

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4381978号
(P4381978)

(45) 発行日 平成21年12月9日(2009.12.9)

(24) 登録日 平成21年10月2日(2009.10.2)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 487/04 (2006.01)
 A 61 K 31/53 (2006.01)
 A 61 K 45/00 (2006.01)
 A 61 P 9/00 (2006.01)
 A 61 P 29/00 (2006.01)

C 07 D 487/04 140
 C 07 D 487/04 C S P
 A 61 K 31/53
 A 61 K 45/00
 A 61 P 9/00

請求項の数 6 (全 47 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2004-523591 (P2004-523591)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月18日 (2003.7.18)
 (65) 公表番号 特表2005-538990 (P2005-538990A)
 (43) 公表日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/022554
 (87) 國際公開番号 WO2004/009601
 (87) 國際公開日 平成16年1月29日 (2004.1.29)
 審査請求日 平成17年5月12日 (2005.5.12)
 (31) 優先権主張番号 60/397,256
 (32) 優先日 平成14年7月19日 (2002.7.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/447,213
 (32) 優先日 平成15年2月13日 (2003.2.13)
 (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
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 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 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

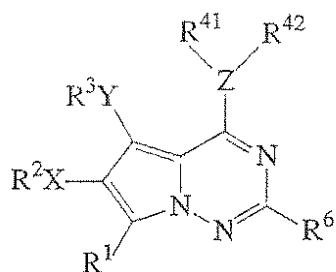
(54) 【発明の名称】アザインドールキナーゼインヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



(I)

[式中、

ZがOまたはSの場合には、R⁴¹が存在しないという条件で、ZはO、S、またはNから選ばれ；XおよびYは独立して、O、OCO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、NR¹⁰、NR¹¹、CO、NR¹²CONR¹³、NR¹⁴CO₂、NR¹⁵SO₂、R¹⁶SO₂NR¹⁷、SO₂NR¹⁸、CONR¹⁹、ハロゲン、ニトロ、シアノから選ばれるか、あるいは

10

20

X または Y は存在せず；

R¹は、水素、C₁H₃、OH、OCH₃、SH、SCH₃、OCOR²¹、SOR²²、SO₂R²³、SO₂NR²⁴R²⁵、CO₂R²⁶、CONR²⁷R²⁸、NH₂、NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹、NR³²SO₂R³³、NR³⁴COR³⁵、NR³⁶CO₂R³⁷、NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰、ハロゲン、ニトロ、またはシアノであり；

X がハロ、ニトロ、またはシアノである場合には、R²は存在せず、そして Y がハロ、ニトロまたはシアノである場合には、R³は存在しないという条件で、

R²およびR³は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり；

R⁶は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、NR⁷R⁸、OR⁹、またはハロゲンであり；

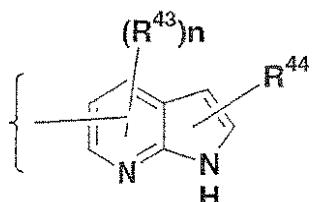
R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、R¹²、R¹³、R¹⁴、R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、R¹⁸、R¹⁹、R²⁰、R²¹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R²⁸、R²⁹、R³⁰、R³¹、R³²、R³⁴、R³⁵、R³⁶、R³⁸、R³⁹およびR⁴⁰は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

R²²、R²³、R³³およびR³⁷は独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、または置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

R⁴¹は、Hまたは炭素数が1～2のアルキルであり；

R⁴²は、

【化2】



10

20

30

であり、ここで、

(R⁴³)_nにおいて、nは0、1または2であり、各R⁴³は独立して、水素、フッ素、塩素、およびメチルからなる群から選ばれ；

R⁴⁴は、メチルまたは水素であり；

但し、

a. X が SO、SO₂、NR¹³CO₂、またはNR¹⁴SO₂である場合には、R²は水素ではあり得ず；そして、

b. Y が SO、SO₂、NR¹³CO₂、またはNR¹⁴SO₂である場合には、R³は水素ではあり得ない】

40

の化合物、若しくはそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、またはそれらの医薬的に許容し得る塩、若しくは溶媒和物。

【請求項2】

R¹は水素またはメチルであり；R⁶は水素であり；R³は低級アルキルであり；そして、ZはOまたはNである、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R¹は水素であり；R³は低級アルキルであり；Yは存在せず；XはOまたはNR¹⁰であり；R⁴³はフルオロまたは水素であり；そして、R⁴⁴は水素またはメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

50

X は O であり ; R² は置換アルキルであり ; そして、R⁴³ はフルオロである、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 5】

X は存在せず ; R² は置換ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり ; そして、Z は N である、請求項 1 記載の化合物。

【請求項 6】

4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール ;
 (R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
 (S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
 (R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール ;
 (R) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミン ;
 (R) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチル - エチルアミン ;
 2 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチルアミン ;
 (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (3 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル) - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 4 - イル] - アミン ;
 (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 4 - イル] - アミン ;
 (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 4 - イル] - アミン ; および
 [5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 4 - イル] - (2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イル) - アミン ;
 からなる群から選ばれる、化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、増殖因子受容体（例えば、VEGFR-2 および FGFR-1）のチロシンキナーゼ活性を抑制する化合物に関するものであって、その結果、そのものは抗癌剤として有用である。該化合物はまた、癌以外の疾患（これは、増殖因子および抗血管新生受容体（例えば、VEGFR-2）を通じて作動するシグナル伝達経路に関係する）の処置において有用である。

【0002】

(背景技術)

正常な血管新生は、様々なプロセス（例えば、胚の発生、創傷治癒、肥満症、および雌

性の生殖機能のいくつかの構成成分を含む)において重要な役割を果たしている。望まなかつたりまたは病理学的である血管新生は、例えば糖尿病性網膜症、乾癬、関節リウマチ、アテローム、カポジ肉腫および血管腫、喘息、癌および転移性疾患を含む症状に関係する(Fanらによる、1995, *Trend Pharmacol. Sci.* 16: 57-66; Folkmanによる、1995, *Nature Medicine* 1: 27-31)。血管浸透性の変化は、正常なおよび病態生理学的なプロセスの両方において役割を果たしていると考えられる(Cullinan-Boveらによる、1993, *Endocrinology* 133: 829-837; Sengerらによる、1993 *Cancer and Metastasis Reviews*, 12: 303-324)。

【0003】

受容体チロシンキナーゼ(RTKs)は、細胞の原形質膜を通過する生化学的なシグナルの伝達において重要である。これらの膜貫通分子は特徴的に、原形質膜中のセグメントによって細胞内チロシンキナーゼドメインと結合した、細胞外リガンド結合性ドメインから構成される。リガンドと受容体との結合は、該受容体関連性チロシンキナーゼ活性の刺激を生じ、これは、該受容体および他の細胞内タンパク質の両方におけるチロシン残基のリン酸化を生じ、その結果様々な細胞応答を生じる。今まで、アミノ酸配列の相同性によって定義される少なくとも9個の別個のRTKサブファミリーが同定されている。これらのサブファミリーの1つは現在では、fms-様チロシンキナーゼ受容体、FltまたはFlt1(VEGFR-1)、キナーゼインサートドメイン含有受容体、KDR(このものはまた、Flk-1またはVEGFR-2とも呼ばれる)、および別のfms-様チロシンキナーゼ受容体、Flt4(VEGFR-3)から構成される。これらの関連するRTKsの内の2つは、高い親和力で血管内皮増殖因子(VEGF)と結合することが知られる(De Vriesらによる、1992, *Science* 255: 989-991; Termanらによる、1992, *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586)。VEGFと、異種細胞中で発現するこれらの受容体との結合は、細胞タンパク質のチロシンリン酸化状態およびカルシウム排出量に関係する。VEGF、並びに酸性および塩基性の線維芽細胞成長因子(aFGFおよびbFGF)は、インビトロの内皮細胞増殖促進活性において存在することが同定されている。aFGFおよびbFGFは該受容体チロシンキナーゼ(VEGFR-1と呼ばれる)と結合し、そしてそれを活性化することに留意する。その受容体の制限された発現によって、VEGFの増殖因子活性は、該FGFsの因子と対比して、内皮細胞に対してかなり特異的である。最近の証拠は、VEGFが正常なおよび病態生理学的な血管新生の両方の重要な刺激因子であると示している(Jakemanらによる、1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolchらによる、1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) and vascular permeability(Connollyらによる、1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024)。

【0004】

成体の場合には、内皮細胞は、組織修復(例えば、創傷治癒)、雌性の生殖周期および脂肪生成の場合を除いて、低い増殖性指標を有する。しかしながら、病理学的な状態(例えば、癌、遺伝性血管疾患、子宮内膜症、乾癬、関節炎、網膜症およびアテローム硬化症)において、内皮細胞は能動的に増殖しそして血管内で組織化される。増殖因子(例えば、VEGFおよびbFGF)による血管形成刺激に曝露後に、内皮細胞は細胞周期に再び入り、増殖し、移動しそして三次元ネットワーク中で組織化される。現在、腫瘍が拡張しそして転移する可能性は、この血管ネットワークの形成に依存するものと広く認められている。

【0005】

VEGFまたはbFGFとそれらの対応する受容体との結合により、チロシン残基における二量化または自己リン酸化、および酵素学的な活性化を生じる。これらのホスホチロシン残基は、特定の下流シグナル伝達分子についての「ドッキング」として機能し、そして酵素学的な活性化はEC活性化を生じる。これらの経路の破壊は、内皮細胞の活性化を抑制する。該FGFR-1経路の破壊はまた、このキナーゼは増殖性内皮細胞に加えて、多数の腫瘍タイプ中で活性化するという理由で、腫瘍細胞の増殖をも影響を及ぼす。最後

10

20

30

40

50

に、最近の証拠はまた、VEGFシグナル伝達の破壊は内皮細胞の移動、血管ネットワーク形成における重要なプロセスを抑制することを示唆している。

【0006】

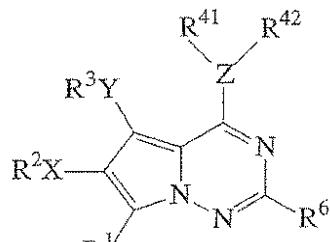
腫瘍関連の脈管構造中のVEGFR-2およびFGFR-1の過剰発現および活性化は、腫瘍血管新生におけるこれらの分子の役割を示唆している。血管新生および続く腫瘍の増殖は、VEGFリガンドおよびVEGF受容体に対する抗体によって、および切断された（膜貫通配列および細胞質キナーゼドメインを含まない）可溶性VEGFR-2受容体によって、抑制される。該優勢な突然変異は、VEGFR-2またはFGFR-1のいずれか中に導入され、このことにより、酵素学的な活性の低下を生じ、そしてこれにより、インピボでの腫瘍の増殖が抑制される。これらの受容体またはそれらの同族リガンドを標的とするアンチセンスはまた、血管新生および腫瘍の増殖を抑制する。最近の証拠は、腫瘍増殖におけるこれら受容体の時間的な要件を一部解明した。VEGFシグナル伝達は初期の腫瘍増殖において重要であり、そしてbFGFは腫瘍の拡大に関係する後期においてより重要であると考えられる。

【0007】

（発明の詳細な記載）

本発明によれば、式I：

【化1】



(I)

の化合物、およびそれらのエナンチオマー、ジアステレオマー、並びにそれらの医薬的に許容し得る塩、プロドラッグおよび溶媒和物は、増殖因子受容体（例えば、VEGFR-2）のチロシンキナーゼ活性を抑制する。式Iおよび本明細書中、上記の記号は、以下の通り定義する。

ZがOまたはSの場合には、R⁴¹が存在せず、およびZがOHまたはC1の場合には、R⁴¹およびR⁴²が共に存在しないという条件で、ZはO、S、N、OH、またはC1から選ばれ；

XおよびYは独立して、O、OCO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、NR¹⁰、NR¹¹CO、NR¹²CONR¹³、NR¹⁴CO₂、NR¹⁵SO₂、R¹⁶SO₂NR¹⁷、SO₂NR¹⁸、CONR¹⁹、ハロゲン、ニトロ、シアノから選ばれるか、あるいは

XまたはYは存在せず；

R¹は、水素、CH₃、OH、OCH₃、SH、SCH₃、OCOR²¹、SOR²²、SO₂R²³、SO₂NR²⁴R²⁵、CO₂R²⁶、CONR²⁷R²⁸、NH₂、NR²⁹SO₂NR³⁰R³¹、NR³²SO₂R³³、NR³⁴COR³⁵、NR³⁶CO₂R³⁷、NR³⁸CONR³⁹R⁴⁰、ハロゲン、ニトロ、またはシアノであり；

Xがハロ、ニトロ、またはシアノである場合には、R²は存在せず、そしてYがハロ、ニトロまたはシアノである場合には、R³は存在しないという条件で、

R²およびR³は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり；

R⁶は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換

10

20

30

40

50

ヘテロシクロ、 NR^7R^8 、 OR^9 、またはハロゲンであり；

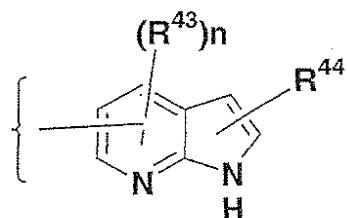
R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^2
 1 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、 R^{29} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} 、 R^{38}
 3 、 R^{39} および R^{40} は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール
 5 、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{33} および R^{37} は独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、 6 ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、または置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

R^{42} は、

10

【化2】



であり、ここで、

$(R^{43})_n$ において、 n は0、1または2であり、各 R^{43} は独立して、水素、フッ素、塩素、およびメチルからなる群から選ばれ；

20

R^{44} は、メチルまたは水素であり；

但し、

a. X が SO 、 SO_2 、 $NR^{13}CO_2$ 、または $NR^{14}SO_2$ である場合には、 R^2 は水素ではあり得ず；そして、

b. Y が SO 、 SO_2 、 $NR^{13}CO_2$ 、または $NR^{14}SO_2$ である場合には、 R^3 は水素ではあり得ない。

【0008】

好ましい実施態様において、 R^1 は水素またはメチルであり； R^6 は水素であり； R^3 は低級アルキルであり；そして、 Z は酸素または窒素である。

30

【0009】

別の好ましい実施態様において、 R^1 は水素であり； R^3 は低級アルキルであり； Y は存在せず； X は酸素または窒素であり； R^{43} はフルオロまたは水素であり；そして、 R^{44} は水素またはメチルである。

【0010】

更に別の好ましい実施態様において、 X は酸素であり； R^2 は置換アルキルであり；そして、 R^{43} はフルオロである。

【0011】

更に別の好ましい実施態様において、 X は存在せず； R^2 は置換ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり；そして、 Z は窒素である。

40

【0012】

本発明の好ましい化合物は、以下の化合物を含む：

4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール；

(R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール；

(S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン -

50

2 - オール；

(R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール；

(R) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミン；

(R) - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチル - エチルアミン；

2 - [4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチルアミン；

(4 - フルオロ - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (3 - メチル - [1, 2, 4]オキサジアゾール - 5 - イル) - ピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - イル] - アミン；

(4 - フルオロ - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - イル] - アミン；

(4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - [5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - イル] - アミン；および

[5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1, 3, 4]オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロ口[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - イル] - (2 - メチル - 1 H - ピロ口[2, 3 - b]ピリジン - 5 - イル) - アミン。

【0013】

本発明はまた、式IまたはIIの化合物、および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物をも提供する。

【0014】

本発明はまた、式IまたはIIの化合物を、医薬的に許容し得る担体、および抗癌剤または細胞毒性剤と組み合わせて含有する医薬組成物を提供する。好ましい実施態様において、該抗癌剤または細胞毒性剤は、以下の群から選ばれる。リノマイド(linomide)；インテグリン v 3 機能のインヒビター；アンジオスタチン；ラゾキサン(razoxane)；タモキシフェン；トレミフェン；ラロキシフェン；ドロロキシフェン(droloxiifene)；ヨードキシフェン(iodoxyfene)；酢酸メゲストロール；アナストロゾール；レトラゾール(etrazole)；ボラゾール(borazole)；エキセメスタン；フルタミド；ニルタミド；ビカルタミド；酢酸シプロテロン；酢酸ゴセレリン；ロイプロリド(teuprolide)；フィナステリド；メタロプロテイナーゼインヒビター；ウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能のインヒビター；増殖因子抗体；増殖因子受容体抗体(例えば、アバスチン(登録商標)(ベバシズマブ)およびエルビタックス(登録商標)(セツキシマブ))；チロシンキナーゼインヒビター；セリン/トレオニンキナーゼインヒビター；メトレキセート；5 - フルオロウラシル；プリン；アデノシンアナログ；シトシンアラビノシド；ドキソルビシン；ダウノマイシン；エピルビシン；イダルビシン；マイトマイシン-C；ダクチノマイシン；ミトラマイシン(mithramycin)；シスプラチン；カルボプラチン；ナイトロジエンマスター；メルファラン；クロランプシル；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；チオテファン(thiotephan)；ビンクリスチン；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)；エポシロン(epothilone)アナログ；ディスコダーモリド(discodermolide)アナログ；エレウテロビン(eleutherobin)アナログ；エトポシド；テニポシド(teniposide)；アムサクリン；トポテカン)；フラボピリドール(flavopyridol)；生物学的応答調節物質、および

プロテアソームインヒビター(例えば、ベルカデ(Vercade)(登録商標)(ボルテゾミブ

10

20

30

40

50

)) 。

【 0 0 1 5 】

本発明はまた、増殖因子受容体のタンパク質キナーゼ活性を抑制するための方法をも提供し、該方法は、該処置が必要な哺乳類に、治療学的にタンパク質キナーゼを抑制するのに有効な量の式 I の化合物を投与することを含む。

【 0 0 1 6 】

加えて、少なくとも 1 つの増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性を抑制するための方法を開示し、ここで、該方法は、該処置が必要な哺乳類に、治療学的に有効な量の式 I または I I の化合物を投与することを含む。好ましい実施態様において、該増殖因子受容体は、 V E G F R - 2 および F G F R - 1 からなる群から選ばれる。

10

【 0 0 1 7 】

最後に、増殖性疾患を処置するための方法であって、該処置が必要な哺乳類に、治療学的に有効な量の式 I の化合物を投与することを含む、該方法を開示する。好ましい実施態様において、該増殖性疾患は癌である。

【 0 0 1 8 】

以下に、本明細書中で使用可能な用語の定義を示す。特に断らなければ、本明細書中の基または用語について提示する最初の定義は、本明細書中の基または用語に、個別にまたは別の基の一部として適用する。

【 0 0 1 9 】

用語「アルキル」とは、炭素数が 1 ~ 2 0 個、好ましくは炭素数が 1 ~ 7 個の直鎖または分枝の未置換の炭化水素基を意味する。表現「低級アルキル」とは、炭素数が 1 ~ 4 個の未置換のアルキル基を意味する。

20

【 0 0 2 0 】

用語「置換アルキル」とは、例えば 1 ~ 4 個の置換基によって置換されたアルキル基を意味する。該置換基は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、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、ジ置換アミン（ここで、該 2 個のアミノ置換基は、アルキル、アリールまたはアラルキルから選ばれる）、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アルアルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アルアルカノイルアミノ、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、 SO_2NH_2 ）、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、 CONH_2 ）、置換カルバミル（例えば、 CONH アルキル、 CONH アリール、 CONH アラルキル、または該窒素上に 2 つの置換基（該置換基は、アルキル、アリールまたはアラルキルから選ばれる）が存在する基）、アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、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、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジルなど）が挙げられる。上記の場合に該置換基が更に置換される場合は、アルキル、アルコキシ、アリールまたはアラルキルで置換される。

30

【 0 0 2 1 】

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意味する。

【 0 0 2 2 】

用語「アリール」とは、環部分に 6 ~ 1 2 個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族炭化水素基（例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基およびジフェニル基であり、これらの基の各々は置換され得る）を意味する。

【 0 0 2 3 】

用語「アラルキル」とは、アルキル基と直結したアリール基（例えば、ベンジル）を意味する。

【 0 0 2 4 】

用語「置換アリール」とは、例えば 1 ~ 4 個の置換基によって置換されたアリール基を

40

50

意味し、該置換基は例えば、アルキル、置換アルキル、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、アミノ、アルキルアミノ、アルアルキルアミノ、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、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を挙げられる。該置換基は更に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、置換アルキル、またはアラルキルが挙げられる。

【0025】

用語「ヘテロアリール」とは、少なくとも1つのヘテロ原子および少なくとも1つの炭素原子を含有する環を有する、場合により置換された芳香族基（例えば、4～7員の単環式、7～11員の二環式、または10～15員の三環式である）を意味し、例えばピリジン、テトラゾール、インダゾール、インドールを挙げられる。

10

【0026】

用語「アルケニル」とは、炭素数が2～20個、好ましくは炭素数が2～15個、最も好ましくは炭素数が2～8個であって、1～4個の二重結合を有する、直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。

【0027】

用語「置換アルケニル」とは、例えば1～2個の置換基によって置換されたアルケニル基を意味し、該置換基は例えば、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、ピリミジルなどを挙げられる。

20

【0028】

用語「アルキニル」とは、炭素数が2～20個、好ましくは炭素数が2～15個、最も好ましくは炭素数が2～8個であって、1～4個の三重結合を有する、直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。

【0029】

30

用語「置換アルキニル」とは、置換基によって置換されたアルキニル基を意味し、該置換基は例えば、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）を挙げられる。

【0030】

用語「シクロアルキル」とは、場合により置換された飽和の環状炭化水素環を意味し、このものは1～3個の環および各環当たり3～7個の炭素を含有することが好ましく、そして更に不飽和のC₃～C₇炭素環と合わせて縮合し得る。典型的な基としては例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリル、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を含む。典型的な置換基としては例えば、上記の1つ以上のアルキル基、または1つ以上のアルキル置換基として上記する基を含む。

40

【0031】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環状」および「ヘテロシクロ」とは、場合により置換された、完全に飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の環状基を意味し、例えばこのものは4～7員の単環式、7～11員の二環式、または10～15員の三環式であり、これらは少なくとも1つの炭素原子を含有する環内に少なくとも1つのヘテロ原子を有する。ヘ

50

テロ原子を含有する該ヘテロ環状基の各環は、1、2または3個のヘテロ原子を有し得て、該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれ、ここで該窒素および硫黄のヘテロ原子はまた場合により酸化され、そして該窒素ヘテロ原子はまた場合により4級化され得る。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上で結合し得る。

【0032】

典型的な単環式のヘテロ環状基としては、ピロリジニル、ピロリル、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、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサアゼピニル、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を含む。

【0033】

典型的な二環式のヘテロ環状基としては、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、ピロロピリジル、フロピリジル（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、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾイミダゾリル、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、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチジニル、フタラジニル、ピペロニル、ブリニル、ピリドピリジル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、チエノチエニルなどを含む。

【0034】

典型的な置換基は、上記の1つ以上のアルキル基もしくはアラルキル基、または1つ以上のアルキル置換基として上記する基を含む。より小さいヘテロシクロ（例えば、エポキシドおよびアジリジン）をも含む。

【0035】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄および窒素を含む。

【0036】

式Iの化合物は、本発明の範囲内にもある塩を形成し得る。他の塩もまた、例えば本発明の化合物を単離したりまたは精製する際に有用であるが、医薬的に許容し得る（すなわち、非毒性の生理学的に許容し得る）塩が好ましい。

【0037】

式Iの化合物は、アルカリ金属（例えば、ナトリウム、カリウムおよびリチウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、有機塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジンおよびアミノ酸（例えば、アルギニン、リシン）など）、と塩を形成し得る。それらの塩は、当該分野の当業者によって知られる通り生成することができる。

【0038】

式Iの化合物は、様々な有機および無機の酸と塩を形成し得る。該塩としては、塩化水

10

20

30

40

50

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、リンゴ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸と形成する塩、並びに様々なその他の塩（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）を含む。該塩は、当該分野の当業者にとって知られる通り生成することができる。

【0039】

加えて、双性イオン（「内部イオン」）を生成することができる。

【0040】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物で、または純粋な形態でもしくは実質的に純粋な形態のいずれかであると企図する。本発明に記載の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。ラセミ形態および特異的な活性を有する単離された光学異性体を、とりわけ特に包含する。該ラセミ形態は、物理学的な方法（例えば、ジアステレオマー誘導体の分別結晶化、分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離）によって分割することができる。個々の光学異性体は、通常の方法（例えば、光学的に活性な酸との塩の形成、続く結晶化）によって、該ラセミ体から得ることができる。

10

【0041】

式Iの化合物はまた、プロドラッグ形態を有し得る。インビポで変換されて生理活性な薬物（すなわち、式Iの化合物）を与えるであろういずれかの化合物は、本発明の範囲内および精神内にあるプロドラッグである。

20

【0042】

様々な形態のプロドラッグが当該分野でよく知られる。該プロドラッグ誘導体の例としては、以下を参照のこと：

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編 (Elsevier, 1985)、およびMethods in Enzymology, 42巻, 309-396頁, K. Widderら編 (Acamedic Press, 1985)；

b) A Textbook of Drug Design and Development, Krosgaard-LarsenおよびH. Bundgaard編, 5章, 「Design and Application of Prodrugs」, H. Bundgaardによる, 113-191頁 (1991)；

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

【0043】

30

更に、式Iの化合物の溶媒和物（例えば、水和物）はまた本発明の範囲内であると理解すべきである。溶媒和の方法は、当該分野において通常知られる。

【0044】

(使用および有用性)

本発明は、あるピロロトリアジンがタンパク質キナーゼのインヒビターであるという発見に基づく。より具体的には、それらは、VEGF、血管新生に関する症状および/または血管浸透性の増大（例えば、癌）の処置における値の性質の影響を抑制する。本発明は、哺乳類における過剰増殖性疾患の処置における、式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容し得る担体の医薬組成物に関する。特に、該医薬組成物は、VEGFに関係する一次および再発性の固形腫瘍の増殖を抑制すると期待される。ここで、該腫瘍としては、特にそれら腫瘍の増殖および広がりについてVEGFに有意に依存する腫瘍（例えば、膀胱、扁平上皮細胞、頭部、結腸直腸、食道、婦人科学（例えば、卵巣）、肺、乳、前立腺、肺、陰門、皮膚、脳、尿生殖路、リンパ系（例えば、甲状腺）、胃、咽頭、および肺の癌を含む）が挙げられる。別の実施態様において、本発明の化合物はまた、非癌性疾患（例えば、糖尿病、糖尿病性網膜症、乾癬、関節リウマチ、肥満症、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性の腎症（増殖性糸球体腎炎、および糖尿病誘発性腎疾患を含む）、アテローム、動脈性再狭さく、自己免疫疾患、急性炎症、および網膜硝子増殖に関連する眼の疾患、糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症および黄斑変性を含む）の処置において有用である。本発明はまた、哺乳類における未分化胎細胞の着床(implantation)の予防、およびアテローム硬化症、エクセマ(excema)、強皮症、

40

50

血管腫の処置にも関連する。本発明の化合物は、VEGF受容体チロシンキナーゼに対する良好な活性を有し、一方で他のチロシンキナーゼに対する活性を有する。

【0045】

従って、本発明の更なる態様によれば、哺乳動物（例えば、ヒト）における抗血管新生効果および／または血管浸透性低下効果の產生における使用のための薬物の製造における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容し得る塩の使用を提供する。

【0046】

本発明の更なる特徴によれば、処置が必要な哺乳動物（例えば、ヒト）における抗血管新生効果および／または血管浸透性低下効果を生むための方法を提供し、該方法は該動物に、本明細書中に上で定義する式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効な量を投与することを含む。

10

【0047】

本明細書中に記載する化合物はまた、他の受容体チロシンキナーゼ（例えば、HER1およびHER2を含む）をも抑制し、従って増殖性疾患（例えば、乾癬および癌を含む）の処置において有用である。該HER1受容体キナーゼは、多数の固形腫瘍（これは、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、および乳癌を含む）中で発現し、そして活性化されることを示した。同様に、該HER2受容体キナーゼは、乳癌、卵巣癌、肺癌および胃癌中で過剰発現することを示した。HER2受容体の存在量を下方調節したりまたはHER1受容体によるシグナル伝達を抑制するモノクローナル抗体は、症状発現前（preclinical）研究および臨床研究において抗腫瘍効力を示した。従って、HER1およびHER2キナーゼのインヒビターは、2個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処置において効力を有するであると予想される。これらの化合物のHER1を抑制する能力を更に、抗血管性薬としてそれらの使用に加える。本明細書中に引用する以下の文書および刊行物を参考のこと：Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. およびSlamon, D. J.による「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), 2639-2648頁 (1999) ; Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M. R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnell, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. およびMendelsohn, J.による「Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin」, J. Clin. Oncol. 18(4), 904-914頁 (2000)。

20

【0048】

本明細書中に上で定義する、抗増殖性処置、抗血管新生処置および／または血管浸透性低下処置は、単独(sole)療法として使用することができ、あるいは、本発明の化合物に加えて、1つ以上の他の物質および／または処置を含むことができる。該共同(conjoint)処置は、該処置の個々の成分の同時、連続的または別個の投与によって達成することができる。本発明の化合物はまた、公知の抗癌薬および細胞毒性薬、並びに処置（例えば、放射線処置を含む）と組み合わせて有用であり得る。一定の用量で製剤化する場合には、それらの組み合わせ製品は、以下に記載の用量範囲内の本発明の化合物、および承認される用量範囲内の他の医薬的に活性な薬物を使用する。式Iの化合物は、組み合わせ製剤が不適当である場合には、公知の抗癌薬または細胞毒性薬および処置（例えば、放射線処置を含む）を用いて連続的に使用することができる。

30

【0049】

医学的な腫瘍学の分野において、癌を有する各々の患者を処置するために異なる処置形態の組み合わせを使用することは、通常の医事である。医学的な腫瘍学において、本明細書中に上で定義する抗増殖性処置、抗血管新生処置および／または血管浸透性低下処置に加えて、それらの共同処置の他の成分としては、外科手術、放射線療法または化学療法が挙げられ得る。それらの化学療法は、3個の主な治療薬の分類を包含し得る：

40

50

(i) 本明細書中に上で定義するものとは異なる機構によって作用する抗血管新生薬(例えば、リノミド(linomide)、インテグリン \vee 3機能のインヒビター、アンジオスタチン、ラゾキサン(razoxane))；

(ii) 細胞分裂停止薬(例えば、抗エストロゲン薬(例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン(droloxifene)、ヨードキシフェン(iodoxyfene))；プロゲストーゲン(例えば、酢酸メゲストロール)、アロマターゼインヒビター(例えば、アナストロゾール、レトラゾール(letrozole)、ボラゾール(borazole)、エキセメスタン)、抗ホルモン薬、抗プロゲストーゲン薬、抗アンドロゲン薬(例えば、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、酢酸シプロテロン)、LHRH作動薬および拮抗薬(例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド(teuprolide))、テストステロン5-ジヒドロレダクターゼのインヒビター(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インヒビター、抗侵襲薬(例えば、マリマstatt(marimastat)などのメタロプロテイナーゼインヒビター、およびウロキナーゼプラスミノーゲンアクチベーター受容体機能のインヒビター)、および他の増殖因子機能のインヒビター(該増殖因子としては例えば、EGF、FGF、血小板由来成長因子および肝細胞増殖因子を含み；該インヒビターは、成長因子抗体、成長因子受容体抗体(アバスチン(登録商標)(ベバシズマブ)およびエルビタックス(登録商標)(セツキシマブ)、チロシンキナーゼインヒビター、およびセリン/トレオニンキナーゼインヒビターを含む))；および、

(iii) 医学的な腫瘍学において使用される抗増殖性薬/抗新生物薬およびその組み合わせ(例えば、代謝拮抗薬(例えば、メトトレキセート等の葉酸代謝拮抗薬、5-フルオロウラシル等のフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシンアナログ、シトシンアラビノシド)；介在性(Intercalating)抗腫瘍抗生物質(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、マイトイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン(mithramycin)などのアントラサイクリン)；白金誘導体(例えば、シスプラチニン、カルボプラチニン)；アルキル化薬(例えば、ナイトロジェンマスター、メルファラン、クロランブシリル、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、チオテファン(thiotephan))；有糸分裂阻害薬(例えば、ビンカアルカロイド(例えば、ビンクリスチン)およびタキソイド(例えば、タキソール(登録商標)およびタキソテール(登録商標))、および新規な微小管(microtubule)薬(例えば、エポシロン(epothilone)アナログ、ディスコダーモリド(discodermolide)アナログ、およびエレウテロビン(eleutherobin)アナログ)；トポイソメラーゼインヒビター(例えば、エピポドフィロトキシン(epipodophyllotoxin)(例えば、エトポシド、テニポシド(teniposide)、アムサクリン、トポテカン)；細胞周期インヒビター(例えば、フラボピリドール(flavopyridol))；並びに、生物学的応答調節物質、およびプロテアソームインヒビター(例えば、ベルカデ(Vercade)(登録商標)(ボルテゾミブ))。

【0050】

上記の通り、本発明の式Iの化合物は、それらの抗血管新生効果および/または血管浸透性低下効果について関心が持たれる。本発明のそれらの化合物は、広範囲の症状(例えば、癌、糖尿病、乾癬および関節リウマチ、カポジ肉腫、血管腫、肥満症、急性および慢性的腎症、アテローム、動脈性再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、および網膜硝子増殖に関連する眼の疾患(例えば、糖尿病性網膜症)を含む)において有用であると期待される。

【0051】

より具体的には、式Iの化合物は、様々な癌の処置において有用である。該癌としては以下のものを含むが、これらに限定されない：

癌腫(膀胱、乳、大腸、腎臓、肝臓、肺(例えば、小細胞肺癌を含む)、食道、胆のう、卵巣、膵臓、胃、頸部、甲状腺、前立腺、および皮膚(例えば、扁平上皮細胞癌腫を含む)の癌腫を含む)；

リンパ様系統の造血性腫瘍(例えば、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ

10

20

30

40

50

腫、有毛細胞リンパ腫、およびバーキット(Burkett's)リンパ腫を含む) ;

骨髄系統の造血性腫瘍(例えば、急性および慢性の骨髄性白血病、骨髄異形性症候群、および前骨髄球性白血病を含む) ;

間葉起源の腫瘍(例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む) ;

中枢および末梢の神経系の腫瘍(例えば、星細胞腫、神経芽細胞腫、神経こう腫およびシュワン腫を含む) ; および

他の腫瘍(例えば、メラノーマ、精上皮腫、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症(xenoderma pigmentosum)、角化アカントーマ(keratoctanthoma)、甲状腺嚢胞癌、およびカポジ肉腫を含む)。

【0052】

10

通常の細胞増殖の制御におけるキナーゼの重要な役割の為、インヒビターは、異常な細胞増殖(例えば、前立腺肥大症、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、アテローム硬化症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術または血管手術後の再狭窄、肥大型瘢痕の形成、および炎症性腸疾患、移植拒絶反応、内毒素ショック、および真菌感染症)を特徴とするいすれかの疾患プロセスの処置において有用であり得る、可逆的な細胞分裂停止薬として機能し得る。

【0053】

20

式Iの化合物は、アポトーシスを誘発したは抑制することができる。該アポトーシス応答は、様々なヒト疾患において異常である。アポトーシスの調節物質としての式Iの化合物は、癌(例えば、本明細書中の上記タイプの癌を含むが、これらに限定されない)、ウイルス感染症(例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エブスタイン・バーウイルス、シンドビスウイルス、およびアデノウイルスを含むが、これに限定されない)、HIV-感染個体におけるAIDS発症の予防、自己免疫疾患(例えば、全身性エリトマトーデス、エリトマトーデス、自己免疫媒介性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性糖尿病を含むが、これに限定されない)、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー疾患、AIDS-関連性痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症、および小脳変性症を含むが、これらに限定されない)、骨髄異形性症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に関連する虚血性損傷、発作および再発流損傷、不整脈、アテローム硬化症、毒物誘発性もしくはアルコール関連性の肝臓疾患、血液病(例えば、慢性貧血症、および再生不良性貧血を含むが、これらに限定されない)、筋骨格系の変性疾患(例えば、骨粗しょう症および関節炎を含むが、これらに限定されない)、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、のう胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌とう痛の処置において有用である。

30

【0054】

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)の処置において特に有用である。本発明の化合物の組成物(または、組み合わせ)の投与によって、哺乳動物宿主における腫瘍の発生が低下する。

【0055】

40

式Iの化合物はまた、増殖因子受容体(例えば、VEGFR-2およびFGFR-1)を通じて作動するシグナル形質導入経路に関係し得る癌以外の疾患の処置においても有用であり得る。

【0056】

本発明の化合物は、経口、静脈内、または皮下の投与のための医薬的なビヒクルまたは希釈物と一緒に製剤化することができる。該医薬組成物は、所望し得る投与様式に適当な固体または液体のビヒクル、希釈物および添加物を用いて、通常の方法で製剤化することができる。経口の場合には、該化合物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態で投与することができる。該化合物はまた、本投与様式に適当な担体を用いて、懸濁剤として投与することもできる。該化合物はまた、用量範囲が約0.05~800mg/kg/日を(500mg以下/kg/日が好ましい)、1回投与または2~4回に分けた投与で投与することもできる。

50

【0057】

(生物学的アッセイ)

【表1】

生物学的アッセイVEGFR-2 および FGFR-1 キナーゼアッセイ：

試薬	最終濃度		
	VEGFR-2	FGFR-1	
ストック溶液			
トリス pH 7.0	20 mM	20 mM	10
BSA 10 mg/ml	25 µg/ml	25 µg/ml	
MnCl ₂ (1M)	1.5 mM	0.5 mM	
MgCl ₂ (1M)	-----	0.5 mM	
DTT (1M)	0.5 mM	0.5 mM	
10%グリセロール中の酵素ストック溶液 (1 mg/ml)	7.5 ng/rxn	30 ng/rxn	
ポリ glu/tyr (10 mg/ml)	75 µg/ml	30 µg/ml	
ATP (1mM)	2.5 µM	1.0 µM	
γ-ATP (10µCi/µl)	0.5 µCi/ml	0.5 µCi/ml	20

VEGFR-2 または FGFR-1 アッセイのために使用するインキュベート混合物は、合成基質ポリglu/tyr (4:1)、ATP、ATP-³³P、緩衝液（これは、Mn⁺⁺および / または Mg⁺⁺を含有）、DTT、BSA、およびトリス緩衝液を含む。該反応は酵素の添加によって開始し、そして 60 分後に室温で、15% TCA の最終的な濃縮物に 30% TCA を添加することによって停止させる。インヒビターは、100% の DMSO 中に 10 mM とする。アッセイは、96 ウエルフォーマット中で 4 回調製する。化合物を 100% DMSO 中で 1:500 に希釈し、次いでこのものを 10% の最終的な DMSO 濃縮物のために水中で 1:10 に希釈する。10 µL を 10% DMSO の 96 ウエルフォーマット中で列(rows) B - H に加える。化合物 (20 µL) をランニング条件よりも 5 倍以上の濃度で、列 A に加える。10 µL を各列に移し、続いて混合しながら、6 倍々希釈し、そして列 F において 10 µL を廃棄する。列 G は化合物を全く含まないコントロールとし、そして列 H は化合物を全く含まず且つ酵素を全く含まないコントロールとする。酵素および基質は、トムテック・クアドラ・ステーション (Tomtec Quadra station) を用いて運搬する。

【0058】

プレートをスティキプレートトップ(sticky plate tops)を用いてカバーし、このものを 27 で 60 分間インキュベートし、次いで TCA を用いて氷上で 20 分間、酸を沈降させる。該沈降物を、トムテック (Tomtec) またはパックカード・フィルターメート (Packard FilterMate) の収集器を用いて、ユニフィルター (Unifilter) - 96、GF/C マイクロプレートに移す。活性は、ユニフィルターマイクロプレートの各乾燥ウェル中にミクロスキント (Microscint) - 20 カクテルの添加後に、パックカード・トップカウント・マイクロプレート (Packard TopCount Microplate) シンチレーション・カウンターを用いて、組み込まれた放射能を定量化することによって測定する。

【0059】

本発明の化合物は、VEGFR-2 および FGFR-1 キナーゼを、IC₅₀ 値が 0.0 0.1 ~ 1.0 µM の間で抑制する。好ましい化合物は、VEGFR-2 に対する IC₅₀ 値が 0.3 µM よりも低い。

【0060】

これらの化合物は、VEGFR-2 および FGFR-1 キナーゼ酵素に対して選択的である。それらは、HER-2、CDK キナーゼ、LCK および Src キナーゼに対する最小の活性を有する。

【0061】

(製造法)

式 I のある化合物は、以下の反応式および当該分野の通常の知識に従って製造することができる。

【0062】

特に断らなければ、全ての温度は摂氏度(°)である。プレパラティップ逆相 (RP) HPLC 精製は、Premisphere (登録商標) C-18-HC 21 × 100 mm カラム (溶媒系は(1)または(2)を使用する)を用いて行なった。溶媒系(1)；溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 5 mM NH₄OAc；溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 5 mM NH₄OAc である。溶媒系(2)；溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 0.05% TFA；溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 0.05% TFA である。勾配は、20% B ~ 100% B とした。LC/MS の場合に、使用する条件は、溶媒系(1)または(2)とし、0% B ~ 100% B の 2 分間の勾配とした。カラムは、Premisphere C18-HC 4.6 × 30 mm (220 nM；流速は、4 mL/分)とした。分析用 HPLC の場合に、使用する条件は、溶媒 A : 10% アセトニトリル - 90% 水 + 5 mM NH₄OAc；および、溶媒 B : 90% アセトニトリル - 10% 水 + 5 mM NH₄OAc を；0% B ~ 100% B の 30 分間の勾配とした。カラムは、YMC ODS-A C18、6.0 × 150 mm (220 nM；流速は、4 mL/分)とした。合成化合物の全てを、少なくともプロトン NMR 分析および LC/MS 分析 (Micromass ZMD 2000、ESI) によって確認した。特に断らなければ、反応のワークアップ中、該有機抽出物は硫酸マグネシウム (MgSO₄) を用いて乾燥した。

【0063】

通常使用する試薬についての以下の略号を使用する。NMM は、N-メチルモルホリンを；DIBAL は、ジイソブチルアルミニウムヒドリドを；BOP 試薬は、ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ - トリス(トリメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェートを；DCE は、ジクロロエタンを；K₂CO₃ は、炭酸カリウムを；KOH は、水酸化カリウムを；DCC は、ジシクロヘキシルカルボジイミド；EDCI は、1-(ジメチルアミノ)プロピル) - 3 - エチルカルボジイミド・塩酸塩を；RT は、室温を；HOBt は、ヒドロキシベンゾトリアゾールを；DCM は、ジクロロメタンを；CbzCl は、クロロベンゾイルクロリドを；MCPBA は、メタ - 過安息香酸を；NaHCO₃ は、炭酸水素ナトリウムを；HCl は、塩酸を；TFA は、トリフルオロ酢酸を；NH₄Cl は、塩化アンモニウムを；DIPPEA は、ジイソブチルアミンを；Et₃N は、トリエチルアミンを；Na₂SO₄ は、硫酸ナトリウムを；DEAD は、アゾジカルボン酸ジエチルを；DPPA は、ジフェニルホスホリルアジドを；DMF は、ジメチルホルムアミドを；THF は、テトラヒドロフランを；DBU は、1,8 - ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ - 7 - エンを；RT は、室温を；min は、分を；h は、時間を；意味する。

【0064】

10

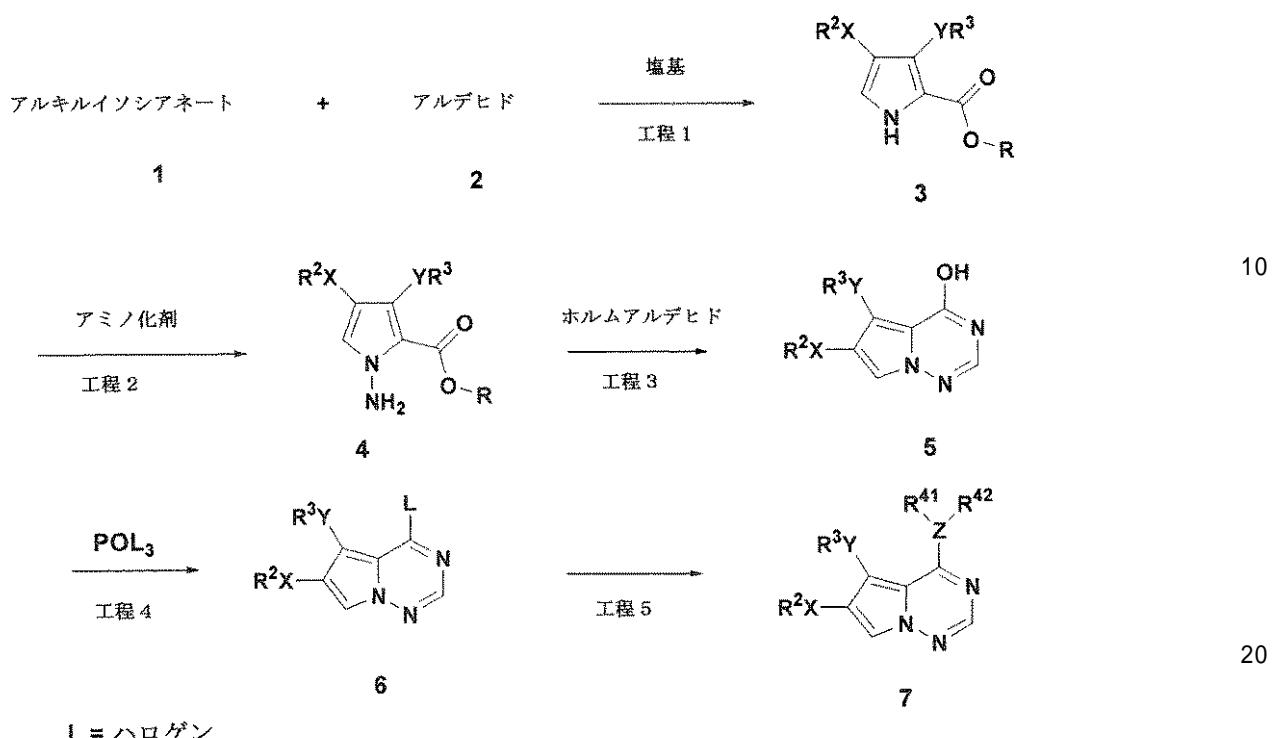
20

30

40

【化3】

反応式1



工程1

本工程は、弱塩基（例えば、DBU）の存在下で、場合により置換されたアルデヒド（1）（例えば、イソブチルアルデヒド）（2当量）をアルキルイソシアネートと反応させることによって達成して、化合物3を得る。

【0065】

工程2

本反応式の生成物3は、塩基（例えば、KOHまたは水素化ナトリウム）の存在下で、アミン化試薬（例えば、ヒドロキシリルアミン-O-スルホン酸またはO-2,4-ジニトロフェニルヒドロキサメート）と反応させて、化合物4を得る。

【0066】

工程3

本反応式の化合物4を、加熱しながら、塩基（例えば、MeOH中のメトキシナトリウム）の存在下で、ホルムアルデヒドを用いる処理によって環化して、化合物5を得る。

【0067】

工程4

本反応式の化合物5を、高温で、例えばオキシ塩化リンを用いてハロゲン化して、化合物6を得る。

【0068】

工程5

化合物6を、有機溶媒（例えば、アセトニトリルまたはDMF）中でアミン（例えば、アニリン）またはフェノールと反応させて、化合物7を得る。

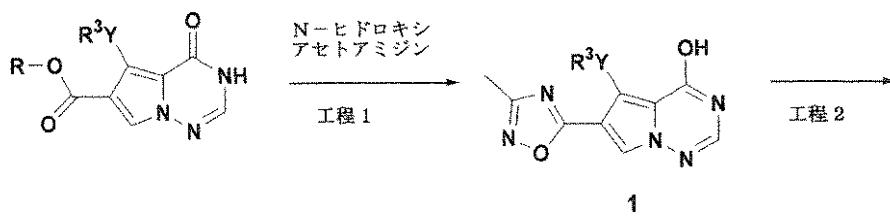
【0069】

30

40

【化4】

反応式2



10



$X_1 = \text{Cl, SMe, SO}_2\text{Me}$
 $\text{R} = \text{低級アルキル}$

20

工程1

該ピロロトリアジンエステルを、N-ヒドロキシアセトアミジンを用いて処理して、化合物1を得ることができる。

【0070】

工程2

次いで、本反応式の化合物2をハロゲン化剤（例えば、オキシ塩化リン）を用いて処理して、中間体クロロイミデートを得ることができる。

【0071】

工程3

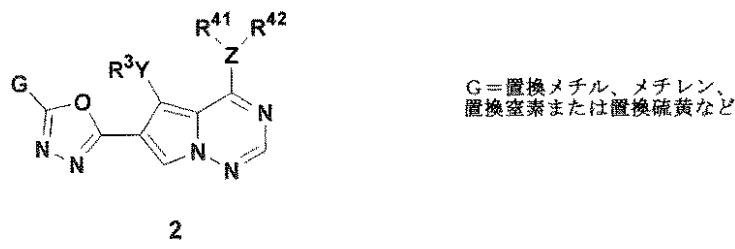
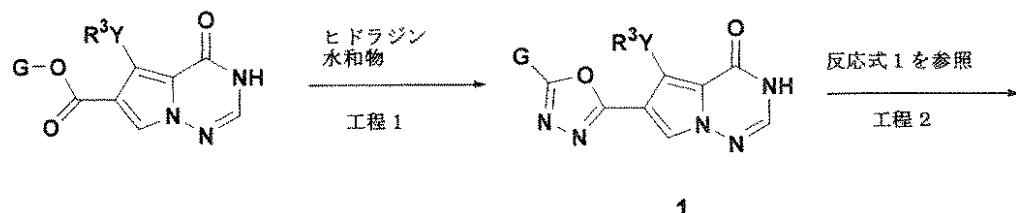
30

上記で得られるクロロイミデートを更に、適当なアニリンまたはフェノールを用いて処理し、反応式1中に記載する本反応式の化合物3を得ることができる。

【0072】

【化5】

反応式3



工程1

該ピロロトリアジンエステルをヒドラジン水和物を用いて処理して、化合物1を得る。

20

【0073】

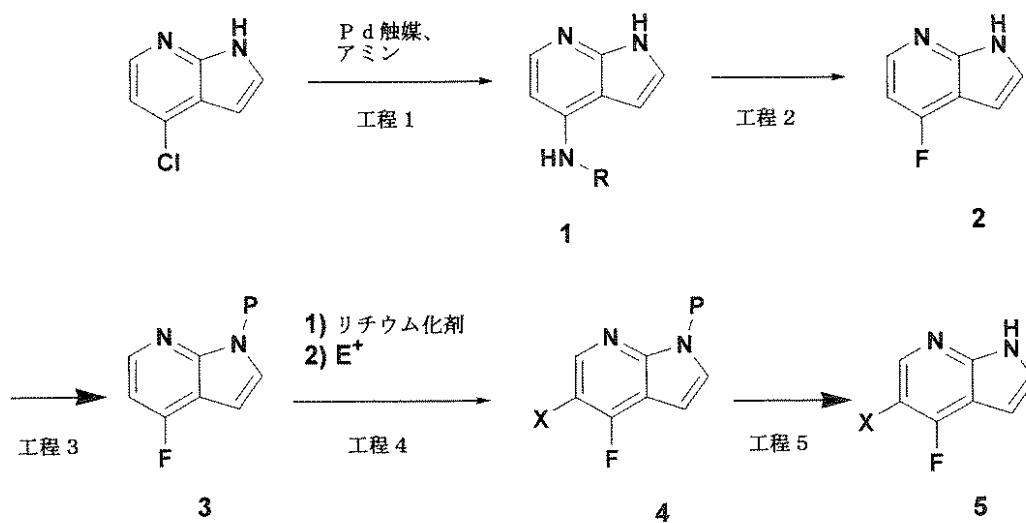
工程2

次いで、化合物1を反応式1中に記載する通り、化合物2に変換することができる。

【0074】

【化6】

反応式4

 $X = O, N_3, NH_2$

R = アミン保護基

P = 保護基

工程1

本工程は、触媒（例えば、パラジウム(0)）の存在下で、4-クロロ-7-アザインドールをアミン（例えば、アリルアミン）と反応させ、続いて該アミンを脱保護すること

50

によって達成して、Rがプロトンである化合物1を得ることができる。

【0075】

工程2

本反応式の化合物1は、亜硝酸ナトリウムと反応させてジアゾニウム塩を得て、このものをフッ素によって置換することによって、化合物2を得ることができる。

【0076】

工程3

次いで、本反応式の化合物2を、例えばシリル保護基を用いて保護して、反応式4の化合物3を得る。

【0077】

工程4

本反応式の化合物3は、例えばsec-ブチルリチウムを用いて低温でリチオ化し、続いて求電子体（例えば、アジドまたはオキシラン）を用いて処理して、反応式の化合物4を得る。アジドを用いる場合には、該化合物を更に、水素の存在下でパラジウム-炭素を用いて処理して、アニリンを得ることができる。

【0078】

工程5

化合物4を脱保護して、反応式4の化合物5を得る。

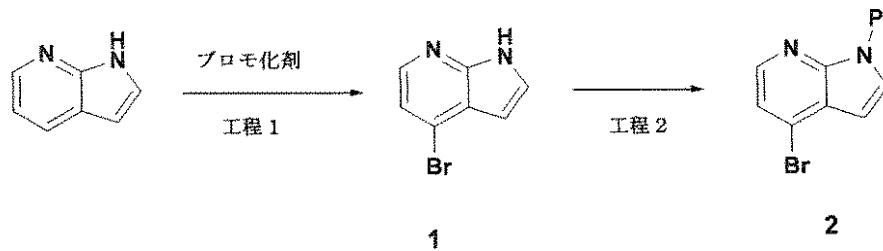
【0079】

【化7】

10

20

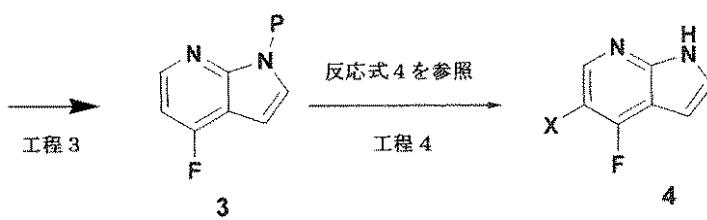
反応式5



1

2

30



$X = O, N_3, NH_2$
P = 保護基

40

工程1

本工程は、メタンスルホン酸無水物の存在下で、7-アザインドール-N-オキシドをプロモ化剤（例えば、テトラメチルアンモニウムプロミド）と反応させることによって、化合物1を得る。

【0080】

工程2

本反応式の化合物1を、保護基（例えば、トリイソプロピルシラン）を用いて保護して、本反応式の化合物2を得る。

【0081】

工程3

50

次いで、本反応式の化合物 2 をハロゲン交換によってリチオ化し、続いてフッ素化剤（例えば、N - フルオロベンゼンスルホンイミド）を用いる処理によって、反応式 5 の化合物 3 を得る。

【0082】

工程 4

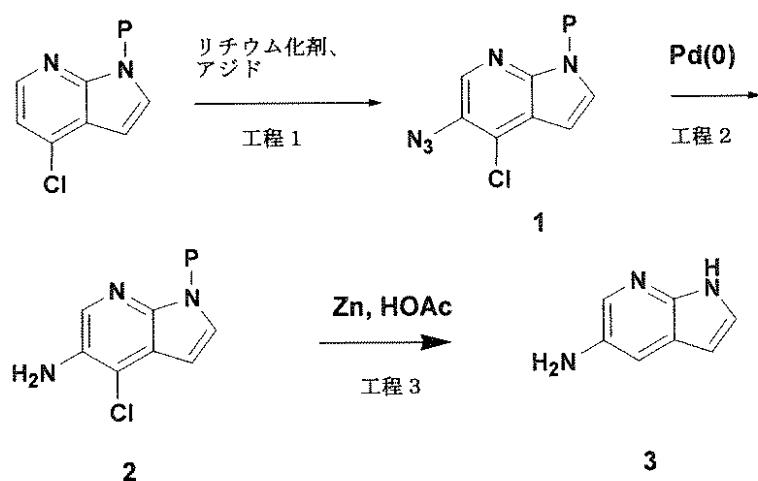
次いで、本反応式の化合物 3 を、反応式 4 中に記載する通り、化合物 4 に変換することができる。

【0083】

【化8】

反応式 6

10



20

工程 1

本工程は、4 - クロロ - 7 - アザインドールを、例えば sec - プチルリチウムを用いて低温で 5 - リチオ化して、続いてアジド（例えば、4 - アジドトルエン）を用いてクエンチすることによって達成して、化合物 1 を得る。

【0084】

30

工程 2

本反応式の化合物 1 を、パラジウム触媒（パラジウム - 炭素が好ましい）の存在下で還元して、本反応式の化合物 2 を得る。

【0085】

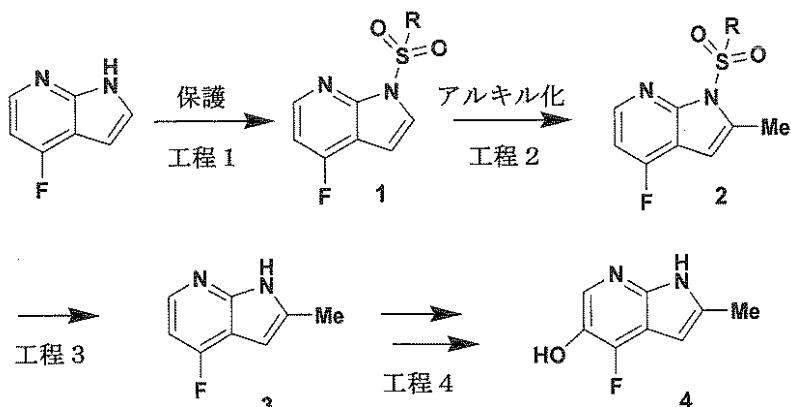
工程 3

次いで、本反応式の化合物 2 を更に、酢酸の存在下で、脱ハロゲン化剤（例えば、亜鉛末）を用いて還元して、本反応式の化合物 3 を得ることができる。

【0086】

【化9】

反応式7



10

工程1

4-フルオロ-7-アザインドールを、適当な保護基（例えば、フェニルスルホニアミド）によって保護して、反応式7の化合物1を得る。

【0087】

20

工程2

本反応式の化合物1を、例えばn-ブチルリチウムを用いて低温でリチオ化して、続いて求電子体（例えば、ヨードメタン）を用いて処理して、反応式7の化合物2を得る。

【0088】

工程3

次いで、本反応式の化合物2を、試薬（例えば、テトラブチルアンモニウムフルオリド）を用いて脱保護して、反応式7の化合物3を得る。

【0089】

工程4

次いで、本反応式の化合物3を、上記の通り変換して、化合物4を得ることができる。

30

【0090】

加えて、式Iの化合物は、当該分野の当業者にとって通常知られる製法を用いて製造することができる。特に、以下の実施例は、本発明の化合物を製造するための更なる方法を提供する。

【0091】

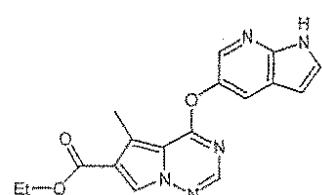
本発明は更に本明細書中、以下の実施例を記載し、ここで、これらは本発明の好ましい実施態様である。これらの実施例は、限定するよりもむしろ例示するものであって、そして本明細書に添付する特許請求の範囲によって定義される、本発明の精神および範囲内にある他の実施態様が存在し得ることは理解されるべきである。

【0092】

40

(実施例1)

【化10】



5-メチル-4-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-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

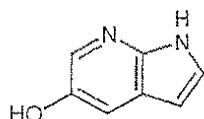
50

0 で、水素化ナトリウム (14 mg、0.36 mmol、油中60%) を、D M F (1.5 mL) 中の 5 - ヒドロキシ - 7 - アザインドール (48 mg、0.36 mmol) 溶液に加えた。次いで、4 - クロロ - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (76 mg、0.32 mmol、WO 0071129) を加え、そして該混合物をR Tで16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 x 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をプレパラティブH P L C (保持時間 = 7.12分) によって精製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.10 (1H, s), 7.91 (1H, br. s), 7.82 (1H, s), 7.31 (1H, s), 6.85 (1H, br. s) 4.31 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.79 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.3 Hz)。m / z 338 (M + H)⁺、379 (M + A c C N)⁺。

【0093】

インドール中間体：5 - ヒドロキシ - 7 - アザインドール：

【化11】

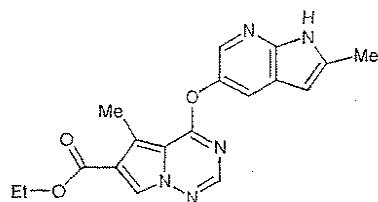


を、以下の通り製造した。アルミ箔で覆われたフラスコ中、アルゴン下で、ジクロロメタン中の 5 - メトキシ - 7 - アザインドール (60 mg、0.4 mmol、このものは製造についてHeterocycles 1999, 50(2), 1065-1080を参照) の溶液を、ジクロロメタン中の三臭化ホウ素 (890 μL、1 M) 溶液に 78 で加えた。該混合物をR Tまで昇温させ、そして更に2時間攪拌した。次いで、10%の炭酸水素ナトリウム溶液を加え、そして分離した水相をジクロロメタン (3 x 25 mL) を用いて抽出した。該有機相を合わせてブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして濃縮して油状物 (50 mg) を得て、このものをいかなる精製をも行なわずに直接に使用した。m / z 135 (M + H)⁺。

【0094】

(実施例2)

【化12】



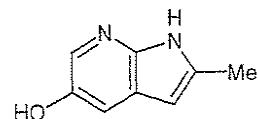
5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

実施例1の製造について上記の製法を、5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドールを用いて行なった。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.87 (1H, br. s), 8.09 (1H, s), 8.06 (1H, br. s), 7.82 (1H, s), 7.60 (1H, br. s), 6.14 (1H, br. s), 4.31 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.79 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.33 (3H, t, J = 7.0 Hz)。L C / M S ; (M + H)⁺ = 352、(M + A c C N) = 393。

【0095】

中間体：5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール：

【化13】



10

20

30

40

50

を、以下の通り製造した。

A. THF (10 mL) 中の 5 - メトキシ - 7 - アザインドール (240 mg, 1.62 mmol) 溶液に、60% の油中の水素化ナトリウム懸濁液 (71 mg, 1.78 mmol) をアルゴン下、RT で加えた。該混合物を RT で 5 分間攪拌し、そしてフェニルスルホニルクロリド (250 μL, 1.95 mmol) を加え、そして該混合物を 16 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH / ジクロロメタン + 0.5% トリエチルアミンを使用) によって精製して、固体の N - フェニルスルホニル - 5 - メトキシ - 7 - アザインドール (325 mg, 70%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J = 3.8), 7.54 (1H, m), 7.45 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.51 (1H, d, J = 3.8 Hz), 3.82 (3H, s)。 (M + H)⁺ = 289。

【0096】

B. ヘキサン中の n - プチルリチウム溶液 (2.7 M, 0.48 mL, 1.30 mmol) を、THF (7.0 mL) 中の N - フェニルスルホニル - 5 - メトキシ - 7 - アザインドール (220 mg, 0.76 mmol) 溶液にアルゴン下、-78 で加えた。得られた混合物を -78 で 1 時間攪拌し、そしてヨウ化メチル (120 μL, 1.91 mmol) を加えた。得られた混合物を -78 で 2 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (1% MeOH / ジクロロメタン + 0.1% トリエチルアミンを使用) によって精製して、N - フェニルスルホニル - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール (m/z 303 (M + H⁺))、分析用 HPLC 保持時間 = 1.83 分) および N - トリルスルホニル - 5 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール (m/z 317、保持時間 = 1.97 分) の混合物 (5 : 1) (170 mg, 73%) を得た。

【0097】

C. THF - メタノール (3 : 1) (4 mL) 中の上記混合物の溶液に、10% の水酸化ナトリウム水溶液 (3 mL) を室温で加えた。該混合物を 65 まで 1 時間加熱し、室温まで冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を用いて pH 7 にまで中和し、そして酢酸エチル (3 × 15 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (Na₂SO₄ を使用)、ろ過して濃縮した。該残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (1% MeOH / ジクロロメタン + 0.1% トリエチルアミンを使用) によって精製して、5 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール (35 mg, 66%) を得た。 (M + H)⁺ = 163。

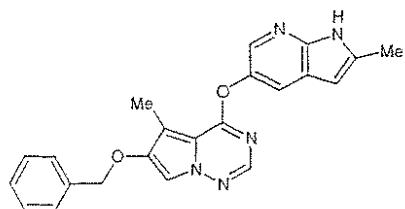
【0098】

D. 実施例 1 中のメトキシインドール由来のヒドロキシインドールの製造についての上記の製法を、5 - メトキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール (35 mg, 0.2 mmol) に適用して、5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドール (32 mg, 100%) を得て、このものをいかなる更なる精製を行なうことなく直接に使用した。 LC / MS ; (M + H)⁺ = 135。

【0099】

(実施例 3)

【化14】



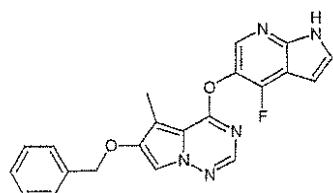
6 - ベンジルオキシ - 5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルオキシ) - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン 10

5 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 7 - アザインドールを、実施例1の製造と同様な方法によって、6 - ベンジルオキシ - 4 - クロ口 - 5 - メチル - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (WO 0071129を参照) を用いて処理した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.02 (1H, br. s), 7.85 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.70 (1H, br. s), 7.41 (6H, m), 6.15 (1H, br. s), 5.12 (2H, s), 2.92 (3H, s), 2.42 (3H, s)。m / z 386 (M + H)⁺、427 (M + + A c C N)。

【0100】

(実施例4)

【化15】



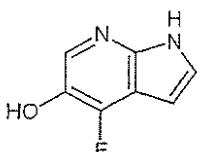
6 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - フロオロ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

D M F (2 m L) 中の 4 - フルオロ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オール (53.5 m g, 0.35 m m o l) の - 78 溶液に、水素化ナトリウム (油中 60%、14 m g, 0.35 m m o l) を加え、そして該混合物を 0 まで昇温した。30分後に、該フラスコを - 78 まで冷却し、6 - ベンジルオキシ - 4 - クロ口 - 5 - メチル - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (80 m g, 0.29 m m o l) を加え、そして該混合物を 30 分間かけて R T までとした。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、該溶液を酢酸エチル (3 × 15 m L) を用いて抽出し、該有機層を合わせて水 (30 m L) 、ブライン (30 m L) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質を、アセトニトリルを用いてトリチュレートすることによって、オフホワイト色固体の標題化合物 (90 m g, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.17 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.00 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.61 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.49 (2H, d, J = 7.1 Hz), 7.41 (2H, t, J = 7.1 Hz), 7.34 (1H, t, J = 7.3 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 2.0, 3.5 Hz), 5.16 (2H, s), 2.43 (3H, s)。L C / M S ; (M + H)⁺ = m / z 390。

【0101】

中間体：4 - フルオロ - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - オール：

【化16】



は、以下の通り製造した。

10

20

30

40

50

A. J. Org. Chem., 2000, 65, 1158-1174中に記載する製法に従った。ラバーセプタムでキャップしたオープン乾燥フラスコ(350mL)を吸引し、そしてアルゴンで充填した。該フラスコを、4-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[20g、131mmol; 製造について、Benoit, S., Gingras, S.による「Processes for the preparation of antiviral 7-azaindole derivatives.」、米国仮特許出願60/367,401, 2003年を参照]、tert-ブトキシナトリウム(35.2g、367mmol)、Pd(OAc)₂(589mg、2.62mmol)、(o-ビフェニル)P Cy₂(1.83g、5.24mmol)で満たし、そしてこのものを吸引し、そしてアルゴンで充填した。1,4-ジオキサン(0.25L)およびN-アリルアミン(29mL、393mmol)を加え、そしてアルゴンを該混合物中に20分間バブルした。該セプタムをテフロン(登録商標)スクリーキャップで置き換えて、該フラスコを封し、そして該混合物を100で16時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、エーテル(0.5L)を用いて希釈し、セライト(登録商標)を用いてろ過し、そして真空下で濃縮した。該得られた油状物をジクロロメタン(0.25L)中に溶解し、水洗し(2回)、乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、褐色ガム状のアリル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アミンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.10 (1H, br. s), 7.78 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.03 (1H, s), 6.73 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.53 (1H, d, J = 2.5 Hz), 6.04 (1H, t, J = 5.5 Hz), 5.96-5.87 (1H, m), 5.22 (1H, ddd, J = 1.8, 3.4, 17.2 Hz), 5.11 (1H, ddd, J = 0.7, 1.8, 10.4 Hz), 3.86 (2H, m)。LC/MS: m/z 174 (M+H)⁺。

【0102】

B. Tetrahedron Letters, 1998, 39, 1313-1316中に記載の製法を使用した。冷却器を備えたオープン乾燥丸底フラスコ(0.5L)を吸引し、そしてアルゴンで充填した。該フラスコを、アリル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アミン(22.69g、131mmol)、エタノール(262mL)、10%パラジウム-炭素(15g)およびメタンスルホン酸(8.5mL、131mmol)で満たした。該混合物を105で72時間加熱した。該混合物を室温まで冷却し、セライトを通してろ過し、そして真空下で濃縮した。得られた油状物をSCX-シリカゲルカラム(300g)(メタノール(3×500mL)、続いて2Mアンモニア/メタノール溶液(3×500mL)によって溶出)によって精製して、淡黄色油状物の1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルアミン(13.15g、2工程で75%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.02 (1H, br. s), 7.69 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.01 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.46 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.10 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.07 (2H, s)。LC/MS m/z 134 (M+H)⁺。

【0103】

C. 1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イルアミン(10.3g、77mmol)を、48重量%の水中のテトラフルオロホウ酸溶液(155mL)中に溶解した。該混合物を0まで冷却し、そして水(15mL)中の亜硝酸ナトリウム(5.87g、85.1mmol)混合物を滴下した。該混合物をRTとし、そして22時間攪拌した。酢酸エチル(500mL)を加え、そして該混合物を0まで冷却し、固体の炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、そして相分離した。該水相を酢酸エチル(2×300mL)を用いて抽出し、該有機層を合わせ、そして真空下で濃縮した。得られた固体を酢酸エチル(250mL)を用いてトリチュレートし、ろ過し、そして該ろ液を1N水酸化ナトリウム溶液(2×200mL)を用いて洗浄した。該有機層を乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、褐色固体の4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(4.67g、44%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.00 (1H, br. s), 8.20 (1H, dd, J = 5.3, 8.4 Hz), 7.51 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 5.3, 10.4 Hz), 6.51 (1H, dd, J = 2.1, 3.6 Hz), 6.07 (2H, s)。LC/MS: m/z 134 (M+H)⁺。

【0104】

D. 4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(2g、14.7mmol)を

T H F (5 0 m L) 中に溶解し、そして水素化ナトリウム（油中 6 0 %、 8 8 1 m g、 2 2 . 0 m m o l ）を数回に分けて加えた。 3 0 分後に、クロロトリイソプロピルシラン（ 4 . 7 1 m L、 2 2 . 0 m m o l ）を加え、そして 6 5 で 1 6 時間攪拌した。酢酸エチル（ 1 0 0 m L ）を加え、該混合物を 0 で冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を用いて中和し、そして相分離した。該水相を酢酸エチル（ 2 × 1 0 0 m L ）を用いて 2 回抽出し、そして該有機層を合わせて、水（ 1 5 0 m L ）、ブライン（ 1 5 0 m L ）を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー（ 1 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出）によって精製して、無色の油状物の 4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン（ 2 . 1 6 g、 5 0 % ）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.22 (1H, dd, J = 5.6, 8.3 Hz), 7.51 (1H, d, J = 3.6 Hz), 6.98 (1H, dd, J = 4.1, 10.1 Hz), 6.69 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.86 (3H, m), 1.06 (9H, s), 1.04 (9H, s)。 L C / M S : m / z 2 9 3 (M + H)⁺。

【 0 1 0 5 】

E . J. Med. Chem., 1997, 40, 2674 中に記載する製法を改変した。 4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン（ 2 1 3 m g、 0 . 7 3 m m o l ）を T H F (4 . 9 m L) 中に溶解し、そして該混合物を - 7 8 まで冷却した。 S e c - ブチルリチウム溶液（ 1 . 1 0 M の T H F 溶液、 1 . 4 6 m L、 1 . 6 1 m m o l ）を滴下し、そして 3 0 分後に、テトラヒドロフラン（ 2 . 5 m L ）中の (R) - カンファスルホニルオキサジリジン（ 4 1 8 m g、 1 . 8 2 m m o l ）を素早く加えた。 2 5 分後に、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、そして該混合物を R T とした。該溶液を酢酸エチル（ 3 × 1 5 m L ）を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて水（ 3 0 m L ）、ブライン（ 3 0 m L ）を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー（ 5 % 酢酸エチル / トルエンの混合物を用いて溶出）によって精製して、目的の生成物を得た。 L C / M S : m / z 3 0 9 (M + H)⁺。

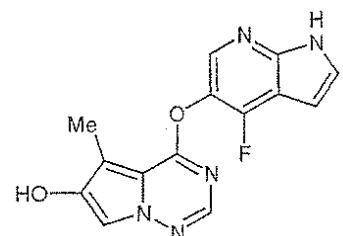
【 0 1 0 6 】

F . 4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - オール（ 2 0 7 m g、 0 . 6 7 m m o l ）、 T H F (3 . 4 m L) およびテトラブチルアンモニウムフルオリド溶液（ 1 . 0 M T H F 溶液、 1 . 0 1 m L、 1 . 0 1 m m o l ）を加え、そして該混合物を 9 0 分間攪拌した。飽和塩化アンモニウム溶液を加え、そして該混合物を酢酸エチル（ 3 × 1 5 m L ）を用いて抽出し、該有機層を合わせて水（ 3 0 m L ）、ブライン（ 3 0 m L ）を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー（ 1 % NH₄OH : 7 % メタノール : 9 2 % デクロロメタンの混合物を用いて溶出）によって精製して、淡黄色固体の 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - オール（ 6 0 m g、 5 9 % ）を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.62 (1H, s), 9.34 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.39 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.38 (1H, dd, J = 2.0, 3.2 Hz)。 L C / M S : m / z 1 5 3 (M + H)⁺。

【 0 1 0 7 】

(実施例 5)

【 化 1 7 】



4 - (4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - オール

D M F (1 . 1 m L) 中の実施例 4 (8 4 m g、 0 . 2 2 m m o l) 溶液に、 1 0 % P

10

20

30

30

40

50

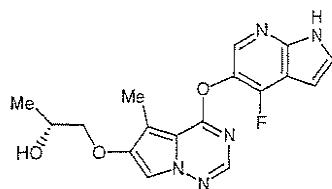
d - 炭素 (10 mg) およびギ酸アンモニウム (68 mg, 1.08 mmol) を加えた。該混合物を RT で 20 時間攪拌し、次いでこのものをセライト (登録商標) を通してろ過し、そして真空下で濃縮した。得られた固体をメタノール中に溶解し、そしてこのものを SCX - シリカゲルカラム (18 g) (メタノール (2 × 8 mL)) で洗浄し、次いで 2 M アンモニア / メタノール溶液 (2 × 8 mL) を用いて溶出) によって精製して、ベージュ色固体の標題化合物 (60 mg, 93 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.16 (1H, s), 9.53 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.88 (1H, s), 7.61 (1H, t, J = 3.0 Hz), 7.55 (1H, s), 6.59 (1H, dd, J = 2.0, 3.5 Hz), 2.40 (3H, s)。LC / MS = m/z 300 (M + H)⁺。

【0108】

10

(実施例 6)

【化 18】



(R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール

20

オープン乾燥の封したチューブを、4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール (実施例 5) (7.5 mg, 0.025 mmol)、t - BuOH (0.25 mL)、0.5 M トリエチルアミン / t - BuOH 溶液 (5 μL, 0.0025 mmol) および (R) - (+) - プロピレンオキシド (21 μL, 0.300 mmol) で満たした。該チューブを封し、そして該混合物を 80 °C で 1 時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をプレパラティブ HPLC によって精製して、オフホワイト色固体の標題化合物 (5 mg, 56 %) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.17 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.95 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.61 (1H, t, J = 3.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.9, 3.4 Hz), 4.91 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.02-3.94 (1H, m), 3.92-3.83 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz)。LCMS: (M + H)⁺ = 358、(M - H)⁻ = 356。

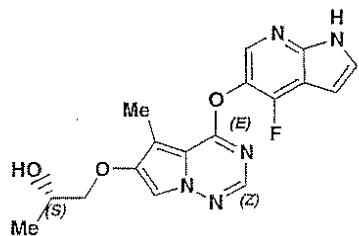
30

【0109】

30

(実施例 7)

【化 19】



40

(S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール

A. 150 mL チューブを、5 - メチル - 4 - フェノキシ - ピロロ[2,1 - f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール (5.93 g, 24.6 mmol)、THF (2 mL) およびメタンチオールナトリウム (5.17 mg, 73.7 mmol) で満たした。該チューブを封し、そして該混合物を 80 °C で 4 時間加熱した。該混合物を RT まで冷却し、水 (50

100 mL) を加え、そして溶液を酢酸エチル (3 × 100 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて、水 (200 mL)、1N水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 200 mL)、ブライン (200 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮して、ベージュ色固体の 5 - メチル - 4 - メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール (3.2 g、67%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.49 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.39 (1H, s), 2.58 (3H, s), 2.34 (1H, s)。m/z 196 (M + H⁺)。

【0110】

B. 10 mL チューブを、5 - メチル - 4 - メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール (75 mg、0.38 mmol)、tert - プチルアルコール (2 mL)、(S) - プロピレンオキシド (0.134 mL、1.92 mmol) およびトリエチルアミン (5 μL、0.04 mmol) で満たした。該チューブを封し、そして該混合物を 80 で 17 時間加熱した。該混合物を RT まで冷却し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (50% 酢酸エチル / ヘキサンの混合物を用いて溶出) によって精製して、白色固体の (S) - 1 - (5 - メチル - 4 - メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール (56 mg、58%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (1H, s), 7.78 (1H, s), 4.88 (1H, m), 3.95 (m, 1H), 3.82 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.36 (3H, s), 1.13 (3H, d, J = 6.3 Hz)。m/z 254 (M + H⁺)。

【0111】

C. クロロホルム (1.0 mL) 中の (S) - 5 - メチル - 4 - メチルスルファニル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール (20 mg、0.08 mmol) 溶液に 0 で、酢酸中の過酢酸の溶液 (51 μL、0.24 mmol、32 重量% 溶液) を加えた。該混合物を RT とし、そして更に 2.0 時間攪拌した。塩化アンモニウムの飽和溶液を加え、そして相分離した。該水相を酢酸エチル (2 × 50 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて、水 (100 mL)、ブライン (100 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。得られたスルホンを、いずれの精製を行なうことなく使用した。

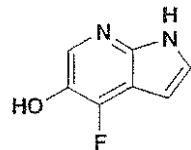
【0112】

D. -78 で、水素化ナトリウム (油中 60%、3.1 mg、0.08 mmol) を、ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の 4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - オール溶液 (13 mg、0.09 mmol、実施例 4 を参照) を加えた。該混合物を 0 で 30 分間攪拌し、そしてこのものを -78 まで冷却し直した。次いで、(S) - 1 - (4 - メタスルホニル - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール (22 mg、0.08 mmol) を加え、そして該混合物を RT で 2 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウムクロリド (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄ を使用)、ろ過し、そして蒸発させた。該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製して、標題化合物 (10 mg、36%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.17 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.95 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.61 (1H, t, J = 3.1 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.98, 3.3 Hz), 4.01-3.97 (1H, m), 3.92-3.83 (2H, m), 2.42 (3H, s), 1.16 (3H, d, J = 6.3 Hz)。m/z 358 (M + H⁺)。

【0113】

アザインドール中間体、4 - フルオロ - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - オール：

【化 2 0】



は、以下の通り製造した。

E . 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン - 7 - オキシド (5 0 g 、 1 当量) およびテトラメチルアンモニウムプロミド (8 6 g 、 1 . 5 当量) を D M F (5 0 0 m L) 中に入れ 10 た。該混合物を 0 まで冷却し、そしてメタンスルホン酸無水物 (1 3 0 g 、 2 当量) を数回にわけて加えた。該懸濁液を 2 3 とし、そしてこのものを 4 時間攪拌した。該混合物を水 (1 L) 中にそそぎ、そして該溶液を 5 0 % 水酸化ナトリウム水溶液 (p H = 7) を用いて中和した。水 (2 L) を加え、そして該混合物を 1 0 まで 3 0 分間冷却した。得られた固体をろ過し、そしてこのものを冷水 (1 L) を用いて洗浄した。該固体をジクロロメタン / メタノール (4 : 1) の混合物中に溶解し、乾燥し (M g S O 4 を使用) 、真空下で濃縮して、4 - プロモ - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン (4 0 g 、 5 4 %) を得た。 ¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 12.05 (1H, br. s), 8.08 (1H, d, J = 5.3 Hz), 7.59 (1H, m), 7.33 (1H, d, J = 5.05 Hz), 6.41 (1H, d, J = 3.5 Hz)。 L C M S ; m / z 1 9 7 (M + H) ⁺ 。

【 0 1 1 4 】

F . ラバーセプタムでキャップした 5 0 0 m L のオーブン乾燥フラスコを吸引し、そしてアルゴンで充填し直した。該フラスコを、4 - プロモ - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン (4 0 g 、 1 当量) および T H F (4 0 0 m L) で満たした。該混合物を 0 まで冷却し、そして水素化ナトリウム (油中 6 0 % 、ヘキサンを用いて洗浄、 8 . 9 g 、 1 当量) を数回に分けて加えた。 1 5 分後に、クロロ - トリイソプロピルシラン (4 4 3 . 4 m L 、 1 当量) を加え、該チューブを封し、そしてこのものを 8 0 で 3 時間攪拌した。該反応混合物を冷却し、飽和塩化アンモニウム (5 0 m L) を用いて中和し、そしてヘキサン (2 × 8 0 0 m L) を用いて 2 回抽出した。有機相を合わせて乾燥し、真空下で濃縮して、4 - プロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン (7 1 . 1 g 、 9 9 %) を得た。 ¹H NMR (400 MHz, D M S O - d ₆) 8.09 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 5.3 Hz), 6.59 (1H, d, J = 3.5 Hz), 1.85 (3H, septu. J = 7.6 Hz), 1.04 (9H, d, J = 7.6 Hz)。 L C M S ; m / z 3 5 3 (M + H ⁺) 。

【 0 1 1 5 】

G . 2 5 0 m L のオーブン乾燥した丸底フラスコを吸引し、そしてアルゴンで充填し直した。該フラスコを、4 - プロモ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン (1 . 4 当量、 1 当量) 、 T H F (2 5 m L) で満たし、そして該混合物を - 7 8 まで冷却した。 T e r t - プチルリチウム (1 . 7 M ペンタン溶液、 4 . 6 6 m L 、 2 当量) を滴下し、そして 5 分後に、 N - フルオロベンゼンスルホンアミド (1 . 2 5 g 、 1 当量) を加えた。 4 5 分後に、飽和塩化アンモニウム溶液 (2 0 m L) を加え、そして該混合物を R T とした。水 (4 0 m L) を加え、そして該溶液をヘキサン (3 × 1 0 0 m L) を用いて抽出し、該有機層を合わせて水洗し、 M g S O 4 を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (1 0 0 % ヘキサンの混合物を用いて溶出) によって精製して、4 - フルオロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロ口[2 , 3 - b]ピリジン (9 7 0 m g 、 8 4 %) を得た。

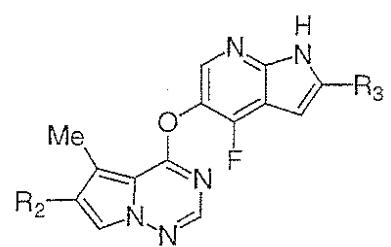
【 0 1 1 6 】

H . 次いで、実施例 4 E および 4 F に記載する製法に従って、標題化合物を得た。

以下の実施例を、適当なヒドロキシアザインドールおよび適当なピロ口トリアジンを用いることによって、実施例 7 の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造し、これは、上記の 3 個の工程順序 (A B C) を用い、工程 B において適当な改変を伴った 50

。化合物は、表 1 中において以下に示す。

【化 21】



【表2】

表1:

実施例番号	R ₂	R ₃	命名	LC/MS (M+H) ⁺	収率 (%)
8	(R)-MeCH(OH)CH ₂ O	Me	(R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	372	25
9	(S)-MeCH(OH)CH ₂ O	H	(S)-1-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	388	36
10	(S)-MeCH(OH)CH ₂ O	Me	(S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	372	37
11	(R)-MeCH(OBn)CH ₂ O	H	(R)-6-(2-ベンジルオキシ)プロポキシ-4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	448	61
12	(R)-MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O	H	(R)-1-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシプロパン-2-オール	388	64
12	(R)-MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O	Me	(R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	402	14

10

20

30

40

【表3】

実施例番号	R ₂	R ₃	命名	LC/MS (M+H) ⁺	収率 (%)
13	(S)-MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O	H	(S)-1-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシプロパン-2-オール	358	33
14	(S)-MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O	Me	(S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシプロパン-2-オール	402	28
15	NH ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ O	H	N-{2-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-スルファミド	422	48
16	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₂ O	H	N-{2-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-メタンスルホンアミド	421	40
17	MeSO ₂ NH(CH ₂) ₂ O	Me	N-{2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-メタンスルホンアミド	435	15

【0117】

実施例8、10、12、14および17について必要とされる4-フルオロ-2-メチル-5-ヒドロキシ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンは、実施例4中に記載する4-フルオロ-2-メチル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンから製造した。後者の化合物は、以下の通り製造した。

【0118】

4-フルオロ-2-メチル-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンの製造：

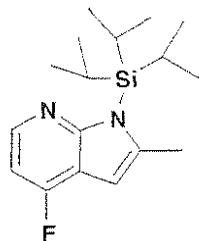
10

20

30

40

【化 2 2】



の製造

A. THF (5 mL) 中の 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (408 mg, 3.0 mmol) 溶液に、水素化ナトリウム (油中 60%, 120 mg, 3.0 mmol) を数回に分けて加えた。30 分後に、ベンゼンスルホニルクロリド (0.42 mL, 3.3 mmol) を加え、そして 23 で 21 時間攪拌した。酢酸エチル (25 mL) を加え、該混合物を 0 で冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を用いて中和し、そして相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて 2 回抽出し (2 × 25 mL)、該有機層を合わせて水 (100 mL)、ブライン (100 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー (25% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (683 mg, 82%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.40 (1H, dd, J = 5.8, 7.8 Hz), 8.12 (2H, dd, J = 1.0, 6.3 Hz), 7.98 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.73 (1H, tt, J = 1.3, 6.9 Hz), 7.63 (3H, t, J = 7.3 Hz), 7.25 (1H, dd, J = 5.6, 9.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 4.1 Hz)。LCMS m/z 277 (M + H⁺)。

【0119】

B. THF (12.0 mL) 中、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (683 mg, 2.47 mmol) の - 78 溶液に、n - ブチルリチウム溶液 (2.36 M ヘキサン溶液、2.30 mL, 5.44 mmol) を滴下した。90 分後に、ヨードメタン (0.31 mL, 4.95 mmol) を素早く加えた。15 分後に、飽和塩化アンモニウム溶液を加え、そして該混合物を RT とした。該溶液を酢酸エチル (3 × 15 mL) を用いて抽出し、該有機層を合わせて水 (30 mL)、ブライン (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質を THF (12 mL) 中に入れ、そして、テトラブチルアンモニウムフルオリド溶液 (1.0 M の THF 溶液、3.7 mL, 3.7 mmol) を加えた。該混合物を 65 で 16 時間加熱した。該混合物を RT まで冷却し、真空下で濃縮し、そして該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製して、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (300 mg, 80%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.70 (1H, s), 8.13 (1H, t, J = 5.8 Hz), 6.77 (1H, dd, J = 5.3, 9.6 Hz), 6.25 (1H, s) 2.51 (3H, s)。LCMS ; m/z 151 (M + H⁺)。

【0120】

C. THF (6 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (300 mg, 2.0 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (油中 60%, 84 mg, 2.1 mmol) を数回に分けて加えた。30 分後に、クロロトリイソプロピルシラン (0.45 mL, 2.1 mmol) を加え、そして該混合物を 65 で 16 時間攪拌した。酢酸エチル (25 mL) を加え、そして該混合物を 0 で冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液を用いて中和し、そして相分離した。該水相を酢酸エチルを用いて 2 回 (2 × 25 mL) 抽出し、該有機層を合わせて水 (100 mL)、ブライン (100 mL) を用いて洗浄し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をフラッショクロマトグラフィー (ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、無色油状物の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (400 mg, 65%) 得た。LCMS ; m/z 307 (M + H⁺)。

【0121】

10

20

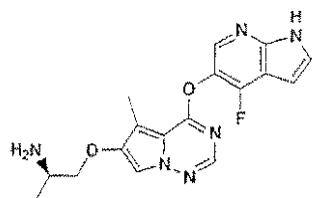
30

40

50

(実施例 18)

【化 23】



(R)-2-[4-((4-fluoro-6-(2-methyl-4-methylsulfonylphenyl)pyrimidin-5-yl)oxy)butyl]aminoethyl 2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate

10

A. *Tetrahedron Lett.*, 1977, 1977, およびJACS, 1999, 3637中に記載された製法を改

変した。従って、10mLのフラスコを、1-(5-メチル-4-メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-プロパン-2-オール(249mg、0.98mmol)、およびテトラヒドロフラン(4.91mL)で満たし、そして0まで冷却した。トリフェニルホスフィン(516mg、1.96mmol)、アゾニカルボン酸ジエチル(310μL、1.96mmol)およびジフェニルホスホリルアジド(424μL、1.96mmol)を順番に加えた。該混合物を23で15時間攪拌し、次いで真空中で濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いて溶出)によって精製して、白色固体の6-(2-アジドプロポキシ)-5-メチル-4-メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(156mg、57%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 8.19(1H, s), 7.85(1H, s), 4.16(1H, dd, J=2.8, 9.6Hz), 4.05-3.96(m, 2H), 2.60(3H, s), 2.37(3H, s), 1.21(3H, d, J=6.3Hz)。LCMS m/z 254(M+H⁺)。

20

【0122】

B. 6-(2-アジド-プロポキシ)-5-メチル-4-メチルスルファニル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンおよび4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オールを一緒に、実施例7中に記載する製法に従って反応させて、6-(2-アジド-プロピキシ)-4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンを得た。該粗物質をプレパラティブHPLCによって精製した。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.18(1H, s), 8.32(1H, d, J=9.6Hz), 8.02(1H, s), 7.96(1H, s), 6.60(1H, d, J=3.6Hz), 4.21(1H, d, J=7.0Hz), 4.09-4.02(2H, m), 2.42(3H, s), 1.23(3H, d, J=6.3Hz)。LCMS m/z 382(M+H⁺)。

30

【0123】

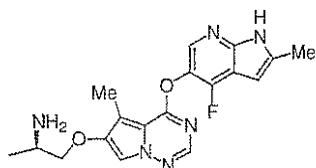
C. 酢酸エチル(2.0mL)中の6-(2-アジド-プロポキシ)-4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(20mg、0.05mmol)溶液を、水素(14psi)および10%Pd/C(10mg)の存在下で12時間攪拌した。過剰量の水素を除去し、そして該混合物をセライト(登録商標)を用いてろ過し、そして蒸発させた。該残渣をプレパラティブHPLCによって精製して、標題化合物(10mg、54%)を得た。LCMS: m/z 357(M+H⁺)。ジ塩酸塩: ¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) 12.19(1H, s), 8.31(1H, d, J=8.9Hz), 8.16(2H, br. s), 8.05(1H, s), 7.97(1H, s), 7.60(1H, s), 6.60(1H, s), 4.19(2H, m), 4.03(2H, m), 3.65(1H, m), 1.30(3H, d, J=6.8Hz)。

40

【0124】

(実施例 19)

【化24】



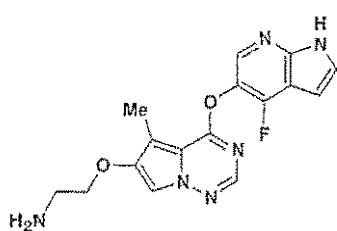
(R)-2-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl)amino]benzylamine (R)-2-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl)amino]benzylamine [1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ] - 1 - メチル - エチルアミン

実施例18の化合物Aを、4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オールを用いて処理し、続いて実施例18の製造に記載する通りアジドの還元によって処理して、標題化合物を得た。該生成物をプレパラティブHPLCによって精製した。LCMS; m/z 371 (M + H⁺)。ジ塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.71 (1H, s), 7.64 (1H, s), 6.20 (1H, s), 4.09 (1H, dd, J = 10.1, 3.8 Hz), 3.93 (1H, dd, J = 10.1, 3.8 Hz), 3.59 (1H, m), 3.21 (2H, m), 2.43 (3H, s), 1.81 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.8 Hz)。

【0125】

(実施例20)

【化25】



2-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl)amino]butylamine (2-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-pyridin-2-yl)methyl)amino]butylamine [1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ] - エチルアミン

A. 2.5 mL フラスコを、5-メチル-4-フェノキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オール (450 mg, 1.87 mmol, WO 0071129)、(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチルエステル (577 μL, 3.73 mmol)、テトラヒドロフラン (9.3 mL) で満たし、そして0まで冷却した。次いで、トリフェニルホスフィン (978 mg, 3.73 mmol)、アゾニカルボン酸ジエチル (310 μL, 1.96 mmol) を加えた。該混合物を23で15時間攪拌し、次いでこのものを真空中で濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (20%の酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いて溶出) によって精製して、[2-(5-メチル-4-フェノキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.46 (2H, t, J = 4.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.04 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.05-3.98 (4H, m), 2.36 (3H, s), 1.38 (9H, s)。LCMS; m/z 385 (M + H⁺)。

【0126】

B. 実施例7の工程A中に記載する製法を、[2-(5-メチル-4-フェノキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (865 mg, 2.25 mmol) を出発として用いて、[2-(5-メチル-4-メチルスルファニル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)エチル]カルバミン酸tert-ブチルエステル (652.7 mg, 86%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.98 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.02 (1H, t, J = 5.6 Hz), 4.02 (2H, q, J = 7.3 Hz), 3.96 (2H, t, J = 5.6 Hz), 2.59 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.37 (9H, s)。LCMS; m/z 339 (M + H⁺)。

10

20

30

40

50

〔 0 1 2 7 〕

C. 実施例 7 中の記載する製法を、[2-(5-メチル-4-メチルスルファニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100mg、0.30mmol)を出発として使用して、{2-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(42mg、73%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.17 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.96 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.62 (1H, s), 7.05 (1H, m), 6.60 (1H, s), 4.02 (2H, m), 3.32 (2H, m), 2.40 (3H, s), 1.38 (9H, s)。LCMS; m/z 443 (M + H⁺)。

10

〔 0 1 2 8 〕

D. ジクロロメタン (1.4 mL) 中の {2-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル} - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (30 mg, 0.068 mmol) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.14 mL) を RT で加えた。160 分後に、該混合物を濃縮し、そして該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製し、そして濃縮後に、該塩酸塩を、1 N の塩酸 / アセトニトリルを用いて調製し、そして該塩を凍結乾燥して、白色凍結乾燥物 (Iyophilate) の 2-[4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチルアミン (14.1 mg, 53%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.19 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.13 (3H, broad s), 8.05 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.62 (1H, t, J = 3.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 1.8, 3.5 Hz), 4.24 (2H, t, J = 4.8 Hz), 3.26 (2H, q, J = 5.3 Hz), 2.47 (3H, s)。LCMS; m/z 343 (M + H⁺)。HRMS (C₁₆H₁₅FN₆O₂として計算) 計算値: 343.1318。実測値: 343.1309。

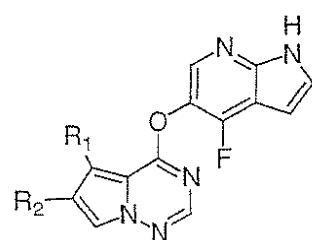
20

[0 1 2 9]

以下の実施例を、実施例 7 の製造について記載するのと同様な製法を用いて、適当なヒドロキシアザインドールを用いて製造した。しかしながら、該実施例 7 のスルホンを、適当なクロロイミデートによって、以下の実施例において置き代える。実施例 22 について必要な 5 - イソプロピルピロロ[2,1-f]トリアジンの製造について、実施例 25 を参照。

30

【化 2 6】



【表4】

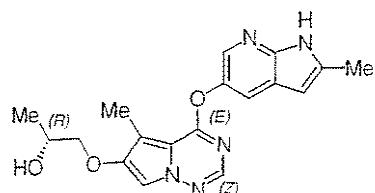
表2:

実施例番号	R ₁	R ₂	命名	LC/MS (M+H) ⁺	収率 (%)
21	Me	COOEt	4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エチルエステル	356	24
22	<i>i</i> -Pr	COOMe	4-(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-5-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステル	370	33

【0130】

(実施例23)

【化27】



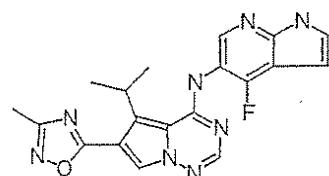
(R)-1-[5-メチル-4-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルオキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール

該スルホン、1-(4-メタンスルホニル-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-プロパン-2-オールを、実施例4中に記載する製法に従って、4-フルオロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-オールと一緒にカップリングさせた(55%収率)。LCMS; m/z 354 (M+H⁺)、ジ塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.65 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.87 (1H, s), 7.75 (1H, s), 6.17 (1H, s), 4.33 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.85 (2H, m), 2.49 (3H, s), 2.40 (3H, s), 1.16 (3H, d, J = 6.8 Hz)。

【0131】

(実施例24)

【化28】



(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-[5-イソプロピル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン

A. THF (10 mL) 中のN-ヒドロキシアセトアミジン (315 mg、4.25 mmol) の溶液に0で、水素化ナトリウム (油中60%、340 mg、8.5 mmol) を数回に分けて加え、そして得られた混合物を20分間攪拌した。次いで、5-イソプロピル-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-

10

20

30

40

50

カルボン酸メチルエステルを加え、そして該混合物を加圧容器中、80 で18時間加熱した。該反応混合物を冷却し、そして該沈降物をろ過した。該ろ液を酢酸エチルを用いて希釈し、飽和塩化アンモニウム、ブライン(50mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、ろ過し、そして濃縮して、5-イソプロピル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-3H-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オン(520mg、95%)を得た。

【0132】

B.トルエン(7mL)中の上記工程由来のオキサジアゾール(300mg、1.08mmol)溶液に、オキシ塩化リン(122μL、1.29mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(150μL、0.86mmol)を加え、そして該反応混合物を3日間加熱還流した。該反応混合物を冷却し、そしてこのものを氷冷した飽和炭酸水素ナトリウム溶液上にそそいだ。該分離した水相を酢酸エチル(2×25mL)を用いて抽出し、そして該有機層を合わせてブライン(50mL)を用いて洗浄し、乾燥し(MgSO₄を使用)、ろ過し、そして蒸発させて、粗4-クロロ-5-イソプロピル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(280mg、94%)を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

【0133】

C.ジイソプロピルエチルアミン(0.1mL、0.5mmol)を、DMF(1.0mL)中の4-クロロ-5-イソプロピル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(54mg、0.18mmol)、実施例25を参照)、および4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルアミン(30mg、0.18mmol)溶液に加えた。該混合物をRTで16時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム(20mL)を用いてクエンチし、そして酢酸エチル(3×25mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン(50mL)を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして濃縮した。該残渣をプレパラティブHPLCによって精製して、標題化合物(34mg、43%)を得た。LCMS: m/z 393(M+H)⁺。モノ塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.99 (1H, s), 8.12 (1H, s.), 7.89 (1H, s), 7.50 (1H, s), 6.55 (1H, br. s.), 4.16 (1H, m), 2.43 (3H, s), 1.44 (6H, d, J = 7.3 Hz)。

【0134】

中間体、4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルアミンは、以下の通り製造した。

D. 100mLのオーブン乾燥した丸底フラスコを吸引し、そしてこのものをアルゴンで充填し直した。該フラスコを、4-フルオロ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(763mg、2.61mmol)、THF(17.4mL)で満たし、そして該混合物を-78まで冷却した。Sec-ブチルリチウム溶液(1.10MのTHF溶液、5.21mL、5.74mmol)を滴下し、30分後に、THF(7.4mL)中の1-スルホニルアジド-4-メチルベンゼン(1.29g、6.52mmol)を素早く加えた。25分後に、飽和の塩化アンモニウム溶液を加え、そして該混合物をRTとした。該混合物を酢酸エチル(3×50mL)を用いて抽出し、有機相を合わせて、水(100mL)、ブライン(100mL)を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をヘキサン中で攪拌して、過剰量の1-アジド-4-メチルベンゼンを除去して、そして該ろ液をフラッシュクロマトグラフィー(2.5%酢酸エチル/ヘキサンの混合物を用いて溶出)によって精製して、無色油状物の5-アジド-4-フルオロ-1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(746mg、86%)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 8.16 (1H, d, J = 10.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 3.3 Hz), 6.71 (1H, d, J = 3.6 Hz) 1.84 (3H, m), 1.05 (9H, s), 1.03 (9H, s)。LCMS: m/z 334(M+H⁺)。

【0135】

E.実施例7における脱シリル化についての記載する製法を用いて、5-アジド-4-

10

20

30

40

50

フルオロ - 1 H - ピロロ[2,3-b]ピリジンを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 12.10 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.57 (1H, t, J = 2.5 Hz), 6.53 (1H, dd, J = 1.8, 3.3 Hz)。LCMS; m/z 178 (M + H)。

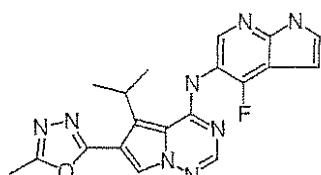
【0136】

F. 実施例18に記載する、アジド基のアミン基への変換についての製法を、5-アジド-4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンに適用して、水素(45 psi)を用いて、黄褐色固体の4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルアミン(91%収率)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 11.42 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 10.9 Hz), 7.30 (1H, t, J = 3.0 Hz), 6.28 (1H, dd, J = 1.9, 3.6 Hz)。LCMS; m/z 152 (M + H⁺)。HRMS (C₇H₆FN₃として計算) 計算値: 151.0545; 実測値: 151.0549。

【0137】

(実施例25)

【化29】



20

(4-フルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-[5-イソプロピル-6-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン

A. イソシアノ酢酸エチル(80 g, 0.71 mol)を乾燥テトラヒドロフラン(1 L)中に窒素下で溶解し、そして1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン(107.7 g, 0.71 mol)を該溶液に加えた。乾燥テトラヒドロフラン(1.5 L)中のイソブチルアルデヒド(29.7 g, 0.41 mol)溶液を、室温で3時間かけて滴下した。次いで、該混合物を室温で16時間攪拌した。該反応混合物を真空下で濃縮して、褐色油状物を得た。該濃縮物を酢酸エチル(1.2 L)および水(0.5 L)の間で分配した。次いで、該有機層を0.1 N 塩酸(0.4 L)、続いて飽和炭酸水素ナトリウム溶液(0.3 L)、次いで飽和ブライン(0.3 L)を用いて洗浄した。該有機相を乾燥(硫酸ナトリウムを使用)し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、褐色油状物を得た。該残渣をトルエン中に溶解し、そしてこのものをヘキサンで湿らせたシリカゲルのカラム(~800 g; 1600 mL)中に加えた。生成物を15 PSI窒素圧で、最初にヘキサン(4.8 L)を用いて溶出し、続いて20%酢酸エチル/ヘキサン(5 L)によって溶出した。TLC分析によって生成物を含有する溶出液を合わせて、そしてこのものを真空下で濃縮して、黄色油状物を得た。該濃縮物を高真空下、ポンプ乾燥して、黄色油状物の生成物A、3-(1-メチルエチル)ピロロ-2,4-ジカルボン酸ジエチルエステル(54 g, 60%収率)を得て、このものは室温で放置すると固化した。TLCシリカゲル: R_f = 0.2 (ヘキサン/酢酸エチル(4/1)) (UV視覚化およびPMA樹脂による)。¹H NMR: (CDCl₃) 1.2-1.5 (m, 12H), 4.2-4.3 (m, 1H), 4.3-4.3 (m, 4H), 7.5 (d, 1H)。

【0138】

B. DMF(0.36 L)中のNaH(13.9 g, 34 mmol、油中60%)懸濁液に0で、DMF(0.4 L)中の化合物A(75 g, 29 mmol)溶液を加えた。45分間攪拌後に、2,4-ジニトロヒドロキシルアミンを数回に分けて加えた。添加が完結後に、該冷浴を除去し、そして該混合物を室温まで昇温させた。2時間後に、該反応混合物を水中にそそぎ、そしてこのものを酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を飽和炭酸水素ナトリウム、10%塩化リチウム(LiCl)およびブラインを用いて洗浄し、次いで乾燥し、そして濃縮した。該残渣を精製して、目的化合物である油状物の1-アミ

40

30

50

ノ - 3 - (1 - メチルエチル) ピロール - 2 , 4 - ジカルボン酸ジエチルエステル (純度 80 % ; 81 g) を得て、このものは更に精製することなく使用した。

【 0139 】

C . 化合物 B (77.7 g 、 0.29 M) をホルムアルデヒド (0.5 L) と一緒に混合し、そしてこのものを 160 ℃ まで加熱した。8 時間後に、該混合物を RT まで冷却し、そして 2 日間攪拌し、次いで水 (4 L) を用いて希釈した。該生成物を酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を濃縮し、トルエンを該残渣に加えて、そして再び濃縮した。該褐色固体をエーテルを用いてトリチュレートし、そして高真空下で乾燥して、明褐色固体の 5 - (1 - メチルエチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 (3 H) - オン - 6 - カルボン酸エチルエステル (45 g 、 62 %) を得た。LC / MS ; (M + H)⁺ = 250.1。 10

【 0140 】

D . 5 - イソプロピル - 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の懸濁液を水 (4 mL) 中に懸濁し、そしてヒドラジン水和物 (4 mL) を 110 ℃ で 24 時間加熱した。該反応混合物を冷却し、そして生成した沈降物をろ過によって単離し、そして風乾した。該固体を酢酸エチル中に懸濁し、そして塩化アセチル (853 μL 、 12 mmol) を加えた。該混合物を RT で 2 日間攪拌し、そして該固体をろ過によって単離し、酢酸エチルを用いて洗浄し、そして風乾して、5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 H - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オン (575 mg 、 35 %) を得た。 20

【 0141 】

E . 実施例 24 中に記載するクロロイミデート形成についての製法を用いて、5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 H - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オンを、4 - クロロ - 5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (定量) に変換して、このものをいずれの精製を行なわずに、直接に使用した。

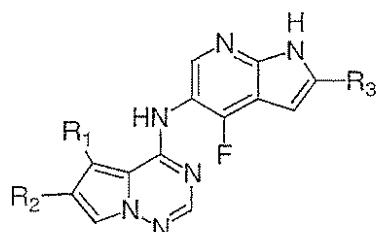
【 0142 】

F . アニリンのカップリングについての実施例 24 に記載する製法を使用して、4 - クロロ - 5 - イソプロピル - 6 - (5 - メチル - [1 , 3 , 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジンと 4 - フルオロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 5 - イルアミンとを反応させて、標題化合物 (41 % 収率) を得た。モノ塩酸塩 : ¹H NMR (400 MHz, MeOD-d₄) δ 8.26 (1H, s.), 8.00 (1H, s), 7.50 (1H, m), 6.69 (1H, m.), 4.08 (1H, m), 2.51 (3H, s), 1.40 (6H, d, J = 7.1 Hz)。 30

【 0143 】

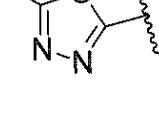
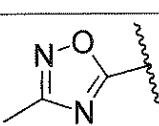
以下の実施例は、実施例 24 中に例示するカップリング製法を用いることによって製造した。実施例 26 および 27 は、それぞれ実施例 24 および 25 の製造について記載するのと同様な製法を用いて、適当な 5 - アミノアザインドールを用いて製造した。実施例 28 は、実施例 18 の方法と同様な方法で製造した。

【 化 30 】



【表5】

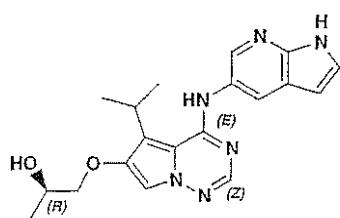
表 3:

実施例番号	R ₁	R ₂	R ₃	命名	LC/MS (M+H) ⁺	収率 (%)
26	<i>i</i> -Pr		Me	(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-[5-イソプロピル-6-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン	407	26
27	<i>i</i> -Pr		Me	(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-[5-イソプロピル-6-(3-メチル-[1,2,4]オキサジアゾール-5-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン	407	9
28	Me	(<i>R</i>)-MeCH(NH ₂)CH ₂ O	H	(<i>R</i>)-[6-(2-アミノ-プロポキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-[4-フルオロ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル]-アミン	356	86
29	Me	NH ₂ SO ₂ NH(CH ₂) ₂ O	H	<i>N</i> -{2-[4-(4-フルオロ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-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-イルオキシ]-エチル}-スルファミド	421	56
30	Me	(<i>R</i>)-MeCH(OH)CH ₂ O	H	(<i>R</i>)-1-[4-(4-フルオロ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-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-イルオキシ]-プロパン-2-オール	357	20
31	<i>i</i> -Pr	COOMe	H	4-(4-フルオロ-1 <i>H</i> -ピロロ[2,3-b]ピリジン-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-カルボン酸メチルエステル	369	40

〔 0 1 4 4 〕

(実施例32)

【化 3 1】



1 - [5 - イソプロピル - 4 - (1 H - ピロロ[2 , 3 - b]ピリジン - 5 - イルアミノ) - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール

1 - (5 - イソプロピル - 4 - メチルスルファニルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ) - プロパン - 2 - オール (262mg, 0.93mmol) (こ

のものは、実施例 7 の工程 B における製法を用いて実施例 2 5 から得る) および 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルアミン (290 mg、0.93 mmol) をクロロホルム中に溶解し、そして m - クロロ過安息香酸 (60 %、535 mg、1.86 mmol) を加えた。該混合物を、パーソナル・ケミストリ・スマス・エントリ・オプティマイザー (Personal Chemistry Smith Enrys Optimizer) (登録商標) マイクロウェーブオーブン中、120 で 10 分間加熱した。該溶液を真空下で蒸発させ、そして該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製した。該単離した生成物を THF (10 mL) 中に溶解し、そして TBAF (1.0 M、0.2 mL、0.2 mmol) を加えた。該混合物を 5 分間攪拌し、そして該溶媒を真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製して、標題化合物 (3 mg、1 %) を得た。

10

【0145】

中間体、1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルアミンを、以下の通り製造した。

A . 4 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (10 g、32.5 mmol) を THF (250 mL) 中に溶解し、そしてこのものを -78 まで冷却した。次いで、Sec - ブチルリチウム (54.8 mL、1.3 M シクロヘキサン溶液、71.4 mmol) を滴下し、そして該溶液を 20 分間攪拌した。THF (100 mL) 中のトシリアジド (16 g、81.2 mmol) 溶液を加え、そして該混合物を 1 時間攪拌した。該反応混合物を飽和塩化アンモニウム (50 mL) を用いてクエンチし、そしてこのものを RT まで昇温させた。この混合物をヘキサン (2 × 200 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥した。該有機層をろ過し、そして真空下で濃縮した。該粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、100 % ヘキサンを使用) によって精製して、出発物質を有する混合物の 5 - アジド - 4 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (10.2 g) を得た。本混合物を次の工程に直接に使用した。

20

【0146】

B . 5 - アジド - 4 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン (1.6 g、4.6 mmol) を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、そして Pd / C (10 %、100 mg) を加えた。この懸濁液を RT で、水素の 1 気圧下で 18 時間攪拌した。該固体をセライト (登録商標) を用いるろ過によって除去し、そして該溶液を真空下で蒸発させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、95 % ヘキサン、5 % 酢酸エチルを使用) によって精製して、4 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルアミン (730 mg、43.5 %、2 工程) を得た。

30

【0147】

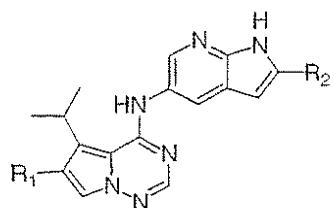
C . 4 - クロロ - 1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルアミン (10.2 g、31.5 mmol) を酢酸エチル (200 mL) および酢酸 (100 mL) 中で希釈した。亜鉛末 (50 g、0.8 mol) を RT で数回に分けて加えた。該懸濁液を RT で 4 時間攪拌後に、該混合物をセライトを用いてろ過し、そして該ろ液を飽和炭酸水素ナトリウムを用いて中和し、そしてこのものを酢酸エチル (2 × 300 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し、ろ過し、そして真空下で蒸発させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル、5 % 酢酸エチル / ヘキサンを使用) によって精製して、1 - トリイソプロピルシラニル - 1 H - ピロロ[2,3 - b]ピリジン - 5 - イルアミン (6.38 g) を得た。

40

【0148】

実施例 33 ~ 35 は、以下の通り製造した：実施例 33 は、実施例 32 の製造と同様な方法で製造した。実施例 34 および 35 は、実施例 24 の製造と同様な様式で製造した。

【化32】



【表6】

表4:

10

実施例番号	R ₁	R ₂	命名	LC/MS (M+H) ⁺	收率 (%)
33	(R)-MeOCH ₂ CH(OH)CH ₂ O	H	(R)-1-[5-イソプロピル-4-(IH-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルアミノ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	375	33
34	COOMe	H	5-イソプロピル-4-(IH-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルアミノ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステル	351	36
35		Me	[5-イソプロピル-6-(5-メチル-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-[2-メチル-IH-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アミン	389	86

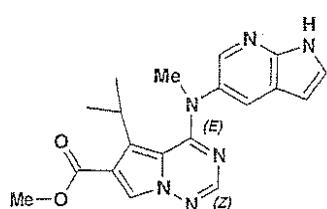
20

【0149】

(実施例36)

30

【化33】



5-イソプロピル-4-[メチル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アミノ]-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステル

40

該標題化合物は、メチル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アミンおよび4-クロロ-5-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステルを用いることによって、実施例24の製造と同様な方法で製造した(25%收率)。LCMS; m/z 365 (M+H⁺)。モノ塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 11.73 (1H, s), 8.22 (1H, s.), 8.00 (1H, s), 7.75 (1H, s), 7.50 (1H, s), 6.40 (1H, s.), 3.70 (3H, s), 3.26 (1H, m), 2.51 (3H, s), 0.54 (6H, d, J = 7.3 Hz)。

【0150】

中間体、メチル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アミンは、以下の通り製造した。

50

A. ジクロロメタン (10 mL) 中の 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルアミン (375 mg, 1.3 mmol) およびトリエチルアミン (271 μ L, 1.95 mmol) を、二炭酸ジ-tert-ブチル (340 mg, 1.5 mmol) を用いて処理し、そして該混合物を RT で 2.5 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 25 mL) を用いて抽出した。有機相を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄ を使用)、ろ過して、そして濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製した。

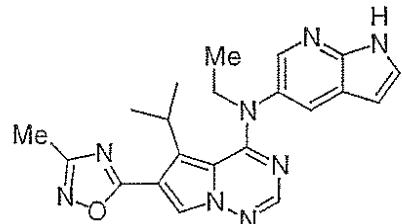
【0151】

B. 次いで、1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - カルバミン酸 t - ブチルエステル (250 mg, 0.6 mmol) を、DMF (2.0 mL) 中で水素化ナトリウム (24 mg、油中 60%、0.6 mmol) およびヨウ化メチル (48 μ L, 0.77 mmol) を用いて処理した。該混合物を RT で 16 時間攪拌し、飽和塩化アンモニウム (20 mL) を用いてクエンチし、そして酢酸エチル (3 × 25 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせてブライン (50 mL) を用いて洗浄し、乾燥し (MgSO₄ を使用)、ろ過し、そして濃縮した。次いで、該残渣 (これは、全く更に精製することなく使用する) を、ジクロロメタン (4.0 mL) 中の TFA (1.0 mL) を用いて処理し、そして該混合物を RT で 10 時間攪拌し、濃縮し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製して、メチル(1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - アミン (31 mg, 33%) を得た。m/z 148 (M + H)⁺。

【0152】

(実施例 37)

【化 34】



10

20

30

エチル - [5 - イソプロピル - 6 - (3 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 4 - イル] - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - アミン

実施例 24 において上記の製法を使用した。従って、DMF (2.0 mL) 中で 4 - クロロ - 5 - イソプロピル - 6 - (3 - メチル - [1,2,4]オキサジアゾール - 5 - イル) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン (86 mg, 0.31 mmol)、エチル - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - アミン (50 mg, 0.31 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (162 μ L, 0.93 mmol) を使用する場合に、標題化合物を得た。LCMS; m/z 403 (M + H)⁺。モノ塩酸塩: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.70 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.29 (1H, s, ZH), 6.38 (1H, br. s.), 4.10 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.24 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.59 (6H, d, J = 7.1 Hz), 0.59 (1H, m), 2.30 (3H, s), 1.19 (3H, t, J = 6.8 Hz), 0.59 (6H, d, J = 7.1 Hz)。

40

【0153】

中間体、エチル - (1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イル) - アミンは、以下の通り製造した。

A. 塩化アセチル (75 μ L, 1.0 mmol) を、ピリジン (1.6 mL) 中の 1 - トリイソプロピルシラニル - 1H - ピロロ[2,3-b]ピリジン - 5 - イルアミン (230 mg, 0.8 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (5 mg) 溶液に加えた。該混合物を RT で 24 時間攪拌し、そして塩化アンモニウムの飽和溶液 (30 mL) およ

50

び酢酸エチル(30 mL)を加えた。該分離した水相を酢酸エチル(3×25 mL)を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥し、ろ過し、そして濃縮して油状物を得て、このものをプレパラティブHPLCによって精製して、油状物のN-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセトアミド(140 mg、53%)を得た。LCMS; m/z 332(M+H⁺)。

【0154】

B.R.Tでアルゴン下、ボラン-ジメチルスルフィド複合体(665 μL、6.6 mmol、10M)を、THF(3.0 mL)中のN-メチル-N-(1-トリイソプロピルシラニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アセトアミド(110 mg、0.33 mmol)に加えた。該混合物を65まで2時間加熱し、冷却し、そして6N塩酸をゆっくりと加えた。該混合物を100まで加熱し、激しく12時間攪拌し、冷却し、そして6N水酸化ナトリウム溶液をpHが7に達するまで加えた。該混合物を酢酸エチル(3×15 mL)を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥し、ろ過し、そして蒸発させて油状物を得て、このものをシリカゲル-SCXカラム(メタノールおよび2N NH₃/メタノールを用いて洗浄したアリールスルホン酸)を用いて精製して、エチル-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-アミンを得た。LCMS; m/z 203(M+AcCN)、162(M+H)⁺。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I
A 6 1 P 35/00	(2006.01) A 6 1 P 29/00
A 6 1 P 37/02	(2006.01) A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 43/00	(2006.01) A 6 1 P 37/02
	A 6 1 P 43/00 1 1 1
	A 6 1 P 43/00 1 2 3

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 ラジーブ・ビデ

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、ホーソーン・ドライブ 22 番

(72)発明者 ルジアン・リュエル

カナダ、ジェイ4エール・2エイチ1、ケベック、サン-ランペール、マコーレイ 205 番

(72)発明者 カール・ティボー

カナダ、ジェイ7ケイ・3ワイ3、ケベック、マスクーシュ、リュ・ジュール-ロマン 2905 番

(72)発明者 アレクサンドル・ルルー

カナダ、ジェイ4エイチ・2ゼット5、ケベック、ロンギュイユ、サン-トマ 80 番

審査官 斎藤 恵

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

国際公開第 0 2 / 0 4 0 4 8 6 (WO, A 1)

Tetrahedron, 1996 年, vol.52, no.8, 3037-3048

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

A61K 31/53

A61P 9/00

A61P 29/00

A61P 35/00

A61P 37/02

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)