

【公報種別】特許法第 17 条の 2 の規定による補正の掲載

【部門区分】第 3 部門第 2 区分

【発行日】平成27年7月23日 (2015.7.23)

【公表番号】特表2015-500307(P2015-500307A)

【公表日】平成27年1月5日 (2015.1.5)

【年通号数】公開・登録公報2015-001

【出願番号】特願2014-546445(P2014-546445)

【国際特許分類】

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5355 (2006.01)

A 6 1 K 31/541 (2006.01)

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

【 F I 】

C 0 7 D 487/04 1 4 0

C 0 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 K 31/5355

A 6 1 K 31/541

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

【手続補正書】

【提出日】平成27年6月2日 (2015.6.2)

【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

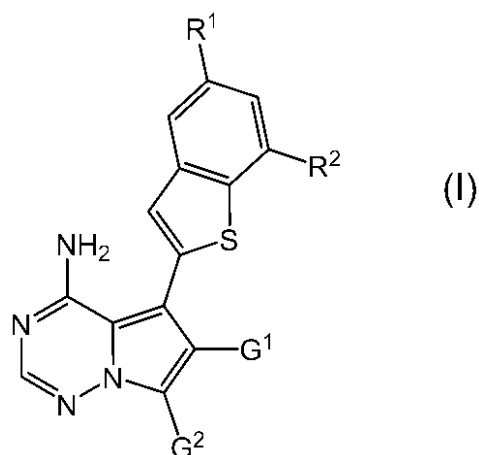
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 ( I ) :

【化 1】



[ 式 中、

$R^1$  は、水素、クロロ、メチルまたはメトキシであり、

$R^2$  は、水素またはメトキシであり、

ただし、 $R^1$  および  $R^2$  の少なくとも一方が水素以外であり、

$G^1$  は、クロロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニル、5員アザ-ヘテロアリールまたは基- $CH_2-OR^3$ 、 $-CH_2-NR^4R^5$  または  $-C(=O)-NR^4R^6$

{式中、

$R^3$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルまたはフェニルであり、

ここで、

(i) 当該 $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルまたは3個までのフルオロ原子で置換されており、

(ii) 当該 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、所望により $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシおよびアミノからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されており、

(iii) 当該フェニルは、所望によりフルオロ、クロロ、ブromo、シアノ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルおよび $(C_1 - C_4)$ -アルコキシからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されており、

$R^4$  は、水素または $(C_1 - C_4)$ -アルキルであり、

$R^5$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_1 - C_4)$ -アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルまたは4~6員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該 $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニルまたは $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルで置換されており、

(ii) 当該 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、所望により $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシおよびアミノからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されており、

(iii) 当該4~6員ヘテロシクロアルキルは、所望により $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびアミノからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されており、

$R^6$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルまたは4~6員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該 $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 - C_4)$ -アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、モノ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニル、ジ- $(C_1 - C_4)$ -アルキルアミノカルボニルまたは $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルで置換されており、

(ii) 当該 $(C_3 - C_6)$ -シクロアルキルは、所望により $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシおよびアミノからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されており、

(iii) 当該4~6員ヘテロシクロアルキルは、所望により $(C_1 - C_4)$ -アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびアミノからなる群から独立して選択される1個または2個の置換基で置換されているか、

あるいは、

$R^4$  および  $R^5$ 、または、 $R^4$  および  $R^6$  は、それぞれ、それらが結合している窒素原

子と一体となって結合して、単環式飽和 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、 $N(R^7)$  および  $O$  から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでもよく、そして、環炭素原子で、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびアミノカルボニルからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されていてもよく、

ここで、 $R^7$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ホルミルまたは  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルである。}

を表し、

$G^2$  は、クロロ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルまたは基 -  $CR^{8A}R^{8B} - OH$ 、 $-CH_2 - NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O) - NR^{11}R^{12}$  または  $-CH_2 - OR^{15}$

{式中、

$R^{8A}$  および  $R^{8B}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、シクロプロピルおよびシクロブチルからなる群から独立して選択され、

$R^9$  は、水素または  $(C_1 - C_4)$  - アルキルであり、

$R^{10}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシ、アミノ、アミノカルボニル、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルまたはジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルで置換されており、

(ii) 当該  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルは、所望により  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されており、

(iii) 当該 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、所望により  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されており、

$R^{11}$  は、水素または  $(C_1 - C_4)$  - アルキルであり、

$R^{12}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシ、アミノ、アミノカルボニル、モノ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルまたはジ -  $(C_1 - C_4)$  - アルキルアミノカルボニルで置換されており、

(ii) 当該  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルは、所望により  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されており、

(iii) 当該 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルは、所望により  $(C_1 - C_4)$  - アルキル、ヒドロキシ、オキソおよびアミノからなる群から独立して選択される 1 個または 2 個の置換基で置換されているか、

あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$ 、または、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、単環式飽和 4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、 $N(R^{13})$ 、 $O$ 、 $S$  および  $S(O)_2$  から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでもよく、そして、環炭素原子で、フルオロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびアミノカルボニルからなる群から独立して選択される 3 個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、 $R^{13}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキル、ホルミルまたは  $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニルであり、

$R^{15}$  は、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルである。}

を表す。

ただし、 $G^2$  がクロロまたはシアノであるとき、 $G^1$  はクロロではない。]

の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物および/または溶媒和物。

【請求項 2】

$R^1$  が、クロロ、メチルまたはメトキシであり、

$R^2$  が、水素またはメトキシであり、

$G^1$  が、クロロ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニルを表すか、または、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリルおよびオキサジアゾリルからなる群から選択される 5 員アザ - ヘテロアリールを表すか、または、基 -  $CH_2 - OR^3$  または  $-CH_2 - NR^4R^5$

{式中、

$R^3$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルまたは  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルであり、

ここで、当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシ、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシ、ヒドロキシカルボニル、 $(C_1 - C_4)$  - アルコキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 3 個までのフルオロ原子で置換されており、

$R^4$  は、水素または  $(C_1 - C_4)$  - アルキルであり、

$R^5$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシカルボニルまたは  $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルで置換されており、

(ii) 当該 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルは、所望によりオキソで置換されているか、

あるいは、

$R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、単環式飽和 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、 $N(R^7)$  および  $O$  から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでもよく、そして、環炭素原子で、オキソまたはヒドロキシで置換されていてもよく、

ここで、 $R^7$  は、水素または  $(C_1 - C_4)$  - アルキルである。}を表し、

$G^2$  が、クロロ、シアノ、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルまたは基 -  $CR^{8A}R^{8B} - OH$ 、 $-CH_2 - NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O) - NR^{11}R^{12}$  または  $-CH_2 - OR^{15}$

{式中、

$R^{8A}$  および  $R^{8B}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルおよびシクロプロピルからなる群から独立して選択され、

$R^9$  は、水素またはメチルであり、

$R^{10}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_1 - C_4)$  - アルキルカルボニル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシまたはアミノカルボニルで置換されており、

(ii) 当該 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルは、所望によりオキソで置換されており、

$R^{11}$  は、水素またはメチルであり、

$R^{12}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$  - アルキル、 $(C_3 - C_6)$  - シクロアルキルまたは 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

(i) 当該  $(C_1 - C_4)$  - アルキルは、所望によりヒドロキシで置換されており、

(ii) 当該 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキルは、所望によりオキソで置換されているか、

あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$ 、または、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、それらが結合している

窒素原子と一体となって結合して、単環式飽和 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、 $N(R^{13})$ 、O、S および  $S(O)_2$  から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでもよく、そして、環炭素原子で、フルオロ、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびアミノカルボニルからなる群から独立して選択される 3 個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、 $R^{13}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、シクロプロピル、シクロブチル、ホルミルまたは  $(C_1 - C_4)$ -アルキル-カルボニルであり、

$R^{15}$  は、メチルまたはエチルである。}を表し、

ただし、 $G^2$  がクロロまたはシアノであるとき、 $G^1$  はクロロではない、

請求項 1 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物および/または溶媒和物。

【請求項 3】

$R^1$  が、メチルであり、

$R^2$  が、メトキシであり、

$G^1$  が、メチル、オキサゾール-5-イルまたは基- $CH_2-OR^3$  または  $-CH_2-NR^4R^5$

{式中、

$R^3$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、シクロプロピルまたはシクロブチルであり、

ここで、当該  $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシ、メトキシ、エトキシ、ヒドロキシカルボニル、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、アミノ、アミノカルボニル、シクロプロピル、シクロブチルまたは 3 個までのフルオロ原子で置換されており、

$R^4$  は、水素、メチルまたはエチルであり、

$R^5$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、アセチル、シクロプロピル、シクロブチルまたは 2-オキサピロリジン-3-イルであり、

ここで、当該  $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシ、ヒドロキシカルボニル、シクロプロピルまたはシクロブチルで置換されているか、

あるいは、

$R^4$  および  $R^5$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、単環式飽和 5 員または 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、NH および O から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでもよく、そして、環炭素原子で、オキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。}

を表し、

$G^2$  が、メチルまたは基- $CR^{8A}R^{8B}-OH$ 、 $-CH_2-NR^9R^{10}$  または  $-C(=O)-NR^{11}R^{12}$

{式中、

$R^{8A}$  および  $R^{8B}$  は、独立して、水素またはメチルであり、

$R^9$  は水素であり、

$R^{10}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、アセチル、シクロプロピル、シクロブチルまたは 2-オキサピロリジン-3-イルであり、

ここで、当該  $(C_1 - C_4)$ -アルキルは、所望によりヒドロキシまたはアミノカルボニルで置換されており、

$R^{11}$  は、水素またはメチルであり、

$R^{12}$  は、水素、 $(C_1 - C_4)$ -アルキル、シクロプロピル、シクロブチルまたは 2-オキサピロリジン-3-イルであり、

ここで、当該  $(C_1 - C_4)$ -アルキルは所望によりヒドロキシで置換されているか、

あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$ 、または、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それぞれ、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、単環式飽和 4 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル環を形成し、当該環は、 $N(R^{13})$ 、O および  $S(O)_2$  から選択される第 2 環ヘテロ原子を含んでも

よく、そして、環炭素原子で、フルオロ、メチル、オキソ、ヒドロキシ、アミノおよびアミノカルボニルからなる群から独立して選択される 3 個までの置換基で置換されていてもよく、

ここで、 $R^{1-3}$  は、水素、ホルミルまたはアセチルである。}

を表す、請求項 1 または 2 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物および / または溶媒和物。

【請求項 4】

$R^1$  が、メチルであり、

$R^2$  が、メトキシであり、

$G^1$  が、基 -  $CH_2 - OR^3$

{式中、 $R^3$  は、所望によりヒドロキシ、アミノまたはアミノカルボニルで置換された ( $C_1 - C_4$ ) - アルキルである。}を表し、

$G^2$  が、基 -  $CH_2 - NR^9 R^{10}$  または -  $C(=O) - NR^{11} R^{12}$

{式中、

$R^9$  は、水素であり、

$R^{10}$  は、2 - オキソピロリジン - 3 - イルであるか、

あるいは、

$R^9$  および  $R^{10}$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、ピペラジン - 1 - イル、3 - オキソピペラジン - 1 - イルまたは 4 - アセチルピペラジン - 1 - イル環を形成し、

$R^{11}$  は、水素であり、

$R^{12}$  は、2 - オキソピロリジン - 3 - イルであるか、

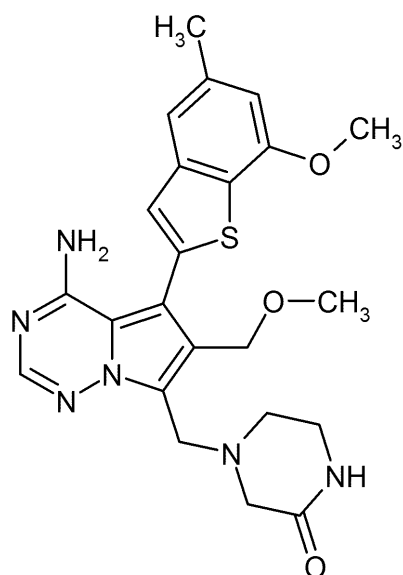
あるいは、

$R^{11}$  および  $R^{12}$  は、それらが結合している窒素原子と一体となって結合して、3 - ヒドロキシアゼチジン - 1 - イル、4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イルまたは 3 - オキソピペラジン - 1 - イル環を形成する。}を表す、請求項 1、2 または 3 に記載の式 (I) の化合物またはその薬学的に許容される塩、水和物および / または溶媒和物。

【請求項 5】

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の、化合物 4 - { [ 4 - アミノ - 6 - (メトキシメチル) - 5 - (7 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] メチル } ピペラジン - 2 - オン

【化 2】

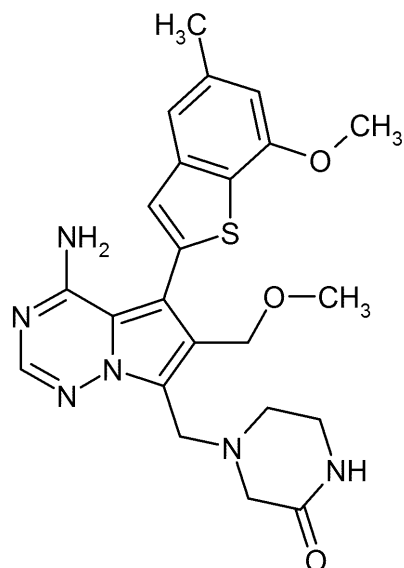


またはその薬学的に許容される塩もしくは溶媒和物。

【請求項 6】

請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の、化合物 4 - { [ 4 - アミノ - 6 - (メトキシメチル) - 5 - (7 - メトキシ - 5 - メチル - 1 - ベンゾチオフェン - 2 - イル) ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル ] メチル } ピペラジン - 2 - オン。

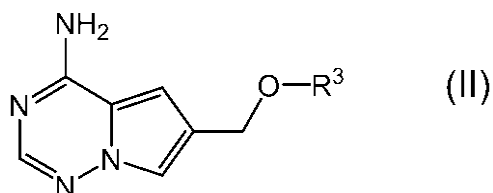
【化 3】



【請求項 7】

請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項で定義した式 (I) の化合物を製造する方法であって、  
[ A ] 式 (II) :

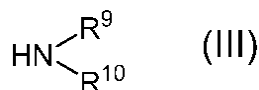
【化 4】



[ 式中、 $R^3$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。 ]

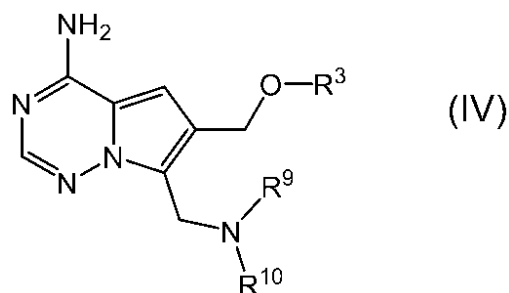
の 6 位置換 4 - アミノピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジンを、最初に、ホルムアルデヒドおよび式 (III) :

【化 5】



[ 式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。 ]  
のアミンと、酸の存在下で反応させ、式 (IV) :

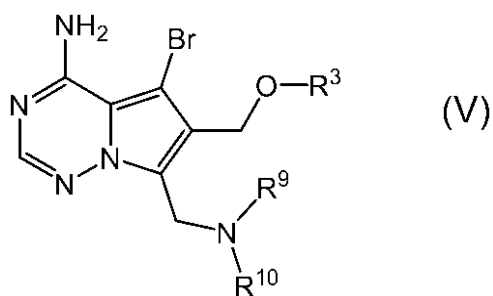
【化 6】



[ 式中、 $R^3$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。 ]

の化合物を得て、次いで、それを臭素化して、式 (V) :

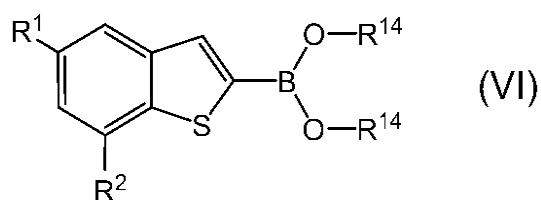
【化 7】



[式中、 $R^3$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の化合物とし、続いて、それを式(VI)：

【化 8】



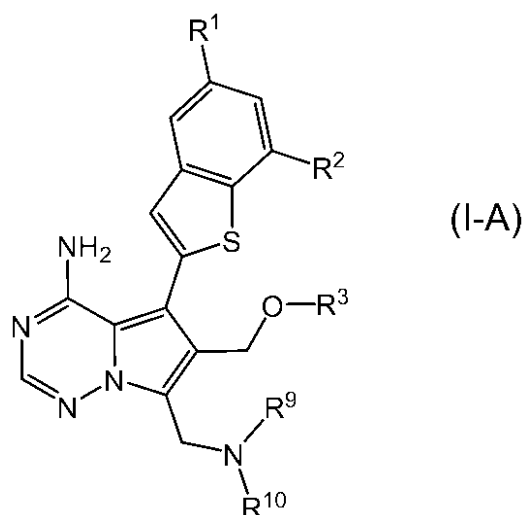
[式中、

$R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有し、

$R^{14}$  は、水素または  $(C_1 - C_4)$  - アルキルを表すか、または、両方の  $R^{14}$  基が、一体となって結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-C(CH_3)_2-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-CH_2-C(CH_3)_2-CH_2-$  または  $-C(=O)-CH_2-N(CH_3)-CH_2-C(=O)-$  架橋を形成する。]

のベンゾチオフエン - 2 - イル ボロネートと、パラジウム触媒および塩基の存在下でカップリングさせ、式(I-A)：

【化 9】



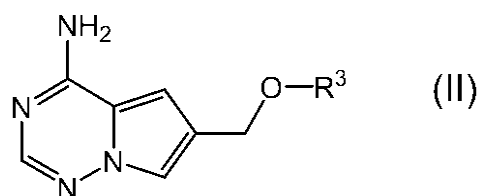
[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の標的化合物を得ること、あるいは、

[B] 式(II)：



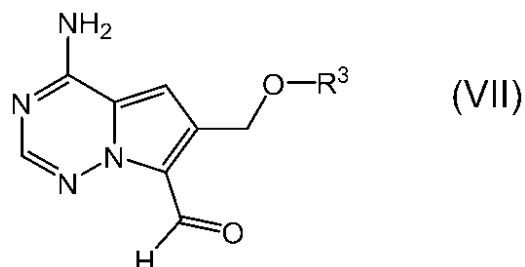
【化 1 0】



[式中、 $R^3$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の 6 位置換 4 - アミノピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジンを、最初に、塩化ホスホリルの存在下、N, N - ジメチルホルムアミドでホルミル化して、式(VII)：

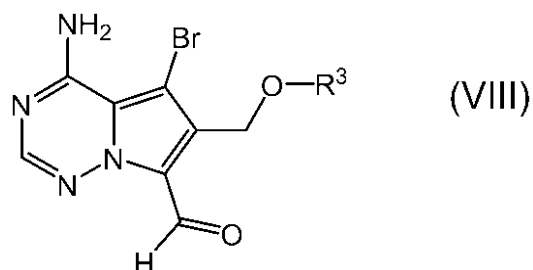
【化 1 1】



[式中、 $R^3$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

のアルデヒドを得て、次いで、それを臭素化して、式(VIII)：

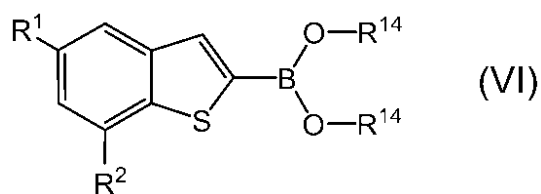
【化 1 2】



[式中、 $R^3$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の化合物とし、続いて、式(VI)：

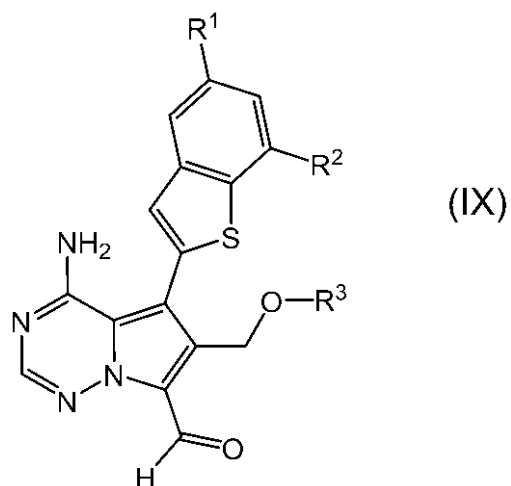
【化 1 3】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^{14}$  は、上で示された意味を有する。]

のベンゾチオフェン - 2 - イル ボロネートと、パラジウム触媒および塩基の存在下でカップリングさせ、式(IX)：

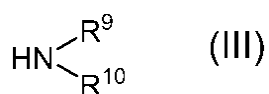
【化 1 4】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]  
 の化合物を得て、次いで、それを、

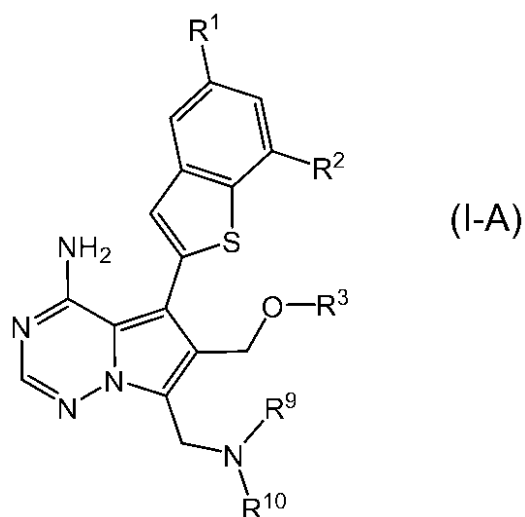
[B-1] 式(III)：

【化 1 5】



[式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]  
 のアミンと、酸および還元剤の存在下で反応させ、式(I-A)：

【化 1 6】

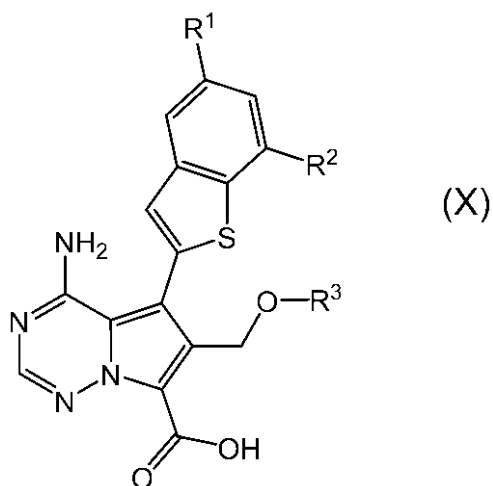


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の標的化合物を得るか、または、

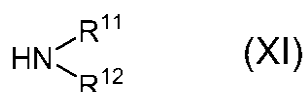
[B-2] 式(X)：

【化 1 7】



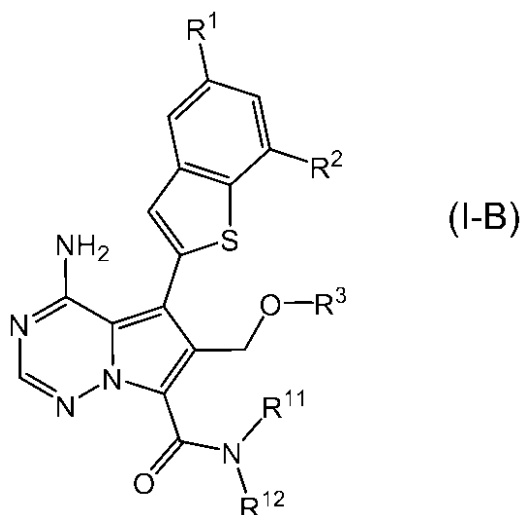
[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]  
 のカルボン酸に酸化して、最後に、式(XI)：

【化 1 8】



[式中、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]  
 のアミンと、縮合剤の存在下でカップリングさせ、式(I-B)：

【化 1 9】

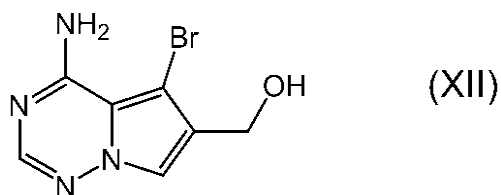


[式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>11</sup>およびR<sup>12</sup>は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]

の標的化合物を得ること、あるいは、

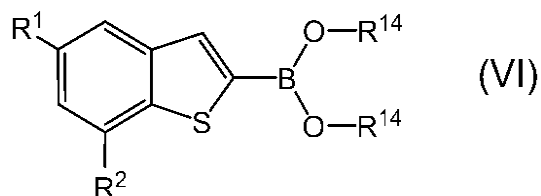
[C] 式(XII)：

【化 2 0】



の6位置換4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンを、最初に、式(VI)：

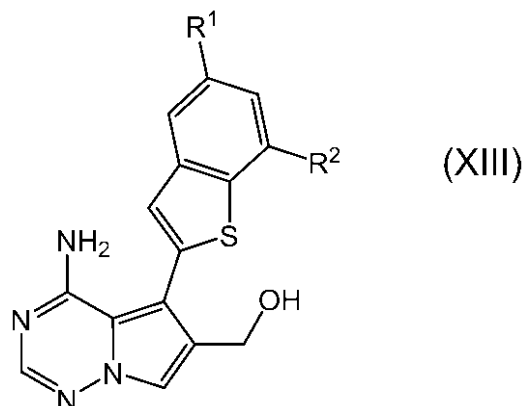
## 【化 2 1】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^{14}$  は、上で示された意味を有する。]

のベンゾチオフエン - 2 - イル ボロネートと、パラジウム触媒および塩基の存在下でカップリングさせ、式(XIII)：

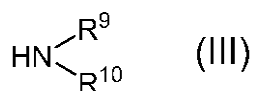
## 【化 2 2】



[式中、 $R^1$  および  $R^2$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の化合物を得て、それをホルムアルデヒドおよび式(III)：

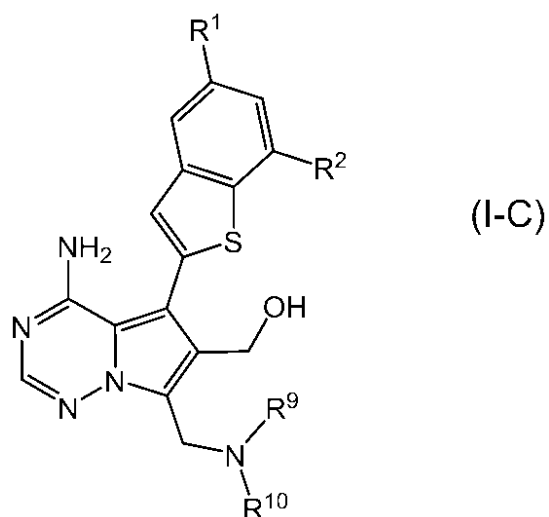
## 【化 2 3】



[式中、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

のアミンと、酸の存在下で反応させ、式(I-C)：

## 【化 2 4】

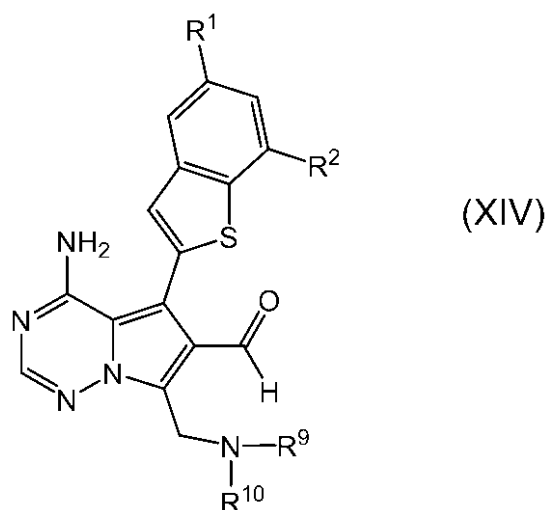


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有する。]

の化合物を得て、続いて、それを、

[C-1] 式(XIV)：

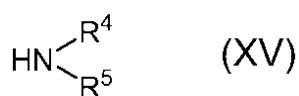
【化 2 5】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]

のアルデヒドに酸化して、それを式(XV)：

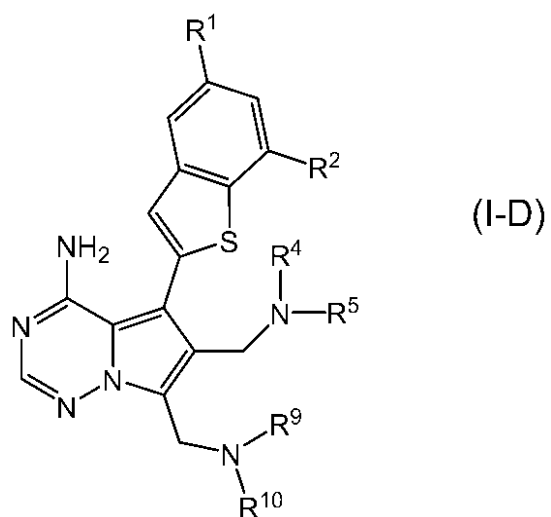
【化 2 6】



[式中、 $R^4$ および $R^5$ は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]

のアミンで、酸および還元剤の存在下で処理し、式(I-D)：

【化 2 7】

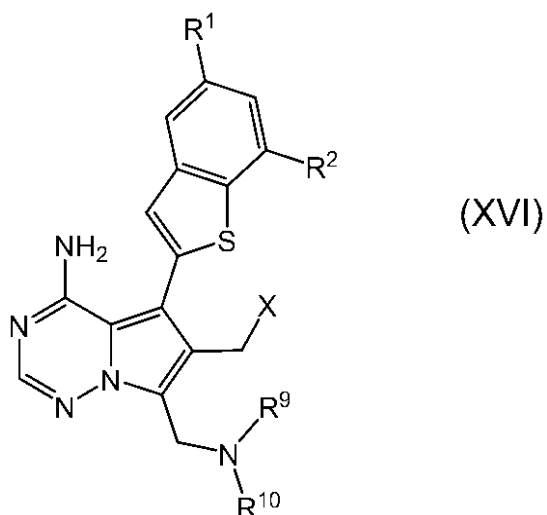


[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^9$ および $R^{10}$ は、請求項1～4の何れか1項で示された意味を有する。]

の標的化合物を得るか、または、

[C-2] 式(XVI)：

## 【化 2 8】



[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された意味を有し、  
 $X$  は、クロロ、ブromoまたはヨードである。]の対応する 6 - (ハロメチル)誘導体に変換し、式(XVII)：

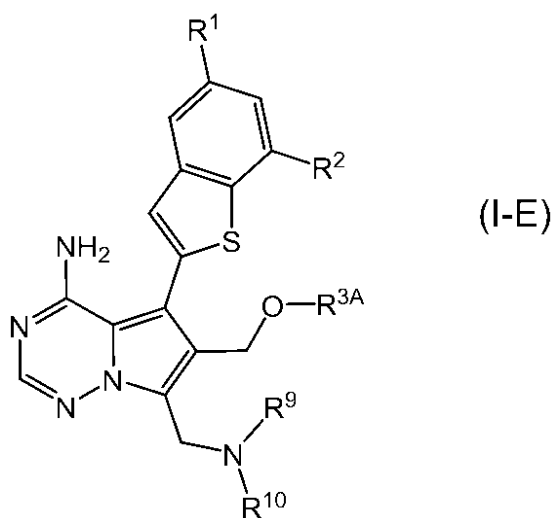
## 【化 2 9】



[式中、 $R^{3A}$  は、請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項で示された  $R^3$  の水素以外の意味を有する。  
 。]

のアルコールで、塩基の存在下で処理し、式(I-E)：

## 【化 3 0】



[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^{3A}$ 、 $R^9$  および  $R^{10}$  は、上で示された意味を有する。]

の標的化合物を得ること、

所望により、適切な場合は、続いて、(i) このようにして得られた式(I)の化合物を、そのエナンチオマーおよび/またはジアステレオマーに分離すること、および/または、(ii) 対応する溶媒および/または酸または塩基で処理することによって、式(I)の化合物を、その水和物、溶媒和物、塩および/または塩の水和物または溶媒和物に変換すること  
 を特徴とする方法。

## 【請求項 8】

疾患を処置および/または予防するための請求項 1 ~ 6 の何れか 1 項に定義した化合物。

## 【請求項 9】

癌および腫瘍疾患を処置および／または予防する方法に使用するための請求項１～６の何れか１項に定義した化合物。

【請求項１０】

癌および腫瘍疾患を処置および／または予防する医薬組成物を製造するための請求項１～６の何れか１項に定義した化合物の使用。

【請求項１１】

請求項１～６の何れか１項に定義した化合物および１種以上の薬学的に許容される添加物を含む医薬組成物。

【請求項１２】

１種以上のさらなる治療薬をさらに含む請求項１１に記載の医薬組成物。

【請求項１３】

癌および腫瘍疾患を処置および／または予防するための請求項１１または１２に定義した医薬組成物。

【請求項１４】

哺乳動物において、癌および腫瘍疾患を処置および／または予防する方法であって、それを必要とする哺乳動物に、請求項１～６の何れか１項に定義した１種以上の化合物、または、請求項１１～１３の何れか１項に定義した医薬組成物を、治療有効量で投与することを含む方法。