 攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。さらに TFA (3 ml) を添加して混合物を 80 °C で 3 h 攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、所望の生成物 (7 mg、7%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.89 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 4.98–4.88 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.32–3.23 (m, 2H), 2.65 (dd, $J=12.2, 10.5$ Hz, 2H), 2.23–2.11 (m, 1H), 1.75 (d, $J=12.7$ Hz, 2H), 1.65–1.42 (m, 5H), 1.38–1.15 (m, 6H), 0.85–0.75 (m, 6H) ppm. MS: m/e 495 ($M+$

10

20

30

40

50

1) +。

【1000】

化合物B199: (S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オール

【1001】

(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(41mg、0.1mmol)及びTEA(20mg、0.2mmol)の、DMF(2ml)中での混合物に2-ブロモエタン-1-オール(13mg、0.11mmol)を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA(50ml)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブTLC(DCM:(MeOH中7M NH₃)=15:1)により精製し、目標化合物(5mg、11%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.03(d, J=2.0Hz, 1H), 7.45(d, J=1.6Hz, 1H), 7.35(s, 1H), 5.08-4.97(m, 1H), 4.13(s, 2H), 3.73(t, J=6.0Hz, 2H), 3.16-3.08(m, 4H), 2.80-2.67(m, 4H), 2.63(t, J=6.0Hz, 2H), 2.24(s, 3H), 1.82-1.65(m, 1H), 1.61-1.50(m, 1H), 1.47-1.35(m, 2H), 1.29(d, J=6.0Hz, 3H), 0.92(t, J=7.6Hz, 3H) ppm。MS:M/e 455(M+1)⁺。

【1002】

化合物B200: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

【1003】

7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(20mg、0.05mmol)、ジメチルグリシン(5mg、0.05mmol)、HATU(22mg、0.06mmol)及びDIPEA(19mg、0.15mmol)の、DCM(3ml)中での混合物をr.t.で2h攪拌した。混合物をDCM(10ml)で抽出して水(5ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、プレパラティブHPLCにより精製し、目標生成物(20mg、82.8%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.83-4.73(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.62(s, 2H), 3.57(s, 2H), 3.25(s, 2H), 3.00(s, 2H), 2.94(s, 2H), 2.26(s, 6H), 2.20(s, 3H), 1.70-1.52(m, 4H), 0.87(t, J=7.4Hz, 6H) ppm。MS:M/e 496(M+1)⁺。

【1004】

化合物B201: 1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1005】

工程A: t-ブチル(2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル)カルバメート

10

20

30

40

50

【1006】

7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(20mg、0.05mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(9mg、0.05mmol)、HATU(22mg、0.06mmol)及びDIPEA(19mg、0.15mmol)の、DCM(3mL)中での混合物をr.t.で2h攪拌した。混合物をDCM(10mL)で抽出して水(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、プレパラティブHPLCにより精製し、目標生成物(24mg、84.7%)を得た。MS:M/e 582(M+1)⁺。

【1007】

工程B:1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1008】

工程Aの生成物(24mg、0.041mmol)の、塩酸1,4-ジオキサン(2mL)中での混合物をr.t.で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標生成物(17mg、85.6%)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.82-4.74(m, 1H), 4.05(s, 2H), 3.58(s, 2H), 3.52(s, 2H), 3.32(s, 3H), 3.00(s, 2H), 2.95(s, 2H), 2.29(s, 2H), 2.20(s, 3H), 1.67-1.57(m, 4H), 0.87(t, J=7.4Hz, 6H) ppm。MS:M/e 482(M+1)⁺。

【1009】

化合物B202:2-(1-シクロプロピルブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1010】

工程A:t-ブチル 4-(5-((4-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1011】

1-シクロプロピルブタン-1-オール(64mg、0.56mmol)の、THF中で攪拌した溶液に水酸化ナトリウム(45mg、1.12mmol)を添加した。反応をrtで30min攪拌した。t-ブチル 4-(5-((4-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-クロロイミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(100mg、0.28mmol)を混合物に添加した。反応を60℃で一晩攪拌した。反応混合物をrtに冷却してH₂Oに入れた。混合物をEtOAc(15mL×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(30mg、25.8%)を得た。MS:M/e 636.9(M+1)⁺。

【1012】

工程B:2-(1-シクロプロピルブトキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1013】

工程Aの生成物(30mg、0.045mmol)の、HCl/EA(4M、20mL)中で攪拌した溶液をrtで2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮した。残存物をNaHCO₃(1M、20mL)に添加してEtOAc(15mL×3回)で抽出した。合わせ

10

20

30

40

50

た有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物（10 mg、50.7%）を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.14 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 4.41 (d, $J=5.8$ Hz, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.07 (s, 8H), 2.18 (s, 3H), 1.76–1.59 (m, 2H), 1.44–1.31 (m, 2H), 1.24 (s, 1H), 1.04 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 0.86 (t, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.52 (s, 1H), 0.43–0.23 (m, 3H) ppm。
MS: M/e 437.0 ($M+1$)⁺。

【1014】

化合物 B203: 1-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-3-オール

【1015】

工程A: 7-ブロモ-2-((3-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1016】

1-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-オール (3.1 g、15.1 mmol) の生成物の、THF (50 ml) 中で攪拌した溶液に NaH (60%、0.536 g、13.4 mmol) を添加した。30 min 攪拌した後、7-ブロモ-2-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン (3.26 g、6.68 mmol) を添加した。添加後、反応を 60°C で2日間攪拌した。反応混合物を H_2O (20 ml) で処理し、EtOAc (30 ml $\times$ 2回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 20:1) により精製し、生成物 (4.2 g、7-ブロモ-2-((3-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンと7-ブロモ-2-((1-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)オキシ)-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンとの混合物)を得た。
MS: M/e 684 ($M+1$)⁺。

【1017】

工程B: *t*-ブチル 4-((5-((4-((ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((3-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1018】

-78°Cで、工程Aの生成物 (4.2 g、6.15 mmol) の、THF (50 ml) 中で攪拌した溶液に、*n*-ブチルリチウム (1.6 M、7.7 ml、12.3 mmol) を滴下した。30分間攪拌した後、-78°Cで*t*-ブチル 4-((5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (2.24 g、7.38 mmol) の、THF (10 ml) での溶液を滴下した。その後、混合物を2時間攪拌した。反応を水性 NH_4Cl でクエンチし、EtOAc (40 ml $\times$ 2回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 10:1~2:1) により精製し、目標化合物 (3.08 g、55%、*t*-ブチル 4-((5-((4-((ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((3-((*t*-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキシル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートと、*t*-ブチル 4-((5-

10

20

30

40

50

((4- (ビス (4-メトキシベンジル) アミノ) -2- ((1- ((t-ブチルジメチルシリル) オキシ) ヘキサ-3-イル) オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシレートとの混合物) を得た。MS: M/e 911 (M+1)⁺。

【1019】

工程C: 1- ((4-アミノ-7- ((5-メチル-6- (ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル) オキシ) ヘキサ-3-オール

【1020】

工程Bの生成物 (4.5 g、4.95 mmol) の、TFA/Et₃SiH (20 ml / 10 ml) 中での混合物を80℃で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをMeOH (20 ml) に溶解し、水性NaOH (2.0 M、5 ml) を添加して1週間攪拌した。HPLCにおいて2つのピークが示され、同一のMSを有する。プレパラティブHPLCにより精製した後、目標生成物 (60 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-8.02 (m, 3H), 7.44 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 4.30 (t, J=6.4 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.65-3.61 (m, 1H), 2.93-2.87 (m, 4H), 2.82-2.76 (m, 4H), 1.86-1.58 (m, 2H), 1.46-1.21 (m, 4H), 0.87 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 441 (M+1)⁺。

【1021】

化合物B204: 7- ((5-メチル-6- (4- ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【1022】

工程A: t-ブチル ((1- (5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (メチル) カルバメート

【1023】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (1.6 g、10.5 mmol)、t-ブチル メチル (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート (2.4 g、10.5 mmol) 及びDIEA (2.7 g、21 mmol) の、DMSO (20 ml) 中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶液を冷却し、その中に水 (10 ml) を添加し、酢酸エチル (20 ml) で抽出して塩水 (20 ml) で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをCombiflash (登録商標) (PE:EA=30%) により精製し、生成物 (2.7 g、75%) を得た。MS: M/e 348 (M+1)⁺。

【1024】

工程B: t-ブチル ((1- (5- ((4- (ビス (4-メトキシベンジル) アミノ) -2- (ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (メチル) カルバメート

【1025】

-78℃ (N₂ パージ)、N4, N4-ビス (4-メトキシベンジル) -N2- (ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン (1.8 g、3.9 mmol) の、THF (20 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム (1.6 M、7.3 ml) を滴下した。-78℃で30 min攪拌した後、THF (10 ml) 中でのt-ブチル ((1- (5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (メチル) カルバメート (1.6 g、4.7 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で30 min攪拌し、その後、rtに昇温

10

20

30

40

50

して一晩過ごした。溶液を NH_4Cl 溶液(10 ml)でクエンチして酢酸エチル(30 ml)で抽出した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombi-Flash(PE:EA=50%)により精製し、純粋な生成物(1.7 g、54%)を得た。MS: M/e 808 ($M+1$)⁺。

【1026】

工程C: 7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【1027】

工程Bの生成物(2.3 g、2.9 mmol)の、トリエチルシラン(5 ml)及びトリフルオロ酢酸(5 ml)中での溶液を80℃で一晩加熱した。溶媒を油ポンプで蒸発して残存物を得、その中にEA(30 ml)を添加して NaHCO_3 溶液(20 ml)でアルカリ化した。有機層を乾燥、濃縮して、CombiFlash(登録商標)(DCM: MeOH=25%、4M $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$)及びプレパラティブTLC(DCM: 7M $\text{NH}_3 \cdot \text{MeOH}$ =10:1)により精製し、生成物(750 mg、59%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (s, 1H), 7.47 (br. s, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.82-3.79 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 2.72 (d, J=4.0 Hz, 2H), 2.63 (t, J=12.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.79-1.76 (m, 3H), 1.53-1.50 (m, 1H), 1.39-1.29 (m, 5H), 1.10 (d, J=8.0 Hz, 3H), 0.86 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 452 ($M+1$)⁺。

【1028】

化合物B205: 7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【1029】

工程A: t-ブチル((1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート

【1030】

-78℃で、N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(200 mg、0.43 mmol)の、THF(5 ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(0.41 ml、0.65 mmol)を滴下して1 h 攪拌した。その後、-78℃でt-ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート(181 mg、0.52 mmol)の、THF(2 ml)中での溶液を滴下し、添加後、混合物をr. t. に昇温して3 h 攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液(5 ml)でクエンチし、DCM(30 ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH=20:1~5:1)により精製し、目標生成物(241 mg、68.67%)を得た。MS: M/e 810 ($M+1$)⁺。

【1031】

工程B: 7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【1032】

工程Aの生成物(241 mg、0.30 mmol)及びトリエチルシラン(1 ml)の

、TFA (2 ml) 中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、タイトル生成物 (78 mg、58%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.04 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.38 (d, $J=1.9$ Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 5.01–4.91 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.30 (d, $J=12.5$ Hz, 4H), 2.61 (t, $J=11.8$ Hz, 2H), 2.40 (d, $J=6.6$ Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 2H), 1.75 (d, $J=10.9$ Hz, 2H), 1.68–1.60 (m, 1H), 1.56–1.47 (m, 2H), 1.42–1.29 (m, 2H), 1.28–1.21 (m, 5H), 0.88 (t, $J=7.3$ Hz, 3H) ppm. MS: M/e 453 ($M+1$)⁺.

10

【1033】

化合物B206: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1034】

工程A: N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-((1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1035】

t-ブチル(2-ヒドロキシプロピル)(メチル)カルバメート(350 mg、2 mmol)の、THF中で攪拌した溶液に水酸化ナトリウム(160 mg、4 mmol)を添加した。反応をrtで30 min攪拌した。2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(405 mg、1 mmol)を混合物に添加した。反応を60℃で一晩攪拌した。反応混合物をrtに冷却してH₂Oに入れた。混合物をEtOAc(15 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(120 mg、26%)を得た。MS: M/e 463.0 ($M+1$)⁺.

20

【1036】

工程B: t-ブチル(2-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)プロピル)(メチル)カルバメート

30

【1037】

工程Aの生成物(120 mg、0.26 mmol)の、DCM(20 ml)中で攪拌した溶液にジ-t-ブチルジカルボネート(110 mg、0.52 mmol)及び4-DMAP(60 mg、0.52 mmol)を添加した。反応をrtで一晩攪拌した。混合物をH₂O(20 ml)でクエンチし、EtOAc(15 ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(190 mg、100%)を得た。MS: M/e 563.0 ($M+1$)⁺.

40

【1038】

工程C: t-ブチル 4-((5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((1-((t-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)プロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1039】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下での工程Bの生成物(190 mg、0.34 mmol)の、THF(10 ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、0.68 mmol、0.43 ml)を滴下した。50 min攪拌した後、t-ブチル 4-((5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキ

50

シレート (154 mg、0.5 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を rt に徐々に昇温して一晩攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物 (130 mg、44%) を得た。MS: M/e 867.9 (M+1)⁺。

【1040】

工程 D: 7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-((1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル)オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【1041】

工程 C の生成物 (130 mg、0.149 mmol) の、TFA (5 ml) 及び Et₃SiH (5 ml) 中での溶液を 80℃ で 2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et₃SiH を除去した。残存物に TFA (5 ml) を添加し、80℃ で一晩攪拌した。混合物を rt に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、生成物 (1.4 mg、2.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 5.34-5.27 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 3.42-3.32 (m, 10H), 2.75 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.40 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.29 (s, 2H) ppm。MS: M/e 411.9 (M+1)⁺。

【1042】

化合物 B207: (R)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【1043】

キラルプレパラティブ HPLC により化合物 B151 を 2 つのエナンチオマーの立体異性体、つまり、化合物 B207 (第 1 のピーク) 及び化合物 B148 (第 2 のピーク) に分離した。キラル分離条件を以下に示す。

【表 6】

カラム	CHIRALPAK IF
カラムサイズ	3 cm × 25 cm、5 μm
射出	1.0 ml
移動相	HeX (2 mM NH ₃ -MeOH) : (EtOH:MeOH = 3:2) = 75:25
流速	30 ml/min
波長	UV 220 nm
温度	25℃
サンプル溶液	MeOH:DCM=3:1 中 50.6 mg/ml
プレパラティブ SFC 装置	プレパラティブ HPLC-Gilson

【1044】

化合物 B207: ¹H NMR δ 8.06 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.42 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.99 (d, J=8.5 Hz, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.80 (dd, J=13.4, 6.9 Hz, 1H), 2.89 (d, J=4.9 Hz, 4H), 2.81 (d, J=4.7 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.52 (d, J=7.6 Hz, 1H), 1.41-1.28 (m, 3H), 1.10 (d, J=6.5 Hz, 3H), 0.86 (t, J=7.1 Hz

z, 3 H) ppm. MS: M/e 410.0 (M+1)⁺.

【1045】

化合物B208: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1046】

工程A: N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1047】

2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(2 g、5 mmol)の、ジオキサン(20 mL)及びH₂O(0.5 mL)中で攪拌した溶液にペンタン-3-アミン(870 mg、10 mmol)、Pd₂(dba)₃(475 mg、0.5 mmol)、X-Phos(476 mg、0.1 mmol)及びt-BuONa(1.45 g、15 mmol)を添加した。反応混合物をN₂保護で120℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して、H₂O(20 mL)を添加してEtOAc(10 mL×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色油状物を呈する生成物(1.5 g、65.2%)を得た。MS: M/e 460.9 (M+1)⁺.

【1048】

工程B: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【1049】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下でのN4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(200 mg、0.43 mmol)の、THF(8 mL)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6 M、1.08 mmol、0.67 mL)を滴下した。50 min攪拌した後、6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(142 mg、0.65 mmol)の、THF(2 mL)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2 h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15 mL×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(140 mg、45.1%)を得た。MS: M/e 722.0 (M+1)⁺.

【1050】

工程C: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1051】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(140 mg、0.193 mmol)の、TFA(3 mL)及びEt₃SiH(3 mL)中での溶液を80℃で2 h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5 mL)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(9 mg、9.5%)を得た。

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.42(b

10

20

30

40

50

r. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.95 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.59–3.57 (m, 1H), 3.29 (d, J=12.6 Hz, 2H), 2.63 (t, J=11.4 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.11 (s, 6H), 2.08 (d, J=6.8 Hz, 2H), 1.74 (d, J=11.8 Hz, 2H), 1.53–1.41 (m, 4H), 1.26–1.11 (m, 3H), 0.84 (t, J=7.4 Hz, 6H) ppm. MS: M/e 466.0 (M+1)⁺.

【1052】

化合物B209: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

10

【1053】

工程A: (4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール

【1054】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下でのN4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(200mg、0.43mmol)の、THF(8ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、1.08mmol、0.67ml)を滴下した。50min攪拌した後、6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルニコチンアルデヒド(160mg、0.65mmol)の、THF(2ml)中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(140mg、45.1%)を得た。MS: M/e 708.0 (M+1)⁺.

20

【1055】

工程B: 7-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

30

【1056】

(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メタノール(140mg、0.197mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(5ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(10mg、11.2%)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (s, 1H), 7.42 (br. s, 2H), 7.41 (s, 2H), 7.14 (s, 1H), 5.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.62–3.58 (m, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.62 (t, J=12 Hz, 2H), 2.20 (s, 6H), 2.16 (s, 3H), 1.80 (d, J=12 Hz, 2H), 1.51–1.43 (m, 6H), 0.83 (t, J=7.4 Hz, 6H) ppm. MS: M/e 452.0 (M+1)⁺.

【1057】

化合物B210: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

50

【1058】

工程A：(t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1059】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気下でのN4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(1g、2.2mmol)の、THF(50ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(ヘキサン中1.6M、6.6mmol、4.1ml)を滴下した。50min攪拌した後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(1g、3.3mmol)の、THF(10ml)での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc(15ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル生成物(950mg、56.5%)を得た。MS:M/e 765.9 (M+1)⁺。

10

【1060】

工程B：7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

20

【1061】

t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(900mg、1.17mmol)の、TFA(10ml)及びEt₃SiH(10ml)中での溶液を80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA(20ml)を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(300mg、62.3%)を得た。

30

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06(d, J=1.9Hz, 1H), 7.42(br. s, 2H), 7.41(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.95(d, J=8.7Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.59-3.57(m, 1H), 2.94-2.86(m, 4H), 2.85-2.76(m, 4H), 2.16(s, 3H), 1.55-1.39(m, 4H), 0.84(t, J=7.4Hz, 6H) ppm。MS:M/e 411.0 (M+1)⁺。

【1062】

化合物B211:1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-3-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

40

【1063】

7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-3-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(60mg、0.147mmol)の、DMF(5ml)中で攪拌した溶液にジメチルグリシン(15mg、0.146mmol)、HATU(92mg、0.24mmol)及びDIEA(56mg、0.43mmol)を添加した。反応混合物をRtで一晩攪拌した。混合物をH₂O(50ml)に入れてEtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、生成物(25mg、34.7%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃-d₆) δ 8.08(s, 1H), 7.47(

50

b r . s , 3 H) , 7 . 1 5 (s , 1 H) , 5 . 9 6 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 3 . 9 8 (s , 2 H) , 3 . 5 9 (s , 6 H) , 3 . 0 5 - 2 . 9 1 (m , 4 H) , 2 . 3 9 (s , 6 H) , 2 . 1 5 (s , 3 H) , 2 . 1 1 (s , 6 H) , 2 . 0 8 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 1 . 7 4 (d , J = 1 1 . 8 H z , 2 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 2 (m , 4 H) , 0 . 8 4 (t , J = 7 . 4 H z , 6 H) p p m . M S : M / e 4 9 5 . 0 (M + 1) ⁺ .

【1064】

化合物B212: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(イソブチルアミノ)エタン-1-オン

【1065】

工程A: N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン

【1066】

NaOH溶液(1N, 1.2ml)をイソブチルグリシン(100mg、0.60mmol)及びBoc₂O(261mg、1.2mmol)の、ジオキサン(3ml)及び水(1ml)中での溶液に添加した。r.tで一晩攪拌した後、溶液をクエン酸溶液(pH=3)で酸化して酢酸エチル(10ml)で2回抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、そのまま用いた(160mg、粗製)。MS: M/e 175 (M-56)⁺ .

【1067】

工程B: t-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメート

【1068】

(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(100mg、0.24mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-イソブチルグリシン(67mg、0.29mmol)、HATU(137mg、0.36mmol)及びDIEA(62mg、0.48mmol)の、DMF(5ml)中での溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合物を水(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(10ml)で抽出して塩水(10ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをCombiflash(登録商標)(DCM: 4M NH₃ · MeOH = 20%)により精製し、生成物(100mg、66%)を得た。MS: M/e 624 (M+1)⁺ .

【1069】

工程C: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(イソブチルアミノ)エタン-1-オン

【1070】

HCl/ジオキサン(4M、2ml)をt-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル(イソブチル)カルバメート(100mg、0.16mmol)の、EA(2ml)中での溶液に添加した。反応混合物をr.tで2時間攪拌した。濃縮後、残存物をEA(10ml)に溶解してNaHCO₃(5ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにプレパラティブTLC(DCM: 4M NH₃ · MeOH = 10:1)により精製し、純粋な生成物(30m

10

20

30

40

50

g、36%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.98–4.93 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.00 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.34 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 2.20 (s, 3H), 1.62–1.54 (m, 4H), 1.53–1.47 (m, 1H), 1.37–1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 3H), 0.87 (t, $J=8.0$ Hz, 9H) ppm。MS: M/e 524 ($M+1$)⁺。

【1071】

化合物B213: (S)-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1072】

工程A: t-ブチル((1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート

【1073】

(S)-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(6.27 g、13.63 mmol)の、THF(60 ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(25 ml、40 mmol)溶液を滴下し、温度を-75℃~-65℃間に維持した。0.5 h後、t-ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート(5.67 g、16.35 mmol)の、THF(30 ml)中での混合物を滴下した。得られた混合物を-70℃で2 h攪拌し、その後、室温に昇温して一晩攪拌した。反応を飽和NH₄Cl溶液でクエンチし、EtOAc(100 ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をcombiflashにより精製し、目標化合物(8.3 g、粗製)を得た。MS: M/e 808 ($M+1$)⁺。

【1074】

工程B: (S)-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1075】

工程Aの生成物(8.3 g、粗製)の、TFA(20 ml)中での混合物にEt₃SiH(20 ml)を添加し、得られた混合物を85℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮して、残存物をEA/H₂Oで希釈し、Na₂CO₃溶液でpH=9となるまでアルカリ化し、EA(100 ml×2回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。残存物をcombiflash(DCM:(MeOH中7 M NH₃)=20:1で溶離)により精製し、目標化合物(1.06 g、2つの工程に対して17%)を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.05 (d, $J=1.6$ Hz, 1H), 7.48 (br. s, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.98 (d, $J=8.4$, 1H), 3.96 (s, 2H), 3.87–3.72 (m, 1H), 3.35–3.23 (m, 2H), 2.71–2.52 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 2.16 (s, 3H), 1.84–1.70 (m, 2H), 1.68–1.45 (m, 2H), 1.41–1.19 (m, 5H), 1.10 (d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H) ppm。MS: M/e 452 ($M+1$)⁺。

。

10

20

30

40

50

【1076】

化合物B214：(R)-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1077】

化合物B204(700mg)を、キラルプレパラティブHPLC(カラム：CHIRALPAK AD、移動相：Hex(2mM NH₃-MeOH)：(EtOH：MeOH=1：1)=90：10)により分離し、2種類のエナンチオマーの立体異性体、つまり、化合物B213(230mg、第1のピーク)及び化合物B214(210mg、第2のピーク)を得た。プレパラティブSFCの条件は以下の通りである。

【表7】

カラム	CHIRALPAK AD
カラムサイズ	2cm×25cm、5μm
射出	0.5ml
移動相	Hex(2mM NH ₃ -MeOH)：(EtOH：MeOH=1：1)=90：10
流速	20ml/min
波長	UV 220nm
温度	25℃
サンプル溶液	MeOH：EtOH=1：1中4.88mg/ml
プレパラティブSFC装置	プレパラティブHPLC-Gilson

【1078】

化合物B214：¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.04(s, 1H), 7.47(br. s, 2H), 7.40(s, 1H), 7.14(s, 1H), 5.98(d, J=8.0Hz, 1H), 3.96(s, 2H), 3.82-3.79(m, 1H), 3.29(d, J=12.0Hz, 2H), 2.61(t, J=12.0Hz, 2H), 2.47(d, J=8.0Hz, 2H), 2.33(s, 3H), 2.15(s, 3H), 1.76(d, J=12.0Hz, 2H), 1.57-1.49(m, 2H), 1.35-1.23(m, 5H), 1.10(d, J=8.0Hz, 3H), 0.86(t, J=8.0Hz, 3H) ppm。MS：M/e 452(M+1)⁺。

【1079】

化合物B215：(S)-7-((6-(4-(イソブチルアミノ)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1080】

工程A：t-ブチル(1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート

【1081】

アルゴンガス下、n-ブチルリチウム(1.6M、0.35ml、0.55mmol)を、(S)-7-ブromo-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(250mg、0.46mmol)の、無水THF(3ml)中での溶液に添加した。反応混合物を-78℃で20分間攪拌し、その後、THF中でのt-ブチル(1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)カルバメート(162mg、0.51mmol)を滴下し、得られた混合物をrtで4h攪拌した。水性塩化アンモニ

ウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブTLC（シリカゲル、EA：PE＝1：1）により精製し、所望の生成物（150mg、41%）を得た。MS：m/e 781（M+1）⁺。

【1082】

工程B：（S）-7-（（6-（4-アミノピペリジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1083】

工程Aの生成物（150mg、0.19mmol）をTFA（3ml）に溶解し、その後、Et₃SiH（3ml）を添加した。混合物を80℃で3h撹拌した。室温まで冷却して、減圧濃縮した。さらにTFA（3ml）を添加して混合物を80℃で3h撹拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。得られた粗製油状物を水に溶解してEAで抽出し、水層を水性K₂CO₃でpH～12となるまで調節してEtOAc（3×20ml）で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空蒸発して粗生成物（60mg、49%）を得た。MS：m/e 425（M+1）⁺。

【1084】

工程C：（S）-7-（（6-（4-（イソブチルアミノ）ピペリジン-1-イル）-5-メチルピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1085】

工程Bの生成物（40mg、0.09mmol）を、MeOH（1ml）に溶解しその後、イソブチルアルデヒド（6.8mg、0.09mmol）及び酢酸（1滴）を添加した。混合物を30分間撹拌し、その後、NaBH₄（4mg、0.09mmol）を添加した。反応を撹拌してTLCによりモニタリングした。2h後、混合物をEAで希釈して水及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧で除去した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、生成物（8mg、18%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（s, 1H）, 8.06-7.91（m, 2H）, 7.38（s, 1H）, 7.31（s, 1H）, 4.99-4.94（m, 1H）, 4.02（s, 2H）, 3.28（d, J=12.4Hz, 2H）, 3.09-2.87（m, 1H）, 2.66（t, J=11.5Hz, 2H）, 2.49-2.42（m, 1H）, 2.36（d, J=6.3Hz, 2H）, 2.16（s, 3H）, 1.86（d, J=10.8Hz, 2H）, 1.70-1.46（m, 3H）, 1.42-1.27（m, 5H）, 1.25（d, J=6.2Hz, 3H）, 0.88（t, J=7.2Hz, 9H）ppm。MS：m/e 481（M+1）⁺。

【1086】

化合物B216及び化合物B217：（S）-3-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）オキシ）ペンタン-1-オール、及び（S）-1-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）オキシ）ペンタン-3-オール

【1087】

工程A：（S）-ペンタン-1,3-ジオール

【1088】

0℃で、LAH（0.286g、7.58mmol）の、THF（10ml）中で撹拌した懸濁液に、（S）-3-ヒドロキシ吉草酸メチル（0.5g、3.79mmol）の、THF（5ml）中での溶液を滴下した。添加後、反応を2時間撹拌した。反応をH₂O（0.286ml）、水性NaOH（15%、0.286ml）、その後、H₂O（0.858ml）でクエンチし、EtOAc（20ml）を添加してろ過した。ろ過液を濃

10

20

30

40

50

縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝2：1～1：1）により精製し、目標化合物（300mg、76.1%）を得た。

【1089】

工程B：（S）-1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンタン-3-オール
【1090】

0℃で、工程Aの生成物（300mg、2.88mmol）の、CH₂Cl₂（20ml）中で攪拌した溶液にイミダゾール（39mg、5.76mmol）を添加し、その後、TBS-Cl（391mg、2.6mmol）の、CH₂Cl₂（5ml）中での溶液を滴下した。添加後、反応混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝1：1）により精製し、目標化合物（460mg、73.3%）を得た。

【1091】

工程C：（S）-7-ブromo-2-（（1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンタン-3-イル）オキシ）-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン、及び（S）-7-ブromo-2-（（3-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンチル）オキシ）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン

【1092】

工程Bの生成物（460mg、2.11mmol）の、THF（20ml）中で攪拌した溶液にNaH（0.168g、4.2mmol、60%）を添加した。30min攪拌した後、7-ブromo-2-クロロ-N，N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-4-アミン（686mg、1.4mmol）を添加した。添加後、反応を60℃で一晩攪拌した。反応混合物をH₂O（20ml）で処理し、EtOAc（30ml×2回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝20：1）により精製し、混合物を呈する目標化合物（650mg、69.3%）を得た。MS：M/e 670（M+1）⁺。

【1093】

工程D：*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（（S）-1-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンタン-3-イル）オキシ）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート、及び*t*-ブチル 4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（（S）-3-（（*t*-ブチルジメチルシリル）オキシ）ペンチル）オキシ）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【1094】

-78℃で、工程Cの生成物（650mg、0.97mmol）の、乾燥THF（20ml）中で攪拌した溶液に、*n*-ブチルリチウム（1.6M、1.2ml、1.94mmol）を滴下した。30分間攪拌した後、-78℃で*t*-ブチル 4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（353mg、1.16mmol）の、THF（10ml）での溶液を滴下した。その後、混合物を2時間攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc（40ml×2回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／EtOAc＝5：1～1：1）により精製し、混合物を呈する目標化合物（619g、71.2%）を得た。MS：M/e 897（M+1）⁺。

【1095】

工程E：（S）-3-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2，1-f][1，2，4]トリアジン-2-イル）オキシ）ペンタン-1-オール、及び（S）-1-（（4-アミノ-7-（

10

20

30

40

50

(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ペンタン-3-オール
【1096】

工程Dの生成物(619mg、0.69mmol)の、TFA/Et₃SiH(5ml/5ml)中での混合物を80℃で2日間攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをMeOH(20ml中、水性NaOH(2.0M、5mlを添加))に溶解して一晩攪拌した。大部分のMeOHを除去し、水層をEtOAc(20ml×2回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して残存物を得、プレパラティブTLC(CH₂Cl₂/MeOH(NH₃)=10:1)により精製し、粗生成物を得た。HPLCにおいて2つのピークが示され、同一のMSを有する。プレパラティブHPLCにより精製した後、2種類の化合物、つまり、化合物B216(120mg)及び化合物B217(40mg)を得た。

【1097】

化合物B216:3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.17-7.94(m, 3H), 7.42(s, 1H), 7.31(s, 1H), 5.05-4.88(m, 1H), 4.48-4.43(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.57-3.42(m, 2H), 2.92-2.86(m, 4H), 2.82-2.76(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.85-1.71(m, 2H), 1.71-1.56(m, 2H), 0.87(t, J=7.4Hz, 3H) ppm。MS:M/e 427(M+1)⁺。

【1098】

化合物B217:1-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-3-オール

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.19-8.00(m, 3H), 7.44(s, 1H), 7.30(s, 1H), 4.52(d, J=5.6Hz, 1H), 4.30(t, J=6.4Hz, 2H), 4.03(s, 2H), 3.52(s, 1H), 2.97-2.86(m, 4H), 2.84-2.74(m, 4H), 2.17(s, 3H), 1.86-1.76(m, 1H), 1.71-1.61(m, 1H), 1.47-1.30(m, 2H), 0.87(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 427(M+1)⁺。

【1099】

化合物B218:1-(4-(5-((4-アミノ-2-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1100】

3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール(20mg、0.045mmol)、N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン(8.5mg、0.045mmol)、HATU(20mg、0.054mmol)及びDIPEA(12mg、0.09mmol)の、DMF(3ml)中での混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をH₂O(10ml)に入れてEtOAc(10ml)で抽出した。有機層を分離し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して残存物を得、それをCH₂Cl₂(5ml)に溶解してジオキサン/HC₂l(2ml、4.0M)を添加した。反応を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(12mg)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆ + D₂O) δ 8.07(s, 1H),

7.62 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 5.16–5.00 (m, 1H), 4.12 (s, 2H), 4.07 (s, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.53–3.43 (m, 4H), 3.15–3.06 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.85–1.72 (m, 2H), 1.65–1.55 (m, 2H), 1.40–1.20 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 512 (M+1)⁺.

【1101】

化合物B219: (S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン

10

【1102】

(S)-7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(1.6 g、3.91 mmol)、ジメチルグリシン(362 mg、3.52 mmol)及びDIEA(1 g、7.82 mmol)の、DMF(10 ml)中での混合物にHATU(1.48 g、3.91 mmol)を添加した。反応を室温で一晩撹拌した。反応を水で希釈し、EA(80 ml×2回)で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィー(DCM: (MeOH中7M NH₃) = 20:1で溶離)により精製し、さらにプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(575 mg、30%)を得た。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.46 (br. s, 2H), 7.45 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.98 (d, J=8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.88–3.74 (m, 1H), 3.72–3.60 (m, 2H), 3.59–3.50 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 3.05–2.87 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.19 (s, 6H), 1.59–1.45 (m, 1H), 1.43–1.22 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 495 (M+1)⁺.

【1103】

30

化合物B220: N2-(ヘプタン-4-イル)-7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1104】

工程A: t-ブチル((1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ヘプタン-4-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート

【1105】

-78°C(N₂パージ)、N2-(ヘプタン-4-イル)-N4,N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン(1 g、2 mmol)の、THF(20 ml)中での冷却した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6 M、3.8 ml)を滴下した。-78°Cで30 min撹拌した後、THF(5 ml)中でのt-ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート(0.83 g、2.4 mmol)を添加した。得られた混合物をr.tで一晩徐々に撹拌した。溶液をNH₄Cl溶液(10 ml)でクエンチして酢酸エチル(10 ml)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにCombiflash(登録商標)(PE:EA=40%)により精製し、生成物(1 g、58%)を得た。MS: M/e 836 (M+1)⁺.

40

50

【1106】

工程B：N2-（ヘプタン-4-イル）-7-（（5-メチル-6-（4-（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【1107】

ターブチル（（1-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（ヘプタン-4-イルアミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）（メチル）カルバメート（1g、1.2mmol）の、トリエチルシラン（1ml）及びトリフルオロ酢酸（1ml）溶液を、40℃で一晩加熱した。濃縮後、残存物に2mlのTFAを添加して80℃で2時間加熱した。溶媒を蒸発して粗生成物を得、その中にEA（10ml）を添加してNaHCO₃溶液（10ml）でアルカリ化した。水層を乾燥、濃縮して、プレパラティブTLC（DCM：MeOH=10：1、7M NH₃・MeOH）により精製し、生成物（120mg、21%）を得た。

¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.05（s, 1H）, 7.45（br. s, 2H）, 7.39（s, 1H）, 7.15（s, 1H）, 5.92（d, J=8.0Hz, 1H）, 3.95（s, 2H）, 3.81-3.75（m, 1H）, 3.30（d, J=12.0Hz, 3H）, 2.65-2.58（m, 4H）, 2.41（s, 3H）, 2.15（s, 3H）, 1.77（d, J=12.0Hz, 2H）, 1.69-1.63（m, 1H）, 1.46-1.36（m, 4H）, 1.33-1.23（m, 6H）, 0.85（t, J=8.0Hz, 6H）ppm。MS：M/e 480（M+1）⁺。

【1108】

化合物B221及び化合物B222：（S）-7-（（5-メチル-6-（4-（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン、及び（R）-7-（（5-メチル-6-（4-（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-2-（ペンタン-2-イル-オキシ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【1109】

キラルプレパラティブHPLCにより化合物B205（370mg）を分離して、2種類のエナンチオマーの立体異性体、つまり、第1のピークの化合物B221（ピーク-1、135mg）及び第2のピークの化合物B222（ピーク-2、151mg）を得た。キラル分離条件を以下に示す。

【表8】

カラム	CHIRALPAK ID
カラムサイズ	2cm×25cm、5μm
射出	0.3ml
移動相	(HeX：DCM=3：1)（0.2%IPA）：EtOH=90：10
流速	20ml/min
波長	UV 220nm
温度	25℃
サンプル溶液	DCM：EtOH=1：1中29.15mg/ml
プレパラティブSFC装置	プレパラティブHPLC-Gilson

【1110】

化合物B221：¹H NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.10（s, 1H）, 8.03（d, J=1.9Hz, 1H）, 7.99（s, 1H）, 7.38（d,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.32 (s, 1 H), $5.00 - 4.94$ (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.27 (s, 2 H), 2.61 (t, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2 H), 2.39 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.75 (d, $J = 10.9 \text{ Hz}$, 2 H), $1.66 - 1.59$ (m, 1 H), $1.56 - 1.46$ (m, 2 H), $1.41 - 1.29$ (m, 2 H), $1.28 - 1.20$ (m, 5 H), 0.88 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H) ppm. MS: M/e 453 ($M + 1$)⁺.

【1111】

化合物 B222: ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1 H), 8.04 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 7.38 (d, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1 H), 7.32 (s, 1 H), 4.98 - 4.94 (m, 1 H), 4.02 (s, 2 H), 3.30 (s, 2 H), 2.61 (t, $J = 11.9 \text{ Hz}$, 2 H), 2.39 (d, $J = 6.6 \text{ Hz}$, 2 H), 2.28 (s, 3 H), 2.15 (s, 3 H), 1.75 (d, $J = 11.1 \text{ Hz}$, 2 H), 1.67 - 1.59 (m, 1 H), 1.56 - 1.47 (m, 2 H), 1.41 - 1.30 (m, 2 H), 1.27 - 1.20 (m, 5 H), 0.88 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 3 H) ppm. MS: M/e 453 ($M + 1$)⁺.

10

【1112】

化合物 B223: N2 - (ヘキサン-3-イル) - 7 - ((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

20

【1113】

工程 A: N2 - (ヘキサン-3-イル) - N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【1114】

窒素ガス雰囲気下、2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン (900 mg、2.2 mmol)、DIEA (1.7 g、13.2 mmol) 及びヘキサン-3-アミン塩酸塩 (904 mg、6.6 mmol) が充填された封管に NMP (5 ml) を添加した。懸濁液を 220°C で 6 h 攪拌して rt に冷却して、反応混合物を水で希釈して CH_2Cl_2 で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ((DCM) 及び (EA: PE = 1: 1)) により精製し、生成物 (400 mg、38%) を得た。MS: m/e 475 ($M + 1$)⁺.

30

【1115】

工程 B: t-ブチル 4 - (5 - ((4 - (ビス(4-メトキシベンジル)アミノ) - 2 - (ヘキサン-3-イルアミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ)メチル) - 3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1116】

アルゴンガス下、n-ブチルリチウム (1.31 ml、2.1 mmol、1.6 M) を工程 A の生成物 (400 mg、0.84 mmol) の、無水 THF (5 ml) 中での溶液に添加した。反応混合物を -78°C で 20 分間攪拌し、その後、t-ブチル 4 - (5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (308 mg、1.02 mmol) を添加し、得られた混合物を rt で 4 h 攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブ TLC (シリカゲル、EA: PE = 1: 1) により精製し、所望の生成物 (280 mg、収率 42%) を得た。MS: m/e 780 ($M + 1$)⁺.

40

【1117】

工程 C: N2 - (ヘキサン-3-イル) - 7 - ((5-メチル-6-(ピペラジン-1

50

ール) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

【1118】

工程Bの生成物をTFA (3ml) に溶解し、その後、Et₃SiH (3ml) を添加した。混合物を80℃で3h攪拌し、室温まで冷却して、減圧濃縮した。さらにTFA (3ml) を添加して混合物を80℃で3h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、所望の生成物 (90mg、収率59%) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (d, J=2.0Hz, 1H), 7.44 (br. s, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.93 (d, J=8.9Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (d, J=7.6Hz, 1H), 2.95-2.84 (m, 4H), 2.83-2.74 (m, 4H), 2.33 (s, 1H), 2.16 (s, 3H), 1.50-1.36 (m, 4H), 1.34-1.25 (m, 2H), 0.87-0.82 (m, 6H) ppm。MS:m/e 424 (M+1)⁺。

【1119】

化合物B224及び化合物B225: (S)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン、及び(R)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【1120】

キラルプレパラティブHPLCにより化合物B140 (1.5g) を分離して、2種類のエナンチオマーの立体異性体、つまり、第1のピークの化合物B224 (ピーク-1) 及び第2のピークの化合物B225 (ピーク-2) を得た。プレパラティブSFCの条件は以下の通りである。

【表9】

カラム	CHIRALPAK ID
カラムサイズ	2cm×25cm、5μm
射出	0.5ml
移動相	(Hex:DCM=3:1) (2mM NH ₃ -MeOH):IPA=90:10
流速	20ml/min
波長	UV 220nm
温度	25℃
サンプル溶液	DCM:EtOH=1:1中10mg/ml

【1121】

化合物B224: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (s, 1H) 8.05 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.03 (s, 2H), 2.95-2.88 (m, 4H), 2.85-2.78 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.70-1.49 (m, 4H), 1.41-1.19 (m, 3H), 0.92-0.71 (m, , 6H) ppm。MS:m/e 425 (M+1)⁺。

【1122】

化合物B225: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.39 (d, J=1.7Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.03 (s, 2H

), 2.95–2.88 (m, 4H), 2.85–2.78 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.70–1.49 (m, 4H), 1.41–1.19 (m, 3H), 0.89–0.71 (m, 6H) ppm. MS: m/e 425 (M+1)⁺.

【1123】

化合物B226: (S)-3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサン-1-オール

【1124】

工程A: (S)-3-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサン-1-オール

【1125】

2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(1.64g、4mmol)、(S)-3-アミノヘキサン-1-オール塩酸塩(2.4g、16mmol)及びDIPEA(4.1g、32mmol)の、NMP(10ml)中での混合物を240℃で封管中で7時間撹拌した。反応混合物をrtに冷却してH₂O(50ml)に入れて、EtOAc(50ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を水性HCl、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1~1:1)により精製し、目標化合物(1.1g、56.1%)を得た。MS: M/e 491 (M+1)⁺.

【1126】

工程B: (S)-N2-(1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【1127】

工程Aの生成物(1.1g、2.24mmol)の、CH₂Cl₂(20ml)中で撹拌した溶液にイミダゾール(0.3g、4.48mmol)を添加し、その後、混合物を0℃に冷却し、TBSCl(0.4g、2.7mmol)の、CH₂Cl₂(5ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=20:1)により精製し、目標化合物(1.0g、73.9%)を得た。MS: M/e 605 (M+1)⁺.

【1128】

工程C: t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ヘキサン-3-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1129】

-78℃で、工程Bの生成物(500mg、0.83mmol)の、THF(20ml)中で撹拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、1.03ml、1.66ml)を滴下した。30min撹拌した後、-78℃でt-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(300mg、0.99mmol)の、THF(5ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(20ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=5:1~2:1)により精製し、目標化合物(300mg、39.7%)を得た。MS: M/e 910 (M+1)⁺.

【1130】

工程D: (S)-3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサン-1-オール

【1131】

10

20

30

40

50

工程Cの生成物(300mg、0.33mmol)の、TFA/Et₃SiH(5ml/3ml)中での混合物を85℃で2日間撹拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをMeOH(5ml)に溶解し、水性NaOH(2.0M、2ml)を添加して2日間撹拌した。大部分のMeOHを除去して水層を得、EtOAc(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(15mg)を得た。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.09(d, J=2.0Hz, 1H), 7.62-7.38(m, 3H), 7.14(s, 1H), 6.01(d, J=8.8Hz, 1H), 4.38(s, 1H), 3.97(s, 2H), 3.90-3.80(m, 1H), 3.52-3.45(m, 3H), 3.12-3.01(m, 7H), 2.18(s, 3H), 1.67-1.60(m, 2H), 1.55-1.38(m, 2H), 1.38-1.24(m, 2H), 0.84(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS: M/e 440 (M+1)⁺。

【1132】

化合物B227: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1133】

工程A: 2,2,2-トリフルオロ-N-メトキシー-N-メチルアセトアミド

【1134】

0℃で、2,2,2-トリフルオロ酢酸無水物(10.5g、50mmol)を、N, N-ジメチルヒドロキシアミン塩酸塩(5.36g、55mmol)の、CH₂Cl₂(100ml)中での懸濁液に滴下した。15min撹拌した後、0℃でピリジン(6.8g、100mmol)を15min滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。反応混合物をH₂O(30ml)で処理し、有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮して目標化合物(6.6g、84%)を得た。

【1135】

工程B: 1,1,1-トリフルオロペンタン-2-オン

【1136】

0℃で、工程Aの生成物(6.6g、42mmol)の、THF(100ml)中で撹拌した溶液に、プロピルマグネシウムブロミド(23ml、46.2mmol)を滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(50ml)で抽出した。有機層を分離し、そのまま次の工程に用いた。

【1137】

工程C: 1,1,1-トリフルオロペンタン-2-オンオキシム

【1138】

ヒドロキシアミン塩酸塩(23g、0.336mol)及びAcONa(27g、0.336mol)をH₂O(200ml)に溶解し、工程Bの生成物(42mmol)の、THF(50ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。混合物をEtOAc(30ml×3回)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して無色油状物を呈する目標化合物(3.4g、52.2%)を得た。MS: M/e 156 (M+1)⁺。

【1139】

工程D: 1,1,1-トリフルオロペンタン-2-アミン塩酸塩

【1140】

0℃で、LAH(1.25g、32.9mmol)の、THF(50ml)中で撹拌した懸濁液に、工程Cの生成物(3.4g、21.9mmol)の、THF(20ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩撹拌した。反応をH₂O(1.25ml)、水性NaOH(15%、1.25ml)、その後、H₂O(3.75ml)でクエンチし、ろ過した。ジオキサン/HCl(4.0M、10ml)をろ過液に添加して一晩撹拌し、

その後、濃縮して残存物を得、それを石油エーテル（50 ml）で処理してろ過した。ケーキを収集し、乾燥して白色固体を呈する目標化合物（1.1 g、28.1%）を得た。MS: M/e 142 ($M+1$)⁺。

【1141】

工程E: N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)-N2-(1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1142】

2-クロロ-N, N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(409 mg、1 mmol)、工程Dの生成物(357 mg、2 mmol)、Pd₂(dba)₃(91.6 mg、0.1 mmol)、X-phos(95.2 mg、0.2 mmol)及びCs₂CO₃(652 mg、2 mmol)の、ジオキサン(15 ml)中での混合物をN₂で2日間攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過液をEtOAc/H₂O(100 ml/50 ml)で処理した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂/MeOH=50:1)により精製し、目標化合物(50 mg、9.7%)を得た。MS: M/e 515 ($M+1$)⁺。

10

【1143】

工程F: t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

20

【1144】

-78℃で、工程Eの生成物(50 mg、0.097 mmol)の、THF(5 ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.6 M、0.12 ml、0.19 mmol)を滴下した。30 min攪拌した後、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(35.4 mg、0.11 mmol)の、THF(2 ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩攪拌した。さらに、水性NH₄Clでクエンチし、塩水で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してプレパラティブTLC(石油エーテル/EtOAc=2:1)により精製し、残存物を得、上記残存物をさらにプレパラティブTLC(CH₂Cl₂/MeOH=20:1)により精製し、目標化合物(16 mg、20.2%)を得た。

30

【1145】

工程G: 7-(5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(1,1,1-トリフルオロペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

【1146】

85℃で、工程Fの生成物(16 mg、0.02 mmol)の、TFA/Et₃SiH(2 ml/2 ml)中での混合物を一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(5 mg)を得た。

40

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.70(br. s, 2H), 8.10(d, J=1.7 Hz, 1H), 7.85(br. s, 2H), 7.50(s, 1H), 7.31(s, 1H), 7.00-6.92(m, 1H), 4.66-4.55(m, 1H), 4.03(s, 2H), 3.26-3.15(m, 8H), 2.19(s, 3H), 1.83-1.54(m, 2H), 1.49-1.26(m, 2H), 0.85(t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 464 ($M+1$)⁺。

【1147】

化合物B228: (S)-3-(4-アミノ-7-(5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ヘキサン-1-オール

50

【1148】

工程A： t -ブチル（（1-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（1-（（ t -ブチルジメチルシリル）オキシ）ヘキサン-3-イル）オキシ）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）（メチル）カルバメート

【1149】

-78℃で、（S）-N2-（1-（（ t -ブチルジメチルシリル）オキシ）ヘキサン-3-イル）-N4, N4-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2, 4-ジアミン（342mg、0.5mmol）の、THF（10ml）中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム（1.6M、0.63ml、1ml）を滴下した。30min攪拌した後、-78℃で t -ブチル（（1-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）（メチル）カルバメート（208mg、0.6mmol）の、THF（3ml）中での溶液を滴下した。添加後、反応を一晩攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc（10ml×2回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=5:1~2:1）により精製し、目標化合物（180mg、37.8%）を得た。MS：M/e 952（M+1）⁺。

10

【1150】

工程B：（S）-3-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（4-（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル）アミノ）ヘキサン-1-オール

20

【1151】

工程Aの生成物（180mg、0.189mmol）の、TFA/Et₃SiH（3ml/3ml）中での混合物を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをMeOH（5ml）に溶解し、水性NaOH（2.0M、2ml）を添加して一晩攪拌した。大部分のMeOHを除去して水層を得、EtOAc（10ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して残存物を得、それをプレパラティブTLC（CH₂Cl₂/MeOH（NH₃を含有）=10:1）により精製し、目標化合物（15mg）を得た。

¹H NMR（400MHz, CD₃OD） δ 8.03（d, J=2.0Hz, 1H）, 7.50（s, 1H）, 7.20（s, 1H）, 4.07（s, 2H）, 3.98-3.90（m, 1H）, 3.69-3.59（m, 2H）, 3.44-3.38（m, 2H）, 2.97（d, J=6.4Hz, 2H）, 2.79（t, J=11.6Hz, 2H）, 2.73（s, 3H）, 2.25（s, 3H）, 1.89-1.82（m, 3H）, 1.82-1.63（m, 2H）, 1.55-1.45（m, 3H）, 1.44-1.31（m, 2H）, 0.88（t, J=7.3Hz, 3H）ppm。MS：M/e 482（M+1）⁺。

30

【1152】

化合物B229：3-（（4-アミノ-7-（（5-メチル-6-（4-（（メチルアミノ）メチル）ピペリジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-2-イル）オキシ）ヘキサン-1-オール

40

【1153】

工程A： t -ブチル（（1-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（（S）-1-（（ t -ブチルジメチルシリル）オキシ）ヘキサン-3-イル）アミノ）イミダゾ〔2, 1-f〕〔1, 2, 4〕トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペリジン-4-イル）メチル）（メチル）カルバメート

【1154】

-78℃で、7-ブロモ-2-（（1-（（ t -ブチルジメチルシリル）オキシ）ヘキサン-3-イル）オキシ）-N, N-ビス（4-メトキシベンジル）イミダゾ〔2, 1-

50

f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (342 mg、0.5 mmol) の、乾燥 THF (10 ml) 中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム (0.63 ml、1 mmol) を滴下した。30 分間攪拌した後、t-ブチル ((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (メチル) カルバメート (208 mg、0.6 mmol) の、THF (3 ml) 中での溶液を滴下した。添加後、反応を 2 時間攪拌した。反応を水性 NH₄Cl でクエンチし、EtOAc (10 ml × 2 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (石油エーテル/EtOAc = 2:1) により精製し、目標化合物 (180 mg、37.8%) を得た。MS: M/e 953 (M+1)⁺。

【1155】

工程 B: 3-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

【1156】

工程 A の生成物 (180 mg、0.189 mmol) の、TFA/Et₃SiH (3 ml/3 ml) 中での混合物を 90 °C で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それを MeOH (5 ml) に溶解して水性 NaOH (2.0 M、2 ml) を添加した。その後、反応混合物を一晩攪拌した。大部分の MeOH を除去して、水層を EtOAc (20 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してプレパラティブ TLC (CH₂Cl₂/MeOH (NH₃, 7.0 M) = 10:1) により精製し、粗生成物を得、さらにプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (15 mg) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.34 (s, 2H), 8.16–8.02 (m, 3H), 7.58 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 5.12–4.98 (m, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.57–3.33 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 2.75 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 2.62–2.56 (m, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.86–1.72 (m, 5H), 1.65–1.56 (m, 2H), 1.43–1.27 (m, 4H), 0.86 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 483 (M+1)⁺。

【1157】

化合物 B230: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1158】

工程 A: t-ブチル (S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル) (メチル) カルバメート

【1159】

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (25 mg、0.13 mmol) を DMF (1 ml) に溶解し、その後、HATU (54 mg、0.14 mmol) 及び DIPEA (23 mg、0.18 mmol) を添加した。混合物を 1 h 攪拌し、その後、(S)-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (50 mg、0.12 mmol) を添加した。反応を攪拌して TLC によりモニタリングした。16 h 後、混合物を EA で希釈して水及び塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧除去して粗生成物 (70 mg、収率 75%) を得た。MS: m/e 596 (M+1)⁺。

【1160】

工程B：(S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン
【1161】

TFA (1 ml) を、t-ブチル (S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ヘキサン-3-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル (メチル) カルバメート (70 mg、粗製) の、DCM (3 ml) 中での溶液に添加した。混合物を rt で 2 h 攪拌した。その後、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製し、所望の生成物 (26 mg、収率 44%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.11 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.43 (d, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.90-4.84 (m, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.58-3.52 (m, 4H), 2.99-2.94 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.71-1.49 (m, 4H), 1.41-1.17 (m, 2H), 0.87-0.71 (m, 6H) ppm. MS: m/e 496 ($M+1$)⁺.

【1162】

化合物 B231: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1163】

工程A: t-ブチル (S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル (メチル) カルバメート

【1164】

N-(t-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (945 mg、5 mmol) 及び DIEA (1.54 g、6 mmol) の、DMF (10 ml) 中での混合物に HATU (1.9 g、5 mmol) を添加した。30 min 後、(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (2.04 g、5 mmol) の、DMF (5 ml) 中での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA (100 ml $\times$ 2回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物を combiflash により精製し、目標化合物 (2.3 g、80%) を得た。MS: M/e 581 ($M+1$)⁺.

【1165】

工程B: (S)-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ)エタン-1-オン

【1166】

工程Aの生成物 (2.23 g、3.84 mmol) の、DCM/MeOH (20 ml/5 ml) 中での混合物に 4M HCl ジオキサン (10 ml) 溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮した。残存物を水で希釈し、飽和 NaHCO_3 溶液で pH=8 となるまでアルカリ化し、DCM (60 ml $\times$ 3回) で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物を combiflash により精製し、目標化合物 (1.3 g、70%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.07 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.49 (br. s, 2H), 7.45 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.00 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.89

10

20

30

40

50

−3.75 (m, 1H), 3.65−3.46 (m, 4H), 3.33 (s, 2H), 3.03−2.90 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.64−1.45 (m, 1H), 1.42−1.24 (m, 3H), 1.09 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 481 (M+1)⁺.

【1167】

化合物B232: 2-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ペンタン-1-オール

【1168】

工程A: N2-(1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンタン-2-イル)-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2, 4-ジアミン

【1169】

rtで、TBS-Cl (132 mg、0.88 mmol) を、2-((4-((ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ペンタン-1-オール (350 mg、0.73 mmol)、DMAP (9 mg、0.073 mmol) 及びイミダゾール (100 mg、1.47 mmol) の、無水CH₂Cl₂ (10 ml) 中での混合物に添加し、一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈してCH₂Cl₂で抽出した。合わせた有機層を飽和水性NaClで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(EA/PE, 1:2)により精製し、黄色油状物を呈する生成物(220 mg、収率43%)を得た。MS: m/e 591 (M+1)⁺.

【1170】

工程B: t-ブチル((1-(5-((4-((ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-((1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート

【1171】

アルゴンガス下、n-ブチルリチウム(0.44 ml、0.7 mmol、1.6 M)を、N2-(1-((t-ブチルジメチルシリル)オキシ)ペンタン-2-イル)-N4, N4-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2, 4-ジアミン(220 mg、0.38 mmol)の、無水THF(3 ml)中での溶液に添加した。反応混合物を-78℃で20分間撹拌し、その後、t-ブチル((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(メチル)カルバメート(197 mg、0.57 mmol)を添加し、得られた混合物をrtで4 h撹拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブTLC(シリカゲル、EA:PE=1:1)により精製し、所望の生成物(170 mg、収率48%)を得た。MS: m/e 938 (M+1)⁺.

【1172】

工程C: 2-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)アミノ)ペンタン-1-オール

【1173】

工程Bの生成物(180 mg、0.19 mmol)をTFA(2 ml)に溶解し、その後、Et₃SiH(2 ml)を添加した。混合物を80℃で3 h撹拌し、室温まで冷却して、減圧濃縮した。さらにTFA(3 ml)を添加して混合物を80℃で3 h撹拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精

10

20

30

40

50

製し、所望の生成物（9 mg、収率10%）を得た。

^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 8.05（d, $J=2.0\text{ Hz}$, 1H）, 7.50（br. s, 2H）, 7.41（d, $J=1.8\text{ Hz}$, 1H）, 7.14（s, 1H）, 5.77（d, $J=8.7\text{ Hz}$, 1H）, 4.58（br. s, 1H）, 3.96（s, 2H）, 3.81–3.75（m, 1H）, 3.48–3.42（m, 1H）, 3.36–3.24（m, 3H）, 2.61（t, $J=11.4\text{ Hz}$, 2H）, 2.37（d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H）, 2.27（s, 3H）, 2.16（s, 3H）, 1.75（d, $J=10.7\text{ Hz}$, 2H）, 1.65–1.15（m, 7H）, 0.86（t, $J=7.3\text{ Hz}$, 3H）ppm。MS： m/e 468（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1174】

化合物B233：2-（（S）-4-（5-（（4-アミノ-2-（（S）-ペンタン-2-イル）アミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-2-イル）アセトニトリル

【1175】

工程A：ベンジル（S）-2-（シアノメチル）-4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【1176】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド（400 mg、2.57 mmol）、ベンジル（S）-2-（シアノメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート塩酸塩（760 mg、2.57 mmol）及びDIEA（1000 mg、7.75 mmol）の、DMSO（10 ml）及び H_2O （1滴）中での混合物を110℃、 N_2 で4 hr 攪拌した。終了後、混合物を水に入れて、その後、EA（30 ml）で2回抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮した。得られた残存物を高速カラムクロマトグラフィーにより、PE中10%～60%のEAにより精製し、黄色油状物を呈する生成物（800 mg、82%）を得た。MS： M/e 379（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1177】

工程B：ベンジル（2S）-4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（S）-ペンタン-2-イル）アミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）-2-（シアノメチル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【1178】

N_2 で、-78℃で、（S）-N4, N4-ビス（4-メトキシベンジル）-N2-（ペンタン-2-イル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン（0.32 g、0.70 mmol）の、THF（15 ml）中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム（1.6 M、1.1 ml、1.76 mmol）を滴下した。溶液を-78℃で30 min 攪拌した。-78℃でベンジル（S）-2-（シアノメチル）-4-（5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（400 mg、1.06 mmol）の、THF（2 ml）中での溶液を滴下した。得られた溶液をr. tに自然に昇温し、その後、r. tで1 h 攪拌した。終了後、溶液を H_2O （20 ml）でクエンチし、その後、DCM（25 ml $\times$ 2回）で抽出した。有機相を H_2O （10 ml）で洗浄し、乾燥して、減圧濃縮した。得られた残存物を高速カラムクロマトグラフィーにより、DCM中0～10%のMeOHにより精製し、生成物（500 mg、粗製）を得た。MS： M/e 839（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1179】

工程C：2-（（S）-4-（5-（（4-アミノ-2-（（S）-ペンタン-2-イル）アミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-2-イル）アセトニトリル

【1180】

ベンジル（2S）-4-（5-（（4-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-2-（（S）-ペンタン-2-イル）アミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリ

10

20

30

40

50

アジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) -2-(シアノメチル) ピペラジン-1-カルボキシレート (500mg、粗製) の、TFA (10ml) 及びトリエチルシラン (2ml) 中での混合物を80℃で一晩攪拌した。終了後、反応混合物を減圧濃縮してTFAを除去した。残存物をEA (30ml) で希釈し、その後、水性NaHCO₃ (飽和、15ml) で2回洗浄した。有機相をNa₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をプレパラティブTLCにより精製し、その後、プレパラティブHPLCにより精製し、生成物 (5.65mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, CD₃OD) δ 8.18 (s, 1H), 7.71-7.55 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.90 (d, J=8Hz, 2H), 3.71-3.33 (m, 7H), 3.22-2.63 (m, 6H), 2.30 (s, 3H), 1.50-1.33 (m, 3H), 1.18-1.14 (m, 4H), 0.91 (t, J=8.0Hz, 3H) ppm. MS: M/e 449 (M+1)⁺。

【1181】

化合物B234: 7-((6-(4-((イソブチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) -5-メチルピリジン-3-イル) メチル) -2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

【1182】

工程A: ベンジル 4-((イソブチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【1183】

ベンジル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (1g、4.05mmol)、2-メチルプロパン-1-アミン (443g、6.07mmol) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (1.72g、8.09mmol) の、DCM (10ml) 中での混合物をr. t. で2h攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10ml) でクエンチし、DCM (30ml×3回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して無色油状物を呈するベンジル 4-((イソブチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.13g、91.81%) を得た。MS: M/e 305 (M+1)⁺。

【1184】

工程B: ベンジル 4-(((t-ブトキシカルボニル) (イソブチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【1185】

ベンジル 4-((イソブチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1g、3.29mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (1.08g、4.93mmol) 及びDIPEA (848mg、6.58mmol) の、DCM (10ml) 中での混合物をr. t. で2h攪拌した。混合物を水 (10ml) でクエンチし、DCM (30ml×3回) で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して黄色油状物を呈するタイトル生成物 (1.25g、94.06%) を得た。MS: M/e 405 (M+1)⁺。

【1186】

工程C: tert-ブチル イソブチル (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート

【1187】

ベンジル 4-(((t-ブトキシカルボニル) (イソブチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.25g、3.09mmol) 及び活性炭上のパラジウム (300mg、10%) の、MeOH (10ml) 中での混合物をH₂雰囲気 (1atm) 下、r. t. で2h攪拌した。混合物をろ過、濃縮して黄色油状物を呈するtert-ブチル イソブチル (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート (0.79g、94.80%) を得た。MS: M/e 271 (M+1)⁺。

【1188】

工程D: tert-ブチル ((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリ

10

20

30

40

50

ジン-4-イル)メチル) (イソブチル)カルバメート

【1189】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (400 mg、2.56 mmol)、*t*-ブチル イソブチル (ピペリジン-4-イルメチル)カルバメート (692 mg、2.56 mmol) 及び DIPEA (0.99 g、7.69 mmol) の、DMSO (10 ml) 中での混合物を 100 °C で一晩撹拌した。混合物を水で希釈して DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、黄色油状物を呈するタイトル生成物 (0.82 g、82.21%) を得た。MS : M/e 390 (M+1)⁺。

10

【1190】

工程 E : *t*-ブチル ((1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル) (イソブチル)カルバメート

【1191】

-78 °C で、N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.43 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、*n*-ブチルリチウム (0.41 ml、0.65 mmol) を滴下して 1 h 撹拌した。その後、-78 °C で *t*-ブチル ((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル) (イソブチル)カルバメート (202 mg、0.52 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を r. t. に昇温して 3 h 撹拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20 : 1 ~ 5 : 1) により精製し、黄色油状物を呈する生成物 (240 mg、65.01%) を得た。MS : M/e 852 (M+1)⁺。

20

【1192】

工程 F : 7-((6-(4-(イソブチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン

30

【1193】

t-ブチル ((1-(5-(4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル) (イソブチル)カルバメート (240 mg、0.28 mmol) 及びトリエチルシラン (1 ml) の、TFA (2 ml) 中での混合物を 90 °C で一晩撹拌した。混合物を濃縮してプレパラティブ HPLC により精製し、タイトル生成物 (89 mg、63.8%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.11 (br. s, 3H), 8.05 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 4.96 (dd, J = 12.2, 6.2 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.35 (d, J = 12.5 Hz, 3H), 2.90-2.85 (m, 2H), 2.81-2.74 (m, 2H), 2.69-2.64 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.97 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 1H), 1.82 (d, J = 10.4 Hz, 3H), 1.66-1.59 (m, 1H), 1.55-1.48 (m, 1H), 1.40-1.28 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.1 Hz, 3H), 0.96 (s, 3H), 0.94 (s, 3H), 0.88 (t, J = 7.3 Hz, 3H) ppm。MS : M/e 495 (M+1)⁺。

40

【1194】

50

化合物 B 2 3 5 : 2 - ((4 - アミノ - 7 - ((5 - メチル - 6 - (4 - ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 1 - オール

【 1 1 9 5 】

工程 A : 7 - ブロモ - 2 - ((1 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f]

[1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、及び 7 - ブロモ - 2 - ((2 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンチル) オキシ) - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 1 1 9 6 】

0 ° C で、1 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタン - 2 - オール (3 3 6 mg 、 1 . 5 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に NaH (6 0 % 、 8 2 mg 、 2 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、その後、7 - ブロモ - 2 - クロロ - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (5 0 0 mg 、 1 . 0 2 mmol) を添加し、得られた混合物を 7 0 ° C で一晩攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブ TLC (シリカゲル、EA : PE = 1 : 1 0 ~ 1 : 1) により精製し、2 6 0 mg (3 8 %) の 7 - ブロモ - 2 - ((1 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン、及び 7 - ブロモ - 2 - ((2 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンチル) オキシ) - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミンを得た。MS : m / e 6 7 0 (M + 1) ⁺。

【 1 1 9 7 】

工程 B : t - ブチル ((1 - (5 - ((4 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 2 - ((1 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタン - 2 - イル) オキシ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) カルバメート、及び t - ブチル ((1 - (5 - ((4 - (ビス (4 - メトキシベンジル) アミノ) - 2 - ((2 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンチル) オキシ) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) カルバメート

【 1 1 9 8 】

アルゴンガス下、n - ブチルリチウム (1 . 6 M 、 0 . 5 1 ml 、 0 . 8 1 mmol) を、2 - ((1 - ((t - ブチルジメチルシリル) オキシ) ペンタン - 2 - イル) オキシ) - N , N - ビス (4 - メトキシベンジル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン及び (1 6 0 mg 、 0 . 2 7 mmol) の、無水 THF (3 ml) 中での混合物を溶液に添加した。反応混合物を - 7 8 ° C で 2 0 分間攪拌し、その後、- 7 8 ° C で t - ブチル ((1 - (5 - ホルミル - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) (メチル) カルバメート (1 4 1 mg 、 0 . 4 0 mmol) を添加し、得られた混合物を r t で 2 h 攪拌した。水性塩化アンモニウム溶液を添加し、混合物をジエチルエーテル及び酢酸エチルで抽出した。合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過、蒸発した。プレパラティブ TLC (シリカゲル、EA : PE = 1 : 1) により精製し、所望の生成物 (8 0 mg 、収率 3 1 %) を得た。MS : m / e 9 3 9 (M + 1) ⁺。

【 1 1 9 9 】

工程 C : 2 - ((4 - アミノ - 7 - ((5 - メチル - 6 - (4 - ((メチルアミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) オキシ) ペンタン - 1 - オール、及び 1 - ((4 -

10

20

30

40

50

アミノ-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-オール

【1200】

工程Bの生成物(80mg)をTFA(1ml)に溶解し、その後、Et₃SiH(1ml)を添加した。混合物を80℃で2h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。さらにTFA(1ml)を添加して混合物を80℃で3h攪拌した。混合物を室温まで冷却して、減圧濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製し、所望の生成物、つまり、化合物B235(3mg)及び化合物B236(3mg)を得た。MS:m/e 469(M+1)⁺。収率が7.5%であった。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.01(s, 1H), 7.96(s, 1H), 7.47(s, 1H), 5.04(d, J=5.5Hz, 1H), 4.25(s, 2H), 3.69(dd, J=14.4, 9.0Hz, 4H), 3.16-3.07(m, 2H), 3.01(t, J=7.0Hz, 2H), 2.75(d, J=4.4Hz, 3H), 2.37(s, 3H), 2.01(dd, J=8.0, 4.7Hz, 1H), 1.95(d, J=12.7Hz, 2H), 1.73-1.63(m, 2H), 1.53(dt, J=17.4, 5.8Hz, 2H), 1.45-1.31(m, 2H), 0.98-0.87(m, 3H) ppm; MS:m/e 469(M+1)⁺。

【1201】

化合物B236:1-((4-アミノ-7-((5-メチル-6-(4-((メチルアミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ペンタン-2-オール

【1202】

プレパラティブHPLCにより目標生成物である化合物236及び化合物B235を得ることができる。

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.33(s, 2H), 8.17(s, 1H), 8.11-8.03(m, 2H), 7.53(s, 1H), 7.33(s, 1H), 4.07(d, J=5.3Hz, 4H), 3.77(s, 1H), 3.39(d, J=12.0Hz, 2H), 2.87(d, J=5.9Hz, 2H), 2.71(t, J=12.4Hz, 2H), 2.58(t, J=5.3Hz, 3H), 2.20(s, 3H), 1.78(d, J=9.7Hz, 3H), 1.53-1.23(m, 6H), 0.89(t, J=6.4Hz, 3H) ppm。MS:m/e 469(M+1)⁺。

【1203】

化合物B237:7-((6-(4-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1204】

工程A:ベンジル 4-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1205】

ベンジル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート(1g、4.05mmol)、2-メトキシエタン-1-アミン(455g、6.07mmol)及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム(1.72g、8.09mmol)の、DCM(10ml)中での混合物をr.t.で2h攪拌した。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液(10ml)でクエンチし、DCM(30ml×3回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して所望の生成物(1.15g、92.83%)を得た。MS:M/e 307(M+1)⁺。

【1206】

工程B:ベンジル 4-((t-ブトキシカルボニル)(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

【1207】

ベンジル 4-((2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1 g、3.29 mmol)、ジ-tert-ブチルジカルボネート (1.07 g、4.90 mmol) 及び DIPEA (843 mg、6.53 mmol) の、DCM (10 ml) 中での混合物を r. t. で 2 h 攪拌した。混合物を水 (10 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を水及び塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮して生成物 (1.22 g、91.95%) を得た。MS: M/e 407 (M+1)⁺。

【1208】

工程 C: tert-ブチル (2-メトキシエチル) (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート

10

【1209】

ベンジル 4-((tert-ブトキシカルボニル) (2-メトキシエチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (1.22 g、3.00 mmol) 及び活性炭上のパラジウム (300 mg、10%) の、MeOH (10 ml) 中での混合物を H₂ 雰囲気 (1 atm) 下、r. t. で 2 h 攪拌した。混合物をろ過、濃縮して黄色油状物を呈する tert-ブチル (2-メトキシエチル) (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート (0.68 g、83.20%) を得た。MS: M/e 273 (M+1)⁺。

【1210】

工程 D: tert-ブチル ((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (2-メトキシエチル) カルバメート

20

【1211】

6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド (400 mg、2.56 mmol)、tert-ブチル イソブチル (ピペリジン-4-イルメチル) カルバメート (697 mg、2.56 mmol) 及び DIPEA (0.99 g、7.69 mmol) の、DMSO (10 ml) 中での混合物を 100℃ で一晩攪拌した。混合物を水で希釈して DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1 ~ 5:1) により精製し、生成物 (0.79 g、78.80%) を得た。MS: M/e 392 (M+1)⁺。

【1212】

30

工程 E: tert-ブチル ((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (2-メトキシエチル) カルバメート

【1213】

-78℃ で、N, N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-4-アミン (200 mg、0.43 mmol) の、THF (5 ml) 中での溶液に、n-ブチルリチウム (0.41 ml、0.65 mmol) を滴下して 1 h 攪拌した。その後、-78℃ で tert-ブチル ((1-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (2-メトキシエチル) カルバメート (204 mg、0.52 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を滴下し、添加後、混合物を r. t. に昇温して 3 h 攪拌した。混合物を飽和塩化アンモニウム溶液 (5 ml) でクエンチし、DCM (30 ml × 3 回) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20:1 ~ 5:1) により精製し、tert-ブチル ((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル) アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) (ヒドロキシ) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (2-メトキシエチル) カルバメート (230 mg、62.15%) を得た。MS: M/e 854 (M+1)⁺。

40

50

【1214】

工程F：7-((6-(4-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)-5-メチルピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1215】

t-ブチル((1-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-4-イル)メチル)(2-メトキシエチル)カルバメート(230mg、0.27mmol)及びトリエチルシラン(1ml)の、TFA(2ml)中での混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物を濃縮してプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(75mg、55.97%)を得た。

^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.44(br. s, 2H), 8.14(s, 1H), 8.06(s, 2H), 7.56(s, 1H), 7.36(s, 1H), 5.02-4.92(m, 1H), 4.08(s, 2H), 3.63-3.55(m, 2H), 3.43(s, 1H), 3.40(s, 1H), 3.32(s, 3H), 3.19-3.09(m, 2H), 2.94-2.85(m, 2H), 2.74(t, J=11.9Hz, 2H), 2.20(s, 3H), 1.87-1.78(m, 3H), 1.66-1.60(m, 1H), 1.56-1.48(m, 1H), 1.41-1.30(m, 4H), 1.25(d, J=6.1Hz, 3H), 0.88(t, J=7.3Hz, 3H) ppm。MS: M/e 497 (M+1)⁺。

【1216】

化合物B238：7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1217】

工程A：t-ブチル 5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロ-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート

【1218】

-78℃で、N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(461mg、1mmol)の、乾燥THF(10ml)中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム(1.25ml、2mmol)を滴下した。30分間攪拌した後、t-ブチル 6-フルオロ-5-ホルミル-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート(367mg、1.2mmol)の、THF(3ml)中での溶液を滴下した。添加後、反応を2時間攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc(10ml×2回)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー(石油エーテル/EtOAc=10:1~3:1)により精製し、淡茶褐色固体を呈する目標化合物(340mg、44.3%)を得た。MS: M/e 768 (M+1)⁺。

【1219】

工程B：t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1220】

Pd/C(200mg)を工程Aの生成物(340mg、0.443mmol)の、EtOAc(30ml)中で攪拌した溶液に添加し、混合物をH₂(1atm)下で一晩攪

拌した。反応混合物をろ過し、ろ過液を濃縮して白色固体を呈する目標化合物（342 mg、100%）を得た。MS：M/e 770 (M+1)⁺。

【1221】

工程C：7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1222】

工程Aの生成物（342 mg、0.442 mmol）の、TFA/Et₃SiH（3 ml/3 ml）中での混合物を85℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、上記残存物プレパラティブHPLCにより精製し、TFA塩を呈する目標化合物を得、それをH₂O（10 ml）に溶解して水性Na₂CO₃でpH=10~12となるまでアルカリ化し、CH₂Cl₂（20 ml）で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して目標化合物（30 mg）を得た。

¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.14 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69-7.62 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.11 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.97-4.80 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.02 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.73-2.62 (m, 1H), 2.58 (t, J=12.4 Hz, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H), 1.66-1.43 (m, 4H), 1.41-1.23 (m, 2H), 1.18 (d, J=6.0 Hz, 3H), 0.85 (t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。MS：M/e 414 (M+1)⁺。

【1223】

化合物B239：(S)-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1224】

工程A：t-ブチル 5-((4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロ-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-カルボキシレート

【1225】

-78℃で、(S)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-N-(3,4-ジメトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン（1.042 g、2 mmol）の、乾燥THF（20 ml）中で攪拌した溶液に、n-ブチルリチウム（2.5 ml、4 mmol）を滴下した。30分間攪拌した後、t-ブチル 6-フルオロ-5-ホルミル-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'-(2'H)-カルボキシレート（0.734 g、2.4 mmol）の、THF（5 ml）中での溶液を滴下した。添加後、反応を2時間攪拌した。反応を水性NH₄Clでクエンチし、EtOAc（20 ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮してカラムクロマトグラフィー（石油エーテル/EtOAc=5:1~2:1）により精製し、淡黄色固体を呈する目標化合物（1.01 g、61%）を得た。MS：M/e 828 (M+1)⁺。

【1226】

工程B：t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1227】

Pd/C（200 mg）を工程Aの生成物（1.01 g mg、1.22 mmol）の、EtOAc（20 ml）中で攪拌した溶液に添加し、混合物をH₂（1 atm）下で一晩攪拌した。反応混合物をろ過し、ろ過液を濃縮して白色固体を呈する目標化合物（1.0

1 g、100%)を得た。MS: M/e 830 (M+1)⁺。

【1228】

工程C: (4-アミノ-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

【1229】

工程Bの生成物(1.01 g、1.22 mmol)の、TFA/H₂O(9 ml/1 ml)中での混合物を40℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをH₂O(20 ml)で処理してEtOAc(20 ml)で抽出した。有機層を破棄し、かつ、水層をNaOHでpH=13~14となるまでアルカリ化してCH₂Cl₂/IPA(3:1, 30 ml×3回)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して無色スラリーを呈する目標化合物(218 mg、41.6%)を得た。MS: M/e 430 (M+1)⁺。

10

【1230】

工程D: (S)-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【1231】

工程Cの生成物(218 mg、0.51 mmol)の、TFA/Et₃SiH(3 ml/3 ml)中での混合物を70℃で一晩撹拌した。反応混合物を濃縮して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物(116 mg)を得た。

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(s, 1H), 8.27(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.05(s, 1H), 7.77-7.67(m, 1H), 7.39(s, 1H), 7.16(d, J=7.2 Hz, 1H), 4.96-4.85(m, 1H), 4.15(s, 2H), 3.36(d, J=12.8 Hz, 2H), 3.08-2.90(m, 4H), 2.05-1.74(m, 4H), 1.69-1.43(m, 2H), 1.43-1.25(m, 2H), 1.18(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.85(t, J=7.2 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 414 (M+1)⁺。

【1232】

30

化合物B240: (S)-7-((5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン。

【1233】

工程A: t-ブチル 5-ホルミル-3-メチル-3', 6'-ジヒドロ-[2, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート。

【1234】

100℃で、N₂下、6-クロロ-5-メチルニコチンアルデヒド(750 mg、5.0 mmol)、t-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)-3, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート(1.8 g、6.0 mmol)、Pd(PPh₃)₄(300 mg、0.25 mmol)及びK₂CO₃(1.4 g、10 mmol)の、ジオキサン/H₂O(12 ml/3 ml)中での混合物を16時間撹拌した。混合物を20 mlのEAで希釈し、塩水(10 ml×3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィー(PE/EA=3:1~1:1)により精製し、タイトル化合物(1.3 g、収率: 89%)を得た。MS: M/e 303 (M+1)⁺。

40

【1235】

工程B: t-ブチル 5-((4-(ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチル-3', 6'-ジヒドロ-

50

2, 4'-ビピリジン]-1'-(2'-H)-カルボキシレート。

【1236】

N₂ 雰囲気下、-78℃で、(S)-N4, N4-ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン(260mg、0.5mmol)の、THF(2ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(1.6M、1.0ml、1.6mmol)を添加した。混合物を-78℃で30min攪拌した。その後、-78℃で工程Aの生成物(450mg、1.5mmol)の、THF(4ml)溶液を系に添加した。反応を30min攪拌し、その後、室温に昇温して16時間攪拌した。室温で、反応を飽和NH₄Cl(10ml)でクエンチしてEA(10ml×3回)で抽出した。合わせた有機相を塩水(10ml×3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して、減圧濃縮した。残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製し、タイトル化合物(200mg、収率：49%)を得た。MS：M/e 823 (M+1)⁺。

10

【1237】

工程C：t-ブチル 4-(5-(4-(ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート。

【1238】

H₂下、rtで、工程Bの生成物(200mg、0.24mmol)及びPd/C(湿、170mg)の、MeOH(7ml)中での混合物を7時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ過液を濃縮して白色固体を呈するタイトル生成物(200mg)を得た。MS：M/e 825 (M+1)⁺。

20

【1239】

工程D：(4-アミノ-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メタノール。

【1240】

TFA/H₂O(9:1、10ml)中でのt-ブチル 4-(5-(4-(ビス(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(180mg、0.21mmol)を、rtで16時間攪拌した。反応を減圧濃縮した。10mlのH₂Oを添加した。混合物をRTで10min攪拌し、その後、ろ過した。ろ過液をDCM(10ml×2回)で抽出して不純物を除去した。水層を水性NaOH(4M)でpH>10となるまでアルカリ化し、DCM/IPA(5:1、10ml×3回)で抽出した。合わせた抽出物を塩水(20ml×3回)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して濃縮してタイトル生成物(45mg、収率：51%)を得た。MS：M/e 425 (M+1)⁺。

30

【1241】

工程E：(S)-7-(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン。

40

【1242】

(4-アミノ-2-((S)-ペンタン-2-イル)アミノ)イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル(5-メチル-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(45mg、0.11mmol)の、TFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)中での混合物を70℃で16時間攪拌した。さらにTFA(3ml)及びEt₃SiH(3ml)を添加し、得られた混合物を70℃でさらに20時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮した。残存物をH₂O(10ml)に溶解してDCM(5ml×2回)で抽出した。有機相を破棄した。無機相を水性NaOH(4M)により

50

pH>10となるまでアルカリ化した。混合物をDCM/iPrOH(5:1、5ml×5回)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し(10ml×2回)、Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残存物をプレパラティブTLC(DCM/MeOH(NH₃)=8:1)により精製し、タイトル化合物(12mg、収率:28%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 8.33(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.27(s, 1H), 4.25–4.06(m, 2H), 3.93–3.77(m, 1H), 3.49(d, J=12.8Hz, 2H), 3.29–3.23(m, 1H), 3.21–3.09(m, 2H), 2.35(s, 3H), 2.15–2.00(m, 2H), 1.99–1.88(m, 2H), 1.65–1.49(m, 1H), 1.49–1.30(m, 3H), 1.14(d, J=6.4Hz, 3H), 0.91(t, J=7.2Hz, 3H) ppm。MS:M/e 409(M+1)⁺。

【1243】

化合物B241:(S)-7-((5-メトキシ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【1244】

工程A:6-クロロ-5-メトキシニコチンアルデヒド

【1245】

-78℃で、N₂で、5-ブロモ-2-クロロ-3-メトキシピリジン(3g、13.51mmol)の、THF(100ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(9.3ml、14.88mmol)を添加した。0.5h攪拌した後、-78℃で、ホルムアルデヒド(1.7g、14.78mmol)を添加した。反応混合物を25℃に昇温して2.5h攪拌した。終了後、反応混合物を水性NH₄Cl(50ml)でクエンチしてDCM(3回×50ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中での酢酸エチル(40%)で溶離)により精製し、タイトル化合物(500mg、22%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 10.08(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.63(s, 1H), 4.00(s, 3H) ppm。

【1246】

工程B:t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1247】

N₂で、6-クロロ-5-メトキシニコチンアルデヒド(1.2g、6.98mmol)の、DMF(20ml)中での溶液にt-ブチル ピペラジン-1-カルボキシレート(1.94g、10.45mmol)及びK₂CO₃(1.92g、13.91mmol)を添加した。反応混合物を80℃で12h攪拌した。終了後、反応混合物を水(50ml)でクエンチしてEtOAc(3回×50ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中での酢酸エチル(40%)で溶離)により精製し、タイトル化合物(1.6g、71%)を得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 9.85(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.42(s, 1H), 3.89(s, 3H), 3.75–3.67(m, 4H), 3.58–3.51(m, 4H), 1.49(s, 9H) ppm。MS:M/e 322(M+1)⁺。

【1248】

工程C:t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メトキシピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

10

20

30

40

50

【1249】

−78℃で、N₂で、(R)−7−ブロモ−N, N−ビス(2, 4−ジメトキシベンジル)−2−(ペンタン−2−イル−オキシ)イミダゾ[2, 1−f][1, 2, 4]トリアジン−4−アミン(500mg、0.832mmol)の、THF(10ml)中での溶液に、n−ブチルリチウム(1.6ml、2.56mmol)を添加した。0.5h攪拌した後、−78℃で、t−ブチル 4−(5−ホルミル−3−メトキシピリジン−2−イル)ピペラジン−1−カルボキシレート(400mg、1.25mmol)を添加した。反応混合物を−78℃で2.5h攪拌した。終了後、反応混合物を水性NH₄Cl(30ml)でクエンチしてDCM(3回×30ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中での酢酸エチル(60%)で溶離)により精製し、タイトル化合物(620mg、88%)を得た。MS:M/e 843(M+1)⁺。

10

【1250】

工程D:(4−アミノ−2−((S)−ペンタン−2−イル)オキシ)イミダゾ[2, 1−f][1, 2, 4]トリアジン−7−イル)(5−メトキシ−6−(ピペラジン−1−イル)ピリジン−3−イル)メタノール

【1251】

N₂で、t−ブチル−4−(5−((4−(ビス(2, 4−ジメトキシベンジル)アミノ)−2−((R)−ペンタン−2−イル)オキシ)イミダゾ[2, 1−f][1, 2, 4]トリアジン−7−イル)(ヒドロキシ)メチル)−3−メトキシピリジン−2)ピペラジン−1−カルボキシレート(500mg、0.593mmol)を、TFA(8ml)及びH₂O(0.8ml)に溶解した。反応混合物を40℃で12h攪拌した。終了後、真空で溶媒を除去した。残存物を水(20ml)及びDCM(30ml)で希釈して水相を1N HClで酸化してPHを2〜3に調節した。水相をDCM(3回×20ml)で洗浄して2N NaOHでアルカリ化してPHを13〜14に調節してDCM/i−PrOH(5/1、3回×120ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮してタイトル化合物(350mg、粗製)を得た。MS:M/e 443(M+1)⁺。

20

【1252】

工程E:(S)−7−(5−メトキシ−6−(ピペラジン−1−イル)ピリジン−3−イル)メチル)−2−(ペンタン−2−イル−オキシ)イミダゾ[2, 1−f][1, 2, 4]トリアジン−4−アミン

30

【1253】

N₂で、(4−アミノ−2−((S)−ペンタン−2−イル)オキシ)イミダゾ[2, 1−f][1, 2, 4]トリアジン−7−イル)(5−メトキシ−6−(ピペラジン−1−イル)ピリジン−3−イル)メタノール(350mg、粗製)をTFA(5ml)及びEt₃SiH(5ml)に溶解した。反応混合物を90℃で12h攪拌した。終了後、真空で溶媒を除去した。残存物を水(20ml)及びDCM(20ml)で希釈して水相を1N HClで酸化してPHを2〜3に調節した。水相をDCM(3回×20ml)で洗浄して2N NaOHでアルカリ化してPHを13〜14に調節してDCM/i−PrOH(5/1、3回×100ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をプレパラティブTLC(DCM/CH₃OH(NH₃)=10/1)により精製し、タイトル化合物(3mg)を得た。

40

¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.79(s, 1H), 7.52(s, 1H), 7.35(s, 1H), 5.12−5.03(m, 1H), 4.21(s, 2H), 3.86(s, 3H), 3.59(d, J=4.8Hz, 5H), 1.79−1.67(m, 1H), 1.63−1.51(m, 1H), 1.52−1.35(m, 3H), 1.33−1.26(m, 5H), 0.93(t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS:M/e 427(M+1)⁺。

【1254】

50

化合物 B 2 4 2 : 3 - ((4 - アミノ - 7 - ((2 - フルオロ - 6 - (ピペリジン - 4 - イル) ピリジン - 3 - イル) メチル) イミダゾ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) オキシ) ヘキサン - 1 - オール

【 1 2 5 5 】

工程 A : 3 - (ベンジルオキシ) プロピオンアルデヒド

【 1 2 5 6 】

0 ° C で、N₂ で、3 - (ベンジルオキシ) プロプ - 1 - オール (5 g、30.12 mmol) の、DCM (100 ml) 中での溶液に DMP (19 g、44.81 mmol) を添加した。反応混合物を 25 ° C で 5 h 攪拌した。終了後、反応混合物をろ過し、ろ過液を真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中での酢酸エチル (20 %) で溶離) により精製し、タイトル化合物 (4.2 g、85 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.80 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.40 - 7.26 (m, 5 H), 4.53 (s, 2 H), 3.87 - 3.72 (m, 2 H), 2.73 - 2.65 (m, 2 H) ppm。

【 1 2 5 7 】

工程 B : 1 - (ベンジルオキシ) ヘキサン - 3 - オール

【 1 2 5 8 】

0 ° C で、N₂ で、3 - (ベンジルオキシ) プロピオンアルデヒド (4.2 g、25.61 mmol) の、THF (100 ml) 中での溶液にプロピルマグネシウムブロミド (18 ml、36.00 mmol) を添加した。反応混合物を 25 ° C で 1 h 攪拌した。終了後、反応混合物を水性 NH₄Cl (50 ml) でクエンチして EtOAc (3 回 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中での酢酸エチル (30 %) で溶離) により精製し、タイトル化合物 (3.4 g、64 %) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.40 - 7.19 (m, 5 H), 4.44 (s, 2 H), 4.32 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 3.59 - 3.43 (m, 3 H), 1.71 - 1.45 (m, 2 H), 1.44 - 1.20 (m, 4 H), 0.85 (t, J = 6.4 Hz, 3 H) ppm。MS : M / e 209 (M + 1)⁺。

【 1 2 5 9 】

工程 C : 2 - ((1 - (ベンジルオキシ) ヘキサン - 3 - イル) オキシ) - 7 - ブロモ - N, N - ビス (2, 4 - ジメトキシベンジル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン

【 1 2 6 0 】

0 ° C で、N₂ で、1 - (ベンジルオキシ) ヘキサン - 3 - オール (3 g、14.42 mmol) の、DMF (50 ml) 中での溶液に NaH (1.3 g、32.50 mmol) を添加した。0.5 h 攪拌した後、25 ° C で 7 - ブロモ - 2 - クロロ - N, N - ビス (2, 4 - ジメトキシベンジル) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (4.4 g、8.01 mmol) を添加した。反応混合物を 80 ° C で 1 h 攪拌した。終了後、反応混合物を水 (50 ml) でクエンチして EtOAc (3 回 × 50 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル中での酢酸エチル (40 %) で溶離) により精製し、タイトル化合物 (3 g、粗製) を得た。MS : M / e 720, 722 (M + 1)⁺。

【 1 2 6 1 】

工程 D : t - ブチル 5 - ((2 - ((1 - (ベンジルオキシ) ヘキサン - 3 - イル) オキシ) - 4 - (ビス (2, 4 - ジメトキシベンジル) アミノ) イミダゾ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) (ヒドロキシ) メチル) - 6 - フルオロ - 3 ', 6' - ジヒドロ - [2, 4' - ビピリジン] - 1' (2' H) - カルボキシレート

【 1 2 6 2 】

10

20

30

40

50

78℃で、N₂下、2-((1-(ベンジルオキシ)ヘキサン-3-イル)オキシ)-7-ブロモ-N,N-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(600mg、0.83mmol)の、THF(12ml)中での溶液に、n-ブチルリチウム(1.8ml、2.88mmol)を添加した。0.5h攪拌した後、-78℃で、t-ブチル 6-フルオロ-5-ホルミル-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート(430mg、1.405mmol)を添加した。反応混合物を-78℃で2.5h攪拌した。終了後、反応混合物を水性NH₄Cl(30ml)でクエンチしてDCM(3回×30ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル中での酢酸エチル(60%)で溶離)により精製し、タイトル化合物(400mg、45%)を得た。MS:M/e 948 (M+1)⁺。

【1263】

工程E:t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1264】

t-ブチル 5-((2-((1-(ベンジルオキシ)ヘキサン-3-イル)オキシ)-4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロ-3',6'-ジヒドロ-[2,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート(390mg、0.411mmol)の、EtOAc(15ml)中での溶液にPd/C(200mg)を添加した。反応混合物を25℃でH₂で16h攪拌した。終了後、反応混合物をろ過し、ろ過液を真空濃縮してタイトル化合物(300mg、粗製)を得た。MS:M/e 860 (M+1)⁺。

【1265】

工程F:3-((4-アミノ-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

【1266】

N₂で、t-ブチル 4-(5-((4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((1-ヒドロキシヘキサン-3-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-6-フルオロピリジン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート(300mg、粗製)をTFA(8ml)及びH₂O(0.8ml)に溶解した。反応混合物を40℃で12h攪拌した。終了後、真空で溶媒を除去した。残存物を水(20ml)及びDCM(20ml)で希釈して水相を1N HClで酸化してpHを2~3に調節した。水相をDCM(3回×20ml)で洗浄して2N NaOHでアルカリ化してpHを13~14に調節してDCM/i-PrOH(5/1、3回×100ml)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥して真空濃縮してタイトル化合物(80mg、粗製)を得た。MS:M/e 460 (M+1)⁺。

【1267】

工程G:3-((4-アミノ-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール

【1268】

N₂で、3-((4-アミノ-7-((2-フルオロ-6-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)オキシ)ヘキサン-1-オール(80mg、粗製)をTFA(5m

10

20

30

40

50

l) 及び Et_3SiH (5 ml) に溶解した。反応混合物を 90°C で 12 h 攪拌した。終了後、真空で溶媒を除去した。残存物を水 (20 ml) 及び DCM (20 ml) で希釈して水相を 1 N HCl で酸化して pH を 2~3 に調節した。水相を DCM (3 回 $\times$ 20 ml) で洗浄して 2 N NaOH でアルカリ化して pH を 13~14 に調節して DCM / i-PrOH (5 / 1、3 回 $\times$ 100 ml) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮して残存物を得た。残存物をプレパラティブ HPLC により、カラム: XBridge プレパラティブ C18 OBD カラム $19 \times 150 \text{ mm}$ $5 \mu\text{m}$ 、移動相 A: 水 (0.1% TFA)、移動相 B: MeOH、流速: 17 ml/min 、 $214/254 \text{ nm}$ の条件により精製して、タイトル化合物 (11 mg) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 7.80–7.71 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.16 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 1H), 5.21–5.10 (m, 1H), 4.24 (s, 2H), 3.67–3.57 (m, 2H), 3.48 (d, $J=12.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.12 (t, $J=12.4 \text{ Hz}$, 2H), 3.01 (t, $J=11.2 \text{ Hz}$, 1H), 2.16–2.05 (m, 2H), 2.05–1.79 (m, 4H), 1.78–1.57 (m, 2H), 1.49–1.31 (m, 2H), 0.90 (t, $J=7.2 \text{ Hz}$, 3H) ppm。MS: M/e 444 ($M+1$)⁺。

【1269】

化合物 B243: (S)-4-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【1270】

工程 A: t-ブチル 4-(4-ブロモ-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1271】

4-ブロモピリジン-2(1H)-オン (1.74 g、10 mmol) 及び t-ブチル 4-((メチルスルホニル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.06 g、11 mmol) の、ジオキサン (40 ml) 中での溶液に Cs_2CO_3 (6.5 g、20 mmol) を添加した。反応を 100°C で 5 日間加熱した。反応を室温まで冷却して、水 (100 ml) で希釈し、酢酸エチル (150 ml) で抽出し、塩水 (80 ml) で洗浄した。有機層を乾燥、濃縮して、Combi Flash により精製し、生成物 (3.2 g、89%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.18–7.10 (m, 1H), 6.86–6.81 (m, 1H), 6.42–6.34 (m, 1H), 5.06–4.94 (m, 1H), 4.40–4.20 (m, 2H), 2.89 (t, $J=11.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.72–1.55 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm。MS: M/e 357 ($M+1$)⁺

【1272】

工程 B: t-ブチル 4-(4-ホルミル-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1273】

工程 A の生成物 (356 mg、1 mmol)、 Na_2CO_3 (106 mg、1 mmol) の、DMF (10 ml) 中での溶液に $\text{Pd(dppf)}_2\text{Cl}_2$ (73 mg、0.1 mmol) 及び Et_3SiH (232 g、2 mmol) を添加し、その後、メシチレン (60 mg、0.5 mmol) を添加した。混合物を 95°C で CO (3 バール) で 5 時間加熱した。溶液を冷却し、その中に水 (30 ml) を添加し、酢酸エチル (50 ml $\times$ 3 回) で抽出して塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それを Combi Flash によりさらに精製し、純粋な生成物 (123 mg、40%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.88 (s, 1H), 7.41 (d, $J=6.8 \text{ Hz}$, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.62 (d, $J=7.2 \text{ Hz}$, 1H),

5.15-4.96 (m, 1H), 4.45-4.20 (m, 2H), 3.00-2.82 (m, 2H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.76-1.60 (m, 2H), 1.48 (s, 9H) ppm. MS: M/e 307 (M+1)⁺

【1274】

工程C: t -ブチル 4-(4-(4-(ビス(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ)-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-2-オキソピリジン-1(2H)-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

【1275】

-78℃(N₂パージ)で(S)-7-ブロモ-N,N-ビス(2,4-ジメトキシベンジル)-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(213mg、0.356mmol)の、THF(8ml)中での冷却した溶液に、 n -ブチルリチウム(1.6M、0.35ml)を滴下した。-78℃で30min攪拌した後、工程Bの生成物(120mg、0.39mmol)の、THF(2ml)中での溶液を添加した。得られた混合物を当該温度で30min攪拌し、その後、 rt に昇温して一晩過ごした。溶液をNH₄Cl溶液(5ml)でクエンチし、酢酸エチル(6ml)で抽出して、塩水(30ml)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、さらにcombiflashにより精製し、所望の生成物(120mg、粗製、41%)を得た。MS: M/e 828 (M+1)⁺

10

【1276】

工程D: 4-(4-アミノ-2-((S)-ペンタン-2-イル)オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【1277】

工程Cの生成物(120mg、0.145mmol)の、TFA/Et₃SiH(4ml/0.5ml)中での溶液を35℃で一晩加熱した。混合物を乾燥となるまで濃縮し、水(30ml)を添加し、得られた混合物を rt で30min攪拌した。沈殿物を形成し、それをろ過し、水(5ml)で洗浄した。ろ過液を収集し、DCM(50ml×2回)で抽出した。水相を収集し、2N NaOHでpHが14となるまで処理し、DCM/IPA(3/1、60ml×3回)で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物(30mg、50%)を得た。MS: M/e 428 (M+1)⁺

30

【1278】

工程E: (S)-4-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イル-オキシ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-1-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-2(1H)-オン

【1279】

工程Dの生成物(30mg、粗製)の、トリエチルシラン(2ml)及びトリフルオロ酢酸(2ml)中での混合物を85℃で10h加熱した。溶媒を冷却、蒸発して残存物を得、それをプレパラティブHPLCにより精製し、生成物(10mg、27%)を得た。¹H NMR(400MHz, CD₃OD) δ 7.55-7.48 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.39 (d, J=7.2Hz, 1H), 5.10-4.98 (m, 1H), 4.96-4.89 (m, 1H), 4.13 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 2H), 3.26-3.12 (m, 2H), 2.25-2.04 (m, 4H), 1.80-1.64 (m, 1H), 1.62-1.51 (m, 1H), 1.50-1.34 (m, 2H), 1.28 (d, J=6.0Hz, 3H), 0.92 (t, J=7.2Hz, 3H) ppm. MS: M/e 412 (M+1)⁺

40

【1280】

化合物B244: (S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イ

50

ルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル) -3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル) -2-(メチル(2-(メチルアミノ) エチル) アミノ) エタン-1-オン

【1281】

工程A: t-ブチル(S)-(2-((2-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)(メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバメート

【1282】

(S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-2-(メチルアミノ) エタン-1-オン (48 mg、0.1 mmol) 及び t-ブチルメチル(2-オキソエチル) カルバメート (26 mg、0.15 mmol) の、THF (5 ml) 中での混合物に AcOH (2 滴) 及び トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (63 mg、0.3 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を溶液水で希釈し、EA (60 ml × 3 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をプレパラティブ TLC により精製し、目標化合物 (30 mg、46%) を得た。MS: M/e 638 (M+1)⁺。

10

【1283】

工程B: (S)-1-(4-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペラジン-1-イル)-2-(メチル(2-(メチルアミノ) エチル) アミノ) エタン-1-オン

20

【1284】

工程Aの生成物 (30 mg、0.046 mmol) の、DCM (4 ml) 中での混合物に 4 M HCl ジオキサン (0.5 ml) 中での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブ HPLC により精製し、目標化合物 (20 mg、55%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.83-3.77 (m, 2H), 3.65-3.57 (m, 2H), 3.44-3.34 (m, 4H), 3.28-3.22 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.36 (s, 3H), 1.65-1.25 (m, 4H), 1.16 (d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91 (t, J=6.8 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 538 (M+1)⁺。

30

【1285】

化合物 B245: (S)-7-((5-メチル-6-(4-(メチル(2-(メチルアミノ) エチル) アミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル)-N2-(ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン

40

【1286】

工程A: t-ブチル(S)-(2-((1-(5-(4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-7-イル) メチル)-3-メチルピリジン-2-イル) ピペリジン-4-イル) メチル) (メチル) アミノ) エチル) (メチル) カルバメート

【1287】

(S)-7-((5-メチル-6-(4-(メチルアミノ) メチル) ピペリジン-1-イル) ピリジン-3-イル) メチル)-N2-(ペンタン-2-イル) イミダゾ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン-2, 4-ジアミン (45 mg、0.1 mmol) 及び t-ブチルメチル(2-オキソエチル) カルバメート (26 mg、0.15 mmol)

50

の、THF (5 ml) 中での混合物にAcOH (2 滴) 及びトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (63 mg、0.3 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を溶液水で希釈し、EA (50 ml × 2 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮して残存物 (80 mg、粗製) を得、そのまま次の工程に用いた。MS: M/e 609 (M+1)⁺。

【1288】

工程B: (S)-7-((5-メチル-6-(4-((メチル(2-(メチルアミノ)エチル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン

10

【1289】

工程Aの生成物 (80 mg、粗製) の、DCM (10 ml) 中での混合物に4M HClジオキサン (0.5 ml) 中での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を乾燥となるまで濃縮して残存物をプレパラティブHPLCにより精製し、目標化合物 (57 mg、2つの工程に対して75%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.05 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.96-3.82 (m, 1H), 3.74 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.62-3.46 (m, 4H), 3.26-3.10 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.01 (d, J=11.6 Hz, 2H), 1.66-1.25 (m, 6H), 1.15 (d, J=6.4 Hz, 3H), 0.89 (t, J=6.8 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 509 (M+1)⁺。

20

【1290】

化合物B246: (S)-2-アミノ-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【1291】

工程A: t-ブチル(S)-2-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)カルバメート

30

【1292】

(S)-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-N2-(ペンタン-2-イル)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジアミン (480 mg、1.17 mmol)、(t-ブトキシカルボニル)グリシン (205 mg、1.17 mmol) 及びDIEA (302 mg、2.3 mmol) の、DMF (10 ml) 中での混合物にHATU (445 mg、1.17 mmol) を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。反応を水で希釈し、EA (60 ml × 2 回) で抽出し、塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をcombiflashにより精製し、目標化合物 (520 mg、78%) を得た。MS: M/e 567 (M+1)⁺。

40

【1293】

工程B: (S)-2-アミノ-1-(4-(5-((4-アミノ-2-(ペンタン-2-イルアミノ)イミダゾ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-イル)エタン-1-オン

【1294】

工程Aの生成物 (520 mg、0.92 mmol) の、DCM/MeOH (10 ml/2 ml) 中での混合物に4M HClのEtOAc (2 ml) 中での溶液を添加した。反応を室温で一晩攪拌した。混合物を濃縮した。残存物を水で希釈し、飽和NaHCO₃溶液でpHが8となるまでアルカリ化し、DCM/IPA (20/1、60 ml × 3 回) で

50

抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮して遊離塩基（410mg）を得た。残存物（40mg）をさらにプレパラティブTLCにより精製し、目標化合物（13mg）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.08（s, 1H）, 7.47（b r. s, 2H）, 7.46（s, 1H）, 7.16（s, 1H）, 5.99（d, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H）, 3.98（s, 2H）, 3.89–3.76（m, 1H）, 3.66–3.54（m, 2H）, 3.52–3.40（m, 2H）, 3.38（s, 2H）, 3.25–3.10（s, 2H）, 3.03–2.90（m, 4H）, 2.20（s, 3H）, 1.61–1.45（m, 1H）, 1.42–1.20（m, 3H）, 1.10（d, $J=6.0\text{ Hz}$, 3H）, 0.85（t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H）ppm。MS： M/e 467（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1295】

化合物B247：（S）-2-（4-（5-（（4-アミノ-2-（ペンタン-2-イルアミノ）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-イル）エタン-1-オール

【1296】

（S）-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-N2-（ペンタン-2-イル）イミダゾ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2, 4-ジアミン（410mg、1mmol）及び2-ブromoエタン-1-オール（150mg、1.2mmol）の、DMF（6ml）中での混合物にTEA（202mg、2mmol）を添加した。反応を室温で2日間攪拌した。反応を水で希釈し、EA（60ml×3回）で抽出し、塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、ろ過、濃縮した。残存物をcombiflashにより精製し、目標化合物（185mg、41%）を得た。

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, CD_3OD ） δ 8.01（s, 1H）, 7.46（d, 1H）, 7.19（s, 1H）, 4.07（s, 2H）, 3.98–3.78（m, 1H）, 3.72（t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H）, 3.18–3.08（m, 4H）, 2.80–2.67（m, 4H）, 2.63（t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H）, 2.23（s, 3H）, 1.71–1.21（m, 4H）, 1.14（d, $J=6.4\text{ Hz}$, 3H）, 0.89（t, $J=7.2\text{ Hz}$, 3H）ppm。MS： M/e 454（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1297】

化合物C1：2-ブトキシ-8-（3-（ピロリジン-1-イルメチル）ベンジル）ピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン

【1298】

工程A：t-ブチル（2-ブトキシピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル）カルバメート

【1299】

2-ブトキシピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-アミン（50mg、0.24mmol）の、THF（15ml）中で攪拌した溶液に、二炭酸ジ-t-ブチル（130mg、0.6mmol）及びDMAP（10mg、0.08mmol）を添加した。反応混合物をrtで一晩攪拌した。混合物を H_2O （20ml）で希釈してEtOAc（10ml×3回）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する生成物（100mg、100%）を得た。MS： M/e 308（ $M+1$ ） $^+$ 。

【1300】

工程B：t-ブチル（8-bromo-2-ブトキシピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル）カルバメート

【1301】

t-ブチル（2-ブトキシピラゾロ[1, 5-a][1, 3, 5]トリアジン-4-イル）カルバメート（100mg、0.3mmol）の、MeCN（10ml）中で攪拌した溶液に、NBS（115mg、0.6mmol）を添加した。反応混合物をrtで2h

10

20

30

40

50

撹拌した。混合物を真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する生成物 (150 mg、100%) を得た。MS: M/e 386 ($M+1$)⁺。

【1302】

工程C: t -ブチル (2-ブトキシ-8-(ヒドロキシ (3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) カルバメート

【1303】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気での t -ブチル (8-ブロモ-2-ブトキシピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) カルバメート (150 mg、0.3 mmol) の、THF (10 ml) 中で撹拌した溶液に、 n -ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.75 mmol、0.47 ml) を滴下した。20 min 撹拌した後、3-(ピロリジン-1-イルメチル) ベンズアルデヒド (85 mg、0.45 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を rt に徐々に昇温して 2 h 撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 ml $\times$ 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、タイトル生成物 (100 mg、67%) を得た。MS: M/e 498 ($M+1$)⁺。

10

【1304】

工程D: 2-ブトキシ-8-(3-(ピロリジン-1-イルメチル) ベンジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

20

【1305】

t -ブチル (2-ブトキシ-8-(ヒドロキシ (3-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) カルバメート (100 mg、0.2 mmol) の、TFA (3 ml) 及び Et_3SiH (3 ml) 中での溶液を、80℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et_3SiH を除去した。残存物に TFA (5 ml) を添加して 85℃で一晩撹拌した。混合物を rt に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製して、生成物 (10 mg、13.1%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.45 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.35-7.02 (m, 4H), 4.27 (s, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.38-2.32 (m, 4H), 1.68-1.62 (m, 4H), 1.40 (s, 2H), 1.19-1.15 (m, 2H), 0.90-0.85 (m, 3H) ppm. MS: M/e 381 ($M+1$)⁺。

30

【1306】

化合物C2: 2-ブトキシ-8-(4-(ピロリジン-1-イルメチル) ベンジル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

【1307】

工程A: t -ブチル (2-ブトキシ-8-(ヒドロキシ (4-(ピロリジン-1-イルメチル) フェニル) メチル) ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) カルバメート

40

【1308】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気での t -ブチル (8-ブロモ-2-ブトキシピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル) カルバメート (100 mg、0.26 mmol) の、THF (10 ml) 中で撹拌した溶液に、 n -ブチルリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.75 mmol、0.47 ml) を滴下した。20 min 撹拌した後、4-(ピロリジン-1-イルメチル) ベンズアルデヒド (100 mg、0.52 mmol) の、THF (2 ml) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を rt に徐々に昇温して 2 h 撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 ml $\times$ 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空

50

濃縮して粗生成物 (220 mg、100%) を得、そのまま次の工程に用いた。MS: M/e 497 (M+1)⁺。

【1309】

工程B: 2-ブトキシ-8-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-アミン

【1310】

t-ブチル (2-ブトキシ-8-(ヒドロキシ (4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル)メチル)ピラゾロ [1, 5-a] [1, 3, 5] トリアジン-4-イル)カルバメート (220 mg、0.26 mmol) の、TFA (3 ml) 及び Et₃SiH (3 ml) 中での溶液を、80℃で2 h 攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA (5 ml) を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製して、生成物 (10 mg、10.1%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.19 (s, 4H), 4.26 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (s, 2H), 2.39-2.31 (m, 4H), 1.72-1.61 (m, 6H), 1.40 (dq, J=14.3, 7.2 Hz, 2H), 0.98-0.87 (m, 3H) ppm。MS: M/e 381 (M+1)⁺。

【1311】

化合物C3: 5-ブトキシ-3-((5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-アミン

【1312】

工程A: メチル 7-アミノ-5-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート

【1313】

ジメチル-3-オキソグルタレート (50 g、0.29 mol) の、エタノール (500 ml) 中での溶液に、DMF-DMA (34.5 g、0.29 mol) を添加し、混合物をrtで2時間攪拌した。その後、ヒドラジンカルボイミドアミド塩酸塩 (35.4 g、0.32 mol) を添加し、溶液を、80℃で3時間加熱した。rtに冷却した後、沈殿した固体をろ過して乾燥して黄色固体を呈する生成物 (24 g、40%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.99 (br. s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (br. s, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.76 (s, 3H) ppm。MS: M/e 209 (M+1)⁺

【1314】

工程B: メチル 7-アミノ-5-ブトキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート

【1315】

1-ヨードブタン (6.6 g、36 mmol) を、メチル 7-アミノ-5-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート (5 g、24 mmol) の、DMF (100 ml) 中での溶液に添加した。溶液をrtで一晩攪拌した。水 (50 ml) を添加し、沈殿した固体をろ過して乾燥して、所望の黄色固体を呈する生成物 (6.1 g、96%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H), 8.01 (br. s, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.20 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.71-1.66 (m, 2H), 1.45-1.38 (m, 2H), 0.89 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 265 (M+1)⁺。

【1316】

工程C: メチル 7-(ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブトキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート

10

20

30

40

50

【1317】

(Boc)₂O (7.7 g、35.2 mmol) を、メチル 7-アミノ-5-ブトキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート (3.1 g、11.7 mmol) 及び DMAP (714 mg、5.9 mmol) の、THF (250 ml) 中での溶液に滴下した。添加後、懸濁液が清澄となった。引き続き rt で 2 時間攪拌し、その後、濃縮して Combiflash (登録商標) (PE:EA=25%) により精製して、生成物 (4.2 g、78%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.37 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 4.30 (t, J=8.0 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 1.80-1.76 (m, 2H), 1.54-1.45 (m, 2H), 1.29 (s, 9H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 465 (M+1)⁺。

【1318】

工程 D: t-ブチル (5-ブトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル) カルバメート

【1319】

0℃で、水酸化リチウムアルミニウム (782 mg、20.6 mmol) の、THF (60 ml) 中での溶液に、THF (20 ml) 中でのメチル 7-(ビス(t-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-ブトキシピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-カルボキシレート (4.2 g、10.3 mmol) を滴下した。得られた混合物を rt となるまで 2 時間徐々に攪拌した。その後、0.8 ml の水で、その後、0.8 ml の NaOH 溶液 (15%) 及び 2.4 ml の水でクエンチした。固体をろ過して 100 ml のメタノールでスラリーに調製して 1 時間維持した。ろ過後、ろ過ケーキを 100 ml のメタノールで再びスラリーに調製した。ろ過後、合わせたろ過液を蒸発して所望の生成物 (1.9 g、50%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.76 (s, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.04 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.79-1.75 (m, 2H), 1.54-1.44 (m, 12H), 0.97 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 337 (M+1)⁺。

【1320】

工程 E: t-ブチル (5-ブトキシ-3-ホルミルピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル) カルバメート

【1321】

0℃で、t-ブチル (5-ブトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル) カルバメート (1.2 g、3.6 mmol) の、THF (110 ml) 中での冷却した溶液に、デスマーチン試薬 (3.1 g、7.2 mmol) を添加した。0℃で 30 min 攪拌し、その後、徐々に rt に昇温して 30 min 維持した。0℃で、溶液を清澄溶液となるまで水でクエンチし、酢酸エチル (80 ml) で抽出した。有機層を濃縮して Combiflash (登録商標) (PE:EA=25%) により精製して、無色油状物を呈する生成物 (270 mg、23%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.19 (s, 1H), 9.91 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.31 (t, J=8.0 Hz, 2H), 1.76-1.70 (m, 2H), 1.52-1.40 (m, 12H), 0.95 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm. MS: M/e 335 (M+1)⁺。

【1322】

工程 F: t-ブチル 4-(5-(5-ブトキシ-7-(t-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

【1323】

-78℃(N₂ パージ)で t-ブチル 4-(5-ブロモ-3-クロロピリジン-2-

10

20

30

40

50

イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (289 mg、0.8 mmol) の、THF (15 ml) 中での冷却した溶液に、n-ブチリチウム (1.6 M、1.2 ml) を滴下した。-78℃で30 min 攪拌した後、THF (5 ml) 中でのt-ブチル (5-ブトキシ-3-ホルミルピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-イル) カルバメート (270 mg、0.8 mmol) を添加した。得られた混合物を当該温度で30 min 攪拌し、その後、rt に昇温して2時間維持した。溶液をNH₄Cl 溶液 (10 ml) でクエンチして酢酸エチル (10 ml) で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行って粗生成物を得、それをさらにCombiflash (登録商標) (PE:EA=50%) 及びプレパラティブTLC (PE:EA=1:1) により精製して、純粋な生成物 (80 mg、16%) を得た。MS: M/e 632 (M+1)⁺。

10

【1324】

工程G: 5-ブトキシ-3-((5-クロロ-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-7-アミン

【1325】

t-ブチル 4-((5-((5-ブトキシ-7-((t-ブトキシカルボニル)アミノ)ピラゾロ [1, 5-c] ピリミジン-3-イル) (ヒドロキシ)メチル)-3-クロロピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (20 mg、0.03 mmol) の、トリエチルシラン (0.5 ml) 及びトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) 中での混合物を30℃で2時間加熱した。その後、60℃で油ポンプで濃縮して粗生成物を得、それをプレパラティブTLC (DCM:MeOH=7:1) により精製して、生成物 (5 mg、38%) を得た。

20

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.12 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J=4.0 Hz, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.97 (d, J=4.0 Hz, 1H), 5.97 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.12-4.09 (m, 3H), 3.51-3.38 (m, 4H), 2.91-2.65 (m, 4H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.49-1.45 (m, 2H), 0.98 (t, J=8.0 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 416 (M+1)⁺。

【1326】

化合物C4: 6-プロポキシ-3-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン

30

【1327】

工程A: 6-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン

【1328】

8-ブromo-6-クロロイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン (2 g、8.7 mmol) の、DMF (20 ml) 中で攪拌した溶液に、ビス(4-メトキシベンジル)アミン (2.7 g、10.44 mmol) 及びDIEA (2.3 g、17.4 mmol) を添加した。反応混合物を90℃で一晩攪拌した。混合物をH₂O (50 ml) で希釈してEtOAc (20 ml×3回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する生成物 (2.8 mg、80%) を得た。MS: M/e 308 (M+1)⁺。

40

【1329】

工程B: N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン

【1330】

6-クロロ-N,N-ビス(4-メトキシベンジル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン (2.2 g、5.4 mmol) の、ブタノール (10 ml) 中で攪拌した溶液に、ブトキシナトリウム (50 ml、ブタノール中4 M) を添加した。反応混合物を95℃で一晩攪拌した。混合物を真空濃縮した。残存物にH₂O (50 ml) を添加してEtOAc (20 ml×3回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄

50

で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する生成物 (2 g、85.8%) を得た。MS: M/e 437 (M+1)⁺。

【1331】

工程C: 8-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-ホルムアルデヒド

【1332】

100 mL 丸底フラスコに DMF (5 mL) を添加し、0℃で POCl₃ (900 mg、5.88 mmol) を DMF に添加した。反応を 0℃で 30 min 撹拌した。この溶液に N,N-ビス(4-メトキシベンジル)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン (300 mg、0.69 mmol) を添加した。反応を rt で一晩撹拌した。混合物に H₂O (50 mL) を添加して EtOAc (20 mL × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥して真空濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、黄色固体を呈する生成物 (300 mg、94%) を得た。MS: M/e 475 (M+1)⁺。

【1333】

工程D: (8-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) (4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル) メタノール

【1334】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気での 1-(4-ブロモベンジル)ピロリジン (140 mg、0.55 mmol) の、THF (10 mL) 中で撹拌した溶液に、n-ブチリチウム (ヘキサン中 1.6 M、0.93 mmol、0.58 mL) を滴下した。50 min 撹拌した後、8-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-ホルムアルデヒド (150 mg、0.37 mmol) の、THF (2 mL) 中での溶液を徐々に添加した。反応混合物を rt に徐々に昇温して 2 h 撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れて EtOAc (15 mL × 3 回) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、真空濃縮して生成物 (60 mg、25.6%) を得た。MS: M/e: 636 (M+1)⁺。

【1335】

工程E: 6-ブトキシ-3-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)ベンジル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン

【1336】

(8-(ビス(4-メトキシベンジル)アミノ)-6-プロポキシイミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-3-イル) (4-(ピロリジン-1-イルメチル)フェニル) メタノール (60 mg、0.09 mmol) の、TFA (3 mL) 及び Et₃SiH (3 mL) 中での溶液を、80℃で 2 h 撹拌した。反応混合物を真空濃縮して TFA 及び Et₃SiH を除去した。残存物に TFA (5 mL) を添加して 85℃で一晩撹拌した。混合物を rt に冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブ HPLC により精製して、生成物 (5 mg、14.2%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.39 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.30 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.04 (s, 2H), 4.29 (d, J=5.4 Hz, 2H), 4.20 (t, J=6.1 Hz, 2H), 3.95 (s, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (s, 2H), 2.01 (s, 2H), 1.91-1.77 (m, 2H), 1.69-1.56 (m, 2H), 1.35-1.19 (m, 2H), 0.85 (t, J=7.3 Hz, 3H) ppm。MS: M/e 380 (M+1)⁺。

【1337】

化合物C5: 6-ブトキシ-3-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)イミダゾ [1, 2-b] ピリダジン-8-アミン

【1338】

10

20

30

40

50

工程A： t -ブチル 4-（5-（（8-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-ブトキシイミダゾ〔1，2-b〕ピリダジン-3-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート

【1339】

-78℃に冷却して窒素ガス雰囲気での t -ブチル 4-（5-ブromo-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（180mg、0.44mmol）の、THF（10ml）中で攪拌した溶液に、 n -ブチルリチウム（ヘキサン中1.6M、0.99mmol、0.618ml）を滴下した。50min攪拌した後、8-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-ブトキシイミダゾ〔1，2-b〕ピリダジン-3-ホルムアルデヒド（201mg、0.66mmol）の、THF（2ml）中での溶液を徐々に添加した。反応混合物をrtに徐々に昇温して2h攪拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液に入れてEtOAc（15ml×3回）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、真空濃縮して生成物（120mg、24.2%）を得た。MS：M/e：752（M+1）⁺。

【1340】

工程B：6-ブトキシ-3-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）イミダゾ〔1，2-b〕ピリダジン-8-アミン

【1341】

t -ブチル 4-（5-（（8-（ビス（4-メトキシベンジル）アミノ）-6-ブトキシイミダゾ〔1，2-b〕ピリダジン-3-イル）（ヒドロキシ）メチル）-3-メチルピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（120mg、0.16mmol）の、TFA（3ml）及びEt₃SiH（3ml）中での溶液を、80℃で2h攪拌した。反応混合物を真空濃縮してTFA及びEt₃SiHを除去した。残存物にTFA（5ml）を添加して85℃で一晩攪拌した。混合物をrtに冷却して真空濃縮した。粗生成物をプレパラティブHPLCにより精製して、生成物（10mg、15.8%）を得た。

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 8.68（br.s，2H），8.14-8.10（m，1H），8.05（s，1H），7.89-7.83（m，1H），7.39（s，1H），7.16-7.11（m，2H），4.24（br.s，2H），3.84（s，2H），3.26-3.14（m，8H），2.18（s，3H），1.72-1.59（m，2H），1.33-1.27（m，2H），0.86（t，J=7.6，3H）ppm。MS：M/e 396（M+1）⁺。

【1342】

化合物C6：2-ブトキシ-7-（（5-メチル-6-（ピペラジン-1-イル）ピリジン-3-イル）メチル）-5H-ピロロ〔3，2-d〕ピリミジン-4-アミン

【1343】

工程A：2，4-ジクロロ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ〔3，2-d〕ピリミジン

【1344】

2，4-ジクロロ-5H-ピロロ〔3，2-d〕ピリミジン（3.76g、20mmol）の、DMF（40ml）中での溶液に、DIPEA（4.2ml、24mmol）及び（2-（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン（4.3ml、24mmol）を添加した。その後、混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮して、水（5ml）で希釈し、EtOAc（30ml×5）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮して、残存物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する目標化合物（3g、47%）を得た。MS：M/e 318（M+1）⁺。

【1345】

工程B：2-クロロ-5-（（2-（トリメチルシリル）エトキシ）メチル）-5H-ピロロ〔3，2-d〕ピリミジン-4-アミン

【1346】

10

20

30

40

50

アンモニア水 (20 ml) を、2, 4-ジクロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン (5 g、15.8 mmol) の、プロブ-2-オール (20 ml) 中での溶液に添加し、反応混合物を 95℃での高圧殺菌器中で7時間攪拌し、EtOAc (25 ml×4) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残存物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、白色固体を呈する目標化合物 (3.2 g、68%) を得た。MS: M/e 299 (M+1)⁺。

【1347】

工程C: 2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

10

【1348】

2-クロロ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (3 g、10 mmol) 及び n-BuONa/n-BuOH (20%、9.6 ml) 中での混合物を、80℃で5時間攪拌した。溶液を H₂O (10 ml) でクエンチした。水溶液を EA (20 ml×4) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (3.3 g、95%) を得た。MS: M/e 337 (M+1)⁺。

【1349】

工程D: 2-ブトキシ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

20

【1350】

2-ブトキシ-5-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (3.3 g、10 mmol) 及び CF₃COOH との混合物を室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチした。水溶液を EA (20 ml×3回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (1.53 g、74%) を得た。MS: M/e 207 (M+1)⁺。

【1351】

工程E: t-ブチル 4-(5-((4-アミノ-2-ブトキシ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-7-イル)(ヒドロキシ)メチル)-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート

30

【1352】

2-ブトキシ-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン (206 mg、1 mmol)、t-ブチル 4-(5-ホルミル-3-メチルピリジン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (458 mg、1.5 mmol) 及び K₂CO₃ (166 mg、1.5 mmol) の、CH₃OH (1 ml) 及び H₂O (1 ml) 中での混合物を室温で2日間攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチした。水溶液を EA (25 ml×4) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (203 mg、40%) を得た。MS: M/e 512 (M+1)⁺。

40

【1353】

工程F: 2-ブトキシ-7-((5-メチル-6-(ピペラジン-1-イル)ピリジン-3-イル)メチル)-5H-ピロロ[3, 2-d]ピリミジン-4-アミン

【1354】

-15℃で、生成物工程A (206 mg、0.5 mmol) の、DCM (5 ml) 中で攪拌した溶液に、Et₃SiH (0.5 ml) 及び TFA (0.5 ml) を添加した。反応混合物を 0℃で一晩攪拌した。溶液を飽和 NaHCO₃ 溶液 (5 ml) でクエンチした。水溶液を EA (10 ml×4回) で抽出した。収集した有機層を塩水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、ろ過、濃縮を行った。得られた残存物をカラムクロマトグラフィーにより精製して、生成物 (82 mg、41%) を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 10.45 (s, 1H), 8.04 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, $J=4\text{ Hz}$, 1H), 6.65 (s, 2H), 4.19 (t, $J=4\text{ Hz}$, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.91–2.75 (m, 8H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.42–1.35 (m, 2H), 0.93 (t, $J=8.0\text{ Hz}$, 3H) ppm. MS: M/e 396 ($M+1$)⁺.

HEK293-Blue hTLR7レポーターアッセイ:

【1355】

HEK-Blue-hTLR7細胞系 (InvivoGen社、カタログ番号hkb-htlr7) を設計し、TLR7アゴニストを用いてヒトTLR7を刺激してNF- κ 及びAP-1を活性化することにより、分泌型胚アルカリホスファターゼ (SEAP) の発現を誘導する。

【1356】

HEK-Blue-hTLR7細胞を 4×10^4 細胞/ウェルの密度で、180 μL の体積で96ウェルプレート上に接種し、前記プレートをDMEM (カタログ番号11965-092) 中に位置させ、10% (v/v) の熱失活したウシ胎児血清 (FBS) (Gibco社、10099-1441)、100 U/mL ペニシリン及び100 $\mu\text{g/mL}$ ストレプトマイシン (Gibco社、15140122) を補充し、50 U/mL のペニシリンと、50 mg/mL のストレプトマイシンと10% (v/v) の熱失活したウシ胎児血清とを含有させた。細胞を5時間静置し、その後、37°Cで増加量の測定化合物で24時間処理した。その後、各ウェルからの20 μL の上清を180 μL Quantitative blue基質溶液と37°Cで10~30分間培養し、その後、分光計を用いて620~655 nmにおけるSEAPの活性を特定した。S型投与量応答関数を用いて、Graph Pad Prismソフトウェアで各種の化合物のEC50値を算出した。

【1357】

HEK-Blue Detectionを用いてTLR7刺激を特定する

【1358】

当該測定方法の目的は、NF- κ Bの活性化をモニタリングすることによりHEK-Blue hTLR7ツール細胞系におけるヒトTLR7タンパク質の刺激を研究することにある。hTLR7遺伝子と、最適化した分泌型胚アルカリホスファターゼ (SEAP) レポーター遺伝子とをHEK293細胞にコトランスフェクションすることにより、HEK-Blue hTLR7細胞を取得する。SEAPレポーター遺伝子を、5つのNF- κ B及びAP-1結合部位と融合したIFN- β 最小プロモーターにより制御する。TLR7リガンドで刺激してNF- κ B及びAP-1を活性化することができ、これにより、SEAPの発現を誘導する。HEK-Blue Detection (SEAPをリアルタイムで測定できる細胞培地) を用いてSEAPのレベルを容易に特定することができる。HEK-Blue Detectionには、細胞の成長に必要な全ての栄養物質及び特異性SEAP発色基質が含有されている。SEAPによる基質の加水分解によって紫色/青色を発し、分光計で測定し得る。

【1359】

50%~80%コンフルエントに成長した場合、HEK-Blue hTLR7細胞を40000細胞/ウェルの密度で96ウェルプレート (costar 3599) に播種する。その後、0.1% DMSO/HEK-Blue Detection中0.04 nM~10 μM の最終濃度範囲で、10点の系列希釈物で化合物を添加する。その後、プレートを37°Cで、5% CO_2 中で16時間培養し、30秒ボルテックス攪拌し、その後、測定を行う。BMG PHERAstar FSX装置において620~655 nmにおける光学密度を読み取る。Resiquimodで同定した最大活性化パーセントを算出することにより各種の化合物のEC50を特定する。

【1360】

表1: 化合物Bシリーズ (「D」とは、EC50>10 μmol を指す。QUANTIER

10

20

30

40

50

BLUEアッセイによりB 1～B 2 3 2を測定し、HEK-Blue DetectionによりB 2 3 3～B 2 4 7を測定した)

【表 1 0】

化合物番号	EC 5 0 (nmol)	化合物番号	EC 5 0 (nmol)
B 1	5 0 1	B 2	4 3 4
B 3	3 2 7	B 4	D
B 5	1 2 2 5	B 6	4 2 1
B 7	2 3 8 4	B 8	1 3 6
B 9	3 4 5	B 1 0	4 1 7
B 1 1	2 4 7	B 1 2	4 4
B 1 3	4 8	B 1 4	9 6
B 1 5	5 0 9	B 1 6	1 4 4 1
B 1 7	1 4 9	B 1 8	1 7 1
B 1 9	2 2 7	B 2 0	7 9 9 1
B 2 1	1 1 5	B 2 2	4 9 6
B 2 3	4 8 7	B 2 4	2 1 0
B 2 5	D	B 2 6	2 9 5
B 2 7	9 7 1	B 2 8	3 0 2
B 2 9	D	B 3 0	D
B 3 1	D	B 3 2	6 6
B 3 3	2 1 8	B 3 4	D
B 3 5	D	B 3 6	1 8 2
B 3 7	1 4 8	B 3 8	D
B 3 9	4 6 5	B 4 0	9 0 8
B 4 1	6 0 0	B 4 2	D
B 4 3	D	B 4 4	6 6 5 7
B 4 5	4 1 8	B 4 6	9 6 0
B 4 7	4 6 2	B 4 8	4 7 7 0
B 4 9	1 2 4	B 5 0	1 5 1
B 5 1	D	B 5 2	D
B 5 3	8 0 3	B 5 4	1 5 8
B 5 5	1 9 6	B 5 6	4 2 2
B 5 7	3 8 0 1	B 5 8	3 2 4 8
B 5 9	2 0	B 6 0	5 0
B 6 1	6 6 0	B 6 2	D
B 6 3	9 0 0	B 6 4	4 4 8
B 6 5	2 6	B 6 6	1 4 6
B 6 7	3 3 6	B 6 8	1 0 6
B 6 9	3 1 3	B 7 0	2 1 2
B 7 1	3 1	B 7 2	4 9 3
B 7 3	5 3 2	B 7 4	7 3
B 7 5	1 2 1	B 7 6	9 4
B 7 7	3 1 1	B 7 8	4 7

10

20

30

40

50

【表 1 1】

(続き)

B 7 9	5 0 5	B 8 0	2 4 2
B 8 1	4 4 3 8	B 8 2	4 3 1
B 8 3	D	B 8 4	1 0 0 1
B 8 5	1 3 6 3	B 8 6	2 0 2
B 8 7	4 3 5	B 8 8	6 1
B 8 9	D	B 9 0	2 3 6 1
B 9 1	1 5 0	B 9 2	4 6 4
B 9 3	6 4 1	B 9 4	1 3
B 9 5	4 3 8 1	B 9 6	1 7
B 9 7	1 6 3	B 9 8	1 1 2 7
B 9 9	9 2 6	B 1 0 0	D
B 1 0 1	4 2 5	B 1 0 2	4 6 4
B 1 0 3	7 9 5 8	B 1 0 4	D
B 1 0 5	1 7 7	B 1 0 6	7 1
B 1 0 7	1 8 5	B 1 0 8	1 5 9
B 1 0 9	1 6 1	B 1 1 0	4 3
B 1 1 1	9. 8	B 1 1 2	3 7
B 1 1 3	4 4 7	B 1 1 4	1 6 8
B 1 1 5	1 9 0	B 1 1 6	1 1 9 1
B 1 1 7	6 2	B 1 1 8	3. 7
B 1 1 9	D	B 1 2 0	D
B 1 2 1	3 1	B 1 2 2	2. 6
B 1 2 3	1. 9	B 1 2 4	5 1
B 1 2 5	2. 5	B 1 2 6	2 2
B 1 2 7	5 6	B 1 2 8	4 1
B 1 2 9	D	B 1 3 0	3 8
B 1 3 1	9 8	B 1 3 2	4 8
B 1 3 3	5. 6	B 1 3 4	6
B 1 3 5	2 2	B 1 3 6	4 9 7 9
B 1 3 7	4. 1	B 1 3 8	5. 5
B 1 3 9	8 8	B 1 4 0	8. 7
B 1 4 1	1 5 4	B 1 4 2	4 5
B 1 4 3	7. 8	B 1 4 4	D
B 1 4 5	8	B 1 4 6	1 0
B 1 4 7	2. 2	B 1 4 8	6. 5
B 1 4 9	6. 3	B 1 5 0	2. 5
B 1 5 1	3	B 1 5 2	5 6
B 1 5 3	4 9	B 1 5 4	1. 6
B 1 5 5	8. 3	B 1 5 6	9. 7
B 1 5 7	6 6 7	B 1 5 8	6. 5
B 1 5 9	4 8	B 1 6 0	2 5
B 1 6 1	1 1	B 1 6 2	8
B 1 6 3	2. 5	B 1 6 4	4. 1
B 1 6 5	7	B 1 6 6	2. 6
B 1 6 7	4 9 7	B 1 6 8	1 2 4
B 1 6 9	2. 9	B 1 7 0	2 9

10

20

30

40

50

【表 1 2】

(続き)

B 1 7 1	N A	B 1 7 2	2 6 0
B 1 7 3	2 . 3	B 1 7 4	4 8
B 1 7 5	3 . 3	B 1 7 6	8 . 6
B 1 7 7	N . D .	B 1 7 8	1 7
B 1 7 9	3 8	B 1 8 0	2 7 0
B 1 8 1	7 . 8	B 1 8 2	N A
B 1 8 3	9 3	B 1 8 4	3 . 6
B 1 8 5	2 5	B 1 8 6	4 . 9
B 1 8 7	2 9	B 1 8 8	3 . 6
B 1 8 9	1 9	B 1 9 0	4 . 4
B 1 9 1	7 . 9	B 1 9 2	2 6 8 0
B 1 9 3	9 0 2	B 1 9 4	8 0
B 1 9 5	2 . 8	B 1 9 6	5 . 7
B 1 9 7	3 . 9	B 1 9 8	4 . 1
B 1 9 9	8 . 1	B 2 0 0	2 5
B 2 0 1	2 8	B 2 0 2	1 5
B 2 0 3	N A	B 2 0 4	7 . 3
B 2 0 5	6 . 5	B 2 0 6	5 6 1 0
B 2 0 7	5 6	B 2 0 8	7 . 4
B 2 0 9	9 . 2	B 2 1 0	1 2
B 2 1 1	7 . 7	B 2 1 2	6 . 2
B 2 1 3	2 . 6	B 2 1 4	2 3
B 2 1 5	4 . 2	B 2 1 6	1 0 8 0
B 2 1 7	2 4 4 0	B 2 1 8	4 6
B 2 1 9	2 . 4	B 2 2 0	3 . 6
B 2 2 1	3 . 9	B 2 2 2	6 0
B 2 2 3	6	B 2 2 4	5 . 1
B 2 2 5	2 6	B 2 2 6	4 6
B 2 2 7	2 5	B 2 2 8	3 7
B 2 2 9	1 4	B 2 3 0	4 . 8
B 2 3 1	4 . 1	B 2 3 2	3 1
B 2 3 3	1 8 . 4	B 2 3 4	5 . 3
B 2 3 5	6 3	B 2 3 6	6 4 8
B 2 3 7	8 . 5	B 2 3 8	6 . 7
B 2 3 9	3 . 3	B 2 4 0	1
B 2 4 1	5 . 5	B 2 4 2	9 . 8
B 2 4 3	3 5	B 2 4 4	1 2
B 2 4 5	2 . 5	B 2 4 6	1 0 . 9
B 2 4 7	0 . 6		

【1 3 6 1】

表 2 : 化合物 C シリーズ (「D」とは、 $EC_{50} > 10 \mu mol$ を指す。QUANTIFIER-BLUE アッセイにより C 1 ~ C 6 を測定した)

10

20

30

40

50

【表 13】

化合物番号	EC50 (nmol)	化合物番号	EC50 (nmol)
C1	D	C2	D
C3	D	C4	D
C5	D	C6	1075

【1362】

HEK-Blue Detectionを用いてTLR8刺激を特定する

10

【1363】

当該測定方法の目的は、NF-κBの活性化をモニタリングすることによりHEK-Blue hTLR8ツール細胞系におけるヒトTLR8タンパク質の刺激を研究することにある。hTLR8遺伝子と、最適化した分泌型胚アルカリホスファターゼ (SEAP) レポーター遺伝子とをHEK293細胞にコトランスフェクションすることにより、HEK-Blue hTLR8細胞を取得する。SEAPレポーター遺伝子を、5つのNF-κB及びAP-1結合部位と融合したIFN-β最小プロモーターにより制御する。TLR8リガンドで刺激してNF-κB及びAP-1を活性化することができ、これにより、SEAPの発現を誘導する。HEK-Blue Detection (SEAPをリアルタイムで測定できる細胞培地) を用いてSEAPのレベルを容易に特定することができる。HEK-Blue Detectionには、細胞の成長に必要な全ての栄養物質及び特異性SEAP発色基質が含有されている。SEAPによる基質の加水分解によって紫色／青色を発し、分光計で測定し得る。

20

【1364】

50%～80%コンフルエントに成長した場合、HEK-Blue hTLR7/8細胞を40000細胞／ウェルの密度で96ウェルプレート (costar 3599) に播種する。その後、0.1% DMSO／HEK-Blue Detectionにおける1nm～10μMの最終濃度範囲で、10点の系列希釈物で化合物を添加する。その後、プレートを37℃で5% CO₂で16hr培養した。BMG PHERAstar FS X装置において620～655nmにおける光学密度を読み取る。Resiquimod又はMotoLimodで同定した最大活性化パーセントにより、各種の化合物のEC50を特定する。

30

【1365】

表3：HEK-Blue hTLR8細胞の化合物 (「D」とは、EC50>10μmolを指す)

40

50

【表 1 4】

化合物番号	EC 5 0 (nmol)	化合物番号	EC 5 0 (nmol)
B 2 1	2 5 0	B 1 1 8	1 9 7
B 1 2 2	2 6 2	B 1 2 3	3 1 0
B 1 4 0	5 3 0	B 1 4 7	D
B 1 6 5	1 5 0	B 1 9 0	D
B 1 9 5	D	B 2 1 3	D
B 2 1 9	D	B 2 3 3	D
B 2 3 4	4 5 1	B 2 3 5	3 6 3 2
B 2 3 6	D	B 2 3 8	1 6 9
B 2 3 9	1 2 2	B 2 4 0	1 5 1 0
B 2 4 1	4 4 5	B 2 4 2	7 4
B 2 4 3	3 6 5	B 2 4 4	D
B 2 4 5	4 8 5	B 2 4 6	D
B 2 4 7	D		

【1 3 6 6】

以上、特定の実施形態に組み合わせて本発明を説明したが、その様々なスキーム、変更及び他の変化は、当業者にとって自明である。これらは代替的なスキーム、変更及び変化は、本願の趣旨及び範囲内に含まれる。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)
C 0 7 D 519/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00 1 1 1
C 0 7 D 487/04 C S P
C 0 7 D 519/00 3 1 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2020/073673

(32)優先日 令和2年1月22日(2020.1.22)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナン
バー 3 0

(72)発明者 チョウ、チャンヨウ

中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パ
ーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 3 0

(72)発明者 チェン、ガン

中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、チャンピン、チョングアンクン ライフ サイエンス パ
ーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー 3 0

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 2 2 - 5 2 1 4 7 3 (J P, A)
特表 2 0 1 7 - 5 2 4 0 3 7 (J P, A)
特表 2 0 1 9 - 5 3 4 3 3 7 (J P, A)
特表 2 0 1 7 - 5 3 8 7 3 4 (J P, A)
特表 2 0 1 8 - 5 1 5 5 2 4 (J P, A)
国際公開第 2 0 1 4 / 0 3 5 1 4 0 (W O, A 1)
国際公開第 2 0 1 7 / 2 2 3 4 1 4 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0
A 6 1 K 3 1 / 5 3
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7
A 6 1 K 3 1 / 5 5
A 6 1 K 3 1 / 5 5 1
A 6 1 P 4 3 / 0 0
A 6 1 P 3 5 / 0 0
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)