

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第4511367号
(P4511367)

(45) 発行日 平成22年7月28日 (2010. 7. 28)

(24) 登録日 平成22年5月14日 (2010. 5. 14)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/541 (2006. 01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/541

請求項の数 11 (全 73 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-560804 (P2004-560804)
 (86) (22) 出願日 平成15年12月12日 (2003. 12. 12)
 (65) 公表番号 特表2006-509826 (P2006-509826A)
 (43) 公表日 平成18年3月23日 (2006. 3. 23)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/039542
 (87) 国際公開番号 W02004/054514
 (87) 国際公開日 平成16年7月1日 (2004. 7. 1)
 審査請求日 平成17年8月17日 (2005. 8. 17)
 (31) 優先権主張番号 60/433, 190
 (32) 優先日 平成14年12月13日 (2002. 12. 13)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

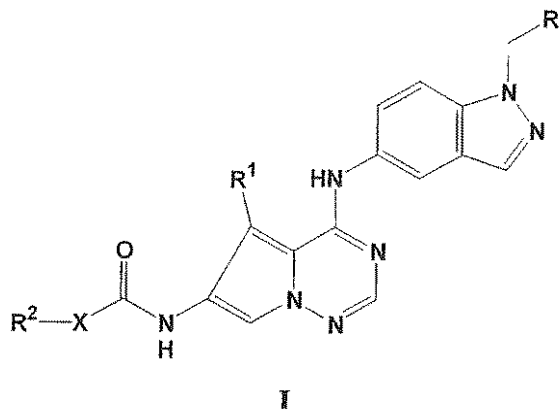
(54) 【発明の名称】 C-6修飾されたインダゾリルピロロトリアジン化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



[式中、

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロ
 からなる群から選択され；

R¹ は、アルキルおよび置換されたアルキルからなる群から選択され；

R^2 は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択され；

Xは、Oおよび NR^3 からなる群から選択され；

R^3 は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択される]

の化合物、またはその医薬的に許容される塩、エナンチオマー、ジアステレオマー、もしくは溶媒和物。

【請求項 2】

10

Rがアリールまたは置換されたアリールであり、 R^1 が低級アルキル基である、請求項1の化合物。

【請求項 3】

Xが-O-であり、 R^2 が置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロまたは置換されたヘテロシクロである、請求項1または2の化合物。

【請求項 4】

Rがフェニルまたは置換されたフェニルであり、 R^1 がメチルまたはエチルである、請求項1～3のいずれかの化合物。

【請求項 5】

20

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(3S)-3-モルホリニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(2R)-2-ピロリジニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(2S)-2-ピロリジニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(3R)-3-モルホリニルメチルエステル,

30

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,3-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]プロピルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,3-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル]プロピルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(3R)-3-ピロリジニルメチルエステル,

40

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,3-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル]プロピルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,[(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル]メチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸,(2S)-2-モルホリニルメチルエステル,

50

[5 - エチル - 4 - [[1 - (3 - チエニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸

50

, (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [5 - エチル - 4 - [[1 - (2 - ピリジニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン
 酸 , (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [5 - エチル - 4 - [[1 - (2 - チアゾリルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン
 酸 , (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [5 - エチル - 4 - [[1 - (3 - ピリジニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イ
 ル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン
 酸 , (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [5 - エチル - 4 - [[1 - (ピラジニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル]
 アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 ,
 (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , トランス - 4 - アミノシクロヘキシルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (2R, 4R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピペリジニルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (2S, 4S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピペリジニルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , シス - 4 - アミノシクロヘキシルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , シス - 4 - アミノ - 4 - メチル - シクロヘキシルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (2R) - 2 - アミノプロピルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (2S) - 2 - アミノプロピルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (3S) - 3 - モルホリニルメチルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (3R) - 3 - ピペリジニルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (3S) - 3 - ピペリジニルエステル ,
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , 3 - モルホリニルメチルエステル , および
 [4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルア
 ミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カ
 ルバミン酸 , (3R) - 3 - モルホリニルメチルエステルからなる群から選択される請求
 項 1 の化合物。

10

20

30

40

50

【請求項 6】

化合物が、[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 R) - 3 - ピロリジニルメチルエステルである請求項 1 の化合物。

【請求項 7】

化合物が、[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 S) - 3 - ピロリジニルメチルエステルである請求項 1 の化合物。

【請求項 8】

化合物が、[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (2 R , 4 R) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピペリジニルエステルである請求項 1 の化合物。

10

【請求項 9】

化合物が、[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (2 S , 4 S) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 4 - ピペリジニルエステルである請求項 1 の化合物。

【請求項 10】

化合物が、[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 S) - 3 - モルホリニルメチルエステルである請求項 1 の化合物。

20

【請求項 11】

化合物が、[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 R) - 3 - モルホリニルメチルエステルである請求項 1 の化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

30

【0001】

(技術分野)

本発明は、HER1、HER2、およびHER4のような成長因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害して、それにより抗癌剤として有用となる化合物に関する。本化合物はまた、癌以外にも、HER1、HER2、およびHER4のような成長因子受容体を通じて作動するシグナル伝達経路に関連する疾患の治療にも有用である。

【0002】

(背景技術)

受容体チロシンキナーゼ (RTK) は、細胞の形質膜を越えてする生化学的シグナルの伝達に重要である。これらの膜貫通分子は特質上、形質膜中のセグメントを通じて細胞内チロシンキナーゼ領域とつながっている細胞外リガンド結合領域からなる。

40

【0003】

ヒト上皮細胞成長因子受容体 (HER) ファミリーは、HER1、HER2、HER3、およびHER4と称される4つの明確な受容体チロシンキナーゼからなる。これらのキナーゼはまた、erbB1、erbB2などとも称される。HER1はまた、一般に上皮細胞成長因子 (EGF) 受容体としても称される。HER3を除いては、これらの受容体は、ホスホアクセプタータンパク質のチロシン残基に特異的である内因性のタンパク質キナーゼ活性を有する。HERキナーゼは、上皮起源の腫瘍細胞と同様にほとんどの上皮細胞においても発現する。HERキナーゼは、肉腫または横紋筋肉腫のような間葉起源の腫瘍細胞においてもしばしば発現する。HER1およびHER2のようなRTKは、細胞増

50

殖に含まれ、乾癬および癌のような疾患に関連する。これらのキナーゼの阻害によるシグナル伝達の崩壊は、抗増殖性効果および治療効果を有する。

【 0 0 0 4 】

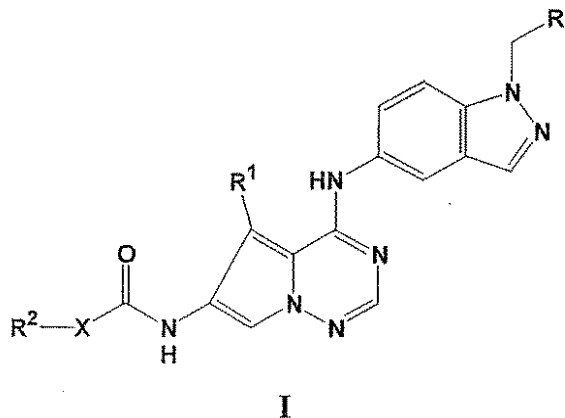
受容体チロシンキナーゼの酵素活性は、過剰発現によってまたはリガンドで媒介された二量体化によって刺激され得る。ホモ二量体、並びにヘテロ二量体の形成は、HER受容体ファミリーのために起こっている。ホモ二量体化の例は、リガンドのEGFファミリー（EGF、トランスフォーミング成長因子アルファ、ベータセルリン、ヘパリン結合EGF、およびエピレグリンを含む）の一つによるHER1（EGF受容体）の二量体化である。4つのHER受容体キナーゼ中のヘテロ二量体化は、リガンドのヘレグリン（ニューレグリンとも称される）ファミリーの構成要素に結合して促進され得る。HER2およびHER3、またはHER3/HER4の組合せを含むようなヘテロ二量体化は、受容体の一つ（HER3）がたとえ酵素的に不活性であっても、受容体の二量体のチロシンキナーゼ活性の重要な刺激となる。HER2のキナーゼ活性は、様々な細胞のタイプ中、受容体だけの過剰発現によっても活性化されることが示されている。受容体ホモ二量体およびヘテロ二量体の活性化は、受容体および他の細胞内タンパク質におけるチロシン残基のリン酸化となる。これに続いて、微小管関連タンパク質キナーゼ（MAPキナーゼ）およびフォスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3キナーゼ）を含む経路のような細胞内シグナル伝達経路が活性化される。これらの経路の活性化は、細胞増殖およびアポトーシス阻害を導くことを示している。HERキナーゼシグナル伝達の阻害は、細胞増殖および残存を阻害することを示している。

【 0 0 0 5 】

（発明の概要）

本発明の化合物は、HER1、HER2、およびHER4のような成長因子受容体のチロシンキナーゼ活性を阻害して、それによって成長因子受容体を通じて作動してシグナル伝達経路に関連する疾患の治療に用いられ得る。例えば、本発明の化合物は、抗増殖性剤および抗癌剤として用いられ得る。より明確には、本発明は、式I：

【化1】



[式中、

Rは、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択され；

R¹は、アルキルおよび置換されたアルキルからなる群から選択され；

R²は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択されるか；またはR²は存在しなくてもよく；

Xは、結合、O、S、C(R³)₂、C(R³)₃、NR³、およびN(R³)₂からなる群から選択され；

R³は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択され

る]

の化合物、およびその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、エナンチオマー、ジアステレオマー、および溶媒和物を含む。

【0006】

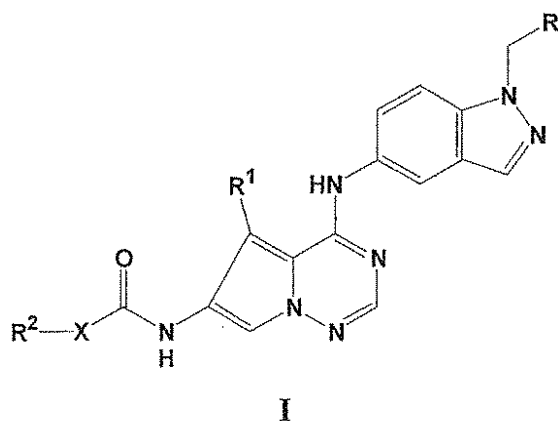
式 I の化合物の治療上の有効量を治療が必要な温血種に投与することからなる、増殖性疾患の治療方法も提供される。

【0007】

(発明の詳細な説明)

本発明は、式 I の化合物、かかる化合物を用いる医薬組成物、およびかかる化合物を用いる方法を提供する。より明確には、本発明は式 I :

【化 2】



[式中、

R は、アリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択され；

R¹ は、アルキルおよび置換されたアルキルからなる群から選択され；

R² は、水素、アルキル、置換されたアルキル、シクロアルキル、置換されたシクロアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択されるか；または R² は存在しなくてもよく；

X は、結合、O、S、C(R³)₂、C(R³)₃、NR³、および N(R³)₂ からなる群から選択され；

R³ は独立して、水素、アルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロからなる群から選択される]

の化合物、およびその医薬的に許容される塩、プロドラッグ、エナンチオマー、ジアステレオマー、および溶媒和物を含む。

【0008】

R² として好ましいアルキル、置換されたアルキル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロ基は、これらに限らないが、以下のものが含まれる：

ベンジル、イミダゾリル - エチル、(メチル - イミダゾリル) - エチル、ピペリジニル - エチル、ピリジニル - プロピル、ピリジニル - メチル、モルホリニル - エチル、(メチル - イミダゾリル) - メチル、ピリジニル - エチル、アミノ - ピペリジニル - メチル、4 - アミノ - 1 - メチル - ピペリジン - 3 - オール、(メチル - ピペラジニル) - エチル、ピリジニル - エチル、(メチル - ピペリジニル) - エチル、(メチル - イミダゾリル) - プロピル、(メチル - ピペリジニル) - メチル、(メチル - ピペラジニル) - プロピル、ジイソプロピルアミノ - エチル、ピペリジニル - プロピル、ジメチルアミノ - エチル、ジメチルアミノ - プロピル、[(トリフルオロ - アセチル) - ピペリジニル] - プロピル、ピ

ペリジニル - エチル、ピペラジニル - エチル、ピペラジニル - プロピル、ピロリジニル -
 エチル、トリアゾリル - エチル、トリアゾリル - プロピル、(ジメチルアミノ - エトキシ)
) - エチル、イミダゾリル - プロピル、[(トリフルオロ - アセチル) - ピペリジニル]
 - プロピル、(ピペラジニル - エトキシ) - エチル、[(トリフルオロ - アセチル) - ピ
 ペラジニル] - プロピル、[(トリフルオロ - アセチル) - ピペラジニル] - エチル、ピ
 ペリジニル - メチル、ピラゾリル - エチル、(アミノ - エトキシ) - エチル、(メトキシ
 - エトキシ) - エチル、ピラゾリル - プロピル、[(メトキシ - エチル) - メチル - アミ
 ノ] - エチル、モルホリニル - プロピル、(シアノメチル - ピペラジニル) - エチル、[
 (シアノ - エチル) - メチル - アミノ] - エチル、[(メトキシ - エチル) - ピペリジニ
 ル] - メチル、[(メトキシ - エチル) - ピペリジニル] - エチル、[(フルオロ - エチ
 ル) - メチル - アミノ] - エチル、[(フルオロ - エチル) - メチル - アミノ] - プロピ
 ル、(メチル - ピペリジニル) - プロピル、[(メタンスルホニル - エチル) - ピペラジ
 ニル] - エチル、[(シアノ - エチル) - ピペラジニル] - エチル、[(メトキシ - エチ
 ル) - ピペラジニル] - エチル、[(メトキシ - エチル) - メチル - アミノ] - プロピル
 、(シアノメチル - メチル - アミノ) - プロピル、(シアノメチル - メチル - アミノ) -
 エチル、[(メタンスルホニル - エチル) - メチル - アミノ] - プロピル、(ジフルオロ
 - ピペリジニル) - プロピル、(ジフルオロ - ピペリジニル) - エチル、[(シアノ - エ
 チル) - メチル - アミノ] - プロピル、[(メタンスルホニル - エチル) - メチル - アミ
 ノ] - エチル、[(トリフルオロ - エチル) - ピペラジニル] - エチル、[シアノメチル
 - (メタンスルホニル - エチル) - アミノ] - プロピル、[シアノメチル - (メタンスル
 ホニル - エチル) - アミノ] - エチル、(シアノメチル - ピペラジニル) - プロピル、[
 (メタンスルホニル - エチル) - ピペラジニル] - プロピル、[(シアノ - エチル) - ピ
 ペラジニル] - プロピル、[(トリフルオロ - エチル) - ピペラジニル] - プロピル、(
 メタンスルホニル - エチル - アミノ) - エチル、[(シアノ - エチル) - ピペリジニル]
 - メチル、(シアノメチル - ピペリジニル) - メチル、(ヒドロキシ - ピペリジニル) -
 プロピル、[(メタンスルホニル - エチル) - ピペリジニル] - メチル、ピペリジニル -
 メチル、ピペリジニル、イミダゾリル - プロピル、1 - メチル - [1, 4] - ジアゼパン
 - 6 - オール、メタンスルホニル - プロピル、(メタンスルホニル - エチル - アミノ) -
 プロピル、ピロリジニル - メチル、メタンスルホニル - エチル、(シアノメチル - アミノ
) - エチル、(シアノメチル - アミノ) - プロピル、(ジオキソ - チオモルホリニル) -
 プロピル、(オキソ - ピペリジニル) - プロピル、[(ジフルオロ - エチル) - メチル -
 アミノ] - エチル、モルホリニル - メチル、(ヒドロキシ - ピロリジニル) - プロピル、
 (ヒドロキシ - ピペリジニル) - プロピル、ピロリジニル - メチル、(ヒドロキシ - ピロ
 リジニル) - プロピル、メチル - ピペリジニル、(メチル - ピロリジニル) - メチル、モ
 ルホリニル - メチル、ピロリジニル - メチル、(メチル - テトラヒドロ - ピリジニル) -
 メチル、(シアノ - エチル) - ピペリジニル、アゼチジニル、(メタンスルホニル - エチ
 ル) - ピペリジニル、(シアノ - メチル) - ピペリジニル、イソプロピル - ピペリジニル
 、プロピル - ピペリジニル、アセチル - ピペリジニル、エチル - ピペリジニル、アリル -
 ピペリジニル、テトラヒドロ - ピラニル、(ヒドロキシ - エチル) - ピペリジニル、(メ
 チル - ピロリジニル) - メチル、(メトキシエチル) - ピペリジニル、ピペリジニル、(
 メトキシ - エチル) - アゼチジニル、(メトキシ - メトキシメチル - エチル) - ピペリジ
 ニル、(メトキシ - アセチル) - ピペリジニル、メトキシカルボニル - ピペリジニル、(
 ヒドロキシ - アセチル) - ピペリジニル、ピペリジン - カルボン酸 - アセトキシ - エチル
 、ピペリジン - カルボン酸 - アセトキシ - メチル - エチル、ヒドロキシ - ピペリジニル、
 アミノ - シクロヘキシル、ピペリジニル、ピペリジン - カルボン酸 - メチル - オキソ - ジ
 オキソリルメチル、ヒドロキシメチル - ピペリジニル、(アミノメチル) - シクロヘキシ
 ル、アミノ - メチル - シクロヘキシル、ヒドロキシ - ピペリジニル - メチル、モルホリ
 ニル、アミノ - シクロヘキシル、ヒドロキシメチル - ピペリジニル、テトラヒドロ - ピラ
 ニル、メタンスルホニル - プロピル、アミノ - メチル - プロピル、アミノ - シクロヘキシ
 ル、アミノ - メチル - シクロヘキシル、(ヒドロキシ - ピペリジニル) - プロピル、ピペリ

10

20

30

40

50

ジニル、アミノ - プロピル、モルホリニル - メチル、ピペリジニル、(tert - ブトキシカルボニル - モルホリニル) - メチル、ベンジル、イミダゾリル - エチル、ピペリジニル - エチル、メトキシエチル、(ジエチルアミノ) - (メトキシエチル)、ピロリジニル - エチル、アセトアミドおよびメチル。

【0009】

Rとして好ましいアリール、置換されたアリール、ヘテロシクロ、および置換されたヘテロシクロ基は、これらに限らないが、以下のものが含まれる：オキサゾリル、チエニル、ピリジニル、チアゾリル、ピラジニル、およびフェニル。そしてこれらのすべては1またはそれ以上の置換基で適当に置換され得る。

【0010】

10

好ましい態様において、本発明には、Rがアリールまたは置換されたアリールであり、R¹が低級アルキル基である式Iの化合物が含まれる。より好ましい態様において、R¹はメチルまたはエチルである。

【0011】

別の好ましい態様において、本発明には、Xが-O-であり、R²がシクロアルキル、置換されたシクロアルキル、ヘテロシクロまたは置換されたヘテロシクロである式Iの化合物が含まれる。

【0012】

更に別の好ましい態様には、本発明には、Rがフェニルまたは置換されたフェニルであり、R¹がメチルまたはエチルである式Iの化合物が含まれる。

20

【0013】

本発明の好ましい化合物には以下のものが含まれる：

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, (3 S) - 3 - モルホリニルメチルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, (2 R) - 2 - ピロリジニルメチルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, (2 S) - 2 - ピロリジニルメチルエステル,

30

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, (3 R) - 3 - モルホリニルメチルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, 3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] プロピルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, 3 - [(3 S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピペリジニル] プロピルエステル,

40

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, (3 R) - 3 - ピロリジニルメチルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, 3 - [(3 R) - 3 - ヒドロキシ - 1 - ピロリジニル] プロピルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸, [(2 S) - 1 - メチル - 2 - ピロリジニル] メチルエステル,

[5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] ア

50

ミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-モルホリニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-ピロリジニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R)-2-モルホリニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, [(3R)-1-メチル-3-ピロリジニル]メチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, トランス-4-アミノシクロヘキシルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3R)-3-ピペリジニルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-ピペリジニルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノシクロヘキシル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R, 4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノ-4-メチルシクロヘキシルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, [(2R, 4R)-4-(ヒドロキシ-2-ピペリジニル]メチルエステル,

[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルエステル,

[5-エチル-4-[[1-(2-オキサゾリルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[1-(2-チエニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル,

[5-エチル-4-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル,

10

20

30

40

50

3 - [[[[[4 - [[1 - [(3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン -

50

6 - イル] アミノ] カルボニル] オキシ] メチル] - 4 - モルホリンカルボン酸 , (3 S) - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル ,

[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , 3 - モルホリニルメチルエステル , および

[4 - [[1 - (3 - フルオロフェニル) メチル] - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ] - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 R) - 3 - モルホリニルメチルエステル。

【 0 0 1 4 】

本発明の好ましい化合物は、H E R 1、H E R 2、および H E R 4 アッセイの 1 またはそれ以上で、5 μ M 未満の I C ₅₀ 値を示す。より好ましくは、1 μ M 未満のアッセイ活性を有する化合物である。更に好ましくは、0.1 μ M 未満のアッセイ活性を有する化合物である。

10

【 0 0 1 5 】

生命を脅かす心室不整脈の可能性のある負の副作用のために、低 H E R G (ヒト遅延整流性カリウムイオンチャネル遺伝子) パッチ - クランプアッセイ活性を有する化合物が求められている。好ましい化合物は、1 μ M より大きい H E R G アッセイの I C ₅₀ 値を有する。

【 0 0 1 6 】

(定義)

20

以下に挙げるのは、本発明を説明するのに用いられる様々な用語の定義である。これらの定義は、個々にまたはより大きな基の一部として、他に特定の例で制限されなければ、本明細書を通じて用いられる用語に適用する。

【 0 0 1 7 】

用語「アルキル」とは、1 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 1 ~ 7 個の炭素原子からなる、直鎖または分枝鎖の無置換の炭化水素基をいう。表記「低級アルキル」とは、1 ~ 4 個の炭素原子の無置換のアルキル基をいう。

【 0 0 1 8 】

用語「置換されたアルキル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキシ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、二置換されたアミン (2 つのアミノ置換基はアルキル、アリールまたはアラルキルから選択される)、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換されたアルカノイルアミノ、置換されたアリールアミノ、置換されたアラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アラルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、スルホンアミド (例えば、S O ₂ N H ₂)、置換されたスルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル (例えば、C O N H ₂)、置換されたカルバミル (例えば、C O N H アルキル、C O N H アリール、C O N H アラルキル、またはアルキル、アリールもしくはアラルキルから選択される窒素上の 2 つの置換基がある場合)、アルコキシカルボニル、アリール、置換されたアリール、グアニジノ、ヘテロシクロ (例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど) および置換されたヘテロシクロのような 1 ~ 4 個の置換基で置換されたアルキル基をいう。上述の更に置換されている置換基は、アルキル、アルコキシ、アリールまたはアラルキルである。

30

40

【 0 0 1 9 】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素をいう。

【 0 0 2 0 】

用語「アリール」とは、環の部分に 6 ~ 12 個の炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基をいい、例えば、フェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基

50

で、それぞれ置換され得る。

【 0 0 2 1 】

用語「アラルキル」とは、アルキル基で直接通じて結合するアリールまたは置換されたアリール基をいい、例えばベンジルである。

【 0 0 2 2 】

用語「置換されたアリール」とは、例えば、アルキル、置換されたアルキル、アルケニル、置換されたアルケニル、アルキニル、置換されたアルキニル、アリール、置換されたアリール、アラルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アリールオキシ、アラルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリールオキシなどのような 1 ~ 4 個の置換基で置換されたアリール基をいう。これらの置換基は更に、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリールまたはアラルキルで置換され得る。

【 0 0 2 3 】

用語「ヘテロアリール」とは、適宜置換された芳香族基で、例えば、4 ~ 7 員の単環式、7 ~ 11 員の二環式、または 10 ~ 15 員の三環式系で、少なくとも 1 個のヘテロ原子と少なくとも 1 個の炭素原子を含む環を有する芳香族基をいい、例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾールである。

【 0 0 2 4 】

用語「アルケニル」とは、2 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 2 ~ 15 個の炭素原子、最も好ましくは 2 ~ 8 個の炭素原子からなり、1 ~ 4 個の二重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。

【 0 0 2 5 】

用語「置換されたアルケニル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換されたカルバミル、グアニジノ、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなどのような置換基の 1 または 2 個で置換されるアルケニル基をいう。

【 0 0 2 6 】

用語「アルキニル」とは、2 ~ 20 個の炭素原子、好ましくは 2 ~ 15 個の炭素原子、最も好ましくは 2 ~ 8 個の炭素原子からなり、1 ~ 4 個の三重結合を有する直鎖または分枝鎖の炭化水素基をいう。

【 0 0 2 7 】

用語「置換されたアルキニル」とは、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換されたカルバミル、グアニジノおよびヘテロシクロ（例えば、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなど）のような置換基で置換されたアルキニル基をいう。

【 0 0 2 8 】

用語「シクロアルキル」とは、適宜置換された、飽和環状炭化水素環系で、好ましくは 1 ~ 3 個の環系と環あたり 3 ~ 7 個の炭素を含み、更に不飽和 $C_3 \sim C_7$ 炭素環で縮合され得るものをいう。例示される基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルが含まれる。例示される置換基には、上述のアルキル基の 1 もしくはそれ以上、またはアルキル置換基として上述した基の 1 またはそれ以上が含まれる。

【 0 0 2 9 】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環状」および「ヘテロシクロ」とは、適宜置換され、全飽和または不飽和の芳香族または非芳香族環状基で、例えば、4～7員の単環式、7～11員の二環式、または10～15員の三環式環系で、少なくとも1個の炭素原子を含む環に少なくとも1個のヘテロ原子を有するものをいう。ヘテロ原子を含むヘテロ環状基の各環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1、2または3個のヘテロ原子を有してもよく、該窒素および硫黄ヘテロ原子はまた、適宜酸化されていてもよく、該窒素ヘテロ原子はまた適宜四級化されていてもよい。該ヘテロ環状基はいずれかのヘテロ原子または炭素原子で結合し得る。

【 0 0 3 0 】

例示される単環式ヘテロ環状基には、ピロリジニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ペペリジニル、ペペラジニル、2 - オキソペペラジニル、2 - オキソペペリジニル、ホモペペラジニル、2 - オキソホモペペラジニル、2 - オキソピロリジニル、2 - オキサゼピニル、アゼピニル、4 - ピペリドニル、ピリジル、N - オキソ - ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1, 3 - ジオキソランおよびテトラヒドロ - 1, 1 - ジオキソチエニル、ジオキサニル、イソチアゾリジニル、チエタニル、チイラニル、トリアジニル、およびトリアゾリルなどが含まれる。

【 0 0 3 1 】

例示される二環式ヘテロ環状基には、2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1H - インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル - N - オキシド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロモニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロピリジニル、フロピリジニル（例えば、フロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 1 - b]ピリジニル]またはフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル）、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジニル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジニル、チエノチエニルなどが含まれる。

【 0 0 3 2 】

例示されるヘテロシクロの置換基には、上述の1またはそれ以上のアルキルまたはアルキル基またはアルキルの置換基として上述した1またはそれ以上の基、並びにアルキルスルホニル基およびハロアセチル基が含まれる。また、これらにはより小さいヘテロシクロ基、例えばエポキシド基およびアジリジン基が含まれる。示される好ましい置換されたヘテロ環は本明細書の実施例である。

【 0 0 3 3 】

用語「炭素環」とは、3～7個の炭素原子からなる、安定な飽和または一部不飽和の単環式炭化水素環をいい、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルおよびシクロヘプチルである。本明細書の「炭素環」で述べたような用語「適宜置換された」とは、本明細書では、該炭素環が、アルキル（好ましくは低級アルキル）、アルコキシ（好ましくは低級アルコキシ）、ニトロ、モノアルキルアミノ（好ましくは低級アルキルアミノ）、ジアルキルアミノ（好ましくはジ[低級]アルキルアミノ）、シ

10

20

30

40

50

アノ、ハロ、ハロアルキル（好ましくはトリフルオロメチル）、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド（好ましくは低級アルキルアミド）、アルコキシアルキル（好ましくは低級アルコキシ〔低級〕アルキル）、アルコキシカルボニル（好ましくは低級アルコキシカルボニル）、アルキルカルボニルオキシ（好ましくは低級アルキルカルボニルオキシ）およびアリール（好ましくはフェニル）（該アリールは適宜ハロ、低級アルキルおよび低級アルコキシ基で置換される）から独立して選択される１またはそれ以上の基で、１またはそれ以上の置換可能な環の位置に置換され得ることを意図する。

【 0 0 3 4 】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

10

【 0 0 3 5 】

式Ⅰの化合物は、塩を形成し得、本発明の範囲でもある。医薬的に許容される（すなわち、無毒性で、生理学的に許容な）塩は、他の塩が有用な場合もあるが（例えば、本発明の化合物を単離または精製する場合）、好ましい。

【 0 0 3 6 】

式Ⅰの化合物は、ナトリウム、カリウムおよびリチウムのようなアルカリ金属と塩を形成し、カルシウムおよびマグネシウムのようなアルカリ土類金属と塩を形成し、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンのような有機塩基およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸と塩を形成してもよい。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

20

【 0 0 3 7 】

式Ⅰとしての化合物は様々な有機酸および無機酸で塩を形成し得る。かかる塩には、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸で形成される塩および様々な他の塩（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）が含まれる。かかる塩は当業者に公知のように形成され得る。

【 0 0 3 8 】

また、双性イオン（「分子内塩」）は形成され得る。

【 0 0 3 9 】

30

本発明の化合物のすべての立体異性体は、混合物または純粋もしくは実質的に純粋な形態であると考慮される。本発明の化合物の定義は、可能な立体異性体およびその混合物のすべてを包含する。特に、特定の活性を有するラセミ体および単離された光学異性体を包含する。ラセミ体は物理的方法、例えば、分別結晶化、ジアステレオマー誘導体の分離または結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィによる分離のような方法で分割できる。個々の光学異性体は、通常の方法、例えば、光学活性酸と塩を形成させ、続いて結晶化させるような方法でラセミ体化合物から得ることができる。

【 0 0 4 0 】

式Ⅰの化合物はまたプロドラッグ体も有し得る。インビボで変換して、生物活性剤（すなわち、式Ⅰの化合物）を提供するいずれの化合物も、本発明の範囲および真意に含まれるプロドラッグである。

40

【 0 0 4 1 】

プロドラッグの様々な形態は、当該技術分野でよく知られている。かかるプロドラッグ誘導体の例としては、以下を参照できる：

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, Vol.42, p. 309-396, edited by K. Widder, et al. (Academic Press, 1985) ;

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, p. 113-191 (1991) ;

50

c) H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8, 1-38 (1992)。

【0042】

式 I の化合物の溶媒和（例えば、水和物）も本発明の範囲であることは更に理解すべきことである。溶媒和の方法は当該技術分野で一般的に公知である。

【0043】

（用途および有用性）

本発明は、あるピロロトリアジン化合物がタンパク質キナーゼの阻害剤であるという発見に基づくものである。より明確には、本発明に記載の化合物のようなピロロトリアジン化合物は、受容体の H E R ファミリーの構成要因のタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する。これらの阻害剤は、これらの受容体の 1 つまたはそれ以上のよるシグナル伝達に依存する増殖性疾患の治療に有用である。かかる疾患には、乾癬、関節リウマチ関節炎、および肺、頭および首、乳房、大腸、卵巣、および前立腺の固形腫瘍が含まれる。本発明は、哺乳動物の過剰増殖性障害の治療における、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩もしくは水和物、および医薬的に許容される担体との医薬組成物に関する。特に、該医薬組成物は、H E R 1 (E G F 受容体) および H E R 2 に関連するこれら原発性および再発性の固形腫瘍、特に、それらが成長および拡張するのに有意に H E R 1 または H E R 2 に依存するこれらの腫瘍の成長を阻害することが期待され、これらの腫瘍には、膀胱、扁平細胞、頭、結腸直腸、食道、婦人病（例えば、卵巣）、膵臓、乳房、前立腺、産卵口、皮膚、脳、尿路、リンパ系（例えば、甲状腺）、胃、喉頭および肺の癌が含まれる。別の態様において、本発明の化合物はまた、乾癬および関節リウマチ関節炎のような非癌性の障害の治療においても有用である。

【0044】

このように本発明の更なる態様によれば、薬剤の製造において、ヒトのような温血動物に効果のある抗増殖性剤の製造に使用のための式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用を提供する。

【0045】

本発明の更なる態様によれば、先に本明細書に定義されるような、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量をヒトのような温血動物に投与することからなる、かかる治療に必要な上記の動物に効果のある抗増殖性剤の製造方法を提供する。

【0046】

H E R 1、H E R 2、および H E R 4 キナーゼを阻害する能力によって、本発明の化合物は、乾癬および癌を含む増殖性疾患の治療に用いることができる。H E R 1 受容体キナーゼは、頭および首、前立腺、非小細胞肺、結腸直腸、および乳房の癌を含む多くの固形腫瘍で発現し、活性化されることが示されている。同様に、H E R 2 受容体キナーゼは、乳房、卵巣、肺および胃の癌に過剰発現を示している。H E R 2 受容体の存在量を下方制御するか、または H E R 1 受容体でシグナル伝達を阻害するモノクローナル抗体は、前臨床および臨床試験において抗腫瘍効果を示している。従って、H E R 1 および H E R 2 キナーゼの阻害剤が 2 つの受容体のいずれかからのシグナル伝達に依存する腫瘍の治療における効力を有することは期待される。更に、これらの化合物は、H E R 受容体ヘテロ二量体シグナル伝達に依存する腫瘍を阻害するのに効力を有する。これらの化合物は、単独で、またはタキソール、アドリマイシン、およびシスプラチンのような他の化学療法剤と（同時にまたは連続して）組み合わせて効力を有することが期待される。H E R 1 および H E R 2 シグナル伝達は、血管性内皮成長因子 (V E G F) およびインターロイキン 8 (I L 8) のような血管形成因子の発現を制御することを示しているため、これらの化合物は、腫瘍細胞増殖および残存を阻害することに加えて、血管形成の阻害から生ずる抗腫瘍効果を有することが期待される。H E R 2 受容体は、関節リウマチ関節炎における滑液細胞の過剰細胞増殖に含まれていることが示されており、その炎症疾患状態の血管形成成分に寄与し得る。本発明に記載される阻害剤は、従って、関節リウマチ関節炎の治療に効力を有することが期待される。H E R 1 を阻害するこれらの化合物の能力は、更に抗血管形成剤としてのそれらの使用を加える。本明細書に引用される以下の文書および引例を参照

: Schlessinger J., 「Cell signaling by receptor tyrosine kinases」, Cell 103(2), p. 211-225 (2000); Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G., and Slamon, D. J., 「Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease」, J. of Clin. Oncol. 17(9), p. 2639-2648 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtneess, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnett, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H., and Mendelsohn, J., 「Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin」, J. Clin. Oncol. 18(4), p. 904-914 (2000); Satoh, K., Kikuchi, S., Sekimata, M., Kabuyama, Y., Homma, M. K., and Homma Y., 「Involvement of ErbB-2 in rheumatoid synovial cell growth」, Arthritis Rheum. 44(2), p. 260-265 (2001).

【 0 0 4 7 】

これまでに本明細書で定義される抗増殖性治療は、単独での治療として適用され得、または本発明の化合物、1またはそれ以上の他の物質および/または治療との組合せが含まれ得る。かかる共同の治療は、治療の個々の構成要素の、同時の、連続の、または分離した投与の方法で実施され得る。本発明の化合物はまた、公知の抗癌および細胞毒性の薬剤および治療（放射線治療を含む）との組合せで有用であり得る。固定された用量で製剤化する場合、かかる組合せ製品は、以下に記載の用量範囲の本発明の化合物、および承認された用量の範囲の他の医薬活性剤を用いる。式Iの化合物は、組み合わせた製剤が不適当な場合は、連続して公知の抗癌および細胞毒性の薬剤および治療（放射線治療を含む）を用い得る。

【 0 0 4 8 】

医療腫瘍学の分野において、各癌患者を治療するために、治療の異なる形態を組み合わせることは通常の実行である。医療腫瘍学において、これまでに本明細書で定義される抗増殖性治療に加えて行うかかる共同の治療の他の構成要素は、外科行為、放射線療法または化学療法であり得る。かかる化学療法は以下の治療剤の3つの主要なカテゴリーをカバーし得る：

(i) 上記で定義されるメカニズムと異なるメカニズムで作用する抗血管新生剤（例えば、リノマイド(linomide)、インテグリン α v β 機能の阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキシサン(razoxane)）；

(i i) 細胞分裂停止剤：例えば、抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、ヨードキシフェン(iodoxifene)）、プロゲステロン（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトゾール、ボラゾール(borazole)、エキセメスタン）、抗ホルモン剤、抗プロゲステロン、抗アンドロゲン（例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRHアゴニストおよびアンタゴニスト（例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド）、テストステロン5 α -ジヒドロリダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗侵襲剤（例えば、マリマスタットのようなメタロプロテイナーゼ阻害剤、およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤）および成長因子機能の阻害剤（かかる成長因子には、例えば、EGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞成長因子が含まれ、かかる阻害剤には、成長因子抗体、アバスチン(登録商標)（ベバシズマブ）およびエルピタックス(登録商標)（セツキシマブ）のような成長因子受容体抗体、チロシンキナーゼ阻害剤、セリン/スレオニンキナーゼ阻害剤およびインスリン成長受容体阻害剤が含まれる）；および
(i i i) 医療腫瘍学で用いられるような抗増殖性/抗悪性腫瘍薬およびそれらの組合せ、例えば、代謝拮抗剤（例えば、メトトレキサートのような葉酸代謝拮抗薬、5-フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラ

ビノシド) ; インターカレートする抗腫瘍性抗生物質 (例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシンのようなアントラサイクリン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン) ; 白金誘導体 (例えば、シスプラチン、カルボプラチン) ; アルキル化剤 (例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロランブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミドニトロソ尿素、チオテパ) ; 有糸分裂阻害剤 (例えば、ビンクリスチン、ビンオレルビン(vinorelbine)、ビンブラスチンおよびビンフルニン(vinflunine)のようなピンカアルカロイド、およびタキソール(登録商標)(パクリタキセル)、タキソテール(登録商標)(ドセタキセル)のようなタキソイド系、およびエポシロン類似体、ディスコデルモリド類似体、およびエレウテロピン(eleutherobin)類似体のような新規の微小管剤) ; トポイソメラーゼ阻害剤 (例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン) ; 細胞周期阻害剤 (例えば、フラボピリドール(flovopyridols)) ; 生物学的応答調節物質およびベルケード(登録商標)(ボルテゾミブ)のようなプロテアソーム阻害剤。

10

【0049】

上記のように、本発明の式 I の化合物は、抗増殖性効果に興味を持たれる。本発明の化合物は、癌、乾癬、および関節リウマチ関節炎を含む疾患の状態の広い範囲で有用であることが期待される。

【0050】

より特異的には、式 I の化合物は様々な癌の治療に有用であり、それらの癌はこれらに限らないが、以下のものが含まれる：

20

- 癌、すなわち、膀胱、乳房、大腸、腎臓、肝臓、肺 (小細胞肺癌を含む)、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚 (扁平上皮癌を含む) の癌を含む ;
- 間葉起源の腫瘍、すなわち、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む ;
- 中枢および末梢神経系の腫瘍、すなわち、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン腫を含む ; および
- 他の腫瘍、すなわち、メラノーマ、精上皮腫、奇形癌、および骨肉腫。

【0051】

一般な細胞増殖の制御におけるキナーゼの重要な役割によって、阻害剤は、異常細胞増殖が特徴のいずれの疾患課程、例えば、良性前立腺肥厚化、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、肺の線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成または血管の外科手術に続く再狭窄、肥大性癍痕形成および炎症性腸疾患の治療において有用であり得る可逆的細胞分裂停止剤として作用する。

30

【0052】

式 I の化合物は、チロシンキナーゼ活性の高い発生率を有する腫瘍、例えば大腸、肺、および膵臓の腫瘍の治療に特に有用である。本発明の化合物の組成物 (または合剤) の投与によって、哺乳類宿主における腫瘍の増殖は減少する。

【0053】

式 I の化合物は、HER1 (EGF 受容体)、HER2、またはHER4のような成長因子受容体を通じて作用するシグナル伝達経路に関連する癌以外の疾患の治療にも有用であり得る。

40

【0054】

上記の活性成分を含む本発明の医薬組成物は、経口での使用に適した形態、例えば、錠剤、トローチ剤、ハッカドロップ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の散剤もしくは顆粒剤、乳濁液、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップもしくはエリキシル剤として用いられ得る。経口使用に向けた組成物は、医薬組成物の製造の技術分野で公知のいずれかの方法に従って製造され得、かかる組成物は、医薬的に良質で味よい製品を提供するために、甘味剤、香料、着色剤および保存剤からなる群から選択される1またはそれ以上の薬剤を含み得る。錠剤は、錠剤の製造に適している無毒性の医薬的に許容される賦形剤を混

50

ぜた活性成分を含む。これらの賦形剤は、例えば、不活性な希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、乳糖、リン酸カルシウムまたはリン酸ナトリウム；造粒剤および崩壊剤、例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン、またはアルギン酸；結合剤、例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル - ピロリドンまたはアラビアゴム；および滑沢剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸またはタルクが用いられ得る。錠剤はコーティングされていないか、または公知の技術でコーティングされ、薬物の不快な味をマスキングし、または胃腸管路での崩壊および吸収を遅らせて、より長い持続的な作用を提供し得る。例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースまたはヒドロキシプロピルセルロースのような水溶性の味マスキング物質、またはエチルセルロース、酢酸酪酸セルロースのような遅延物質が用いられ得る。

10

【 0 0 5 5 】

経口使用の製剤はまた、活性成分が不活性な固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリンと混合した硬ゼラチンカプセル剤として、または活性成分が水溶性担体、例えば、ポリエチレングリコール、もしくは油媒体（例えば、落花生油、液体パラフィン、またはオリーブ油）と混合した軟ゼラチンカプセル剤としても提供され得る。

【 0 0 5 6 】

水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に適した賦形剤と混合して、上記の活性な物質を含む。かかる賦形剤は懸濁剤、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム塩、ポリビニルピロリドン、トラガントガムおよびアラビアゴムであり；分散剤または湿潤剤は、天然由来のリン脂質、例えばレシチンであり、またはアルキレンオキシドの脂肪酸との縮合生成物、例えばステアリン酸ポリオキシエチレンであり、またはエチレンオキシドの長鎖の脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカエチレン - オキシセタノール(oxycetanol)であり、またはエチレンオキシドの、脂肪酸とヘキシトールから得られた部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリオキシエチレンソルビトールであり、またはエチレンオキシドの、脂肪酸とヘキシトール無水物から得られた部分エステルとの縮合生成物、例えばモノオレイン酸ポリエチレンソルビタンであり得る。水性の該懸濁液はまた、1またはそれ以上の保存剤、例えばp - ヒドロキシ安息香酸エチルまたはn - プロピル、1またはそれ以上の着色剤、1またはそれ以上の香料、および1またはそれ以上の甘味剤、例えばショ糖、サッカリンまたはアスパルテムを含み得る。

20

30

【 0 0 5 7 】

油性の懸濁液は、植物油、例えば落花生油、オリーブ油、ゴマ油もしくはヤシ油中、または流動パラフィンのような鉱油中、上記の活性成分を懸濁させて調剤され得る。油性の該懸濁液は、濃厚な薬物、例えば蜜蝋、硬パラフィンまたはセチルアルコールを含み得る。上記で示したような甘味剤、および香料は、味のよい経口製品を提供するのに加えられ得る。これらの組成物は、ブチル化したヒドロキシアニソールまたはアルファ - トコフェロールのような抗酸化剤を加えて貯蔵され得る。

【 0 0 5 8 】

水を加えて水性懸濁液に調製するのに適した分散性の散剤および顆粒剤は、分散剤もしくは湿潤剤、懸濁剤および1もしくはそれ以上の保存剤と混合して上記の活性成分を提供する。適当な分散剤もしくは湿潤剤および懸濁剤は、すでに上記で述べて例示している。別の賦形剤、例えば甘味剤、香料および着色剤も存在し得る。これらの組成物はアスコルビン酸のような抗酸化剤の添加によって保存され得る。

40

【 0 0 5 9 】

本発明の医薬組成物はまた、油 / 水の乳濁液の形態にあり得る。油の相は、例えばオリーブ油もしくは落花生油のような植物油、たとえば流動パラフィンのような鉱油、またはこれらの混合物であり得る。適当な乳化剤は、例えば大豆レシチンのような天然由来のリン脂質、および例えばモノオレイン酸ソルビタンのような脂肪酸とヘキシトール無水物から得られるエステル体または部分エステル体、および例えばモノオレイン酸ポリオキシエ

50

チレンソルピタンのような該部分エステルのエチレンオキシドとの縮合生成物であり得る。乳濁液にはまた、甘味剤、香料、保存剤および抗酸化剤も含まれ得る。

【0060】

シロップ剤およびエリキシル剤は、甘味剤、例えばグリセロール、プロピレングリコール、ソルビトールまたはショ糖を配合し得る。かかる製剤にはまた、粘滑剤、保存剤、香料および着色剤および抗酸化剤が含まれ得る。

【0061】

医薬組成物は無菌の注射用水溶液の形態であり得る。用いてもよい許容されるベヒクルおよび溶媒は、水、リンゲル液および等張の塩化ナトリウム溶液である。

【0062】

無菌の注射用製剤はまた、上記の活性成分が油の相に溶解している無菌の注射用油 / 水の微乳濁液であり得る。例えば、上記の活性成分は、大豆油およびレシチンの混合物中に最初溶解し得る。上記油溶液は次いで水およびグリセロール混合液中に導入し、微乳化剤を形成させた。

【0063】

注射用溶液または微乳濁液は、末端のボラス注入で患者の血流に導入され得る。あるいは、本化合物の一定の循環濃度を維持するのに、かかる方法で溶液または微乳濁液を投与するのが有利であり得る。かかる一定の濃度を維持するために、連続静脈内デリバリー装置を利用してもよい。かかる装置の例には、Deltac CADD - PLUS.TM. モデル5400 静脈内ポンプがある。

【0064】

上記の医薬組成物は、筋肉内および皮下投与用の、無菌の注射用水性懸濁液または油性懸濁液であり得る。この懸濁液は、上記で述べたような適当な分散剤または湿潤剤および懸濁剤を用いて、公知の技術に従って製剤化し得る。無菌の注射用製品はまた、無毒性の非経口で許容される希釈剤または溶媒中、例えば1, 3 - ブタンジオール溶液として無菌の注射用溶液または懸濁液であり得る。また、無菌の固定油は溶媒または懸濁系として通常用いられる。この目的のために、いずれのブランドの固定油も用いてもよく、合成モノまたはジグリセリドが例示される。また、オレイン酸のような脂肪酸は、注射剤の製造の用途が見出されている。

【0065】

式Iの化合物はまた、薬物の直腸投与用坐剤の形態でも投与され得る。これらの組成物は、薬物を適当な非刺激性賦形剤（通常の温度では固体であるが、直腸の温度で液体であり、すなわち直腸内で溶けて、薬物を放出する）と混合して製造され得る。かかる物質には、カカオバター、グリセリン化したゼラチン、水素化した植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物が含まれる。

【0066】

局所的な使用で、式Iの化合物を含んだクリーム剤、軟膏剤、ゼリー剤、溶液剤または懸濁液剤などが用いられる。（この適用のために、局所的な適用には、口内の洗浄およびうがいが含まれる。）

【0067】

本発明の化合物は、適当な鼻腔内ベヒクルおよびデリバリー装置の局所的な使用を介して鼻腔内の形態で、または当業者によく知られている経皮皮膚パッチの形態を用い経皮経路を介して、投与され得る。経皮送達系の形態で投与されるために、薬の投与はもちろん、投与計画を通して断続的というよりむしろ連続的である。本発明の化合物はまた、ココアバター、グリセリン化したゼラチン、水素化した植物油、様々な分子量のポリエチレングリコールおよびポリエチレングリコールの脂肪酸エステルの混合物のような基質を用いて、坐剤として運搬され得る。

【0068】

本発明の化合物がヒト被験者に投与される場合、一日あたりの投与量は通常、年齢、体

10

20

30

40

50

重、性別および個々の患者の反応、並びに患者の症状の重厚さに従って一般的に変更する投与量で、医師の指示で決定される。

【0069】

固定された用量として製剤化されているなら、かかる組合せ製品は、上述の用量の範囲での本発明の化合物、および承認された用量の範囲での他の医薬的に活性な薬剤または治療を用いる。式Iの化合物はまた、組合せ製剤が不適当な場合は、公知の抗癌剤または細胞毒性剤と共に連続して投与され得る。本発明は投与の順序に制限はされず；式Iの化合物は公知の抗癌剤または細胞毒性剤の投与の前または後のいずれに投与してもよい。

【0070】

本化合物は、約0.05～200 mg/kg/日、好ましくは100 mg未満/kg/日の範囲で、単回または2～4回に分割した用量で、投与され得る。

【0071】

生物学的アッセイ

HER1、HER2またはHER4キナーゼアッセイ：

関心の化合物を、20 mM トリスHCl (pH 7.5)、10 mM $MnCl_2$ 、0.5 mM ジチオスレイトール、ウシ血清アルブミン (0.1 mg/ml)、ポリ (glu/tyr, 4:1) (0.1 mg/ml)、1 μ M ATP、および4 μ Ci/ml [γ - ^{33}P] ATPを含むキナーゼ緩衝液中でアッセイした。ポリ (glu/tyr, 4:1) は、ホスホリル受容体として作用する合成ポリマーであり、シグマ化学から購入する。キナーゼ反応は酵素の添加により開始し、反応混合物は26℃で1時間インキュベートされた。反応はEDTAを50 mMまで加えて終了し、タンパク質はトリクロロ酢酸を5%まで加えて沈澱させた。沈澱したタンパク質はパックカード ユニフィルター プレート (Packard Unifilter plates) 上で濾過して回収し、組み込まれた放射活性の量をトップカウンティング シンチレーション カウンター (Topcount scintillation counter) で測定する。

【0072】

組換えHER1およびHER4の調製のために、該受容体の細胞質配列をGST融合タンパク質として昆虫細胞に発現し、アフィニティークロマトグラフィーで精製した。HER2の細胞質配列をバキュロウイルス発現ベクターpBlueBac4 (インビトロゲン) にサブクローニングし、昆虫細胞中のタグの付けられていないタンパク質として発現した。該組換えタンパク質はイオン交換クロマトグラフィーで一部精製した。

【0073】

本化合物は、0.001および25 μ Mの間の IC_{50} 値で、HER1、HER2、およびHER4キナーゼを阻害した。好ましい化合物は0.001～5.0 μ Mの間の IC_{50} 値を有する。より好ましい化合物は0.001～1.0 μ Mの間の IC_{50} 値を有する。最も好ましい化合物は0.001～0.1 μ Mの間の IC_{50} 値を有する。

【0074】

HERGカリウムチャンネルアッセイは、HERG活性について化合物をスクリーニングするのに用い得る (参照: Caballero R, et al., Direct Effects of Candesartan and Eprosartan on Human Cloned Potassium Channels Involved in Cardiac Repolarization, Molecular Pharmacology, Vol. 59, No. 4, pp. 825-36, 2001)。従って、好ましい化合物は低いHERGアッセイ活性を有する。

【0075】

(製造方法)

式Iの一定の化合物は、一般的に以下の反応式および当業者の知りうる所に従って製造され得る。補足的な製造の情報はまた、共に係属している米国特許出願第09/573,829号 (2000年5月18日出願) および特許協力条約 (PCT) で公開された国際出願 (国際公開番号WO 00/71129) に見出させ得、両方とも本明細書に引用される。

【0076】

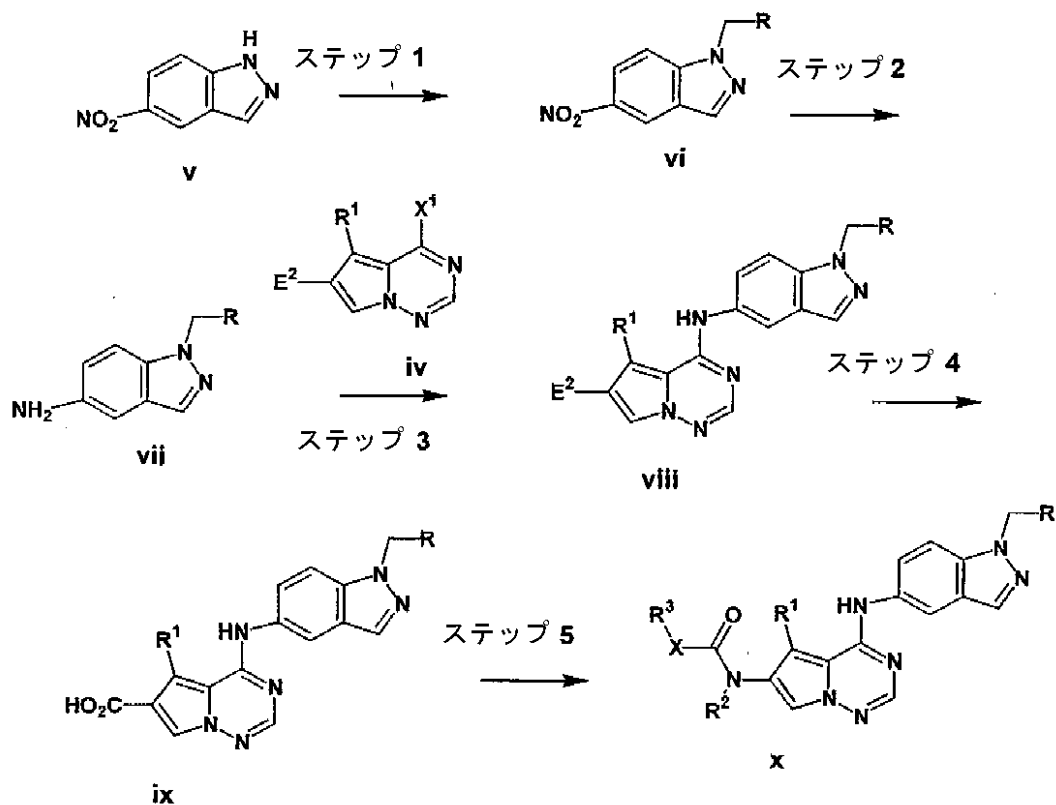
反応式1

式中、 E^1, E^2 はエステル基、 X^1 はハロゲンである。

【 0 0 7 9 】

【化 4】

反応式 2



式中、 E^2 はエステル、 X^1 はハロゲンである。

ステップ 1

5 - ニトロインダゾール **v** をアルキル化し、インダゾール **vi** が得られる。これは、様々な条件下、例えば DMF 中の化合物 **v**、炭酸カリウム、および適当なアルキル化剤の混合物を加熱して、実施し得る。

【 0 0 8 0 】

ステップ 2

ニトロインダゾール **vi** は、標準的な条件下、例えば、エタノール中 5 % パラジウム炭素での化合物 **vi** の水素化で、対応するアミノインダゾール **vii** に還元される。

【 0 0 8 1 】

ステップ 3

室温で $NaHCO_3$ またはトリエチルアミンのような塩基の存在下、アセトニトリルのような溶媒中、5 - アミノ - インダゾール誘導体 **vii** を 4 - ハロ - ピロロトリアジン **iv** で処理し、カップリングした生成物 **viii** を得る。塩基を用いずに、化合物 **vi** を 5 - アミノ - インダゾール誘導体と共に加熱しても、化合物 **viii** が得られる。

【 0 0 8 2 】

ステップ 4

カルボン酸エステル **viii** は、 $LiOH$ 水溶液のような塩基で処理してけん化し、次いで HCl のような酸で処理して酸性にして、カルボン酸 **ix** を得ることができる。

【 0 0 8 3 】

ステップ 5

カルボン酸 **ix** を最終生成物 **x** に変換することは、様々な条件下実施することができる。例えば、カルボン酸 **ix** は、クルチウス(Curtius)転位を経由し、トリエチルアミンの

ような塩基の存在下、ジフェニルホスホラジデート(diphenyl phosphorazidate)のような適当なアジド体で処理して、対応するイソシアネートに変換し得る。中間体のイソシアネートは、次いでアルコール類またはアミン類のような求核試薬でトラップし、対応するウレアまたはウレタン $\times$ が得られる。

【0084】

また、式Iの他の化合物は、当業者に一般的に知られている方法を用いて製造され得る。特に、以下の実施例は本発明の化合物の別の製造方法を提供する。

【0085】

(実施例)

本発明は、以下の実施例によって更に説明され、これらの実施例は本発明の好ましい態様である。すべての温度は特に断りがない場合は、セルシウス温度()である。「HPLC Ret Time(Rt)」は、以下の条件下で得られたHPLC保持時間である：Hyperasil C18 BDSカラム，250×4.6mm，5 μ m，検出波長：254nm，流速：1mL/分。0.1%トリフルオロ酢酸水(90%)，アセトニトリル(10%) (開始時)からアセトニトリル(100%)に15分かけての直線的濃度勾配、次いでアセトニトリル100%を5分間の条件を用いた。

YMCカラムHPLCでは、すべてのグラジエントは、100%溶媒A(10%MeOH，90%H₂O，0.1%TFA)で開始し、100%溶媒B(90%MeOH，10%H₂O，0.1%TFA)で終了し、流速(mL/分)であった。UV検出は220nmで常に行った。

【0086】

¹H NMRスペクトルは、室温で、ブルッカー300MHz分光光度計で、特に断りがなければCDCl₃中記録し、テトラメチルシランを内部標準として用いた。旋光度はパーキンエルマー旋光計を用いて決定した。融点はバーンステッド/サーモライン Mel Temp II融点装置で決定した。補正はしていない。

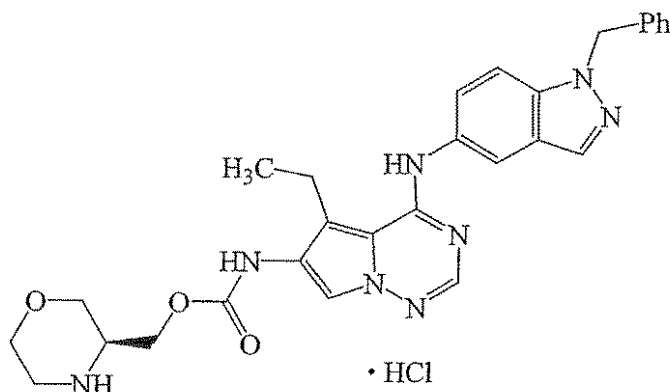
【0087】

これらの実施例は、制限するのでなく、例示するのみであり、本明細書に添付される特許請求の範囲に定義されるような発明の真意および範囲に含まれる他の態様があり得ると考えられるべきである。

【0088】

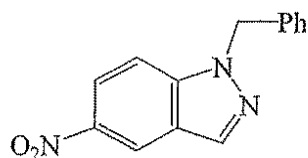
実施例 1

【化5】



[5-エチル-4-[[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸，(3S)-3-モルホリニルメチルエステル
A. 1-ベンジル-5-ニトロインダゾール

【化6】



12 Lの三頸丸底フラスコに、DMF (2 L)、5 - ニトロインダゾール (200 g, 1.22 mol) および炭酸カリウム (186 g, 1.35 mol) を投入した。臭化ベンジル (230 g, 1.35 mol) を次いで、40 以下の温度を維持するような速度で、攪拌した懸濁液に加えた。添加が終了したら、該混合物を更に8時間75 10
まで加熱し、反応をTLC (SiO₂, 1:1 酢酸エチル:ヘキサンs) でモニターした。反応液を次いで室温に冷却し、水 (2 L) を加え、生じたスラリーを室温で0.5時間攪拌した。生じた黄色の固形物を濾去し、45 および5 mmHg 真空下48時間乾燥した。これにより、HPLC分析 (R_t 1 - ベンジル = 14.9分, R_t 2 - ベンジル = 14.1分) で決定したように、1 - および2 - ベンジル - 5 - ニトロインダゾールの1.25:1混合物 (424 g) を得た。この物質は次いで約100 gのバッチ4つに分割し、各バッチをアセトン (470 mL) に溶かした。水 (156 mL) を次いで一様の流れとしてゆっくり加えた。もう1時間室温で攪拌した後、生じた固形物を濾去し、真空乾燥した。このプロセスで合わせて1 - ベンジル - 5 - ニトロインダゾール (全量12 20
6 g, 41%) を得た。HPLC分析で純度92.1%であり、主要な混入物は2 - ベンジル誘導体であった。

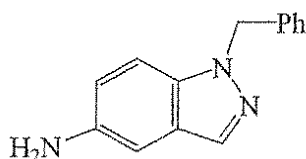
¹H NMR: δ = 8.72 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 9.2および2.0 Hz, 1H), 7.19-7.40 (m, 6H) および5.64 ppm (s, 2H).

HPLC: R_t = 14.9分.

【0089】

B. 5 - アミノ - 1 - ベンジルインダゾール

【化7】



500 mLのパール(Parr)水素化瓶に、1 - ベンジル - 5 - ニトロインダゾール (30.4 g, 120 mmol)、無水エタノール (240 mL) および5%パラジウム炭素 (1.5 g, 水分50%) を投入した。瓶はパール(Parr)水素化装置上に置かれ、瓶を水素で50 psiに加圧し、水素の取り込みが終了するまで瓶を振とうした。瓶の内容物を次いで1 Lの丸底フラスコに移し、窒素雰囲気下約60 に加温し、素早くセライトパッドで濾過した。濾過ケーキをエタノール (100 mL) で洗浄した。水 (250 40
mL) を次いで濾液に加え、生じた懸濁液を4時間氷浴中攪拌した。生じた固形物を濾過して単離し、固形物を1時間ポンプで乾燥した。3つの別の還元の試行を同じ条件で行った。物質の4つの分かれたバッチを次いで合わせて、粗物質を得て (87.4 g)、それを酢酸エチル (900 mL) から再結晶した。濾過し、減圧乾燥 (1 mmHg) して、淡黄色の固形物として標題化合物を得た (65.0 g, 59%)。

融点 = 148-149 .

¹H NMR: δ 7.82 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.12-7.28 (m, 6H), 6.93 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (dd, J = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 5.52 (s, 2H) および3.56 ppm (bs, 2H)

HPLC: R_t = 9.1分. m/z = 224 (M+H)⁺

【0090】

10

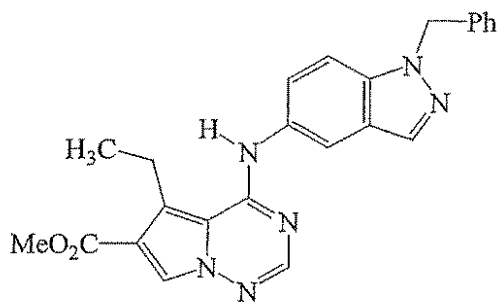
20

30

40

50

C . 4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチル
【化 8】



10

1 L の丸底フラスコに、5 - エチル - 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチル (25.0 g , 113 mmol)、トルエン (375 mL) およびジイソプロピルエチルアミン (11.8 g , 91.6 mmol) を投入した。オキシ塩化リン (20.7 g , 135 mmol) を次いで室温で滴下して加えた (発熱)。添加が完了したら、反応混合物を 20 時間 100 に加熱した。一部を HPLC で分析して、出発物質が完全に消費されることが示された (出発物質の保持時間 = 10.6 分 , 生成物の保持時間 = 15.2 分)。反応液を次いで冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (500 mL)、トルエン (500 mL) および氷水 (350 mL) の混合物にゆっくり注いだ。30 分間攪拌後、有機層を分離し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (500 mL) で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濃縮して、粗生成物の 4 - クロロ - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチルを得た (30.5 g , > 100 %)。この物質をアセトニトリル (800 mL) に溶かし、該溶液を 2 L の丸底フラスコに入れた。炭酸水素ナトリウム (15.1 g , 180 mmol) および 5 - アミノ - 1 - ベンジルインダゾール (27.8 g , 124 mmol) を次いで加え、続いて追加のアセトニトリル (400 mL) を加えた。生じた懸濁液を次いで室温で 16 時間攪拌した。この後 HPLC 分析で、出発物質のインダゾールが約 17 % 残っていることが示された。該混合物を次いで 1 時間加熱還流し、その後出発物質のインダゾールが 5 % だけ残っていた。冷却後、該混合物を濃縮し、残渣を塩化メチレン (800 mL) および水 (300 mL) の間で分液処理した。低層の有機層を分けて、水 (300 mL) で更に洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮して、4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチル (51.3 g , 100 %) を得て、更に精製することなく用いた。

20

30

^1H NMR: δ = 8.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.18-7.43 (m, 7H), 5.60 (s, 2H), 3.88, (s, 3H), 3.33 (q, J = 7.1 Hz, 2H) および 1.39 ppm (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

HPLC R_t = 15.0 分。

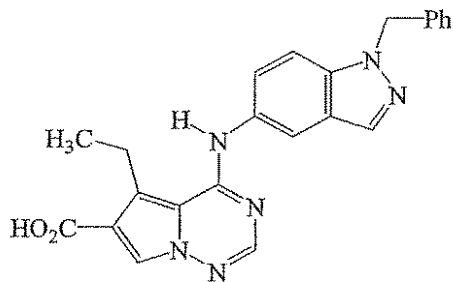
m/z = 427 ($M+H$) $^+$

40

【 0 0 9 1 】

D . 4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸

【化 9】



4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチル (5 1 . 3 g , 0 . 1 2 mol) を T H F (7 5 0 m L) に溶かし、該溶液を還流冷却器付きの 2 L の丸底フラスコに加えた。メタノール (2 5 0 m L) を次いで該フラスコに加え、続いて水酸化リチウム-水和物 (6 0 . 8 g , 1 . 4 5 mol) の水 (3 0 0 m L) 溶液を加えた。反応液を次いで 2 0 時間加熱還流した。この後、混合物の H P L C 分析で、反応が完了していることが示された。反応液を次いで冷却し、該混合物を減圧濃縮した。水 (2 0 0 m L) を次いで残渣に加え、生じた溶液を酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。塩酸 (2 N) を次いで、p H が 3 ~ 4 になるまで該水溶液に加えた。これで濃厚な白色の沈澱が生じ、これを濾去した。濾過ケーキを次いでエチルエーテル (1 L) 中スラリー化し、再濾過し、乾燥して、4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸を得た (2 9 . 2 g) 。濾液を本来の酢酸エチル抽出物と合わせて、溶媒を減圧下留去した。残渣をエーテルおよび酢酸エチルの混合液 (2 : 1 、 5 0 0 m L) でトリチュレートし、続いて濾過して精製し、乾燥して、目的の酸化合物を更に得た (1 3 . 4 g) 。4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸の全収量を合わせて、4 2 . 6 g (8 6 %) であり、物質の H P L C 純度は 9 8 . 2 % であった。

融点 = 246-248 .

^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 12.47 (bs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.97 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.70 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0 および 1.8 Hz, 1H), 7.34-7.21 (m, 5H), 5.69 (s, 2H), 3.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H) および 1.22 ppm (t, J = 7.2 Hz, 3H),

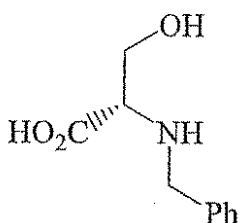
HPLC: R_t = 12.2 分 .

m/z = 413 ($M+H$) $^+$

【 0 0 9 2 】

E . (S) - (+) - N - ベンジルセリン

【化 1 0】



この物質は、文献 (Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2577.) に報告された方法で製造した。

5 L の三頸丸底フラスコに、L - セリン (3 1 3 g , 3 . 0 mol) および 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (1 . 5 L) を投入した。攪拌を開始し、ベンズアルデヒド (3 2 2 . 4

g, 3.0 mol)を加えた。室温で15分後、該溶液を5 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(35.0 g, 0.93 mol)を、温度が10 以下を維持するように少量ずつ加えた。添加が完了したら、該溶液を室温まで加温し、2時間攪拌した。この時点で、ベンズアルデヒド(322.4 g, 3.0 mol)の第二の部分を加え、該溶液を15分間攪拌した。該溶液を5 に冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(35.0 g, 0.93 mol)を加え、再度10 以下の温度を維持した。反応混合物を次いで室温まで加温し、2時間攪拌した。ジエチルエーテル(1 L)を加え、該溶液を5 ~ 10分間攪拌し、エーテル層を分けた。水層のpHを次いで3.7%塩酸で6に調整した。生じた固形物を濾過し、ウェットケーキを水から再結晶し、45 で終夜乾燥して、(S) - (+) - N - ベンジルセリンを得た(230 g, 40 %)。

10

$[\alpha]_{25}^D +4.8^\circ$ (c=1.0, 6M HCl).

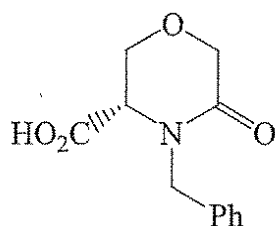
融点 = 218-226 .

^1H NMR (D₂O): δ = 7.54 (s, 5H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (q, J = 3.0 Hz, 2H), および3.75 ppm (t, J = 4.4 Hz, 1H).

【0093】

F . (S) - (+) - 4 - ベンジルモルホリン - 5 - オン - 3 - カルボン酸の製造

【化11】



20

この物質は、文献(Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1985, 2577.)に報告された方法で製造した。

5 Lの三頸丸底フラスコに、(S) - (+) - N - ベンジルセリン(229 g, 1.17 mol)、水酸化ナトリウム(58.7 g, 1.47 mol)、および水(1 L)を投入した。生じた溶液を0 に冷却し、クロロ塩化アセチル(170.4 g, 1.5 mol)を4 以下の温度を維持するような速度で滴下して加えた。添加完了後、反応液を0 で30分間攪拌した。冷浴を次いで除き、30%水酸化ナトリウム(350 mL)溶液を加えた。発熱が観察され、反応温度が29 に達した。反応混合物を更に33 に加熱し、この温度を2時間維持した。室温に冷却し、続いて3.7%塩酸でpH 1まで酸性にして、濃厚な白色沈殿物が形成し、これを濾過して単離した。濾過ケーキをアセトニトリル(1 L)中スラリー化し、濾過し、濾液を濃縮した。生じた固形物を乾燥して、結晶性白色の固形物として(S) - (+) - 4 - ベンジルモルホリン - 5 - オン - 3 - カルボン酸を得た(68.1 g, 25 %)。

30

$[\alpha]_{25}^D +52.3^\circ$ (c=1.2, MeOH).

融点 = 173-177 .

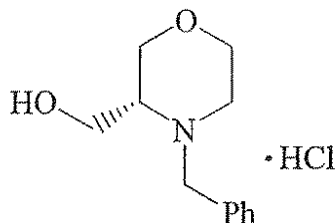
^1H NMR (DMSO- d_6): δ = 7.31 (s, 5H), 5.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.18 (m, 3H), および3.88 ppm (m, 3H).

40

【0094】

G . (R) - (-) - 4 - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチルモルホリン塩酸塩

【化 1 2】



この物質は、文献 (Brown, G. R.; Foubister, A. J.; Wright, B. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1, 1985, 2577.) に報告された方法で製造した。

5 L の三頸フラスコに、(S) - (+) - 4 - ベンジルモルホリン - 5 - オン - 3 - カルボン酸 (102 g, 0.43 mol)、トリエチルアミン (53.3 g, 0.53 mol) および THF (1.0 L) を投与した。該溶液を 0 に冷却し、2 M ボラン - ジメチルスルフィド錯体の THF (1.6 L, 3.20 mol) 溶液を反応フラスコに滴下して加えた。反応は最初 12 まで発熱し、突沸が観察された。該溶液 (約 300 mL) を加えたら、温度は 6 で安定し、突沸は収まった。残りの溶液は 1.5 時間かけて加え、5 ~ 6 の温度を維持した。該溶液は次いで室温まで加温し、還流させた。6 時間還流後、反応液を室温まで冷却し、次いで氷 / 塩浴に入れた。水 (600 mL) を 10 以下の温度を維持するような速度で滴下して加えた。再度突沸が観察された。反応溶液を次いで濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム溶液 (1 L) を加えた。酢酸エチル (3 × 1 L) で抽出し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮して、黄色の油状物を得た。この油状物をエタノール (2 L) に取り、37% 塩酸 (200 mL) をゆっくり加えた。酸を加えて 45 まで発熱し、突沸が観察された。約 10 分間攪拌後、白色の沈殿物が形成し始めた。該混合物を 3 時間 4 に冷却し、固形物を濾過した。濾過ケーキをエタノール (50 mL) で洗浄し、次いで終夜真空下乾燥した。これにより、(R) - (-) - 4 - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチルモルホリン塩酸塩 (78.7 g, 76%) を得て、更に精製することなく用いた。

$[\alpha]_{25}^D -14.0^\circ$ (c=0.15, MeOH).

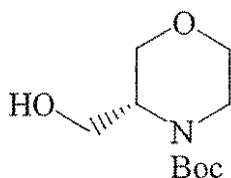
融点 = 228-230 .

¹H NMR (CD₃OD): δ = 7.52 (m, 5H), 4.85 (d, J = 13.0 Hz 1H), 4.21 (m, 2H), 4.00 (m, 2H), 3.66-3.88 (m, 3H), 3.46 (m, 1H) および 3.20 ppm (m, 2H).

【0095】

H . (R) - (-) - 3 - ヒドロキシメチルモルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化 1 3】



(S) - (-) - 4 - ベンジル - 3 - ヒドロキシメチルモルホリン塩酸塩 (35.0 g, 0.144 mol) を、酢酸エチル (250 mL) および 2 N 水酸化ナトリウム溶液 (200 mL) の混合物に加え、該混合物を 15 分間素早く攪拌した。酢酸エチル層を次いで分離し、乾燥し (MgSO₄)、濾過した。500 mL のパール (Parr) フラスコに次いで、ジ炭酸ジ - tert - ブチル (32.0 g, 0.151 mol) および上記の濾液を投入した。該フラスコを次いで窒素でパージし、パラジウム炭素 (1.50 g, 水分 50%, 5% パラジウム) を加えた。該混合物を次いで 45 psi の水素で、取り込みがなくなるまで水素化した (2 ~ 3 時間)。セライトパッドで該混合物を濾過し、濾液

を濃縮し、(R) - (-) - 3 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを定量的に得た。この物質の ^1H NMR 分析で、約 5 % ジ炭酸ジ - tert - ブチルの存在がわかった。この不純物は実質的な化学に影響はなく、該物質を更に精製することなく用いた。

$[\alpha]_{25}^D$ -56.2° (c = 1.0, MeOH).

融点 = 78-80 および 208-240 (2 つの吸熱現象)。

^1H NMR: δ = 3.71-3.97 (m, 5H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), および 1.47 ppm (s, 9H)。

(S) - (+) - 3 - ヒドロキシメチルモルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチルエステルは D - セリンから出発して類似の方法で製造し、白色の固形物として得られた。

$[\alpha]_{25}^D$ 58.3° (c = 1.0, MeOH)。

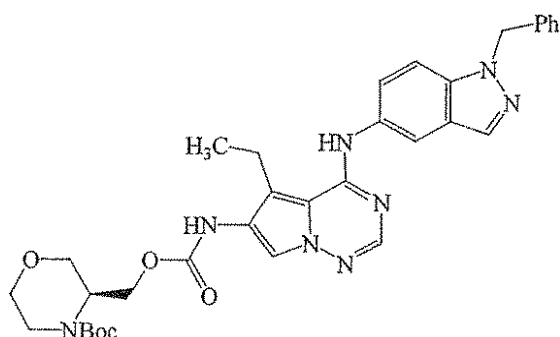
融点 = 77-79 。

^1H NMR: δ = 3.71-3.97 (m, 5H), 3.41-3.58 (m, 2H), 3.15 (m, 1H), 2.61 (t, J = 5.3 Hz, 1H), および 1.47 ppm (s, 9H)。

【 0 0 9 6 】

I . 3 - [[[[[5 - エチル - 4 - [[1 - (フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] アミノ] カルボニル] オキシ] メチル] - 4 - モルホリンカルボン酸 , (3 S) - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルの製造

【 化 1 4 】



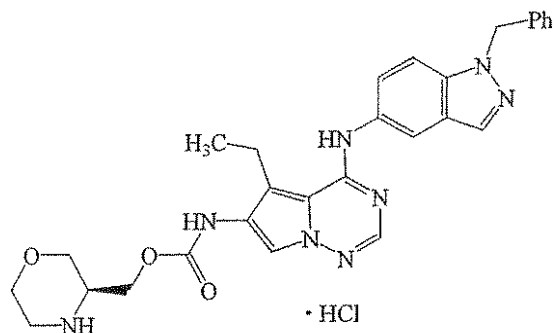
500 mL の丸底フラスコに、ジオキサン (200 mL)、4 - (1 - ベンジル - 1 H - インダゾール - 5 - イルアミノ) - 5 - エチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸 (14.6 g , 35.5 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (12.1 g , 41.8 mmol)、トリエチルアミン (4.40 g , 43.0 mmol) および活性化した 4 モレキュラ・シーブス (50 g) を投入し、生じた懸濁液を 4 時間 50 に加熱した。温度を次いで 80 に上げ、(R) - (-) - 3 - ヒドロキシ - メチルモルホリン - 4 - カルボン酸 tert - ブチル (15.1 g , 67.7 mmol) を加えた。加熱は更に 4 時間続けた。反応混合物を次いで冷却し、セライトパッドで濾過し、濾液を減圧濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ (ヘキサン / 酢酸エチル = 1 : 1 で溶離) で残渣を精製して、白色の固形物として 3 - [[[[[5 - エチル - 4 - [[1 - (フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] アミノ] カルボニル] オキシ] メチル] - 4 - モルホリンカルボン酸 , (3 S) - 1 , 1 - ジメチルエチルエステルを得た (14.0 g , 63 %)。

HPLC: Rt = 13.8 分。

^1H NMR: δ = 8.05 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.06-7.47 (m, 8H), 6.41 (bs, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.39 (m, 3H), 3.85 (m, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 2.84 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H), および 1.36 ppm (t, J = 7.6 Hz, 3H)。

【 0 0 9 7 】

J. [5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 S) - 3 - モルホリニルメチルエステル , 一塩酸塩の製造
【化 1 5】



10

3 - [[[[[5 - エチル - 4 - [[1 - (フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] アミノ] カルボニル] オキシ] メチル] - 4 - モルホリンカルボン酸 , (3 S) - 1 , 1 - ジメチルエチルエステル (1 4 . 0 g , 2 2 . 3 m m o l) を塩化メチレン (2 5 0 m L) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (4 0 m L) で処理した。生じた溶液を 1 8 時間攪拌し、次いで飽和炭酸ナトリウム水を加えて中和した。有機相を分けて、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濾液を濃縮して、黄色の油状物として [5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 S) - 3 - モルホリニルメチルエステル (1 1 . 4 g) を得た。この物質を塩化メチレン (1 0 0 m L) に再溶解し、1 M 塩酸 / エーテル (2 1 . 7 m L , 2 1 . 7 m m o l) で処理した。該溶液を 3 0 分間攪拌し、次いで減圧濃縮した。残渣を高真空下 (0 . 5 m m H g) 終夜乾燥し、灰白色の固形物として [5 - エチル - 4 - [[(1 - フェニルメチル) - 1 H - インダゾール - 5 - イル] アミノ] ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イル] - カルバミン酸 , (3 S) - 3 - モルホリニルメチルエステル塩酸塩を得た (1 1 . 6 g 、 9 2 %) 。

20

$[\alpha]_{25}^D + 6.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH) .

融点 = $>300^\circ$.

HPLC: $R_t = 9.95$ 分 .

^1H NMR (DMSO- d_6) : $\delta = 9.9$ (bs , 2H) , 9.47 (bs , 1H) , 8.84 (bs , 1H) , 8.15 (s , 1H) , 7.49-7.98 (m , 4H) , 7.34 (d , $J = 2.1$ Hz , 1H) , 7.23-7.31 (m , 5H) , 5.69 (s , 2H) , 4.33 (d , $J = 5.2$ Hz , 2H) , 3.60-4.03 (m , 5H) , 3.10-3.29 (m , 4H) , および 1.16 ppm (t , $J = 7.3$ Hz , 3H) .

$m/z = 527$ ($M+H$) $^+$

【 0 0 9 8 】

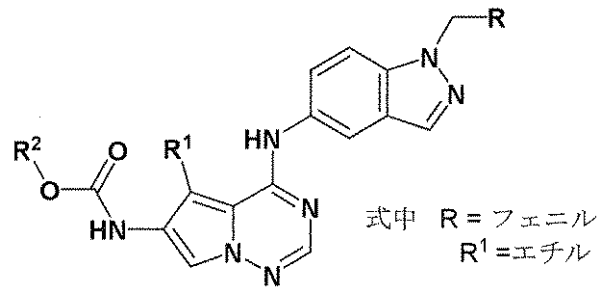
表 1 に示した化合物は、実施例 1 に概説した一般手法を用いて合成した。

30

40

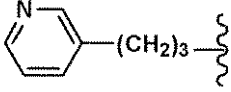
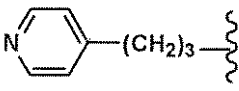
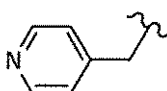
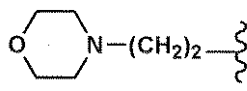
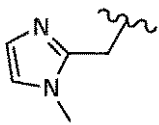
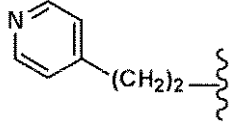
【表 1】

表 1



実施例番号	R²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
2		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ベンジルエステル	518	1.71 ¹
3		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-イミダゾール-1-イル-エチルエステル	522	9.89
4		[[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-エチルエステル	536	1.26 ¹
5		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピペリジン-1-イル-エチルエステル	539	11.02

【表 2】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
6		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピリジン-3-イル-プロピルエステル	547	12.34
7		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピリジン-4-イル-プロピルエステル	547	10.59
8		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピリジン-4-イルメチルエステル	519	10.32
9		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-モルホリン-4-イル-エチルエステル	541	12.27
10		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-メチル-1H-イミダゾール-2-イルメチルエステル	522	10.10
11		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピリジン-4-イル-エチルエステル	533	9.90

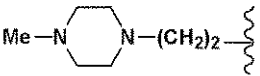
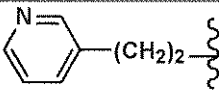
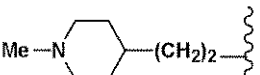
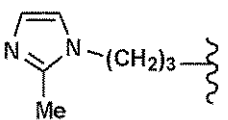
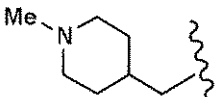
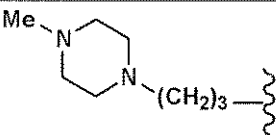
10

20

30

40

【表 3】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
12		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステル	554	9.54
13		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピリジン-3-イル-エチルエステル	533	10.33
14		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-エチルエステル	553	10.57
15		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-プロピルエステル	550	10.41
16		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-メチル-ピペリジン-4-イルメチルエステル	539	10.21
17		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロピルエステル	568	9.53

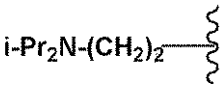
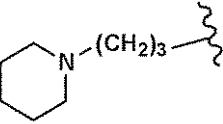
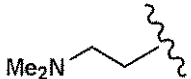
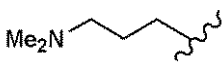
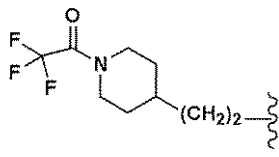
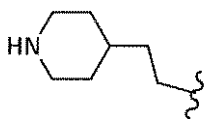
10

20

30

40

【表 4】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
18		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ジイソプロピルアミノ-エチルエステル	555	10.77
19		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピペリジン-1-イル-プロピルエステル	553	10.55
20		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ジメチルアミノ-エチルエステル	499	9.97
21		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ジメチルアミノ-プロピルエステル	513	10.10
22		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-エチルエステル	635	14.53
23		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピペリジン-4-イル-エチルエステル	539	10.43

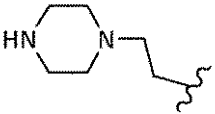
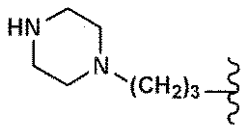
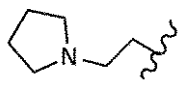
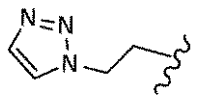
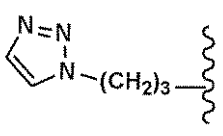
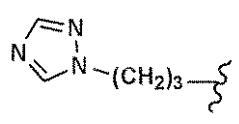
10

20

30

40

【表 5】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
24		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピペラジン-1-イル-エチルエステル	540	9.37
25		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピペラジン-1-イル-プロピルエステル	554	9.51
26		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピロリジン-1-イル-エチルエステル	525	10.34
27		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-エチルエステル	523	11.07
28		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[1,2,3]トリアゾール-1-イル-プロピルエステル	537	11.27
29		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロピルエステル	537	10.78

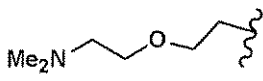
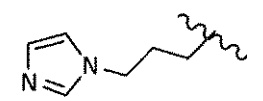
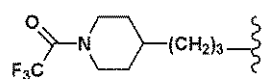
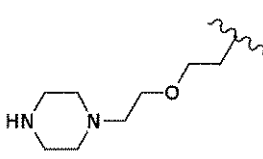
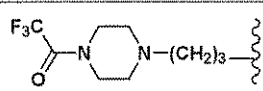
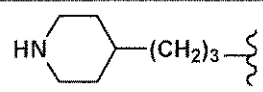
10

20

30

40

【表 6】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
30		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(ジメチルアミノ-エトキシ)-エチルエステル	544	9.89
31		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-イミダゾール-1-イル-プロピルエステル	536	10.19
32		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[1-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペリジン-4-イル]-プロピルエステル	649	14.90
33		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(2-ピペラジン-1-イル-エトキシ)-エチルエステル	584	9.48
34		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルエステル	650	11.03
35		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピペリジン-4-イル-プロピルエステル	553	10.70

10

20

30

40

【表 7】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
36		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[4-(2,2,2-トリフルオロ-アセチル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル	636	11.13
37		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピペリジン-4-イルメチルエステル	525	10.21
38		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピペリジン-1-イル-エチルエステル	538	9.84
39		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-エチルエステル	523	10.58
40		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-ピラゾール-1-イル-エチルエステル	522	11.76
41		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(2-アミノ-エトキシ)-エチルエステル	515	9.88

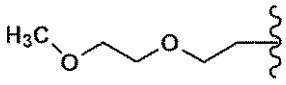
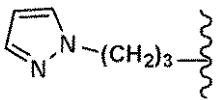
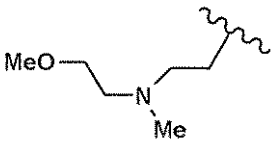
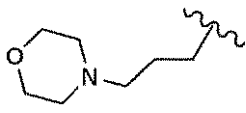
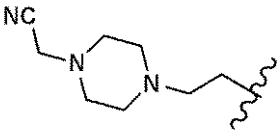
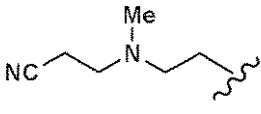
10

20

30

40

【表 8】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
42		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(2-メトキシ-エトキシ)-エチルエステル	530	11.67
43		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-ピラゾール-1-イル-プロピルエステル	536	12.24
44		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルエステル	543	10.21
45		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-モルホリン-4-イル-プロピルエステル	555	10.12
46		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(4-イソシアノメチル-ピペラジン-1-イル)-エチルエステル	579	1.17 ³
47		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[(2-シアノ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルエステル	538	10.50

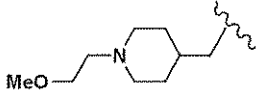
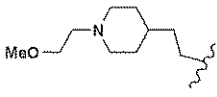
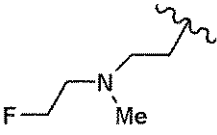
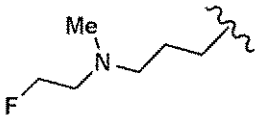
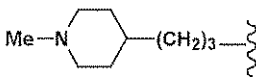
10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
48		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルメチルエステル	583	10.73
49		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-エチルエステル	597	10.99
50		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[(2-フルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルエステル	531	10.59
51		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[(2-フルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-プロピルエステル	545	10.61
52		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-プロピルエステル	567	11.16

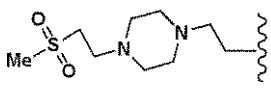
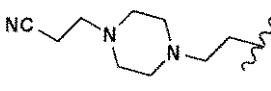
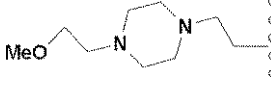
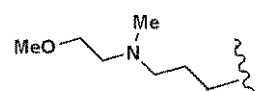
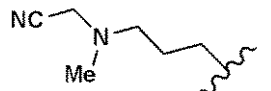
10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
53		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[4-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル	646	1.15 ⁴
54		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[4-(2-シアノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル	593	1.09 ⁵
55		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[4-(2-メトキシ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル	599*	9.84
56		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[(2-メトキシ-エチル)-メチル-アミノ]-プロピルエステル	557	10.52
57		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(シアノメチル-メチル-アミノ)-プロピルエステル	538	11.02

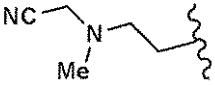
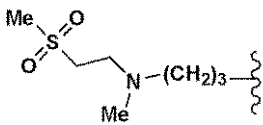
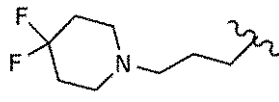
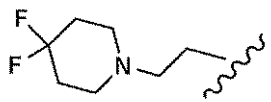
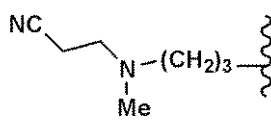
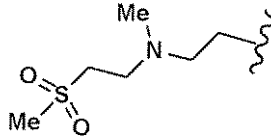
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
58		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(シアノメチル-メチル-アミノ)-エチルエステル	524	11.42
59		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[(2-メタンズルホニル-エチル)-メチル-アミノ]-プロピルエステル	606*	10.37
60		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-プロピルエステル	589	1.25 ³
61		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(4,4-ジフルオロ-ピペリジン-1-イル)-エチルエステル	575	1.23 ³
62		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[(2-シアノ-エチル)-メチル-アミノ]-プロピルエステル	552	10.52
63		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[(2-メタンズルホニル-エチル)-メチル-アミノ]-エチルエステル	591	10.25

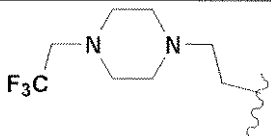
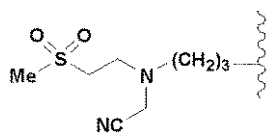
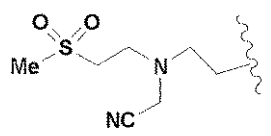
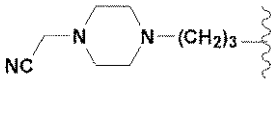
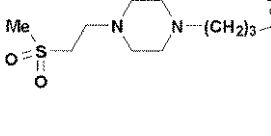
10

20

30

40

【表 1 2】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
64		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-エチルエステル	622	1.21 ⁵
65		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[シアノメチル-(2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ]-プロピルエステル	630	12.32
66		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[シアノメチル-(2-メタンスルホニル-エチル)-アミノ]-エチルエステル	616	11.56
67		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(4-シアノメチル-ピペラジン-1-イル)-プロピルエステル	593	1.19 ⁴
68		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[4-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルエステル	660	10.11

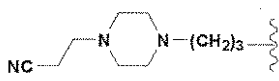
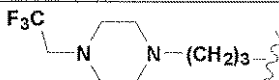
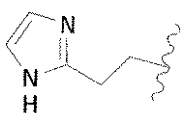
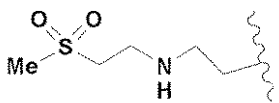
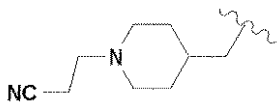
10

20

30

40

【表 13】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
69		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[4-(2-シアノ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルエステル	607	10.26
70		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-[4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-プロピルエステル	636	2.11 ³
71		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(1H-イミダゾール-2-イル)-エチルエステル	522	10.09
72		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-エチルエステル	577	10.14
73		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-シアノ-エチル)-ペリジン-4-イルメチルエステル	578	1.14 ⁴
74		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-シアノメチル-ペリジン-4-イルメチルエステル	564	1.25 ⁴

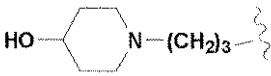
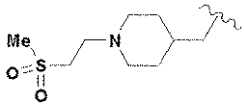
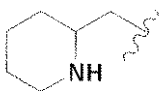
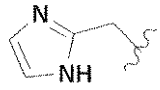
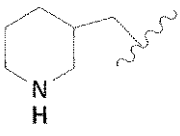
10

20

30

40

【表 14】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
75		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピルエステル	569	9.94
76		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イルメチルエステル	631	1.23 ⁵
77		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピペリジン-2-イルメチルエステル	525	10.37
78		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル	511	10.07
79		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1H-イミダゾール-2-イルメチルエステル	508	10.17
80		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピペリジン-3-イルメチルエステル	525	10.26

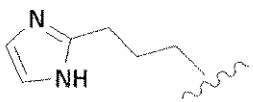
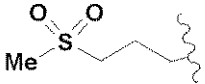
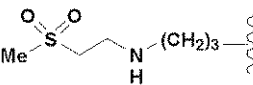
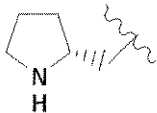
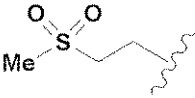
10

20

30

40

【表 15】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
81		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(1H-イミダゾール-2-イル)-プロピルエステル	536	10.17
82		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-メタンスルホニル-プロピルエステル	548	11.52
83		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(2-メタンスルホニル-エチルアミノ)-プロピルエステル	591	10.27
84		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R)-2-ピロリジニルメチルエステル	511	1.21 ³
85		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-ピロリジニルメチルエステル	511	1.21 ³
86		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-メタンスルホニル-エチルエステル	534	11.33

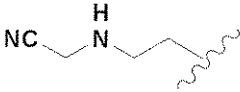
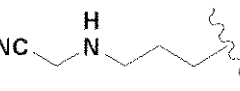
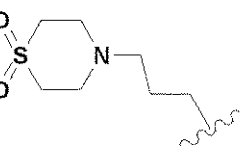
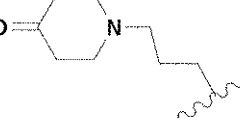
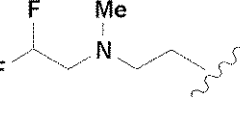
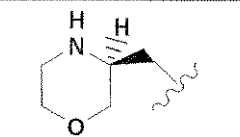
10

20

30

40

【表 16】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
87		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-(シアノメチル-アミノ)-エチルエステル	510	10.19
88		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(シアノメチル-アミノ)-プロピルエステル	524	10.27
89		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(1,1-ジオキソ-116-チオモルホリン-4-イル)-プロピルエステル	603	1.15 ⁵
90		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 3-(4-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピルエステル	567	1.11 ⁴
91		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 2-[(2,2-ジフルオロ-エチル)-メチル-アミノ]-エチルエステル	549	10.44
92		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3R)-3-モルホリニルメチルエステル	527	10.06

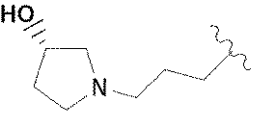
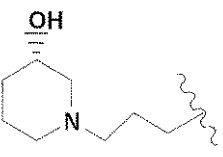
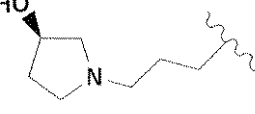
10

20

30

40

【表 17】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
93		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, 3-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] プロピルエステル	555	1.15 ⁴
94		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, 3-[(3S)-3-ヒドロキシ-1-ピペリジニル] プロピルエステル	569	1.23 ³
95		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3R)-3-ピロリジニルメチルエステル	511	10.15
96		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, 3-[(3R)-3-ヒドロキシ-1-ピロリジニル] プロピルエステル	555	1.23 ³
97		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-メチル-ピペリジン-4-イルエステル	525	10.25

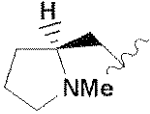
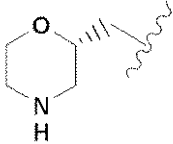
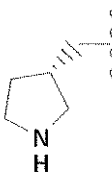
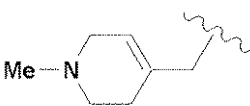
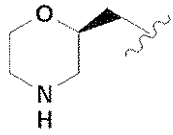
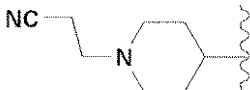
10

20

30

40

【表 18】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
98		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, [(2S)-1-メチル-2-ピロリジニル]メチルエステル	525	10.31
99		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-モルホリニルメチルエステル	527	10.08
100		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-ピロリジニルメチルエステル	511	10.22
101		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イルメチルエステル	537	10.34
102		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R)-2-モルホリニルメチルエステル	527	10.13
103		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-シアノ-エチル)-ピペリジン-4-イルエステル	564	10.58

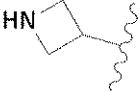
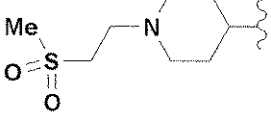
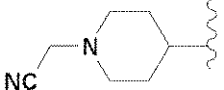
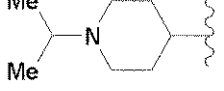
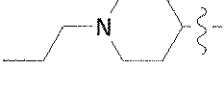
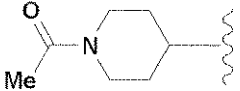
10

20

30

40

【表 19】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
104		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸アゼチジン-3-イルエステル	483	10.01
105		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メタンサルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イルエステル	617	10.48
106		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-シアノメチル-ピペリジン-4-イルエステル	550	11.13
107		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-イソプロピル-ピペリジン-4-イルエステル	553	10.71
108		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-プロピル-ピペリジン-4-イルエステル	553	10.88
109		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-アセチル-ピペリジン-4-イルエステル	553	11.33

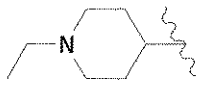
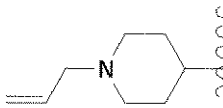
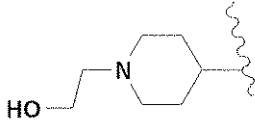
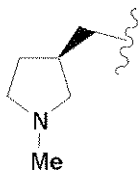
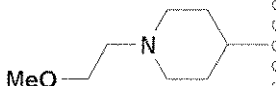
10

20

30

40

【表 20】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
110		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-エチル-ピペリジン-4-イルエステル	539	10.24
111		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-アリル-ピペリジン-4-イルエステル	551	10.48
112		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルエステル	512	12.26
113		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルエステル	555	10.17
114		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, [(3R)-1-メチル-3-ピロリジニル]メチルエステル	525	10.43
115		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メトキシ-エチル)-ピペリジン-4-イルエステル	569	10.63

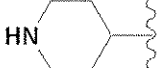
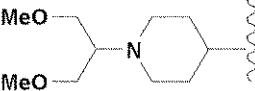
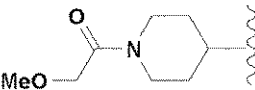
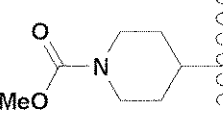
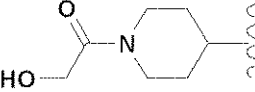
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
116		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル	497	9.75
117		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メトキシ-エチル)-アゼチジン-3-イルエステル	541	10.34
118		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メトキシ-1-メトキシメチル-エチル)-ピペリジン-4-イルエステル	613	11.13
119		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-メトキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルエステル	583	11.40
120		4-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバモイルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸メチルエステル	569	12.71
121		[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸 1-(2-ヒドロキシ-アセチル)-ピペリジン-4-イルエステル	569	10.88

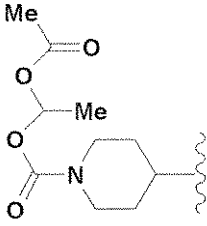
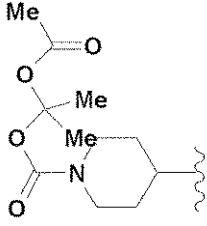
10

20

30

40

【表 2 2】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
122		4-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバモイルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 1-アセトキシ-エチルエステル	641	13.43
123		4-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバモイルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 1-アセトキシ-1-メチル-エチルエステル	655	13.75
124		4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバミン酸 1-ヒドロキシ-ピペリジン-4-イルエステル	527	10.33
125		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバミン酸, トランス-4-アミノシクロヘキシルエステル	525	10.15
126		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバミン酸, (3R)-3-ピペリジニルエステル	511	10.08

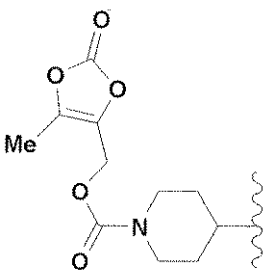
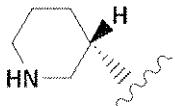
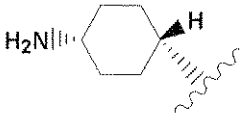
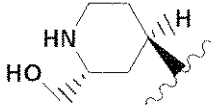
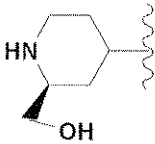
10

20

30

40

【表 2 3】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
127		4-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルカルバモイルオキシ]-ピペリジン-1-カルボン酸 5-メチル-2-オキソ-[1,3]ジオキソール-4-イルメチルエステル	667	13.36
128		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-ピペリジニルエステル	511	10.13
129		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノシクロヘキシルエステル	525	10.14
130		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R,4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル	541	9.89
131		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル	541	9.85

10

20

30

40

【表 2 4】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
132		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルエステル	539	10.47
133		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノ-4-メチルシクロヘキシルエステル	539	10.32
134		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, [(2R,4R)-4-(ヒドロキシ-2-ピペリジニル)メチルエステル	541	9.71
135		[5-エチル-4-[(1-フェニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, トランス-4-(アミノメチル)シクロヘキシルエステル	539	10.56

【0099】

別に断りのない限り、HPLC 保持時間は、Hypersil BDS C18 カラムを用い、15 分の濃度勾配時間で決定した。

¹ YMC TurboPack Pro カラム (2 分の濃度勾配)

² YMC S5 ODS カラム (4 分の濃度勾配)

³ YMC Xterra ODS (2 分の濃度勾配)

⁴ YMC ODS-A C18 カラム (2 分の濃度勾配)

⁵ YMC C18 S5 カラム (2 分の濃度勾配)

「*」で印をした MS データは [M+2H] であった。

【0100】

R が表に定義された以下の化合物は、実施例 1 に記載した手法を用いて製造した。

10

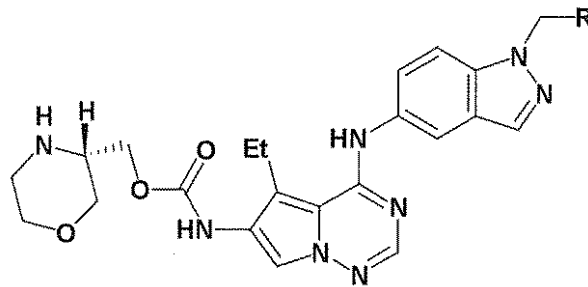
20

30

40

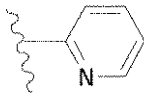
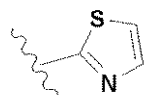
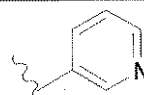
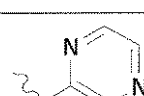
【表 2 5】

表 2



実施例番号	R	化合物名	M+H	HPLC 保持時間 (分)
136		[5-エチル-4-[[1-(2-オキサゾリルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	518	6.70
137		[5-エチル-4-[[1-(2-チエニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	533	9.70
138		[5-エチル-4-[[1-[(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	545	10.21
139		[5-エチル-4-[[1-(4-チアゾリルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	534	7.98
140		[5-エチル-4-[[1-(3-チエニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	533	9.68

【表 26】

実施例番号	R	化合物名	M+H	HPLC 保持時間 (分)
141		[5-エチル-4-[[1-(2-ピリジニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	528	7.14
142		[5-エチル-4-[[1-(2-チアゾリルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	534	8.21
143		[5-エチル-4-[[1-(3-ピリジニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	528	6.74
144		[5-エチル-4-[[1-(ピラジニルメチル)-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	529	7.46

【0101】

別に断りのない限り、HPLC 保持時間は、Hyper sil BDS C18 カラムを用い、15 分の濃度勾配時間で決定した。

¹ YMC Turbo Pack Pro カラム (2 分の濃度勾配)

² YMC S5 ODS カラム (4 分の濃度勾配)

³ YMC Xterra ODS (2 分の濃度勾配)

⁴ YMC ODS-A C18 カラム (2 分の濃度勾配)

⁵ YMC C18 S5 カラム (2 分の濃度勾配)

【0102】

R² が表 3 に定義された以下の化合物は、実施例 1 に記載の手法を用い、5-メチル-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エチルを用いて製造した。

10

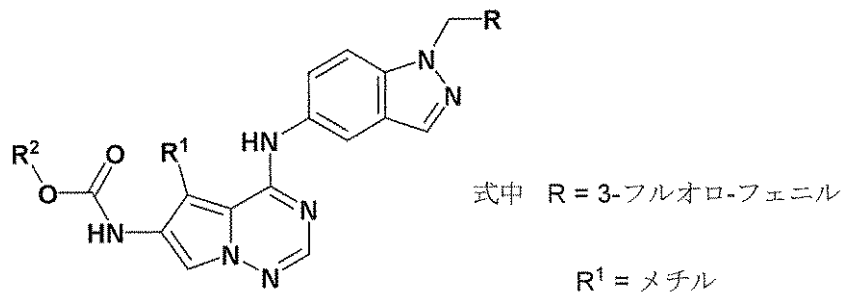
20

30

40

【表 27】

表 3



実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
145		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, トランス-4-アミノシクロヘキシルエステル	529	10.19
146		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R,4R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル	545	9.84
147		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S,4S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-ピペリジニルエステル	545	9.85
148		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸テトラヒドロ-ピラン-4-イルエステル	516	11.87

10

20

30

40

【表 28】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
149		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸 3-メタンスルホニル-プロピルエステル	552	11.19
150		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸 2-アミノ-2-メチル-プロピルエステル	503	10.06
151		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノシクロヘキシルエステル	529	10.09
152		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, シス-4-アミノ-4-メチル-シクロヘキシルエステル	543	10.24
153		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸 3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロピルエステル	573	9.85

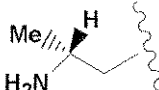
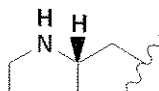
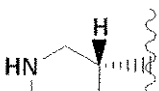
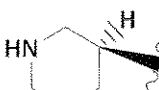
10

20

30

40

【表 29】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
154		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸ピペリジン-4-イルエステル	515	9.97
155		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2R)-2-アミノプロピルエステル	489	9.80
156		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (2S)-2-アミノプロピルエステル	489	9.83
157		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-モルホリニルメチルエステル	531	2.48 ²
158		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3R)-3-ピペリジニルエステル	515	10.04
159		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3S)-3-ピペリジニルエステル	515	9.97

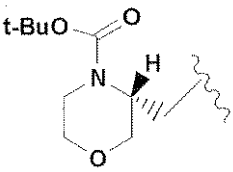
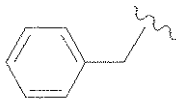
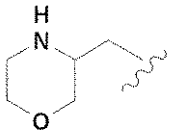
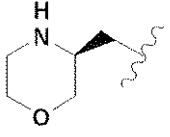
10

20

30

40

【表 3 0】

実施例番号	R ²	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
160		3-[[[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イル]アミノ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]アミノ]カルボニル]オキシ]メチル]-4- モルホリンカルボン酸, (3S)-1,1-ジメチルエチルエステル	631	3.42 ²
161		{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸ベンジルエステル	522	3.48 ²
162		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, 3-モルホリニルメチルエステル	531	1.97 ²
163		[4-[[1-(3-フルオロフェニル)メチル]-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸, (3R)-3-モルホリニルメチルエステル	531	1.97 ²

【 0 1 0 3 】

別に断りのない限り、HPLC 保持時間は、Hypersil BDS C18 カラムを用い、15 分の濃度勾配時間で決定した。

¹ YMC TurboPack Pro カラム (2 分の濃度勾配)

² YMC S5 ODS カラム (4 分の濃度勾配)

³ YMC Xtterra ODS (2 分の濃度勾配)

⁴ YMC ODS - A C18 カラム (2 分の濃度勾配)

⁵ YMC C18 S5 カラム (2 分の濃度勾配)

【 0 1 0 4 】

以下の化合物は、実施例 1 に記載した手法を用いて製造した。

10

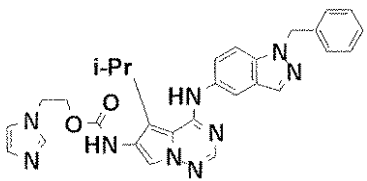
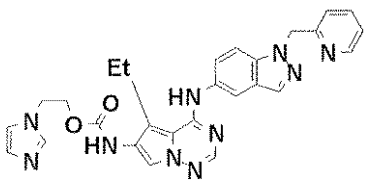
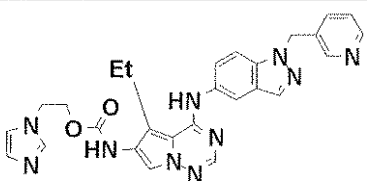
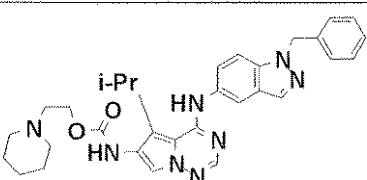
20

30

40

【表 3 1】

表 4

実施例 番号	構造	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
164		[4-(1-ベンジル-1H-イン ダゾール-5-イルアミ ノ)-5-イソプロピル-ピ ロロ[2,1-f][1,2,4]トリア ジン-6-イル]-カルバミ ン酸 2-イミダゾール-1- イル-エチルエステル	536	2.36 ²
165		[5-エチル-4-(1-ピリジ ン-2-イルメチル-1H- インダゾール-5-イル アミノ)-ピロロ [2,1-f][1,2,4]トリアジ ン-6-イル]-カルバミン 酸 2-イミダゾール-1- イル-エチルエステル	523	2.04 ²
166		[5-エチル-4-(1-ピリジ ン-3-イルメチル-1H- インダゾール-5-イル アミノ)-ピロロ [2,1-f][1,2,4]トリアジ ン-6-イル]-カルバミン 酸 2-イミダゾール-1- イル-エチルエステル	523	1.64 ²
167		[4-(1-ベンジル-1H-イン ダゾール-5-イルアミ ノ)-5-イソプロピル-ピ ロロ[2,1-f][1,2,4]トリア ジン-6-イル]-カルバミ ン酸 2-ピペリジン-1-イ ル-エチルエステル	553	2.93 ²

10

20

30

40

【表 3 2】

実施例 番号	構造	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
168		3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-1,1-ビス-(2-メトキシ-エチル)-ウレア	543*	12.36
169		3-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-1-(2-ジエチルアミノ-エチル)-1-(2-メトキシ-エチル)-ウレア	584	11.08
170		1-[4-(1-ベンジル-1H-インダゾール-5-イルアミノ)-5-エチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-3-(2-ピロリジン-1-イル-エチル)-ウレア	524	10.00
171		N-{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-アセトアミド	430	2.45
172		N-{4-[1-(3-フルオロ-ベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-カルバミン酸メチルエステル	446	2.46 ²

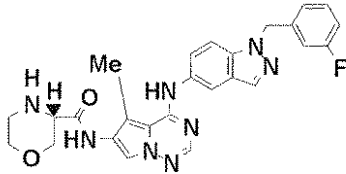
10

20

30

40

【表 3 3】

実施例 番号	構造	化合物名	[M+H]	HPLC 保持時間 (分)
173		モルホリン-3-カルボン酸{4-[1-(3-フルオロベンジル)-1H-インダゾール-5-イルアミノ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル}-アミド	501	1.97 ²

10

【0105】

別に断りのない限り、HPLC保持時間は、Hyper sil BDS C18カラムを用い、15分の濃度勾配時間で決定した。

¹ YMC Turbo Pack Proカラム(2分の濃度勾配)

² YMC S5 ODSカラム(4分の濃度勾配)

20

³ YMC Xterra ODS(2分の濃度勾配)

⁴ YMC ODS-A C18カラム(2分の濃度勾配)

⁵ YMC C18 S5カラム(2分の濃度勾配)

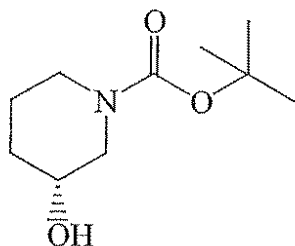
【0106】

中間体のいくつかを製造するのに用いた一般方法は以下に概説される。

実施例174

方法A：(R)-(+) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化16】



30

100 mLの丸底フラスコに、(R)-(+) - 3 - ピペリジノール塩酸塩(0.52 g, 3.77 mmol)、ジ炭酸ジ-tert-ブチル(0.99 g, 4.53 mmol)およびCH₂Cl₂(15 mL)を投入した。トリエチルアミン(1.09 g, 10.8 mmol)を加え、該溶液を終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製して、淡茶褐色の油状物として(R)-(+) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得た(0.76 g, 100%)

40

。 [α]₂₅^D -21.6° (c = 0.1, MeOH).

¹H NMR: δ = 3.75 (m, 2H), 3.53 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.17 (bs, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.74 (m, 1H), 1.53 (m, 2H), および1.45 ppm (s, 9H).

m/z = 102 (M-C₅H₈O₂ + H)⁺

【0107】

以下の誘導体は、上記の手法を用いて、対応する市販品として入手可能なアミノ - アル

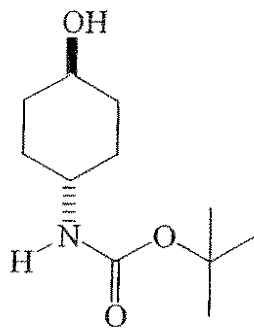
50

コール類から製造した。

(2 - ヒドロキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル
【0108】

方法B：トランス - 4 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

【化17】



10

1 L 丸底フラスコに、トランス - 4 - アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (25.0 g, 0.17 mol)、ジ炭酸ジ - *tert* - ブチル (40.8 g, 0.19 mol)、および水酸化ナトリウム (20.1 g, 0.05 mol) を投入した。水 (250 mL) および 1, 4 - ジオキサン (250 mL) を加え、攪拌を開始した。4 時間攪拌後、ジオキサンを減圧留去し、残渣を水 (750 mL) で希釈した。生じた溶液を酢酸エチル (2 × 600 mL) で抽出し、有機相を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過し、濃縮して、白色の固形物として 4 - ヒドロキシシクロヘキシルカルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを得た (30.6 g、74%)。

20

$^1\text{H NMR}$: δ = 4.38 (bs, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (bs, 1H), 1.95 (m, 4H), 1.64 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.35 (m, 2H), および 1.16 ppm (m, 2H).

m/z = 116 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2 + \text{H}$)⁺

【0109】

以下の誘導体は、上記の手法を用いて、対応する市販品として入手可能なアミノ - アルコール類から合成した。

30

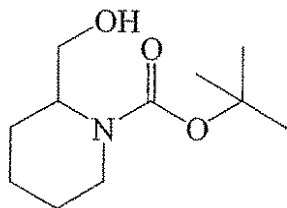
4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

4 - [2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【0110】

方法C：2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルの製造

【化18】



40

50 mL 丸底フラスコに、2 - ヒドロキシメチルピペリジン (1.0 g, 8.7 mmol)、炭酸水素ナトリウム (1.24 g, 14.8 mmol)、およびジオキサンおよび水の 1 : 1 溶液 (15 mL) を加えた。この溶液を、ジ炭酸ジ - *tert* - ブチル (2.84 g, 13 mmol, 1.5 当量) を加えながら素早く攪拌した。反応液を室温で 5 時間攪拌し、溶媒を減圧留去した。水 (50 mL) および酢酸エチル (50 mL) の混合液を残渣に加え、分液処理した。水層を酢酸エチル (2 × 50 mL) で抽出し

50

、有機層を合わせて、硫酸ナトリウムで乾燥した。該懸濁液を濾過し、濃縮して、澄明な油状物を得て、次いでシリカゲルクロマトグラフィで精製した。これにより、白色の固形物として2 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルを得た (1.56 g、84%)。

融点 = 72-73 .

^1H NMR δ = 4.28 (m, 1H), 3.93 (m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.39 (s, 1H)および1.76-1.30 ppm (m, 15H).

m/z = 116 ($\text{M}-\text{C}_5\text{H}_8\text{O}_2+\text{H}$)⁺

【 0 1 1 1 】

以下の誘導体は、上記の手法を用いて、対応する市販品として入手可能なアミノ - アルコール類から合成した。

4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

3 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

4 - ヒドロキシメチルピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル

【 0 1 1 2 】

以下のアルコール類は所定の文献の手法で合成した (これらのすべては本明細書で引用する)。

1 - イミダゾールエタノールおよび1 - ピラゾールエタノール : Banfi, A.; Sala, A.; Soresinetti, P.A.; Russo, G. J. Heterocyclic Chem. 1990, 27, 215.

4 - メチル - 1 - ピペラジンエタノール : Cymerman-Craig, J.; Harrison, R.J.; Tate, M.E.; Thorp, R.H.; Ladd, R. Aust. J. Chem. 1956, 9 89.

4 - モルホリンプロパノール : Chini, M.; Crotti, P.; Favero, L.; Macchia, F. Tetrahedron Lett. 1994, 35, 761.

2 - (2 - ヒドロキシエチル) イミダゾール : Lawson, J. Keith, J.R. J. Am. Chem. Soc. 1953, 75, 3398.

[2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル : Greenwald, R.B.; Choe, Y.H.; Conover, C.D.; Shum, K.; Wu, D.; Royzen, M. J. Med. Chem. 2000, 43, 475.

(S) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリンおよび (R) - 2 - ヒドロキシメチルモルホリン : Berg, S.; Larsson, L.; Renyi, L.; Ross, S.B.; Thorberg, S.; Thorell-Svante sson, G. J. Med. Chem. 1998, 41, 1934.

これらのアミノ - アルコール類は、上記の方法Aで、(S) - 2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、(R) - 2 - ヒドロキシメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルに変換した。

シス - 4 - アミノ - 4 - メチルシクロヘキサノール : Gelotte, K. O.; Surrey, A. R. U.S. Patent 3,895.036, 1975.

このアミノ - アルコール体は、上記の方法Aで、4 - ヒドロキシ - 1 - メチルシクロヘキシルカルバミン酸 *tert* - ブチルエステルに変換した。

4 - (3 - ヒドロキシプロピル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル : Egbertson, M.S.; Chang, C. T.-C., Duggan, M. E.; Gould, R. J.; Halczenko, W.; Hartman, G. D.; Laswell, W. L.; Jynch, J. J.; Lynch, R. J.; Manno, P. D.; Naylor, A. M.; Prugh, J. D.; Ramkit, D. R.; Sitko, G. R.; Smith, R. S.; Turchi, L. M.; Zhang, G. J. Med. Chem. 1994, 37, 2537.

1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1, 2, 4 - トリアゾール : Aisworth, C.; Jones, R. G. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 621.

2 - ヒドロキシメチル - 1 - メチルイミダゾール : Hay, M.P.; Wilson, W.R.; Denny, W.A. Tetrahedron 2000, 56, 645.

(R) - 3 - ヒドロキシメチルピロリジンおよび (S) - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン : Culbertson, T.P.; Domagala, J.M.; Nichols, J.B.; Priebe, S.; Skeeane, R.W. J. Med. Chem. 1987, 30, 1715.

10

20

30

40

50

これらのアミノ - アルコール類は、上記の方法 A で、(R) - 3 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルおよび (S) - 3 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルに変換した。

(S) - (-) - 3 - ヒドロキシピペリジン : Olsen, R.K.; Bhat, K.L.; Wardle, R.B.; Hennen, W.J.; Kini, G.D. J. Org. Chem. 1985, 50, 896.

このアミノ - アルコール体は、上記方法 A で、(S) - (-) - 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステルに変換した。

【 0 1 1 3 】

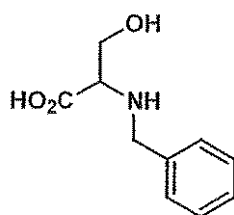
以下に概説する一般方法は、実施例 1、92、136 ~ 144、157、162 および 163 に開示の化合物の製造に用いられ得る。

【 0 1 1 4 】

実施例 175

A . N - ベンジル - セリンの製造

【 化 1 9 】



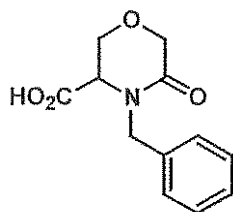
A

反応容器に固形のセリンメチルエステル塩酸塩 (1 当量) を加えた。メタノール (2 . 8 5 容量) を加え、攪拌を開始した。トリエチルアミン (1 当量) を 1 4 ~ 1 8 の温度を維持しながら、10 分かけて加えた。攪拌を固形物が全部溶けるまで続けた。該混合物を 10 まで冷却し、ベンズアルデヒド (1 当量) を 1 1 ~ 1 5 の間の温度を維持しながら、15 分かけて加えた。反応液を 8 ~ 1 2 で 30 分間置いた。固形の水素化ホウ素ナトリウム (4 当量) を 10 ~ 20 の温度を維持しながら、2 時間かけて加えた。反応液を 1 4 ~ 1 6 で 30 分間置いた。別のフラスコに、メタノール (1 . 1 5 容量) および水 (1 . 7 2 容量) を加えた。50 重量 / 重量 % の水酸化ナトリウム水 (3 当量) を加え、生じた溶液を 1 5 に冷却した。先のシッフ塩基をこの混合物に、内部温度を 1 6 ~ 2 2 の間に維持しながら 1 時間かけて移した。水 (1 . 7 2 容量) を加え、続いて 1 5 ~ 2 5 の温度を維持しながら 1 2 . 2 M 濃 HCl 水 (2 . 6 7 当量) を加え、pH を 9 . 5 に調整した。該混合物を濾過し、濾過ケーキを水 2 回 (0 . 5 8 容量) で洗浄した。水部分を合わせて、酢酸エチル (5 . 7 5 容量) で 2 回洗浄した。該混合物を 2 5 から 1 5 に冷却し、1 7 ~ 2 2 の温度を維持しながら該混合物の pH が 6 . 5 になるまで 1 2 . 2 M 濃 HCl 水 (0 . 8 9 当量) を加えた。該混合物を 1 5 ~ 2 5 時間 5 にしておき、次いで該固形物を濾過口上に集めた。濾過ケーキを水 2 回 (1 . 4 3 容量) およびヘプタン 2 回 (1 . 4 3 容量) で洗浄した。この湿った固形物を乾燥トレーに移して、4 5 で 2 1 時間乾燥し、生成物を得た。

【 0 1 1 5 】

B . 化合物 B の製造

【化 2 0】



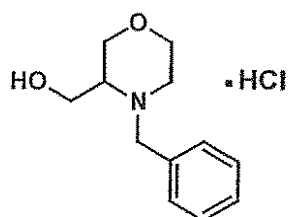
B

反応容器に N - ベンジル - セリン (1 当量) および T H F (6 . 1 容量) を投入した。生じた溶液を 0 ± 5 に冷却し、予め冷却した炭酸カリウム (3 当量) 水溶液 (6 . 1 容量) ($0 \sim 5$) を加えた。クロロ塩化アセチル (1 . 4 当量) を次いで、内部温度を 5 以下に維持しながら、滴下ロートを用いて加えた。2 相の反応混合物を約 3 0 分間 0 ± 5 で熟成させた。熟成後、混合物から H P L C 分析用にサンプリングした。N - ベンジル - セリンが > 6 面積 % 残っていたら、追加のクロロ塩化アセチルを以下の公式に従って加えた：N - ベンジル - セリンの 1 0 面積 % 毎に 0 . 1 2 ~ 0 . 1 5 当量のクロロ塩化アセチルを加えた。追加のクロロ塩化アセチルの投入が必要なら、投入後該混合物を更に 3 0 分間熟成させて、再サンプリングした。反応完了の基準に達したなら、内部温度が 5 から 1 0 の間を保ちながら、p H が > 13.5 一定になるまで 5 0 重量 % 水酸化ナトリウムを加えた。H P L C 分析が (合わせた) 中間体で < 1 面積 % を示すとき、反応は終了と見なした。該混合物を 2 5 まで加温し、ヘプタン (2 容量) を加えた。該混合物を 1 0 分間素早く攪拌し、分液処理した。有機相を捨てて、目的物の多い水相をヘプタン (3 容量) で再度処理した。1 0 分間素早く攪拌後、相を静置し、有機相を捨てた。目的物の多い水部分を $- 5 \sim 0$ に冷却し、バッチの温度が < 10 を維持しながら、p H < 2 まで 3 7 重量 % 塩酸 (水) を加えた。生じたスラリーを $- 10 \sim 0$ で少なくとも 4 時間保った。該スラリーを次いで濾過し、予め冷却した ($3 \sim 7$) 水 (2×4.6 容量) で洗浄した。該湿ったケーキを $40 \sim 45$ で真空乾燥し、目的生成物を得た。

【 0 1 1 6】

C . (4 - ベンジル - モルホリン - 3 - イル)] - メタノール塩酸塩の製造

【化 2 1】



C

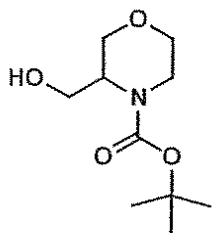
窒素雰囲気下の攪拌した化合物 B (1 当量) の乾燥 T H F (1 6 容量) 混合物に、トリエチルアミン (1 . 2 当量) を加えた。この混合物に、反応混合物の温度が 1 0 以下を保つような速度で、ボラン - メチルスルフィド錯体 (7 . 5 当量) を加えた。反応混合物を 5 . 5 時間窒素雰囲気下弱く還流 (65) した。該混合物を冷却し、M e O H (1 . 3 9 容量) をゆっくり加えた。内部温度を添加中 2 5 以下に保った。生じた混合物に水 (4 . 2 容量) を加え、該混合物を室温で終夜攪拌した。該混合物を減圧濃縮し、2 N 水酸化ナトリウム水 (4 . 6 当量) および水 (1 . 8 容量) で希釈した。該混合物を酢酸エチル (2×7 容量) で抽出した。酢酸エチル抽出物を合わせて、2 0 % 塩化ナトリウム水溶液 (4 . 2 容量) で洗浄した。酢酸エチル抽出物を次いで減圧濃縮し、粗油状物を得た。該油状物を酢酸エチル (1 0 . 2 容量) およびメタノール (0 . 5 容量) で希釈した。この溶液に、溶液の p H を酸性になるまでトリメチルシリルクロリド (0 . 6 容量) を滴下して加えた。トリメチルシリルクロリドを加えている間のバッチの温度を 2 0 以下に保った

。添加終了時、該混合物を2時間0 に冷却し、沈澱物を濾過して集め、目的生成物を得た。

【0117】

D. 3-(ヒドロキシメチル)-モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル
の製造

【化22】



D

10

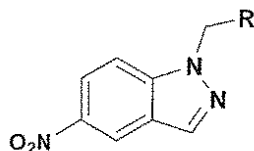
(4-ベンジル-モルホリン-3-イル)]-メタノール塩酸塩(1当量)、 K_3PO_4 水(2.5当量)、およびEtOAcの混合物を均一になるまで攪拌した。EtOAc層を分けて、水層を新たなEtOAcで抽出した。EtOAc層を合わせて、20重量% $Pd(OH)_2/C$ (0.06当量)を含んだフラスコに投入した。ジ炭酸ジ-tert-ブチル(1当量)を加えた。該混合物を4時間15psiで水素化した。HPLCで完了したと確認した後、該混合物をセライトで濾過した。生成物をシクロヘキサン(7~10容量)から結晶化し、標題化合物を得た。

20

【0118】

E. インダゾール体の製造

【化23】



E

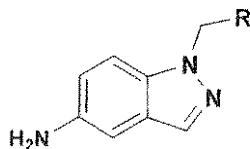
30

5-ニトロインダゾール(1当量)、炭酸セシウム(1.1当量)およびDMF(5容量)を70~80 まで加熱した。適当な臭化物 RCH_2Br (1当量)を75分かけて加えた。反応混合物を20 に冷却した。塩を濾過し、ケーキをDMF(2.7容量)で洗浄した。生成物を15~21 で水(1.35~1.45容量)を加えて結晶化した。結晶スラリーを4時間置き、結晶を濾過し、DMF:水=2:1混合液(2.1容量)、水(2容量)および最後に冷アセトニトリル:水=3:1混合液(1.5容量)で洗浄した。湿ったケーキを45 で乾燥し、生成物Eを得た。

【0119】

F. インダゾールアミン体の製造

【化24】



F

40

インダゾール体E(1当量)を水素化装置に投入し、THF(8容量)を加え、30~

50

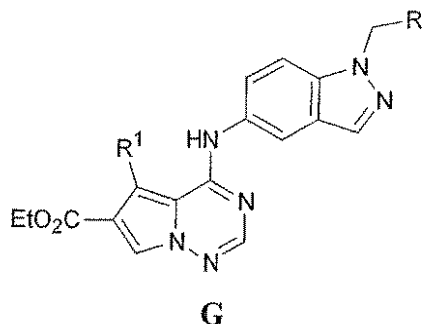
40 にて 15 psi で水素化した。反応混合物を ~ 1 時間 (HPLC で出発物質 < 3 %) そのまま置き、25 に冷却し、触媒を濾過し、THF (0.9 容量) で洗浄した。反応混合物を別の容器に移し、THF (0.4 容量) で再度すすぎ、常圧下目的の量 (5.5 容量) まで蒸留し、ヘプタン (15 容量) を加えた。反応混合物を 47 ~ 60 の間で 1 時間置いた。該スラリーを 1.5 時間 18 ~ 23 に冷却した。該スラリーを 1 時間置き、濾過し、THF / ヘプタン (1 : 4, 10 容量) で洗浄し、乾燥炉中 45 で乾燥した。

【0120】

G. エステル体の製造

【化25】

10



20

三頸フラスコに、5 - アルキル - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ - ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (1 当量) および乾燥トルエン (15 容量) を投入した。POCl₃ (1.2 当量) を 1 回で加え、続いて 30 以下の温度を維持する速度でジイソプロピルエチルアミン (1.1 当量) をゆっくり加えた。生じた懸濁液を 24 時間 111 まで加熱し、約 80 で均一となった。2 M MeNH₂ / THF でクエンチした後、反応液を HPLC でモニターした (10 μL 反応混合物, 20 μL MeNH₂ / THF の 200 μL アセトニトリル溶液)。反応完了して、反応液を 2 に冷却し、10 以下の温度を維持して、K₂HPO₄ (4 当量) の H₂O (16 容量) 溶液に加えた。反応混合物を 20 分間 22 で攪拌した。生じた薄い懸濁液をセライトパッドで濾過し、層を分けた。有機層を 23.5 重量% K₂HPO₄ / H₂O (30 容量)、続いて水 (2.5 容量) で洗浄した。該溶液を濾過し、22 ~ 58 の温度範囲で加熱して濃縮し、出発物質のエステルに対するトルエンの HPLC 比が 26 ~ 36 % になるまで続けた。反応混合物を 58 から 40 ~ 50 に冷却した。生じた懸濁液に、インダゾール体 F (0.988 当量) およびジイソプロピルエチルアミン (1.1 当量) を加えた。反応液を 70 ~ 80 に加熱し、HPLC で完了するまでこの温度を保った。次いで 55 に冷却し、イソプロピルアルコール (15.5 容量) を加えた。反応混合物を 1.8 ~ 2.2 時間 55 から 22 に冷却し、濾過した。濾過ケーキを冷イソプロピルアルコール (5.5 容量) で洗浄し、50 以下で真空乾燥し、生成物を得た。

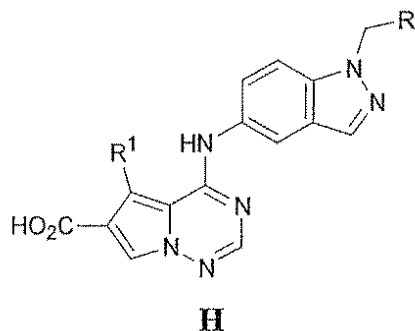
30

【0121】

H. 酸化合物の製造

40

【化 2 6】



10

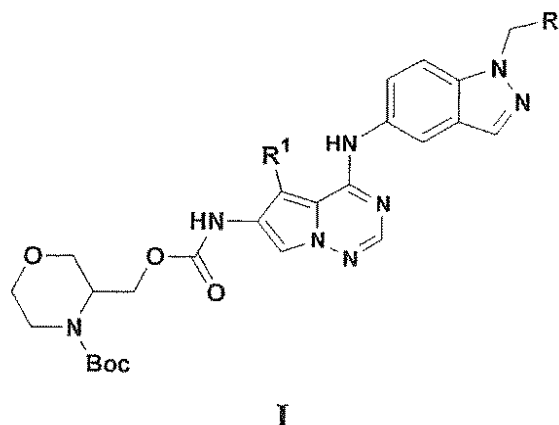
メカニカルスターラーを備えたフラスコに、エステル体 G (1 当量)、THF (4 容量) および MeOH (2.5 容量) を投入した。該懸濁液を 5 に冷却し、15 以下の温度を維持して、50% NaOH (5.3 当量) 溶液をゆっくり加えた。生じた溶液を 4 時間 60 まで加温し、次いで 25 に冷却した。反応混合物に THF (7 容量) を加え、35 以下の温度を維持しながら濃 HCl (9.95 当量) をゆっくり加えて pH 3 にした。生じたスラリーを周囲温度で終夜攪拌し、次いで濾過した。濾過ケーキを H₂O (3 × 5 容量) で洗浄し、1 時間フィルター上で乾燥した。該ケーキをヘプタン (1 容量) で洗浄し、50 で真空乾燥し、生成物を得た。

【0122】

20

I. 保護されたカルバメート体の製造

【化 2 7】



30

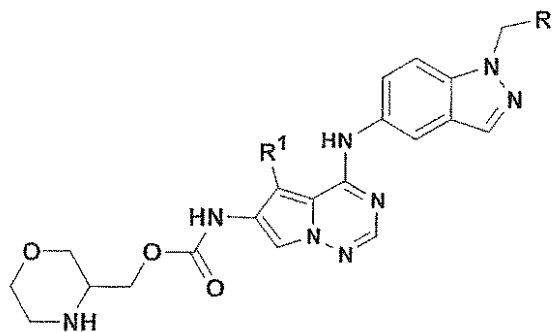
フラスコにカルボン酸化合物 H (1 当量) およびトルエン (15 容量) を投入した。残留する水を共沸蒸留で除き、上清を水分含量 (KF: < 200 ppm 水) 用に分析した。該フラスコに次いで 3-ヒドロキシメチル-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.96 当量) を ~ 77 で投入した。トリエチルアミン (1.2 当量) およびジフェニルホスホリルアジド (1.2 当量) を 77 ~ 85 の間で加えた。反応液を 25 に冷却し、THF (15 容量) で希釈し、10% K₂CO₃ (10 容量)、飽和 NaCl (10 容量) および水 (10 容量) でそれぞれ洗浄した。目的物の多い有機相をポリッシュ (polish) 濾過し、ポットの温度が > 100 なるまで常圧で蒸留した。必要なら、最終的な容量はトルエンを加えて 15 容量に調整した。該混合物を 80 に冷却し、水 (1 当量) を加えて、生成物を結晶化した。該スラリーを 1 時間かけて 25 に冷却し、17 時間保った。該固形物を濾過して集め、濾過ケーキをトルエン (2 × 2 容量) ですすいだ。該固形物を終夜空気乾燥し、次いで 50 で真空乾燥し、生成物を得た。

40

【0123】

J. カルバメート体の製造

【化 28】



J

10

フラスコに、カルバメート体 I (1 当量)、水 (7 容量)、メタノール (1 容量) およ
 び濃 HCl 溶液 (5 当量) を投入した。該スラリーを 70 に加熱し、HPLC で目的
 の生成物に変換が完了するまでこの温度を維持した。完了後、水 (3 容量) を熱い反応混
 合物に加えて、該混合物を 45 ~ 55 に冷却した。該混合物を濾過し、濾液を酢酸エチ
 ル (2 × 6 容量) で抽出した。酢酸エチル (10 容量)、メタノール (2 ~ 3 容量) およ
 びブチルヒドロキシアニソール (2.7 重量%) を、単離した水相に加えた。50% Na
 OH 溶液を用い、該混合物の pH を pH 9 ~ 13 に調整した。相を分離させた。生成物
 が多い有機層を集めて、水 (10 容量) を 55 ~ 60 で 15 ~ 30 分間、該混合物に加
 えた。水を加えた後該混合物を 55 ~ 60 で 30 分間保ち、次いで 1 時間かけて 19 ~
 25 に冷却した。生成物を濾過し、酢酸エチル (2 × 3 容量) で洗浄した。濾過ケー
 キを酢酸エチル (15 容量) で再スラリー化し、ブチルヒドロキシアニソール (2.7 重
 量%) を加えた。生じたスラリーを大気圧で蒸留した。該混合物の量を、74 ~ 78 の温
 度を維持しながら、8 ~ 10 容量に調整した。温度を 1 時間かけて 19 ~ 25 に冷却し
 た。該固形物を濾過して集め、濾過ケーキを酢酸エチル (2.2 容量) ですすいだ。該固
 形物を 45 で真空乾燥し、目的化合物を得た。

20

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 29/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
	A 6 1 P 43/00	1 1 1
	A 6 1 P 43/00	1 2 1

- (72)発明者 グレゴリー・ディ・バイト
アメリカ合衆国 0 8 5 6 0 ニュージャージー州タイタスビル、コンティネンタル・レイン 2 8 番
- (72)発明者 アシュビニクマー・ブイ・ガバイ
アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ストーンウォール・ドライブ 1 2 番
- (72)発明者 ブライアン・イー・フィンク
アメリカ合衆国 0 8 5 5 0 ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ウィンザー・ドライブ 3 0 番
- (72)発明者 ハロルド・マステイラズ
アメリカ合衆国 0 6 4 3 7 コネチカット州ギルフォード、ロビン・レイン 7 0 番
- (72)発明者 ジョン・エフ・カドー
アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、クォーリー・ラン 9 番

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 国際公開第 0 0 / 0 7 1 1 2 9 (WO , A 1)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C07D 487/04
A61K 31/53~541
A61P 29/00
A61P 35/00
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)