

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第6427551号
(P6427551)

(45) 発行日 平成30年11月21日 (2018.11.21)

(24) 登録日 平成30年11月2日 (2018.11.2)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006.01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 P 9/06 (2006.01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

A 6 1 P 9/06

C O 7 D 519/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

C O 7 D 519/00 3 1 1

請求項の数 16 (全 228 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-500933 (P2016-500933)
 (86) (22) 出願日 平成26年3月10日 (2014.3.10)
 (65) 公表番号 特表2016-512505 (P2016-512505A)
 (43) 公表日 平成28年4月28日 (2016.4.28)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2014/022265
 (87) 国際公開番号 W02014/143610
 (87) 国際公開日 平成26年9月18日 (2014.9.18)
 審査請求日 平成29年3月8日 (2017.3.8)
 (31) 優先権主張番号 61/775, 731
 (32) 優先日 平成25年3月11日 (2013.3.11)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 14/200, 055
 (32) 優先日 平成26年3月7日 (2014.3.7)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 BRISTOL-MYERS SQUIB
 B COMPANY
 アメリカ合衆国08543ニュージャージ
 ー州 プリンストン、ルート206アンド
 ・プロビンス・ライン・ロード
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100156155
 弁理士 水原 正弘

最終頁に続く

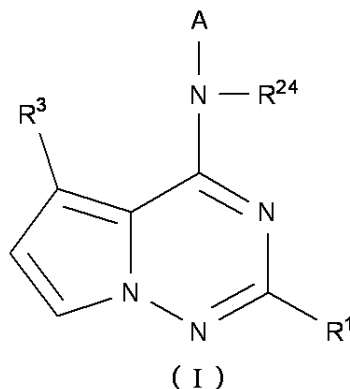
(54) 【発明の名称】 カリウムイオンチャネル阻害剤としてのピロロトリアジン

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) :

【化 1】



[式中 :

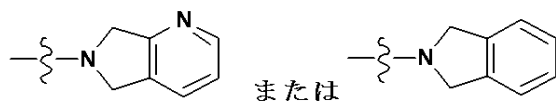
A は - (CH₂)_m - R²、- CH(R²⁶) - R²、- (CH₂)_{n-1} - O - R²
 、 - (CH₂)_{n-1} - NR²⁵ - R²、- CH(R²⁶) CO₂ - R²、または - (C
 H₂)_{n-1} - NR²⁵ - CO₂ - R² であり ;

R²⁴ は、各々、水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、またはフェニ

ルより独立して選択され；

あるいは、Aおよび $R^{2,4}$ は、それらの結合する窒素と一緒に合わさって、

【化2】

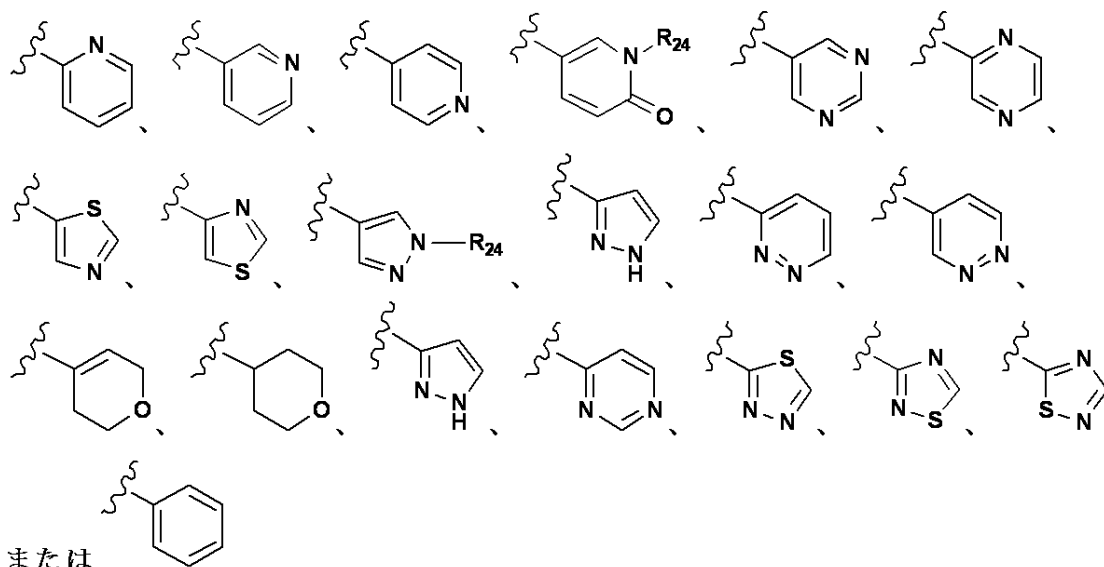


を形成してもよく、それらのいずれかは0 - 2個の $R^{2,a}$ で置換されてもよく；

R^1 は、1 - 2個の-OHで置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-10} シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは0 - 2個の $R^{1,3}$ で置換されてもよい）であり；あるいは

R^1 は

【化3】



であり、そのいずれも0 - 2個の $R^{1,3}$ で置換されてもよく；あるいは

R^1 は $-C(O)-R^{1,a}$ であり；

$R^{1,a}$ は-NH-フェニル、-NH- C_{1-6} アルキル-フェニル、-NH- C_{3-6} シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、または-NH-ピリミジニルであり、ここで該フェニル、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピリミジニルは0 - 2個の $R^{1,3}$ で置換されてもよく；

R^2 はフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、モルホリニル、ベンゾチアゾリル、またはテトラヒドロナフタレニルであり、そのいずれも0 - 2個の $R^{2,a}$ で置換され；

$R^{2,a}$ は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、4ないし12員のヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R^{1,4}、-NR^{1,4}SO₂R^{1,4}、=O、-CONR^{1,4}R^{1,4}、-(CH₂)_m-SO₂NR^{1,4}R^{1,4}、-(CH₂)_m-NR^{1,4}SO₂R^{1,4}、-(CH₂)_n-NR^{1,4}SO₂NR^{1,4}R^{1,4}、-NR^{1,4}SO₂NR^{1,4}R^{1,4}、-CO₂NR^{1,4}R^{1,4}、-NR^{1,4}CO₂NR^{1,4}R^{1,4}、-NR^{1,4}COR^{1,4}、-SO₂NR^{1,4}COR^{1,4}、-SO₂NR^{1,4}CONR^{1,4}R^{1,4}、-NR^{1,4}CO₂R^{1,4}、-CO₂R^{1,4}、-NR^{1,4}R^{1,4}、-NR^{1,4}CONR^{1,4}R^{1,4}、-C(=NOR^{1,4})NR^{1,4}R^{1,4}、-CONR^{1,4}OR^{1,4}、また

10

20

30

40

50

は - NCOR¹⁴ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

R³ はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも 0 - 1 個の R^{3a} で置換されてもよく；

R^{3a} はハロ、CN、NH₂、- O - C₁₋₃ アルキル、またはホルホルニルであり；

R¹³ は、各々独立して、H、- OH、F、Cl、Br、I、CN、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルコキシ、ハロ C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₂₋₁₂ アルケニル、C₂₋₁₂ アルキニル、C₆₋₁₀ アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C₁₋₁₀ アルキル、- CN、- NO₂、- (CH₂)_m - SO₂ R¹⁴、- NR¹⁴ SO₂ R¹⁴、= O、- CONR¹⁴ R¹⁴、- (CH₂)_m - SO₂ NR¹⁴ R¹⁴、- (CH₂)_m - NR¹⁴ SO₂ R¹⁴、- (CH₂)_n - NR¹⁴ SO₂ NR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ SO₂ NR¹⁴ R¹⁴、- CO₂ NR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ CO₂ NR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ COR¹⁴、- SO₂ NR¹⁴ COR¹⁴、- SO₂ NR¹⁴ CONR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ CO₂ R¹⁴、- CO₂ R¹⁴、- NR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ CONR¹⁴ R¹⁴、- NR¹⁴ - CO - CO - NR¹⁴ R¹⁴、- C (= NOR¹⁴) NR¹⁴ R¹⁴、- CONR¹⁴ OR¹⁴、- NCOR¹⁴、または OR¹⁴ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

R¹³ は SO₂ NHP(O)(OH)₂ であり；

R¹⁴ は、各々、水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₁₀ シクロアルキル、C₆₋₁₀ アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、または 4 ないし 12 員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 3 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

また、2 個の R¹⁴ は、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は 0 - 1 個の R^{14a} で置換されてもよく、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

R^{14a} は、各々、F、Cl、Br、I、C₁₋₁₀ アルキル、ハロ C₁₋₁₀ アルキル、C₆₋₁₀ アリール、C₃₋₁₀ シクロアルキル、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、- CN、- NO₂、- CO₂ R²⁶、- CO₂ NR²⁴ R²⁴、- OCF₃、- OR²⁵、= O、- CONR²⁴ R²⁴、- COR²⁴、- SO₂ R²⁴、- NR²⁴ R²⁴、- NR²⁴ CO₂ R²⁴、- SO₂ NR²⁴ R²⁴、または C₆₋₁₀ アリール C₁₋₁₀ アルキルより選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

R²⁵ は、各々、水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R²⁶ は、各々、水素、C₁₋₁₀ アルキル、C₁₋₁₀ アルキル - OH、C₁₋₆ ハロアルキル、C₃₋₆ シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

m は 0 ないし 4 であり；

n は 0 ないし 4 であり；および

n - 1 は 2 ないし 4 である]

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、または塩。

10

20

30

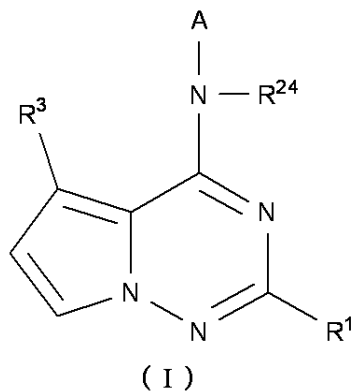
40

50

【請求項 2】

式 (I) :

【化 4】



10

[式中 :

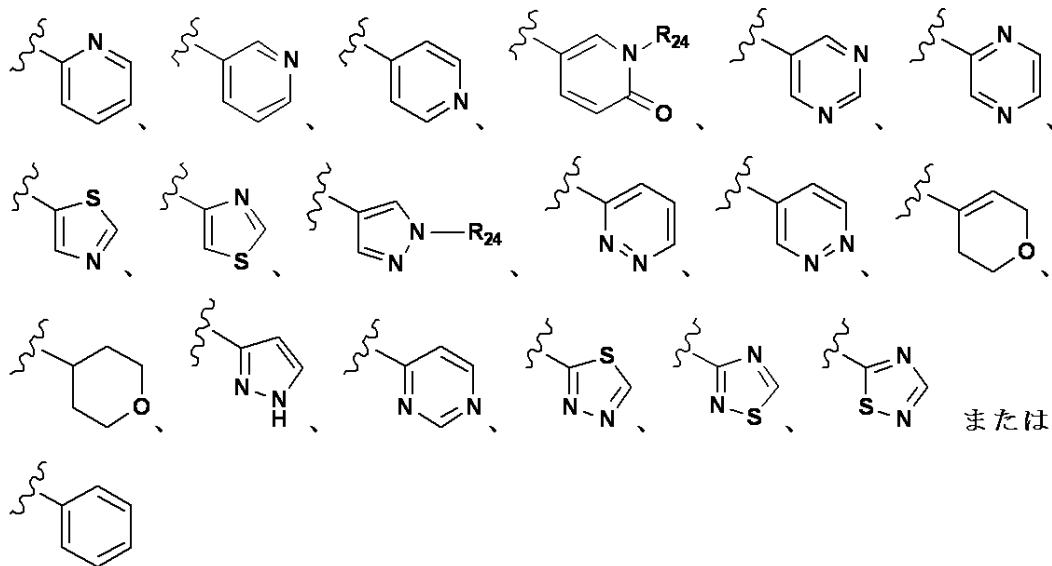
A は $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$ であり ;

R^1 は、1 - 2 個の $-OH$ で置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-10} シクロアルキル (ここで該シクロアルキルは 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよい) であり ; あるいは

20

 R^1 は

【化 5】



30

であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく ;

40

R^2 はフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはチアゾリルであり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{2a} で置換され ;

R^{2a} は、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR$

50

$^{1,4}\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{COR}^{1,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{COR}^{1,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{CONR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CONR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{1,4})\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CONR}^{1,4}\text{OR}^{1,4}$ 、または $-\text{NCOR}^{1,4}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 2個の $\text{R}^{1,4a}$ で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^3 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも0 - 1個の R^{3a} で置換されてもよく；

R^{3a} はハロ、CN、 NH_2 、 $-\text{O}-\text{C}_{1-3}$ アルキル、またはホルホルニルであり；

$\text{R}^{1,3}$ は、各々独立して、H、 $-\text{OH}$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、4ないし12員のヘテロアリール- C_{1-10} アルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{SO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CONR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{NR}^{1,4}\text{SO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-\text{NR}^{1,4}\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CO}_2\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{COR}^{1,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{COR}^{1,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{1,4}\text{CONR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{NR}^{1,4}\text{CONR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{1,4})\text{NR}^{1,4}\text{R}^{1,4}$ 、 $-\text{CONR}^{1,4}\text{OR}^{1,4}$ 、 $-\text{NCOR}^{1,4}$ 、または $\text{OR}^{1,4}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 2個の $\text{R}^{1,4a}$ で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

$\text{R}^{1,4}$ は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリール、または4ないし12員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 3個の $\text{R}^{1,4a}$ で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

また、2個の $\text{R}^{1,4}$ は、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は0 - 1個の $\text{R}^{1,4a}$ で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

$\text{R}^{1,4a}$ は、各々、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2,6}$ 、 $-\text{CO}_2\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,4}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{2,5}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CONR}^{2,4}\text{R}^{2,4}$ 、 $-\text{COR}^{2,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{2,4}$ 、 $-\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,4}$ 、 $-\text{NR}^{2,4}\text{CO}_2\text{R}^{2,4}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{2,4}\text{R}^{2,4}$ 、または C_{6-10} アリール C_{1-10} アルキルより独立して選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

$\text{R}^{2,4}$ は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$\text{R}^{2,5}$ は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

$\text{R}^{2,6}$ は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

10

20

30

40

50

mは0ないし4であり；

nは0ないし4であり；および

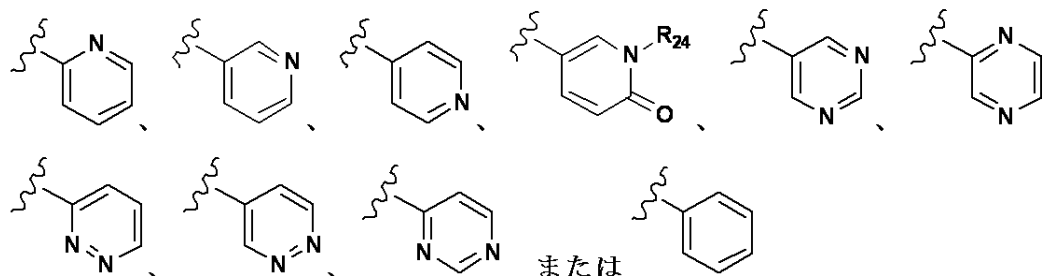
n - 1は2ないし4である]

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、または塩。

【請求項3】

R¹が、1 - 2個の - OHで置換されるC₁ - ₁₀アルキル、ハロC₁ - ₁₀アルキル、またはC₃ - ₁₀シクロアルキル(ここで該シクロアルキルは0 - 2個のR^{1 3}で置換されてもよい)であるか；あるいは

【化6】



であり、そのいずれも0 - 2個のR^{1 3}で置換されてもよい、ところの請求項1または2に記載の化合物またはその塩。

【請求項4】

R^{1 3}が、各々独立してH、-OH、F、Cl、Br、I、C₁ - ₆アルキル、C₁ - ₆アルコキシ、ハロC₁ - ₆アルキル、C₃ - ₆シクロアルキル、フェニル、または4ないし12員のヘテロアリール(該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される)、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R^{1 4}、-NR^{1 4}SO₂R^{1 4}、-CONR^{1 4}R^{1 4}、-(CH₂)_m-SO₂NR^{1 4}R^{1 4}、-NR^{1 4}CO₂NR^{1 4}R^{1 4}、-NR^{1 4}CO₂NR^{1 4 b}R^{1 4 b}、-NR^{1 4}COR^{1 4}、-NR^{1 4}CO₂R^{1 4}、-CO₂R^{1 4}、または-NR^{1 4}R^{1 4}であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールは0 - 2個のR^{1 4 a}で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{1 4}が、各々、水素、C₁ - ₆アルキル、C₃ - ₆シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは0 - 3個のR^{1 4 a}で置換されてもよく；あるいは

また、2個のR^{1 4 b}が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0 - 1個のC₁ - ₆アルキルで置換されてもよく；および

R^{1 4 a}は、各々、F、Cl、Br、I、C₁ - ₆アルキル、ハロC₁ - ₆アルキル、フェニル、またはC₃ - ₆シクロアルキルより独立して選択される、ところの請求項1 - 3のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項5】

Aが-(CH₂)_m-R²、-CH(R^{2 6})-R²、-(CH₂)_{n-1}-O-R²、-(CH₂)_{n-1}-NR^{2 5}-R²、-CH(R^{2 6})-CO₂-R²、または-(CH₂)_{n-1}-NR^{2 5}-CO₂-R²であり；

R²がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、またはピリジノンであり、そのいずれも0 - 2個のR^{2 a}で置換され；および

R^{2 a}が、各々独立してH、-OH、F、C₁ - ₆アルキル、C₁ - ₆アルコキシ、または6-SO₂NR^{1 4}R^{1 4}である、ところの請求項1 - 4のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項6】

10

20

30

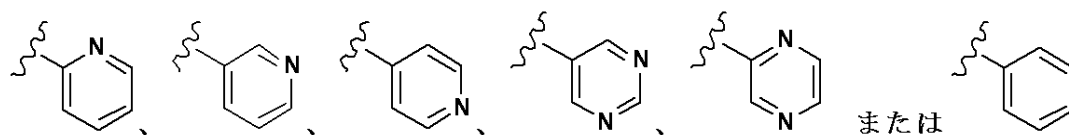
40

50

R^1 が、1 - 2 個の - OH で置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、または C_{3-10} シクロアルキル（ここで該シクロアルキルは 0 - 1 個の R^{13} で置換されてもよい）であるか；あるいは

R^1 が

【化 7】



であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよい、ところの請求項 1 - 5 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

R^{13} が、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、4 ないし 12 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、- CN、- $NR^{14}SO_2R^{14}$ 、- $CONR^{14}R^{14}$ 、- $SO_2NR^{14}R^{14}$ 、- $NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、- $NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、- $NR^{14}COR^{14}$ 、- CO_2R^{14} 、または - $NR^{14}R^{14}$ であり、ここで該アルキルおよびヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく；

R^{14} が、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキルおよびフェニルは 0 - 3 個の R^{14a} で置換されてもよく；

2 個の R^{14b} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、該環式環はモルホリニルであり、0 - 1 個の C_{1-6} アルキルで置換されてもよく；および

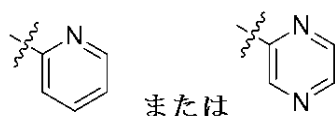
R^{14a} が、各々、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル、または C_{3-6} シクロアルキルより独立して選択される、ところの請求項 1 - 6 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

A が - (CH_2) - R^2 であり；

R^2 がフェニル、

【化 8】



であり、そのいずれも 0 - 1 個の R^{2a} で置換され；および

R^{2a} が、各々独立して、H、- OH、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $SO_2NR^{14}R^{14}$ である、ところの請求項 1 - 7 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

R^3 がフェニルである、ところの請求項 1 - 8 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 10】

R^{24} が、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R^{25} が、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；および

R^{26} が、各々、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択される、ところの請求項 1 - 9 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

【請求項 11】

10

20

30

40

50

R^{13} が、各々独立して、 H 、 $-CN$ 、 $-NHSO_2R^{14}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NHCO_2NR^{14b}R^{14b}$ 、 $-NHCOR^{14}$ 、または $-NH_2$ であり、

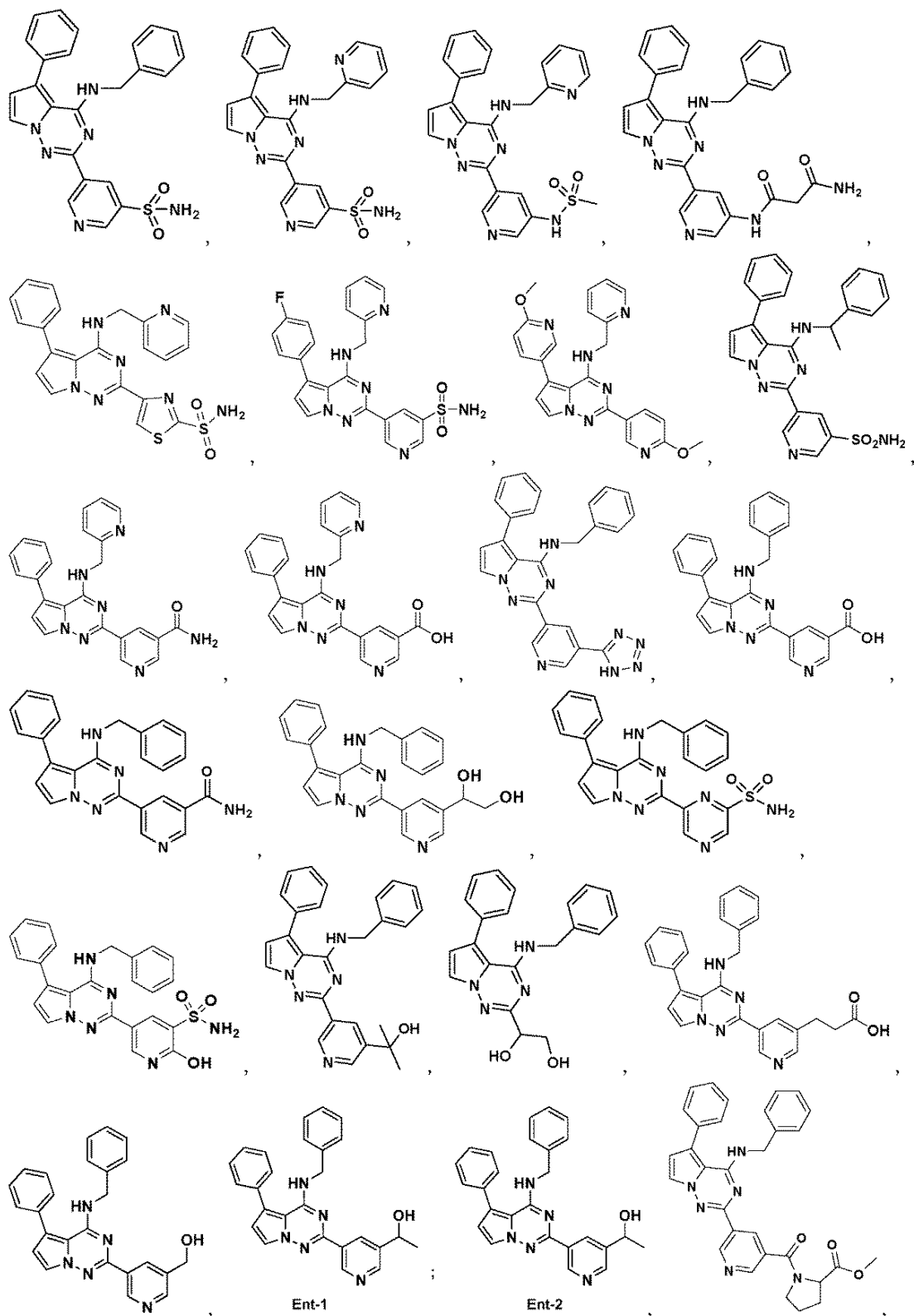
R^{14} が、各々、水素またはメチルより独立して選択され、および

2 個の R^{14b} が、それらの結合する原子と一緒に、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0 - 1 個の C_{1-6} アルキルで置換されてもよい、 ところの請求項 1 - 10 のいずれか一項に記載の化合物またはその塩。

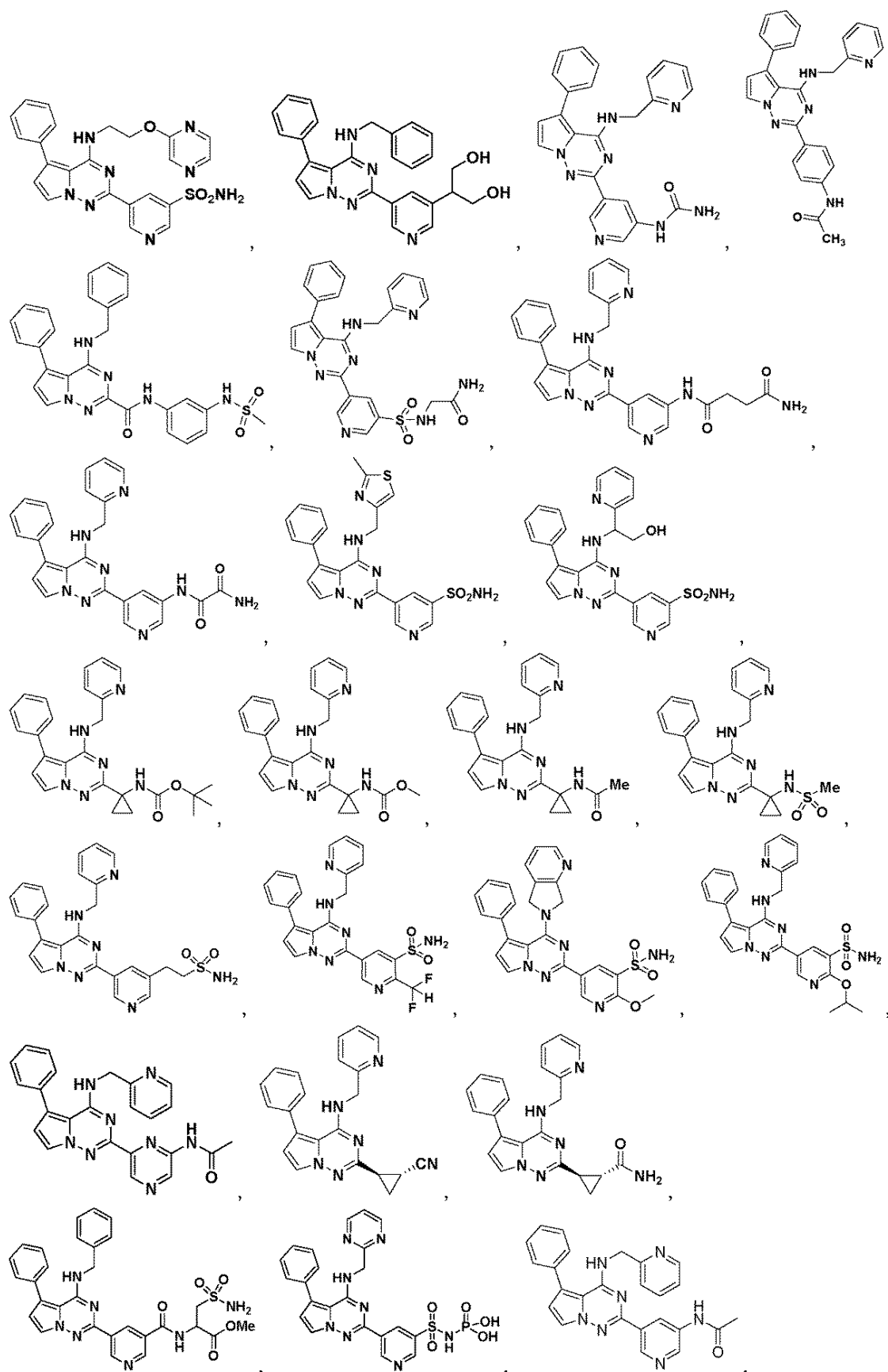
【請求項 12】

以下：

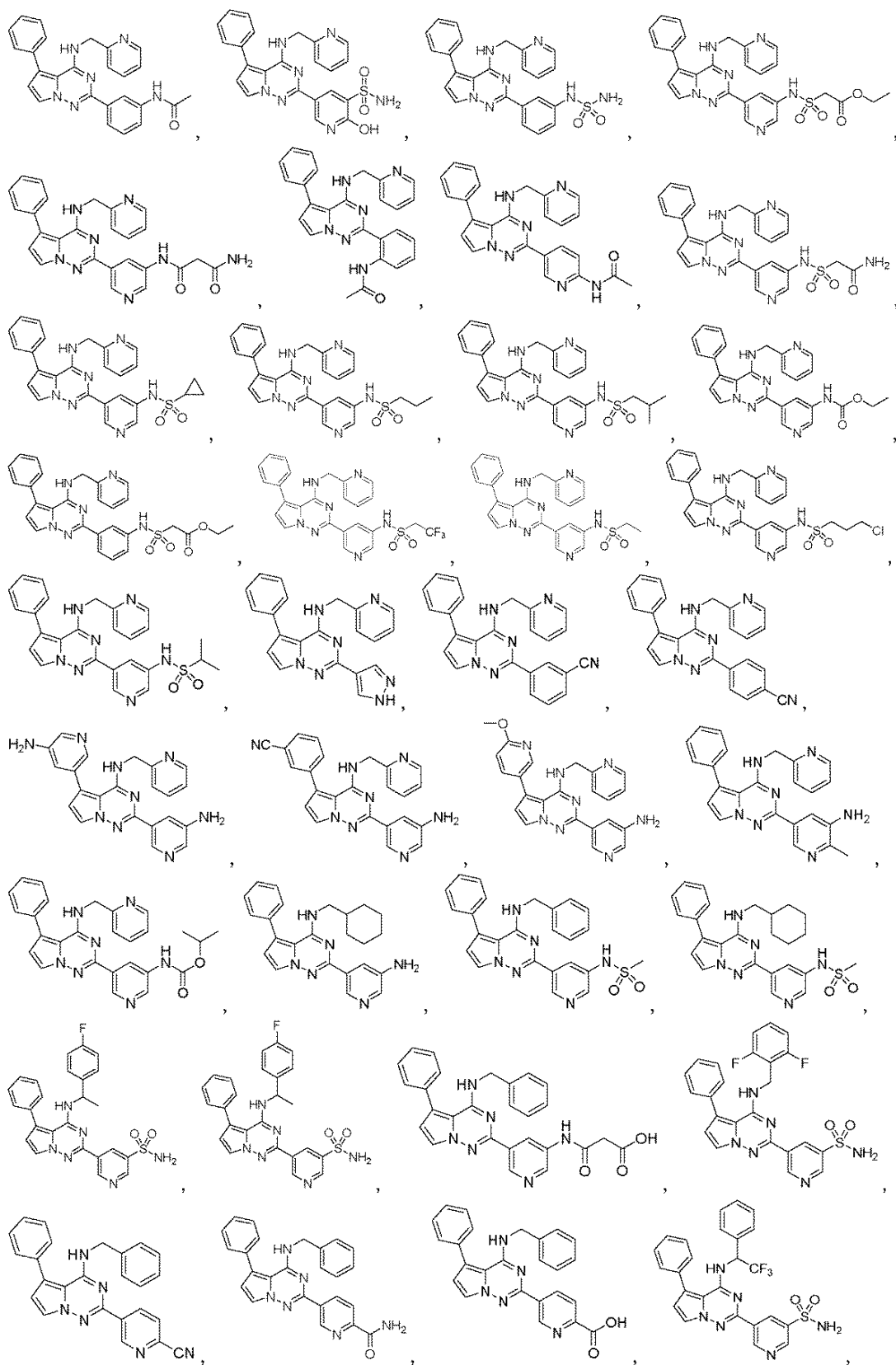
【化 9】



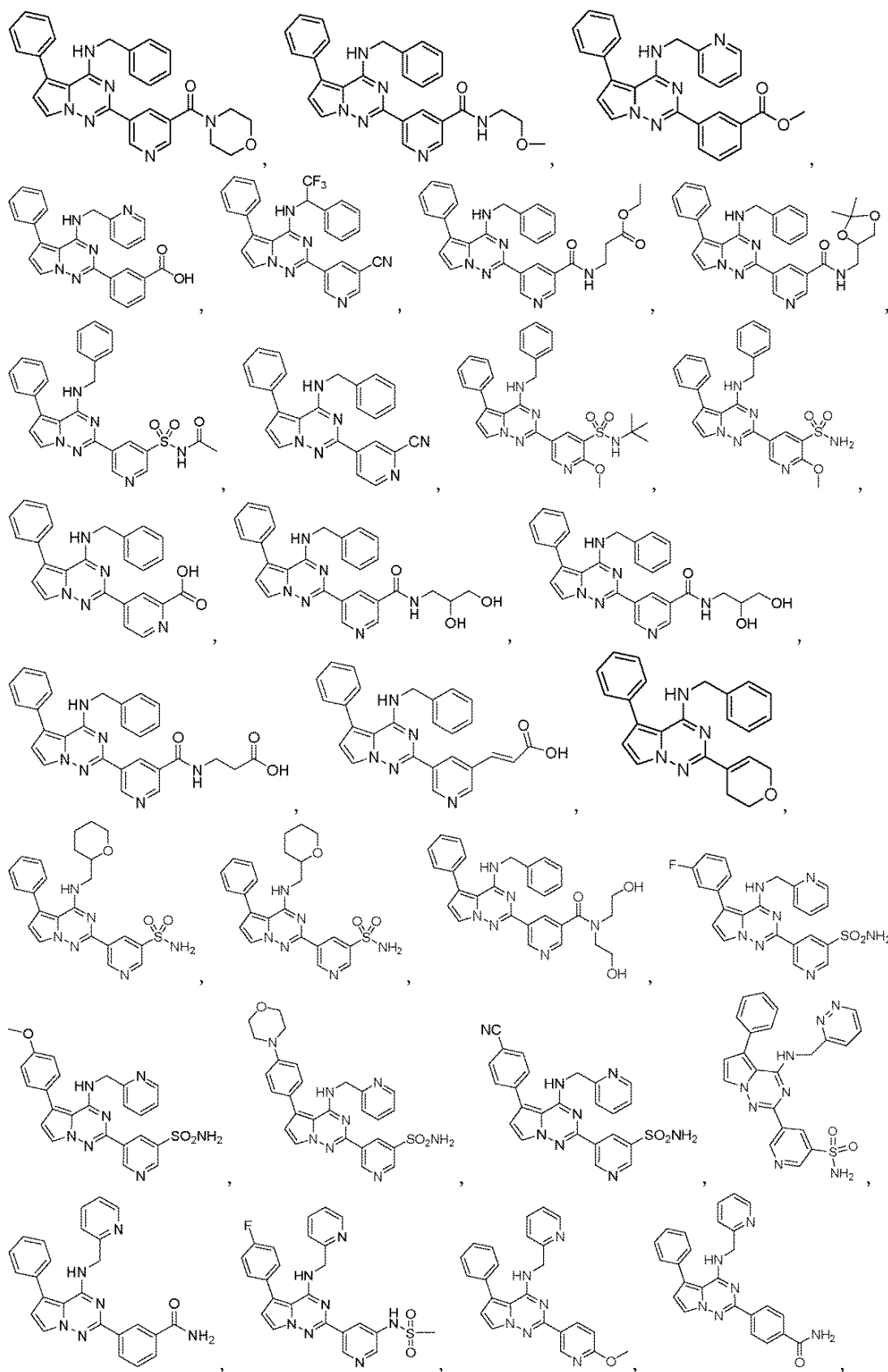
【化 10】



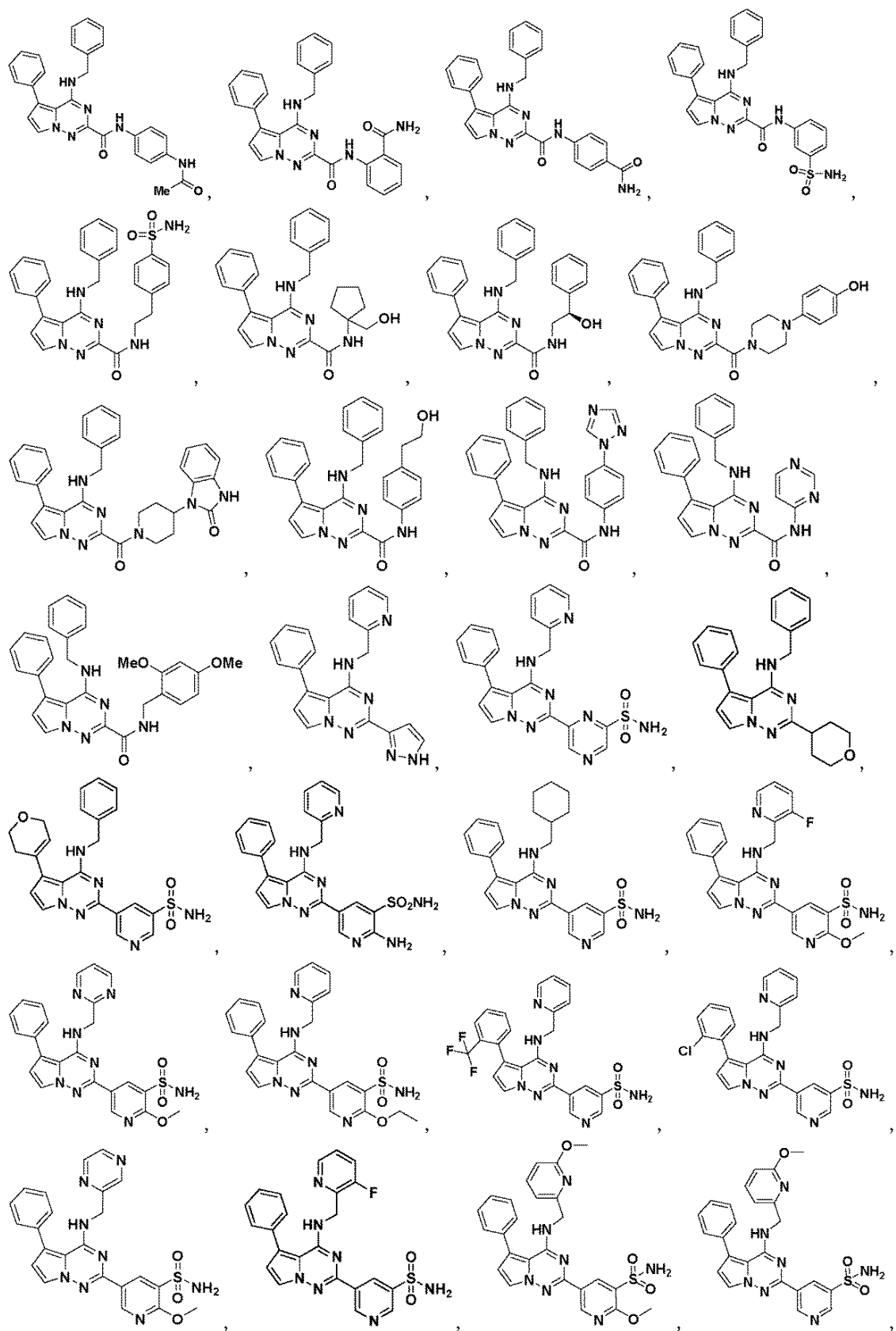
【化 1 1】



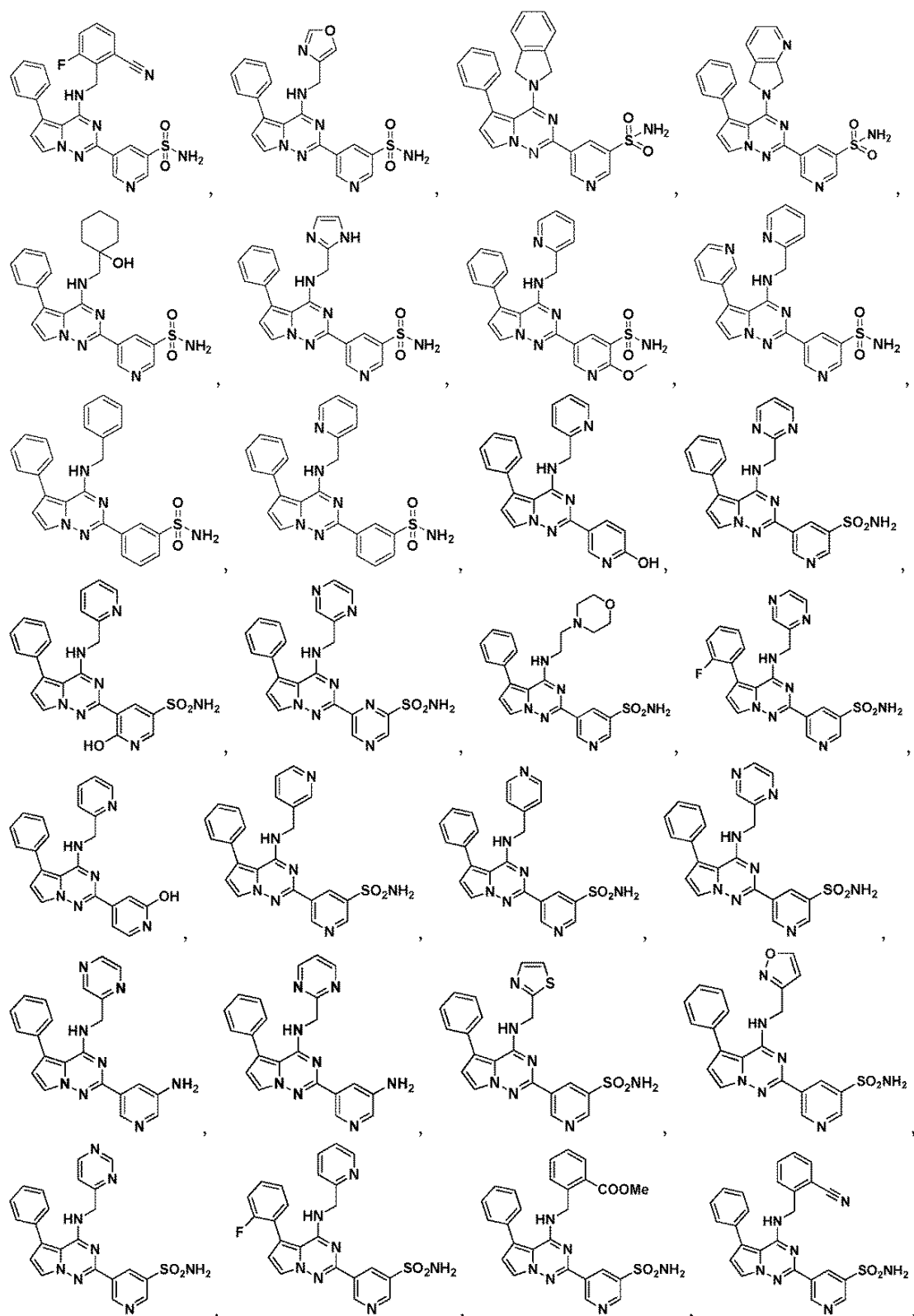
【化 1 2】



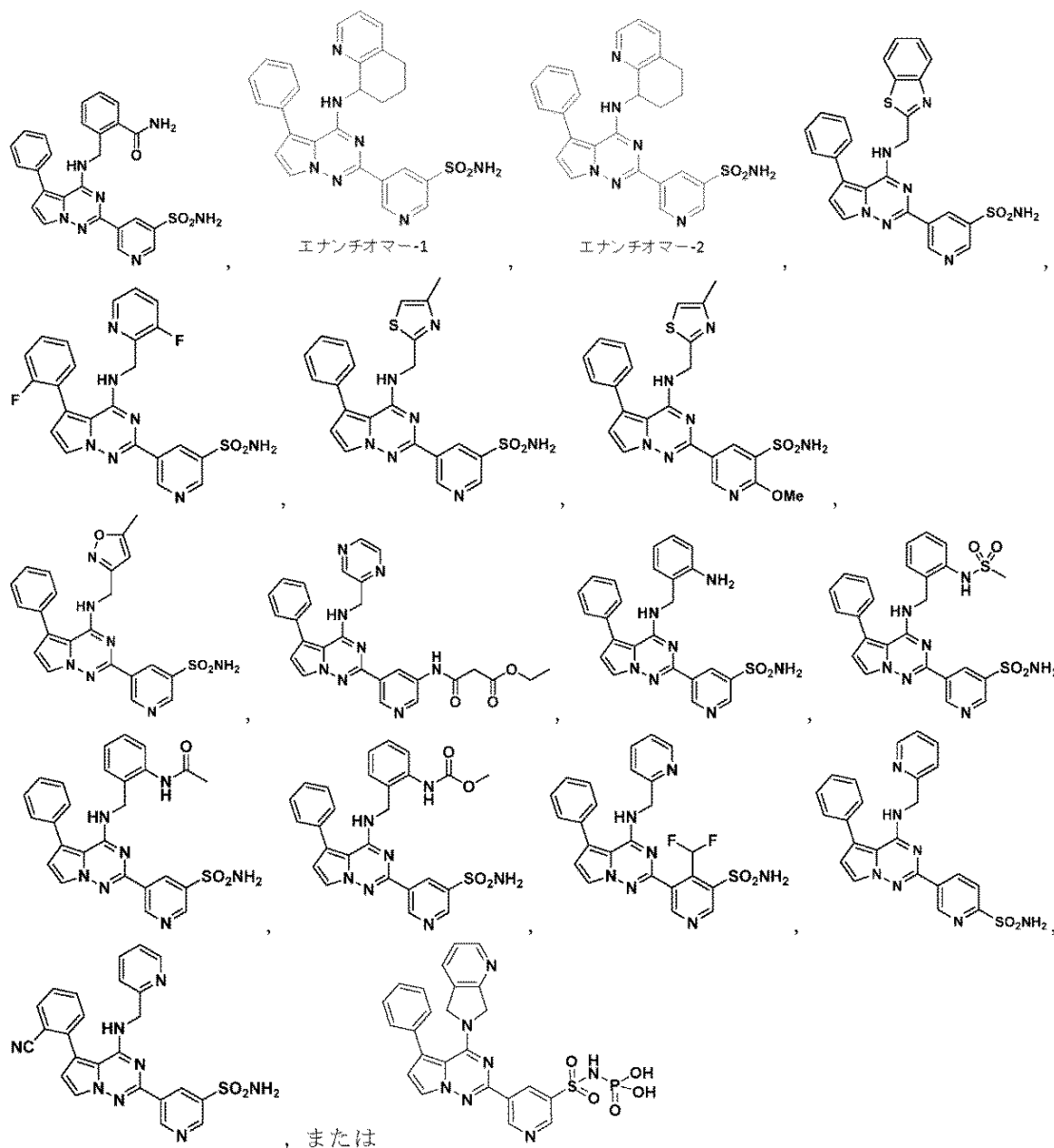
【化 13】



【化 1 4】



【化 15】



10

20

30

より選択される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマーまたは塩。

【請求項 13】

請求項 1 - 12 のいずれか一項に記載の少なくとも 1 つの化合物を治療上有効量にて含む医薬組成物。

【請求項 14】

少なくとも 1 つの別の治療薬をさらに含む、請求項 13 に記載の医薬組成物。

40

【請求項 15】

不整脈を治療するための請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【請求項 16】

心拍数を制御するための請求項 13 または 14 に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(関連出願の相互参照)

本願は、その内容がそのまま本明細書に組み込まれる、2014年3月7日付け出願の米国非仮出願番号 14 / 200 , 055 および 2013年3月11日付け出願の米国仮出

50

願番号 61 / 775 , 731 の利益を主張する。

【0002】

(発明の分野)

本発明はカリウムチャネル機能の阻害剤(特に電位開口型 K^+ チャネルの K_{v1} サブファミリーの阻害剤、より具体的には(超迅速活性化遅延整流性 K^+ 電流(I_{Kur})と関連付けられる) $K_{v1.5}$ の阻害剤、および/または $K_{v1.3}$ チャネル、および/または $K_{v1.1}$ チャネルの阻害剤)として有用なピロロトリアジン、ならびにかかる化合物を含有する医薬組成物を提供する。本発明はさらには、かかる化合物を用いて、不整脈、 I_{Kur} 関連障害、およびイオンチャネル機能が介在する他の障害の治療および予防する方法を提供する。

10

【背景技術】

【0003】

超迅速活性化遅延整流性 K^+ 電流(I_{Kur})は、 $K_{v1.5}$ と称される、ヒト心房に存在するが、ヒト心室には不在であるような、クローン化カリウムチャネルのネイティブカウンターパートを代表すると考えられる。その上、その活性化が迅速であり、不活性化が遅く限定されるため、 I_{Kur} はヒト心房における再分極に大いに貢献していると考えられる。その結果、 $K_{v1.5}$ を遮断する化合物である、 I_{Kur} の特異的遮断剤は、脱分極後に不整脈を生じさせる心室性再分極の遅れと、現行のクラスIII抗不整脈剤で治療する間に観察される後天性QT延長症候群とを生じさせることなく、ヒト心房における再分極を遅らせることで不応期を長くすることによって他の化合物の欠点を克服するであろう。(クラスIII抗不整脈剤は有意な心抑制なしで活動電位の持続期間を選択的に延長させる薬物である。)

20

【0004】

免疫調節異常は、全身性紅斑性狼瘡、慢性関節リウマチ、I型およびII型糖尿病、炎症性腸疾患、胆汁性肝硬変、ブドウ膜炎、多発性硬化症、ならびにクローン病、潰瘍性大腸炎、水疱類天疱瘡、サルコイドーシス、乾癬、先天性魚鱗癬、グレーブス眼症および喘息などの他の障害を含む、多種多様な自己免疫および慢性炎症疾患に存することが明らかにされた。これらの症状は、その各々で、基礎となる発症機序が異なるかもしれないが、種々の自己抗体および自己反応性リンパ球が存在することで共通している。かかる自己反応性は、一部には、恒常性コントロールを失い、正常な免疫系の機能を下回ったことに起因するかもしれない。同様に、リンパ球が、骨髄または臓器移植後に、外部組織を抗原と認識し、移植片拒絶反応または対宿主移植片拒絶反応に至る免疫メディエータを産生し始める。

30

【0005】

自己免疫または拒絶反応工程の一の最終結果が、炎症細胞と、炎症細胞が放出するメディエータにより惹起される組織破壊である。NSAIDなどの抗炎症剤は、主に、これらメディエータの作用または分泌を遮断することで作用するものであり、何ら該疾患の免疫学的原理を修飾するものではない。他方、シクロホスファミドなどの細胞毒性剤は、正常な応答および自己免疫応答の両方をシャットオフするなどの非特異的手段で作用する。事実、かかる非特異的免疫抑制剤で治療される患者は、自身の自己免疫疾患に屈するのと同様に、感染に屈する可能性がある。

40

【0006】

1983年にUSFDAで承認されたサイクロスポリンAは、近年、臓器移植の拒絶反応を妨げるのに使用されるリーディング薬物である。1993年に、FK-506(PROGRAF(登録商標))が肝移植における拒絶反応を防止するとUSFDAによって承認された。サイクロスポリンAおよびFK-506は、移植体の外部蛋白を拒絶するために体内免疫系が莫大なアーセナルの天然の保護剤を動員することを妨げることで作用する。1994年に、USFDAが、サイクロスポリンAによる重度の乾癬の治療について承認し、欧州規制局がアトピー性皮膚炎の治療について承認した。これらの薬物は移植体の拒絶反応と戦うのに効果的であるが、サイクロスポリンAおよびFK-506は、腎毒性

50

、神経毒性および胃腸の不快感を含む、いくつかの副作用を惹起することが分かっている。従って、これらの副作用のない選択的免疫抑制剤は未だ開発の途中である。例えば、K_v 1.3 の阻害剤は免疫抑制剤であるから、本発明のカリウムチャネル阻害剤はこの問題の解決手段である可能性がある。Wulffら、「Potassium channels as therapeutic targets for autoimmune disorders」, Curr. Opin. Drug Discov. Devel., 6 (5) : 640-647 (Sep. 2003) ; Shahら、「Immunosuppressive effects of a Kv1.3 inhibitor」, Cell Immunol., 221 (2) : 100-106 (Feb. 2003) ; Hansonら、「UK-78, 282, a novel piperidine compound that potently blocks the Kv1.3 voltage-gated potassium channel and inhibits human T cell activation」, Br. J. Pharmacol., 126 (8) : 1707-1716 (Apr. 1999) を参照のこと。

10

【 0 0 0 7 】

K_v 1.5 および他の K_v 1.x チャネルの阻害剤は、胃腸運動を刺激する。かくして、本発明の化合物は、逆流性食道炎などの運動障害の治療に有用であると考えられる。Freyら、「Blocking of cloned and native delayed rectifier K channels from visceral smooth muscles by phencyclidine」, Neurogastroenterol. Motil., 12 (6) : 509-516 (Dec. 2000) ; Hattonら、「Functional and molecular expression of a voltage-dependent K(+) channel (Kv1.1) in interstitial cells of Cajal」, J. Physiol., 533 (Pt 2), : 315-327 (Jun. 1, 2001) ; Vianna-Jorgeら、「Shaker-type Kv1 channel blockers increase the peristaltic activity of guinea-pig ileum by stimulating acetylcholine and tachykinins release by the enteric nervous system」, Br. J. Pharmacol., 138 (1) : 57-62 (Jan. 2003) ; Kohら、「Contribution of delayed rectifier potassium currents to the electrical activity of murine colonic smooth muscle」, J. Physiol., 515 (Pt. 2) : 475 - 487 (Mar. 1, 1999) を参照のこと。

20

【 0 0 0 8 】

K_v 1.5 の阻害剤は肺動脈平滑筋を弛緩させる。かくして、本発明の化合物は高血圧の治療に、他に血管の健康状態を改善するのに有用であると考えられる。Daviesら、「K_v channel subunit expression in rat pulmonary arteries」, Lung, 179 (3) : 147-161 (2001), Epub. Feb. 4, 2002 ; Pozegら、「In vivo gene transfer of the O₂-sensitive potassium channel Kv1.5 reduces pulmonary hypertension and restores hypoxic pulmonary vasoconstriction in chronically hypoxic rats」, Circulation, 107 (15) : 2037-2044 (Apr. 22, 2003) Epub. Apr. 14, 2003を参照のこと。

30

【 0 0 0 9 】

K_v 1.3 の阻害剤はインスリン感受性を増大させる。かくして、本発明の化合物は糖尿病の治療に有用であると考えられる。Xuら、「The voltage-gated potassium channel Kv1.3 regulates peripheral insulin sensitivity」, Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 101 (9) : 3112-3117 (Mar. 2, 2004), Epub. Feb. 23, 2004 ; MacDonaldら、「Members of the Kv1 and Kv2 voltage-dependent K(+) channel families regulate insulin secretion」, Mol. Endocrinol., 15 (8) : 1423-1435 (Aug. 2001) ; MacDonaldら、「Voltage-dependent K (+) channels in pancreatic beta cells : role, regulation and potential as therapeutic targets」, Diabetologia, 46 (8) : 1046-1062 (Aug. 2003), Epub. Jun. 27, 2003を参照のこと。

40

【 0 0 1 0 】

K_v 1.1 の刺激はニューロンを過分極させることで発作活動を減少させると考えられる。かくして、本発明の化合物は、てんかんおよび他の神経系疾患に付随する発作を含む、発作の治療に有用であると考えられる。Rhoら、「Developmental seizure susceptibility of kv1.1 potassium channel knockout mice」, Dev. Neurosci., 21 (3-5) : 320-327 (Nov. 1999) ; Colemanら、「Subunit composition of Kv1 channels in human CNS」, J. Neurochem., 73 (2) : 849-858 (Aug. 1999) ; Lopantsevら、「Hyperexcitability of CA3 pyramidal cells in mice lacking the potassium channel subunit Kv1.1」, Epilepsia, 44 (12) : 1506-1512 (Dec. 2003) ; Wickenden, 「potassium channels as an

50

ti-epileptic drug targets」, Neuropharmacology, 43 (7) : 1055-1060 (Dec. 2002) を参照のこと。

【 0 0 1 1 】

K_v 1. x チャンネルの阻害は動物実験において認識力を改善する。かくして、本発明の化合物は、認識力の改善および / または認知障害の治療に有用であると考えられる。Cochranら、「Regionally selective alterations in local cerebral glucose utilization evoked by charybdotoxin, a blocker of central voltage-activated K⁺-channels」, Eur. J. Neurosci., 14 (9) : 1455-1463 (Nov. 2001) ; Kourrichら、「Kalitoxin, a K_v1.1 and K_v1.3 channel blocker, improves associative learning in rats」, Behav. Brain Res., 120 (1) : 35-46 (Apr. 8, 2001) を参照のこと。

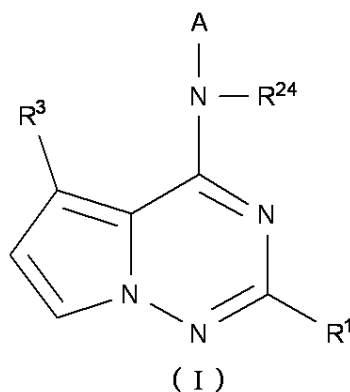
10

【発明の概要】

【 0 0 1 2 】

本発明によれば、一般的な構造式 (I) :

【化 1】



20

[式中、A、R¹、R³、および R^{2 4} は下記に定義されるとおりである]
で示される化合物が提供される。

【 0 0 1 3 】

本明細書に記載の少なくとも 1 つの化合物を個々に効果的な量で使用することで、不整脈、心房細動、心房粗動、上室性不整脈、胃腸障害 (逆流性食道炎または運動障害など)、炎症性または免疫学的疾患 (慢性閉塞性肺疾患など)、糖尿病、認知障害、片頭痛、てんかん、高血圧症を治療 (改善を含む) するか、その危険を減らすか、または防止する方法、I_{Ku}r 関連症状を治療する方法、あるいは心拍数を調整する方法が提供される。

30

【 0 0 1 4 】

治療上有効量の本明細書に記載の少なくとも 1 つの化合物、および医薬的に許容されるベヒクルまたは担体を含む医薬組成物も提供される。かかる組成物は 1 または複数の別の薬剤をさらに含み得る。例えば、少なくとも 1 つの別の抗不整脈剤 (ソタロール、ドフェチリド、ジルチアゼムまたはベラパミルなど)、または少なくとも 1 つのカルシウムチャンネルブロッカー、または少なくとも 1 つの抗血小板薬 (クロピドグレル、カングレロール (cangrelor)、チクロピジン、CS - 747、イフェトロバンおよびアスピリンなど)、または少なくとも 1 つの抗高血圧剤 (ベータアドレナリン作動性遮断剤、ACE 阻害剤 (例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、チラゾプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、またはリシノプリル)、AII アンタゴニスト、ET アンタゴニスト、デュアル ET / AII アンタゴニスト、またはバソペプチダーゼ (vasopepsidase) 阻害剤 (例えば、オマパトリラトまたはゲモパトリラット) など)、または少なくとも 1 つの抗血栓 / 抗血栓溶解剤 (tPA、組換え tPA、TNK、nPA、VIIa 因子阻害剤、Xa 因子阻害剤 (アピキサバン)、XIa 因子阻害剤またはトロンビン阻害剤など)、または少なくとも 1 つの抗凝血剤 (ワルファリンまたはヘパリンなど)、または少なくとも 1 つの HMG - CoA レダクターゼ阻害剤 (プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、N

40

50

K - 104またはZD - 4522)、または少なくとも1つの抗糖尿病剤(ビッグアニドまたはビッグアニド/グリブライドの併用など)、または少なくとも1つの甲状腺模倣剤、または少なくとも1つの鉱質コルチコイド受容体アンタゴニスト(スピロノラクトンまたはエプレリノンなど)、または少なくとも1つの強心性配糖体(ジギタリスまたはウバインなど)が挙げられる。

【0015】

別の態様において、本発明は、カリウムチャネル機能の阻害剤(特に、電位開口型K⁺チャネルのK_v1サブファミリーの阻害剤、より具体的にはK_v1.5(極めて迅速に活性化する遅延整流型K⁺電流I_{K_{ur}}と関連付けられるチャネル)の阻害剤、および/またはK_v1.3チャネル、および/またはK_v1.1チャネルの阻害剤)によって調整されるか、あるいはそうではなく影響を受ける疾患または障害の症状を治療、阻害または改善する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

10

【0016】

別の態様において、本発明は、不整脈を治療、阻害または改善するか、あるいは洞リズムを正常に維持する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

20

【0017】

別の態様において、本発明は、心拍数を調整する方法であって、それを必要とする対象に、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはその医薬的に許容される塩を投与することを含む方法を対象とする。

【0018】

定義

「アルク」または「アルキル」なる語は、1~12個の炭素原子、あるいはメチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、またはこれらのいずれかのサブセットなどの1~8個の炭素原子、1~6個の炭素原子、1~4個の炭素原子、または1~3個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルキル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ(所望により置換されてもよいアルコキシ)、アリールオキシ(所望により置換されてもよいアリールオキシ)、アルキルエステル(所望により置換されてもよいアルキルエステル)、アリールエステル(所望により置換されてもよいアリールエステル)、アルカノイル(所望により置換されてもよいアルカノイル)、アリオール(aryl)(所望により置換されてもよいアリオール)、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で(例えば、R¹⁰の定義で上記される基によって)置換されるアルキル基をいう。

30

【0019】

「アルケニル」なる語は、2~12個の炭素原子、または2~4個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素の二重結合(シスまたはトランスのいずれか)を有する、エテニルなどの直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルケニル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ(所望により置換されてもよいアルコキシ)、アリールオキシ(所望により置換されてもよいアリールオキシ)、アルキルエステル(所望により置換されてもよいアルキルエステル)、アリールエステル(所望により置換されてもよいアリールエステル)、アルカノイル(所望により置換されてもよいアルカノイル)、アリオール(所望により置換されてもよいアリオール)、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのい

40

50

れかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、 R^{10} の定義で上記される基によって）置換されるアルケニル基をいう。

【0020】

「アルキニル」なる語は、2～12個の炭素原子、または2～4個の炭素原子を有し、少なくとも1つの炭素-炭素の三重結合を有する、エチニルなどの直鎖または分岐鎖の炭化水素基をいう。「置換アルキニル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アリオール（所望により置換されてもよいアリオール）、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニルより、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、 R^{10} の定義で上記される基によって）置換されるアルキニル基をいう。

10

【0021】

「アリール」なる語は、フェニル、ナフチルおよびビフェニルなどの、6～12個の構成員を有するなどの芳香族同素環状（すなわち、炭化水素）の単環、二環または三環式環を含有する基をいう。フェニルはアリール基の一例である。「置換アリール」なる語は、アルキル、置換アルキル、アルケニル（所望により置換されてもよいアルケニル）、アリール（所望により置換されてもよいアリール）、ヘテロシクロ（所望により置換されてもよいヘテロシクロ）、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アロイル（所望により置換されてもよいアロイル）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、 R^{10} の定義で上記される基によって）置換されるアリール基をいい、ここで必要とあれば1または複数の置換基の対はそれらの結合する原子と一緒にあって3ないし7員の環を形成してもよい。

20

30

【0022】

「シクロアルキル」なる語は、3～15個の炭素原子を有する単環、二環または三環の同素環式環基であって、その各々が、完全に飽和しており、一部が不飽和である、環基をいう。多環式シクロアルキル基の環は縮合しても、架橋しても、および/または1または複数のスピロ結合を介して接合してもよい。「置換シクロアルキル」なる語は、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ、置換カルボシクロ、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アリオール（所望により置換されてもよいアリオール）、シアノ、ニトロ、アミノ、置換アミノ、アミド、ラクタム、尿素、ウレタンまたはスルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、 R^{10} の定義で上記される基によって）置換されるシクロアルキル基をいう。

40

【0023】

「ハロゲン」または「ハロ」なる語は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素をいう。

【0024】

「ハロアルキル」なる語は、1または複数のハロゲン（最大ペルハロ）で置換された特定数の炭素原子を有する、分岐した、および直鎖の両方の飽和脂肪酸炭化水素基（ペルハ

50

ロアルキル（あらゆる水素原子がハロゲンで置換されているアルキル）を含む）、例えば、 CF_3 を包含するものとする。

【0025】

「ヘテロサイクル」、「ヘテロ環」、「ヘテロ環基」または「ヘテロシクロ」なる語は、完全に飽和しているか、あるいは一部にてまたは完全に不飽和である（芳香族（「ヘテロアリール」）または非芳香族の）環状基（例えば、3～13個の環構成員の単環式、7～17個の環構成員の二環式、または10～20個の環構成員の三環式環系、例えば、ある実施態様において、合計で3～10個の環原子を含有する単環式または二環式環）であって、少なくとも1個の炭素原子を含有する環において少なくとも1個のヘテロ原子を有する環状基をいう。ヘテロ原子を含有するヘテロ環基の各環は、窒素原子、酸素原子および/または硫黄原子より選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を有してもよく、ここでその窒素および硫黄のヘテロ原子は、所望により、酸化されてもよく、窒素のヘテロ原子は所望により四級化されてもよい。ヘテロ環基は、環または環系のヘテロ原子または炭素原子のいずれで結合してもよい。多環式ヘテロ環の環は縮合しても、架橋しても、および/または1または複数のスピロ結合を介して接合してもよい。

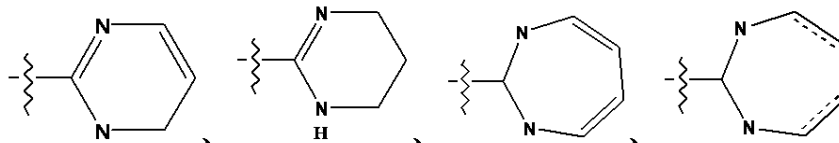
10

【0026】

典型的な単環式ヘテロ環基として、アゼチジニル、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、イソキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、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-オキソピロロジニル、2-オキソアゼニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアジニル、テトラヒドロピラニル、テトラゾイル、トリアゾリル、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、

20

【化2】



30

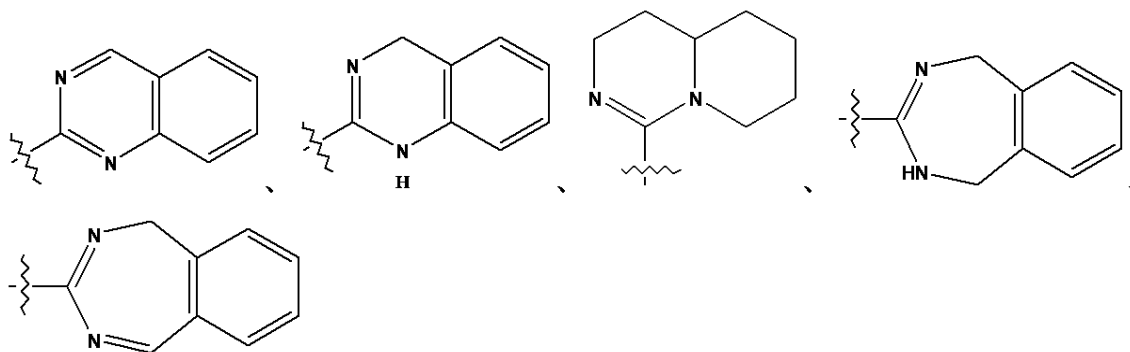
等が挙げられる。

【0027】

典型的な二環式ヘテロ環基として、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、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、ベンゾフラニル、ジヒドロベンゾフラニル、クロモニル、クマリニル、ベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾジオキサリル、ベンゾジオキシニル、シンノリニル、キノキサリニル、イミダゾリル、ピロロピリジニル、フロピリジニル（フロ[2, 3-c]ピリジニル、フロ[3, 2-b]ピリジニル）またはフロ[2, 3-b]ピリジニルなど）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（3, 4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニルなど）、テトラヒドロキノリニル、アザビシクロアルキル（6-アザビシクロ[3.2.1]オクタンなど）、アザスピロアルキル（1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカンなど）、イミダゾピリジニル（イミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-イルなど）、トリアゾロピリジニル（1, 2, 4-トリアゾロ[4, 3-a]ピリジン-3-イルなど）、およびヘキサヒドロイミダゾピリジニル（1, 5, 6, 7, 8, 8a-ヘキサヒドロイミダゾ[1, 5-a]ピリジン-3-イルなど）、

40

【化 3】



等が挙げられる。

【0028】

典型的な三環式ヘテロ環基として、カルバゾリル、ベンゾインドリル、フェナントロリル、アクリジニル、フェナントリジニル、キサンテニル等が挙げられる。

【0029】

「置換ヘテロサイクル」、「置換ヘテロ環」、「置換ヘテロ環基」および「置換ヘテロシクロ」なる語は、アルキル、置換アルキル、アルケニル、オキシ、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、カルボシクロ（所望により置換されてもよいカルボシクロ）、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ（所望により置換されてもよいアルコキシ）、アリールオキシ（所望により置換されてもよいアリールオキシ）、アルカノイル（所望により置換されてもよいアルカノイル）、アロイル（所望により置換されてもよいアロイル）、アルキルエステル（所望により置換されてもよいアルキルエステル）、アリールエステル（所望により置換されてもよいアリールエステル）、シアノ、ニトロ、アミド、アミノ、置換アミノ、ラクタム、尿素、ウレタン、スルホニル、あるいはこれらのいずれかのサブセットより選択されるような1または複数の基で（例えば、 R^{10} の定義で上記される基によって）置換されるヘテロサイクル、ヘテロ環およびヘテロシクロ基をいい、ここで必要とあれば1または複数の置換基の対はそれらの結合する原子と一緒になって3ないし7員の環を形成してもよい。

【0030】

「アルカノイル」なる語は、カルボニル基に連結したアルキル基（上記のように所望により置換されてもよい）（すなわち、 $-C(O)-$ アルキル）をいう。同様に、「アロイル」なる語は、カルボニル基に連結したアリール基（上記のように所望により置換されてもよい）（すなわち、 $-C(O)-$ アリール）をいう。

【0031】

明細書を通して、基およびその置換基は、安定した部分および化合物を提供するように選択されてもよい。

【0032】

本明細書に記載の化合物は、本発明の範囲内でもある、塩または溶媒和物を形成してもよい。本明細書に記載の化合物への言及は、特記されない限り、その塩への言及を含むものと解される。本明細書で使用される「塩」なる語は、無機および/または有機酸ならびに塩基とで形成される酸性および/または塩基性塩を意味する。加えて、本明細書に記載の化合物が塩基性の部分と酸性の部分の両方を含有する場合、両性イオン（「分子内塩」）が形成されてもよく、本明細書にて使用される「塩」なる語に含まれる。一の実施態様において、当該塩は医薬的に許容される（すなわち、非毒性で、生理学的に許容される）が、その他の塩も、例えば、調製の間利用され得る単離または精製工程において有用である。本明細書に記載の化合物の塩は、一の化合物を、塩が沈殿する溶媒中、対応量などの一定量の酸または塩基と反応させるか、あるいは水性媒体中で反応させ、続いて凍結乾燥することで形成されてもよい。

【0033】

本発明は、その中性状態にある化合物、それらの化合物の塩、あるいは中性状態にある化合物と1または複数の塩の形態の化合物の混合物、あるいは塩の形態の化合物の混合物を包含するものとする。

【0034】

塩基性の部分を含有する本明細書に記載の化合物は、種々の有機および無機酸と塩を形成し得る。典型的な酸付加塩として、酢酸塩（酢酸またはトリハロ酢酸、例えば、トリフルオロ酢酸で形成される塩など）、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、カンファー酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、フマル酸塩、グルコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩（塩化水素酸で形成される塩）、臭化水素酸塩（臭化水素で形成される塩）、ヨウ化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩（マレイン酸で形成される塩）、メタンスルホン酸塩（メタンスルホン酸で形成される塩）、2-ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、シュウ酸塩、ペクチニン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩（硫酸で形成される塩など）、スルホン酸塩（上記される塩など）、酒石酸塩、チオシアン酸塩、トリラートなどのトルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩等が挙げられる。

10

【0035】

酸性の部分を含有する本明細書に記載の化合物は、種々の有機および無機塩基と塩と形成し得る。典型的な塩基性塩として、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えばナトリウム、リチウムおよびカリウム塩、アルカリ土類金属塩、例えばカルシウムおよびマグネシウム塩、ベンザチン、ジシクロヘキシルアミン、ヒドラバミン（N, N-ビス（デヒドロアビエチル）エチレンジアミンで形成されるアミン）、N-メチル-D-グルカミン、N-メチル-D-グルカミド、t-ブチルアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアルギニン、リジンなどのアミノ酸との塩等が挙げられる。

20

【0036】

塩基性窒素を含有する基は、低級アルキルハライド（例えば、塩化、臭化またはヨウ化メチル、エチル、プロピルまたはブチル）、硫酸ジアルキル（例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルまたはジアミル）、長鎖ハライド（例えば、塩化、臭化またはヨウ化デシル、ラウリル、ミリスチルまたはステアリル）、アラルキルハライド（例えば、臭化ベンジルまたはフェネチル）等などの試薬で四級化されてもよい。

30

【0037】

インビボにて変換されて生物活性な薬剤（すなわち、式（I）の化合物）を提供しうるいずれの化合物も、本発明の範囲および精神に含まれるプロドラッグである。

【0038】

本明細書で使用される「プロドラッグ」なる語は、式（I）の化合物の1または複数のヒドロキシル基を、アセタート、ピバラート、メチルカルボナート、ベンゾアート等を生ずるのに当業者に公知の操作を利用して、アルキル、アルコキシ、またはアリール置換のアシル化剤と反応させることで形成されるエステルまたはカルボナートを包含する。

40

【0039】

種々の形態のプロドラッグが当該分野にて周知であり、それらは、以下の文献：

- a) Wermuth, C.G.ら、The Practice of Medicinal Chemistry, Chapter 31, Academic Press (1996) ;
- b) Design of prodrugs, H. Bundgaard, 編、Elsevier (1985) ;
- c) Bundgaard, H., Chapter 5, 「Design and Application of Prodrugs」、Krosgaard-Larsen, P.ら 編、A Textbook of Drug Design and Development, pp.113-191, Harwood Academic Publishers (1991) ; および
- d) Testa, B.ら、Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Wiley-VCH (2003)

50

に記載される。

【 0 0 4 0 】

「医薬的に許容される」なる語は、正当な医学的判断の範囲内にて、合理的な利益／危険の割合に見合うか、さもなければヒトまたは家畜動物における使用にて許容されると米国食品医薬品局で承認されているもので、過度の毒性、刺激、アレルギー応答あるいは他の問題または合併症がなく、ヒトおよび動物の組織との接触に適する、化合物、物質、組成物および／または剤形についていう。

【 0 0 4 1 】

本明細書に記載の種々の化合物あるいはその医薬的に許容される塩は 1 または複数の不斉中心を有してもよく、かくしてエナンチオマー、ジアステレオマー、および他の立体異性体などの異性体を得られるかもしれない。かかる形態は、絶対立体化学の立場から、(R) - または (S) - として、あるいはアミノ酸についての (D) - または (L) - として定義されてもよい。本発明は、かかる可能性のある個々の立体異性体およびその混合物（そのラセミ体ならびに光学的に純粋なエナンチオマーまたはジアステレオマーを含む）を包含するものとする。該化合物は、ラセミ体として調製されてもよく、都合よくは、そのまま、または光学活性な (+) および (-)、(R) - および (S) -、もしくは (D) - および (L) - 異性体で使用する事ができ、あるいはキラルシントロンまたはキラル試薬を用いて対応するジアステレオマーを調製するか、またはキラルクロマトグラフィーまたは逆相 HPLC などの慣用的操作を用いてラセミ混合物より分割されてもよい。本明細書に記載の化合物がオレフィン二重結合または幾何非対称の他の中心を有する場合、特に断りがなければ、該化合物は E および Z の両方の幾何異性体を包含するものとする。

【 0 0 4 2 】

本発明はまた、同位体標識された本発明の化合物（1 または複数の原子が、原子番号は同じであるが、原子量または質量数が自然界で一般に認められる原子量または質量数と異なる原子と置き換えられている化合物）を包含する。本発明の化合物に含めるのに適する同位体の例として、²H または D および ³H または T などの水素の同位体、¹¹C、¹³C、および ¹⁴C などの炭素の同位体、³⁶Cl などの塩素の同位体、¹⁸F などのフッ素の同位体、¹²³I および ¹²⁵I などのヨウ素の同位体、¹³N および ¹⁵N などの窒素の同位体、¹⁵O、¹⁷O および ¹⁸O などの酸素の同位体、³²P などのリンの同位体、および ³⁵S などの硫黄の同位体が挙げられる。本発明の特定の同位体標識された化合物、例えば放射性同位元素を組み込んだ化合物は、薬物および／または基質の組織分布の実験において有用である。放射性同位元素トリチウム、³H、および炭素 - 14、¹⁴C が、その組み込みの容易性および便利な検出手段の観点から、この目的のために特に有用である。重水素、²H または D などの重い同位元素と置き換えることで、結果として代謝安定性が大きくなる、例えばインピボにおける半減期が増大するか、または必要とされる投与量が減るという特定の治療上の利点を得ることができ、かくしてある環境においては好ましいかもしれない。¹¹C、¹⁸F、¹⁵O および ¹³N などの陽電子放出性同位元素での置き換えは、基質受容体占有率を試験するための陽電子放出断層撮影 (PET) 実験で有用でありうる。

【 0 0 4 3 】

本明細書に記載の化合物およびその塩がその互変異性体にて存在し得る限りでは、かかるすべての互変異性体は本発明の一部を形成するものとする。

【 0 0 4 4 】

種々の置換基にある不斉炭素のために存在しうる異性体（エナンチオマー（不斉炭素がなくても存在しうる）およびジアステレオマー）などの、本発明の化合物のすべての立体異性体は本発明の範囲内にあるものとする。本発明の化合物の個々の立体異性体は、例えば、他の異性体を実質的に含まないものであってもよく、あるいは例えば、ラセミ体として、または他のあらゆる、もしくは他の選択された立体異性体と混合するものであってもよい。

【 0 0 4 5 】

「安定した化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物から単離して有用な純度とし、有効な治療薬に処方しても残存するのに十分に頑丈である化合物をいうものとする。本発明は安定した化合物を含むものとする。

【0046】

いずれかの可変基（例えば、 R^{1-3} ）が一の化合物のいずれかの構成要素または基にて1回より多く存在する場合、その定義は、各々、その他の定義から独立する。よって、例えば、一の基が0～2個の R^{1-3} で置換されて示されているとした場合、該基は2個までの R^{1-3} 基で所望により置換されてもよく、 R^{1-3} は、各々、 R^{1-3} の定義より独立して選択される。また、置換基および/または可変基の組み合わせは、かかる組み合わせが安定した化合物をもたらす場合にのみ許容可能である。

10

【0047】

「治療上有効量」なる語は、対象に投与した場合に、本明細書に記載の疾患または障害に対する治療を行うのに十分な化合物の量をいう。「治療上有効量」を構成する化合物の量は、その化合物、障害およびその重度、ならびに治療される対象の年齢に応じて変化するであろうが、当業者が慣用的に決定しうる。

【0048】

本明細書にて使用される「治療する」または「治療」なる語は、本明細書に記載の疾患または障害の治療、予防、および/または危険性の減少に、あるいはヒトなどの対象における疾患または障害の症状の治療、予防、および/または危険性の減少にまで及び、次の事象：

20

- i. 疾患または障害の阻害、すなわち、その進行を止めること；または
- ii. 疾患または障害の寛解、すなわち、障害の退行を生じさせること

を包含する。

【0049】

「対象」なる語は、本明細書に記載の疾患または障害を1または複数で患っているか、患っている可能性のある、哺乳類、例えばヒトまたは人間の子供などの温血動物をいう。

【0050】

「包含する」、「など」、「例えば」等の語は、典型的な実施態様をいうものであり、本発明の範囲を限定するものではない。

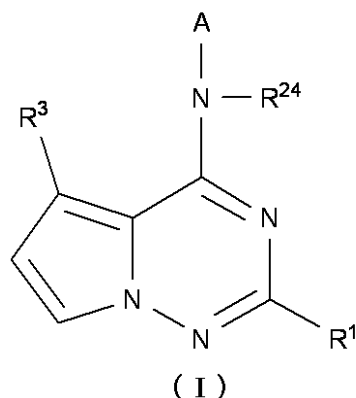
【発明を実施するための形態】

30

【0051】

本発明によれば、式(I)：

【化4】



40

[式中：

Aは $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{2-6})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{2-5}-R^2$ 、 $-CH(R^{2-6})-CO_2-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-NR^{2-5}-CO_2-R^2$ であり；

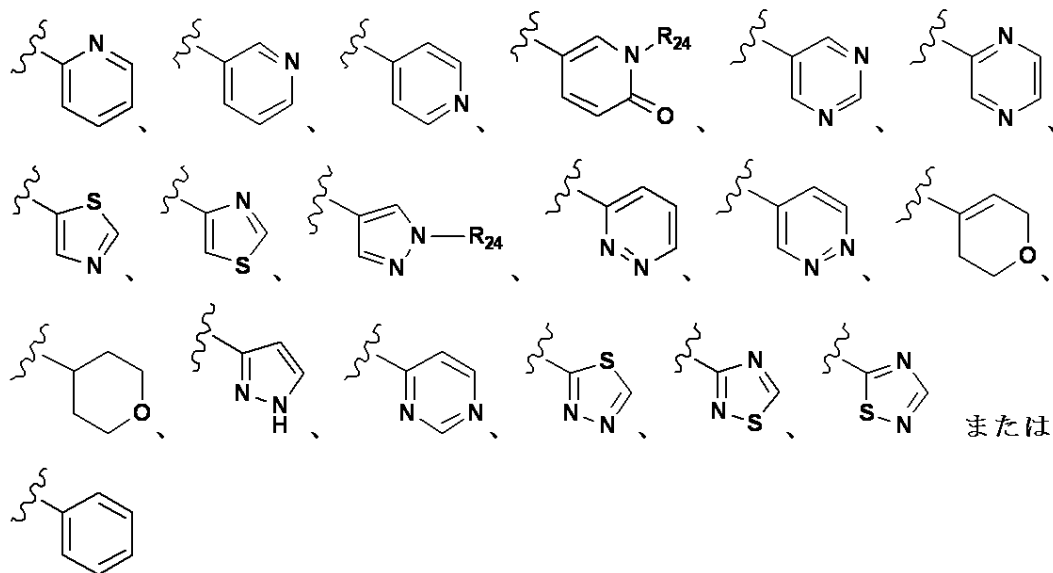
R^1 は1～2個の-OHで置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキ

50

ルは 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく ; あるいは

R^1 は

【化 5】



10

であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく ;

20

R^2 はフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはチアゾリルであり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{2a} で置換され ;

R^{2a} は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴、または -NCOR¹⁴であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり ;

30

R^3 はフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも 0 - 1 個の R^{3a} で置換されてもよく ;

40

R^{3a} はハロ、CN、NH₂、-O-C₁₋₃ アルキル、またはモルホリニルであり ;

R^{13} は、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴、または -NCOR¹⁴であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり ;

50

R^{14} 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 、 $-NCOR^{14}$ 、または $-OR^{14}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 2個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{14} は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリール、または4ないし12員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 3個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

また、2個の R^{14} は、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は0 - 1個の R^{14a} で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

R^{14a} は、各々、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{25}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{24}R^{24}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-NR^{24}CO_2R^{24}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{24}$ 、または C_{6-10} アリール C_{1-10} アルキルより独立して選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{24} は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R^{25} は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R^{26} は、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

mは0ないし4であり；

nは0ないし4であり；および

n - 1は2ないし4である]

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩が提供される。

【0052】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

Aが $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$ であり；

R^1 が1 - 2個の $-OH$ で置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは0 - 2個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が

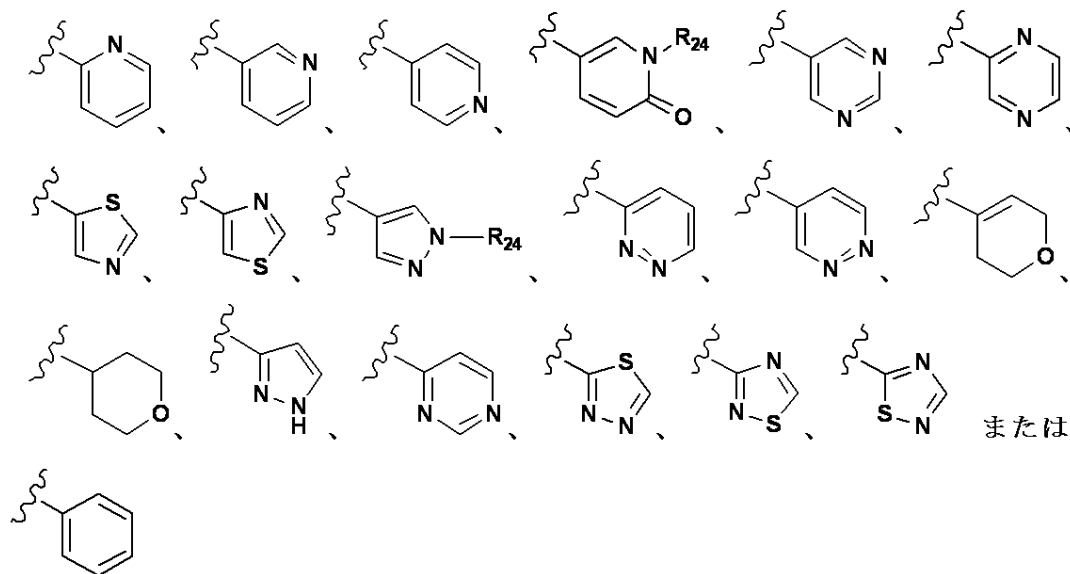
10

20

30

40

【化 6】



10

であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく；

R^2 がフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、またはチアゾリルであり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{2a} で置換され；

20

R^{2a} が、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴、または -NR¹⁴COR¹⁴であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

30

R^3 がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも 0 - 1 個の R^{3a} で置換されてもよく；

R^{3a} がハロ、CN、NH₂、-O-C₁₋₃ アルキル、またはホルホルニルであり；

R^{13} が、各々独立して、H、-OH、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、-CN、-NO₂、-(CH₂)_m-SO₂R¹⁴、-NR¹⁴SO₂R¹⁴、=O、-CONR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、-(CH₂)_m-NR¹⁴SO₂R¹⁴、-(CH₂)_n-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴SO₂NR¹⁴R¹⁴、-CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴COR¹⁴、-SO₂NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CO₂R¹⁴、-CO₂R¹⁴、-NR¹⁴R¹⁴、-NR¹⁴CONR¹⁴R¹⁴、-C(=NOR¹⁴)NR¹⁴R¹⁴、-CONR¹⁴OR¹⁴、または -NR¹⁴COR¹⁴であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

40

50

、 $\text{NR}^{14}\text{COR}^{14}$ 、または $-\text{OR}^{14}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 2個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{14} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリールまたは4ないし12員のヘテロサイクリルより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 3個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

また、2個の R^{14} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は0 - 1個の R^{14a} で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

R^{14a} が、各々独立して、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{26}$ 、 $-\text{CO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OR}^{25}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{CONR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{COR}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{R}^{24}$ 、 $-\text{NR}^{24}\text{CO}_2\text{R}^{24}$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^{24}\text{R}^{24}$ 、または C_{6-10} アリール C_{1-10} アルキルより選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{24} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

R^{25} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

R^{26} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

mが0ないし4であり；

nが0ないし4であり；および

n - 1が2ないし4である、ところの化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

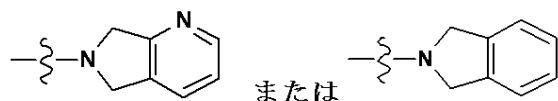
【0053】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

Aが $-(\text{CH}_2)_m-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-1-\text{O}-\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_n-1-\text{NR}^{25}-\text{R}^2$ 、 $-\text{CH}(\text{R}^{26})\text{CO}_2-\text{R}^2$ 、または $-(\text{CH}_2)_n-1-\text{NR}^{25}-\text{CO}_2-\text{R}^2$ であり；

Aおよび R^{24} が、それらの結合する窒素と一緒に合わさって、

【化7】

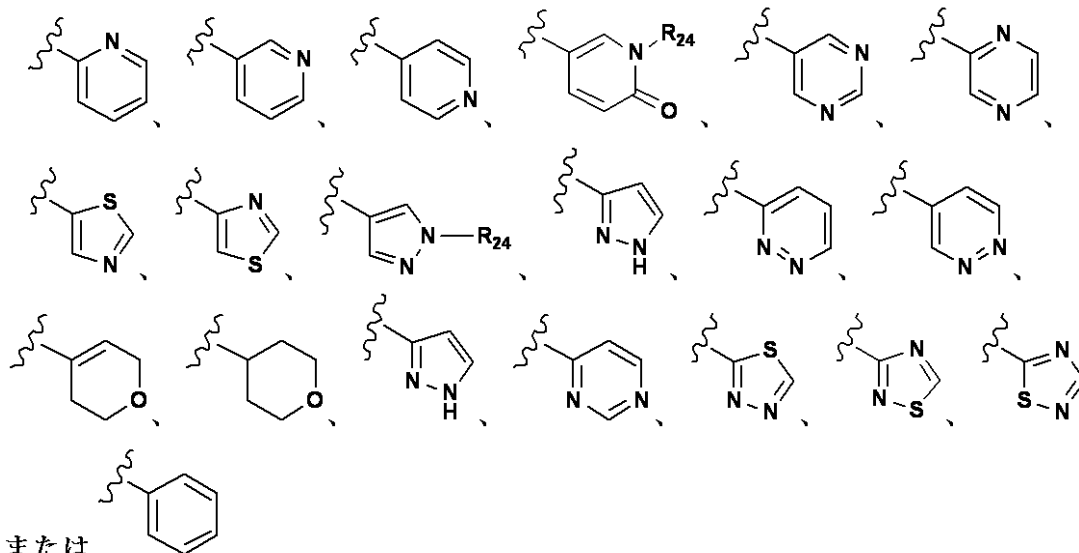


を形成し、それらのいずれかは0 - 2個の R^{2a} で置換されてもよく；

R^1 が1 - 2個の $-\text{OH}$ で置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは0 - 2個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が

【化 8】



または

であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が $-C(O)-R^{1a}$ であり；

R^{1a} が $-NH-$ フェニル、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル - フェニル、 $-NH-C_{3-6}$ シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、または $-NH-$ ピリミジニルであり、こ
ここで該フェニル、アルキル、シクロアルキル、ピペリジニル、ピペラジニル、またはピリ
ミジニルは 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよく；

R^2 がフェニル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピラジニル、ピリダ
ジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、ピリジノン、ピロリジニル、テトラヒドロピラニ
ル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、モルホリニル、ベン
ゾチアゾリル、またはテトラヒドロナフタレニルであり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{2a}
で置換され；

R^{2a} が、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリ
ール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 、また
は $-NR^{14}COR^{14}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アル
コキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルが 0 - 2 個の R^{14a} で置換
されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O
からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

R^3 がフェニル、ピリジニル、ピリミジニル、ジヒドロピラン、またはテトラヒドロピ
ランであり、そのいずれも 0 - 1 個の R^{3a} で置換されてもよく；

R^{3a} がハロ、CN、 NH_2 、 $-O-C_{1-3}$ アルキル、またはモルホリニルであり；

R^{13} が、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、CN、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルコキシ、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-10} アリール、4 ないし 12 員のヘテロアリ
ール、4 ないし 12 員のヘテロサイクリル、4 ないし 12 員のヘテロアリール - C_{1-10} アルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO$

10

20

30

40

50

$_2 R^{14}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-(CH_2)_n-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CONR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}-CO-CO-NR^{14}R^{14}$ 、 $-C(=NOR^{14})NR^{14}R^{14}$ 、 $-CONR^{14}OR^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、または OR^{14} であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 2個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

10

R^{13} が $SO_2NHP(O)(OH)_2$ であり；

R^{14} が、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{6-10} アリール、4ないし12員のヘテロアリール、または4ないし12員のヘテロサイクリルより独立して選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 3個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなるか；あるいは

また、2個の R^{14} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は0 - 1個の R^{14a} で置換されてもよく、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子を所望により有してもよく；

20

R^{14a} が、各々、F、Cl、Br、I、 C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-10} シクロアルキル、4ないし12員のヘテロアリール、4ないし12員のヘテロサイクリル、F、Cl、Br、I、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OCF_3$ 、 $-OR^{25}$ 、 $=O$ 、 $-CONR^{24}R^{24}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-SO_2R^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、 $-NR^{24}CO_2R^{24}$ 、 $-SO_2NR^{24}R^{24}$ 、または C_{6-10} アリール C_{1-10} アルキルより独立して選択され、ここで該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、SおよびOからなる群より独立して選択される1、2、3または4個のヘテロ原子とからなり；

R^{24} が、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

30

R^{25} が、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

R^{26} が、各々、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{1-10} アルキル-OH、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより独立して選択され；

mが0ないし4であり；

nが0ないし4であり；および

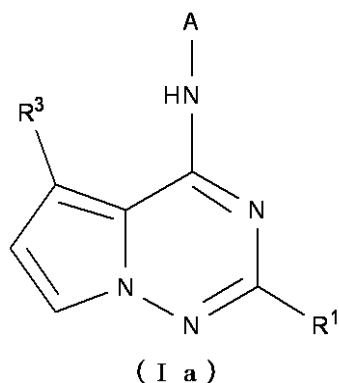
n - 1が2ないし4である、ところの化合物等を提供する。

【0054】

別の態様において、本発明は、式(Ia)：

40

【化 9】



10

で示される化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0055】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

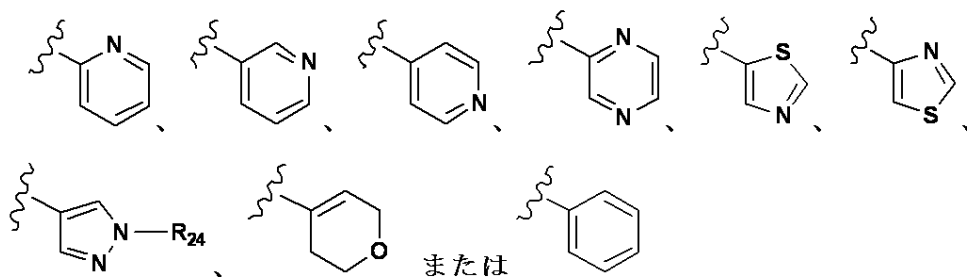
A が $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{2a})-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ であり；

R^1 が 1 - 2 個の $-OH$ で置換される $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 6$ アルケニル、または $C_3 - 6$ シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは 0 - 2 個の R^{1a} で置換されてもよく；あるいは

20

R^1 が

【化 10】



30

であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{1a} で置換されてもよく；

R^2 がフェニル、シクロヘキシル、ピリジニル、ピリダジニル、またはテトラヒドロピランであり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{2a} で置換され；

R^{2a} が、各々独立して、 H 、 $-OH$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、または SO_2NH_2 であり；

R^3 がフェニルまたはピリジニルであり、そのうちのいずれかが 0 - 1 個の R^{3a} で置換されてもよく；

R^{3a} がハロ、 CN 、 NH_2 、 $-O-C_1 - 3$ アルキル、またはホルホルニルであり；

40

R^{1a} が、各々独立して、 H 、 $-OH$ 、 F 、 Cl 、 Br 、 I 、 CN 、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_1 - 6$ アルコキシ、ハロ $C_1 - 6$ アルキル、 $C_2 - 12$ アルケニル、4 ないし 6 員のヘテロアリール、4 ないし 6 員のヘテロサイクリル、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}COR^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}R^{14}$ 、または OR^{14} であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、アルケニル、アルコキシ、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、 N 、 S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

R^{14} は、各々独立して、水素、 $C_1 - 6$ アルキル、 $C_3 - 6$ シクロアルキル、フェニ

50

ル、または4ないし6員のヘテロサイクリルより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは0 - 3個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロサイクリルはピロリジニルまたはジオキサニルであり；あるいはまた、2個の R^{14a} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環は0 - 1個の R^{14a} で置換されてもよく、その環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルより選択され；

R^{14a} が、各々独立して、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、 $-CO_2R^{26}$ 、 $-CO_2NR^{24}R^{24}$ 、 $-OR^{25}$ 、 $-COR^{24}$ 、 $-NR^{24}R^{24}$ 、または $NR^{24}CO_2R^{24}$ より選択され；

R^{24} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

R^{25} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

R^{26} が、各々独立して、水素、 C_{1-10} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；

mが0ないし4であり；

nが0ないし4であり；および

n - 1が2ないし4である、ところの化合物等を提供する。

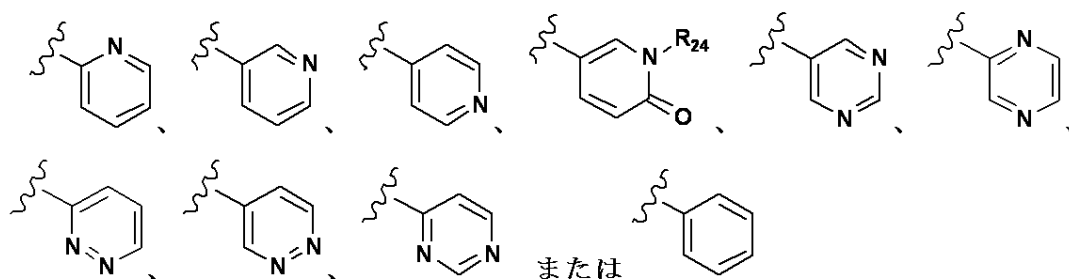
【0056】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^1 が1 - 2個の-OHで置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは0 - 2個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が

【化11】



であり、そのいずれも0 - 2個の R^{13} で置換されてもよい、ところの化合物等を提供する。

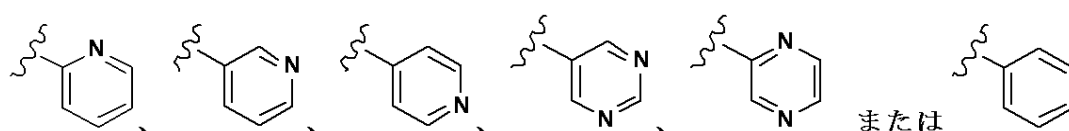
【0057】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^1 が1 - 2個の-OHで置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは0 - 1個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が

【化12】



であり、そのいずれも0 - 2個の R^{13} で置換されてもよい、ところの化合物等を提供する。

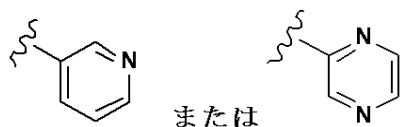
【 0 0 5 8 】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^1 が 1 - 2 個の - OH で置換される C_{1-10} アルキル、ハロ C_{1-10} アルキル、または C_{3-10} シクロアルキルであり、ここで該シクロアルキルは 0 - 1 個の R^{13} で置換されてもよく；あるいは

R^1 が

【 化 1 3 】



10

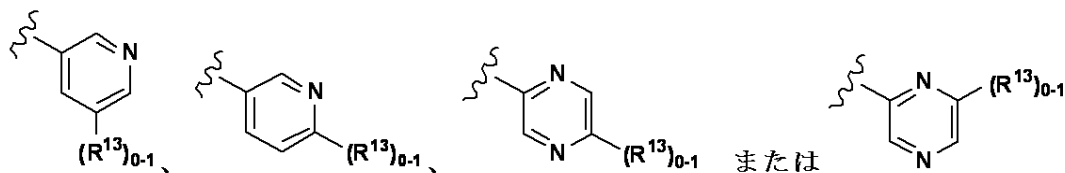
であり、そのいずれも 0 - 2 個の R^{13} で置換されてもよい、ところの化合物等を提供する。

【 0 0 5 9 】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^1 が

【 化 1 4 】



20

である、ところの化合物を提供する。

【 0 0 6 0 】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^{13} が、各々独立して、H、- OH、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、または 4 ないし 12 員のヘテロアリアル（該ヘテロアリアルはテトラゾリルより選択される）、- CN、- NO₂、- (CH₂)_m-SO₂R¹⁴、- NR¹⁴SO₂R¹⁴、- CONR¹⁴R¹⁴、- (CH₂)_m-SO₂NR¹⁴R¹⁴、- NR¹⁴CO₂NR¹⁴R¹⁴、- NR¹⁴CO₂NR¹⁴R^{14b}、- NR¹⁴COR¹⁴、- NR¹⁴CO₂R¹⁴、- CO₂R¹⁴、または - NR¹⁴R¹⁴であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリアルは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリアルおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

30

R^{14} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは 0 - 3 個の R^{14a} で置換されてもよく；あるいは

40

また、2 個の R^{14b} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0 - 1 個の C_{1-6} アルキルで置換されてもよく；および

R^{14a} が、各々独立して、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル、または C_{3-6} シクロアルキルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【 0 0 6 1 】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (I a) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

50

R^{13} が、各々独立して、H、 C_{1-6} アルキル、4 ないし 12 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、 $-CN$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14b}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、または $-NR^{14}R^{14}$ であり、ここで該アルキルおよびヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく；

R^{14} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは 0 - 3 個の R^{14a} で置換されてもよく；あるいは

2 個の R^{14b} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環がモルホリニルであり、0 - 1 個の C_{1-6} アルキルで置換されてもよく；および

R^{14a} が、各々独立して、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル、または C_{3-6} シクロアルキルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【0062】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (Ia) の化合物であって、

R^{13} が、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、ハロ C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、フェニル、4 ないし 12 員のヘテロアリール（該ヘテロアリールはテトラゾリルより選択される）、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2R^{14}$ 、 $-NR^{14}SO_2R^{14}$ 、 $-CONR^{14}R^{14}$ 、 $-(CH_2)_m-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2NR^{14}R^{14b}$ 、 $-NR^{14}COR^{14}$ 、 $-NR^{14}CO_2R^{14}$ 、 $-CO_2R^{14}$ 、または $-NR^{14}R^{14}$ であり、ここで該アルキル、シクロアルキル、フェニル、およびヘテロアリールは 0 - 2 個の R^{14a} で置換されてもよく、該ヘテロアリールおよびヘテロサイクリルは炭素原子と、N、S および O からなる群より独立して選択される 1、2、3 または 4 個のヘテロ原子とからなり；

R^{14} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され、ここで該アルキル、シクロアルキル、およびフェニルは 0 - 3 個の R^{14a} で置換されてもよく；あるいは

また、2 個の R^{14} が、それらの結合する原子と一緒にあって、環式環を形成し、ここで該環式環はモルホリニル、ピペリジニル、またはピペラジニルであり、0 - 1 個の C_{1-6} アルキルで置換されてもよく；および

R^{14a} が、各々独立して、F、Cl、Br、I、 C_{1-6} アルキル、ハロ C_{1-6} アルキル、フェニル、または C_{3-6} シクロアルキルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【0063】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^{13} が、各々独立して、H、 $-CN$ 、 $-NH SO_2R^{14}$ 、 $-CONH_2$ 、 $-SO_2NR^{14}R^{14}$ 、 $-NH CO_2NR^{14}R^{14b}$ 、 $-NH COR^{14}$ 、または $-NH_2$ であり；および

R^{14} が、各々独立して、水素またはメチルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【0064】

別の態様において、本発明は、 R^{13} が、各々、 $-SO_2NH_2$ である、ところの式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0065】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

10

20

30

40

50

Aが $-(CH_2)_m-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-O-R^2$ 、 $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-R^2$ 、 $-CH(R^{26})-CO_2-R^2$ 、または $-(CH_2)_{n-1}-NR^{25}-CO_2-R^2$ であり；

R^2 がフェニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピペリジニル、またはピリジノンであり、そのいずれも0-2個の R^{2a} で置換され；および

R^{2a} が、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、または $6-SO_2NR^{14}R^{14}$ である。ところの化合物等を提供する。

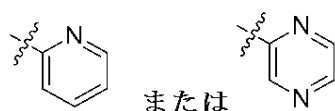
【0066】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

Aが $-(CH_2)-R^2$ であり；

R^2 がフェニル、

【化15】



であり、そのいずれも0-1個の R^{2a} で置換され；および

R^{2a} が、各々独立して、H、 $-OH$ 、F、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} ハロアルコキシ、または $SO_2NR^{14}R^{14}$ である、ところの化合物等を提供する。

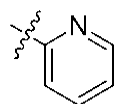
【0067】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

Aが $-(CH_2)-R^2$ であり；および

R^2 がフェニル、または

【化16】



である、ところの化合物等を提供する。

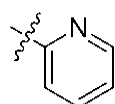
【0068】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

Aが $-(CH_2)-R^2$ または $-CH(R^{26})-R^2$ であり；

R^2 がフェニル、

【化17】



または C_{1-6} アルキルであり、そのいずれも0-1個の R^{2a} で置換され；および

R^{2a} が、各々独立して、HまたはFである、ところの化合物等を提供する。

【0069】

別の態様において、本発明は、 R^3 がフェニルであるところの、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0070】

別の態様において、本発明は、式(I)または(Ia)の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^{24} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、または

10

20

30

40

50

フェニルより選択され；

R^{25} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択され；および

R^{26} が、各々独立して、水素、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、またはフェニルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【0071】

別の態様において、本発明は、式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩であって、

R^{24} が、各々独立して、水素、メチルまたはエチルより選択され；

R^{25} が、各々独立して、水素、メチルまたはエチルより選択され；および

R^{26} が、各々独立して、水素、メチルまたはエチルより選択される、ところの化合物等を提供する。

【0072】

別の態様において、本発明は、 m が 0 - 2 であり、 $n - 1$ が 1 - 2 である、ところの式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0073】

別の態様において、本発明は、 m が 1 または 2 であり、 $n - 1$ が 2 であり、 n が 1 である、ところの式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0074】

別の態様において、本発明は、 R^{13} が $SO_2NHP(O)(OH)_2$ であるところの式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体、プロドラッグまたは塩を提供する。

【0075】

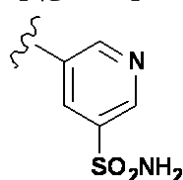
別の態様において、本発明は、式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはその塩であって、

R^1 が 1 個の R^{13} で置換されるピリジニルであり；

R^{13} が $SO_2NHP(O)(OH)_2$ である、ところの化合物等を提供する。

別の態様において、本発明は、 R^1 が

【化18】

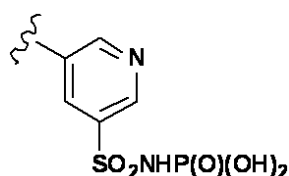


である、式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0076】

別の態様において、本発明は、 R^1 が

【化19】



である、ところの式 (I) または (Ia) の化合物、あるいはその塩を提供する。

【0077】

別の実施態様において、本発明の化合物、あるいはそのエナンチオマー、ジアステレオマー、互変異性体または塩は、実施例にて説明される化合物より選択される。

【0078】

一の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物および/または実施例にて説明される化合物を含む医薬組成物が提供される。

【0079】

別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物および/または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療剤、例えば、抗不整脈薬、カルシウムチャンネルブロッカー、抗血小板薬、抗高血圧薬、抗血栓/抗血栓溶解剤、抗凝血剤、HMG-CoAレダクターゼ阻害剤、抗糖尿病薬、甲状腺ホルモン模倣薬、鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト、および強心性配糖体とを含む医薬組成物が提供される。

【0080】

さらに別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療薬、例えば、ソタロール、ドフェチリド、ジルチアゼム、ベラパミル、クロピドグレル、カングレロール、チクロピジン、CS-747、イフェトロバン、アスピリン、ベータアドレナリン作動性遮断剤、ACE阻害剤、AIIアンタゴニスト、ETアンタゴニスト、デュアルET/AIIアンタゴニスト、バソペプチダーゼ阻害剤、tPA、組換えtPA、TNK、nPA、第VIIa因子阻害剤、第Xa因子阻害剤、第XIa因子阻害剤、トロンビン阻害剤、ワルファリン、ヘパリン、プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104、ZD-4522、ビグアナイド、ビグアナイド/グリブライド併用剤、スピロラクトン、エブレリノン、ジギタリスおよびウワバインとを含む医薬組成物が提供される。

【0081】

もう一つ別の実施態様において、治療上有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物と、少なくとも1つの他の治療薬、例えば、カプトプリル、ゾフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラザプリル、デラプリル、ペントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル、オマパトリラト、ゲモパトリラト、およびアピキサバンとを含む医薬組成物が提供される。

【0082】

一の実施態様において、不整脈を治療または防止する方法であって、その治療等を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0083】

別の態様において、上室性不整脈、例えば心房細動および心房粗動を治療または防止する方法であって、その治療等を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0084】

一の実施態様において、心拍数を制御する方法であって、その制御を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0085】

別の態様において、 I_{kur} 関連症状、例えば、逆流性食道炎および運動障害などの胃腸障害；慢性閉塞性肺疾患などの炎症性および/または免疫性疾患；糖尿病；認知障害；片頭痛；てんかん；および高血圧症を治療する方法であって、その治療を必要とする患者に、有効量の少なくとも1つの式(I)、(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物を投与することを含む方法が提供される。

【0086】

別の態様において、本発明は、本発明の化合物と、医薬的に許容される担体、希釈剤または賦形剤とを一緒に含む組成物を対象とする。水が担体または希釈剤である場合、該組成物は所望によりさらに別の医薬的に許容される担体または希釈剤および/または医薬的

10

20

30

40

50

に許容される賦形剤を含んでもよい。かかる組成物を医薬として用いることはこの態様の範囲内である。

【0087】

別の態様において、本発明は、カリウムチャネル機能の阻害に付随する疾患または障害、すなわち心房細動の治療、心拍数の制御、および/または不整脈の予防的処置であって、治療上有効量の本発明の化合物あるいはその個々の異性体もしくは異性体の混合物またはそれらの医薬的に許容される塩を投与することを含む、治療、制御および/または予防的処置を対象とする。

【0088】

本発明の化合物は療法において有用でありうる。

10

【0089】

本発明の化合物は、カリウムチャネル機能の、すなわち電位開口型 K^+ チャネルの K_v1 サブファミリーの、(超迅速活性化遅延整流性 K^+ 電流 (I_{Kur}) と関連付けられる) $K_v1.5$ 、および/または $K_v1.3$ チャネル、および/または $K_v1.1$ チャネルの阻害に付随する疾患または障害の治療および/または予防のための医薬を製造するのに使用されてもよい。

【0090】

本発明の化合物は、単独で、本発明の他の化合物と組み合わせさせて、あるいは1または複数の、好ましくは1ないし2個の他の薬剤と組み合わせさせて使用され得る。

【0091】

20

本発明はその精神および本質から逸脱することなく別の特定の形態に具体化され得る。本発明は、本明細書中に記載される本発明の全ての別個の態様の組み合わせを包含する。本発明のありとあらゆる実施態様が任意の他の実施態様と組み合わせさせて本発明のさらなる実施態様を記載すると理解される。さらには、実施態様の任意の要素が任意の実施態様のありとあらゆる別の要素と組み合わせられ、さらなる実施態様を記載すると理解される。

【0092】

合成

本発明の化合物は有機合成の分野の当業者に公知の多数の方法にて調製され得る。本発明の化合物は、下記の方法を、有機合成化学の分野にて公知の合成方法と一緒に用いて、あるいは当業者に明らかなようにそれに変形を加えて合成され得る。好ましい方法は、以下に限定されないが、下記の方法を包含する。該反応は使用される試薬および材料に適し、変換が行われるのに適する溶媒または溶媒混合液中で実施される。有機合成の分野における当業者であれば、分子上に存在する官能基が提案される変形に整合するものでなければならぬことを理解するであろう。このことは、時に、本発明の所望の化合物を得るために、合成工程の順序を修飾するか、他のスキームと比べて優れた一の特定のプロセススキームを選択する判断を迫ることとなる。

30

【0093】

本発明の新規な化合物はこのセクションに記載の反応および技法を用いて調製され得る。また、下記の合成方法の記載にて、溶媒、反応環境、反応温度、実験の継続期間、後処理の選択を含む、提案される反応条件はすべて、その反応で標準的な条件であるように選択されていると理解すべきであり、そのことは当業者であれば容易に認識するはずである。該反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者に明らかであり、制限がある場合、別の方法を用いる必要がある。

40

【0094】

本発明の化合物は、下記のスキームおよび実施例に記載の典型的な方法、ならびに当業者が使用する関連する公開文献に記載の操作に従って調製されてもよい。これらの反応の典型的な試薬および操作を下記に、および実施例にて示す。該方法における官能基の保護および脱保護は当該分野において周知の操作により実施されてもよい(例えば、Greene, T.W.ら、Protecting Groups in Organic Synthesis, Third Edition, Wiley (1999)を参照のこと)。有機合成および官能基変換の一般的方法は:Trost, B.M.ら編、Comprehen

50

ve Organic Synthesis : Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry, Pergamon Press, New York, NY (1991) ; March, J., Advanced Organic Chemistry : Reactions, Mechanisms, and Structure, Fourth Edition, Wiley & Sons, New York, NY (1992) ; Katritzky, A.R.ら編、Comprehensive Organic Functional Groups Transformations, First Edition, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (1995) ; Larock, R.C., Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers Inc., New York, NY (1989) ; および本明細書に記載の文献に記載されている。

【 0 0 9 5 】

略語

本明細書で使用される略語は、次のように：「 1 x 」が1回に、「 2 x 」が2回に、「 3 x 」が3回に、「 」が摂氏温度に、「 e q 」が当量に、「 g 」がグラムに、「 m g 」がミリグラムに、「 L 」がリットルに、「 m L 」がミリリットルに、「 μ L 」がマイクロリットルに、「 N 」が規定に、「 M 」がモル濃度に、「 n M 」がナノモル濃度に、「 m o l 」がモルに、「 m m o l 」がミリモルに、「 m i n 」が分に、「 h 」が時間に、「 r t 」が室温に、「 R T 」が保持時間に、「 a t m 」が大気圧に、「 p s i 」がポンド毎平方インチに、「 c o n c . 」が濃縮液に、「 s a t 」または「 s a t ' d 」が飽和に、「 M W 」が分子量に、「 m p 」が融点に、「 M S 」または「 M a s s S p e c 」が質量分析に、「 E S I 」がエレクトロスプレーイオン化質量分析に、「 H R 」が高分解能に、「 H R M S 」が高分解能質量分析に、「 L C M S 」が液体クロマトグラフィー質量分析に、「 H P L C 」が高速液体クロマトグラフィーに、「 R P H P L C 」が逆相 H P L C に、「 T L C 」または「 t l c 」が薄層クロマトグラフィーに、「 N M R 」が核磁気共鳴分光法に、「 n O e 」が核オーバーハウザー効果分光法に、「 ^1H 」がプロトンに、「 δ 」がデルタに、「 s 」が一重項に、「 d 」が二重項に、「 t 」が三重項に、「 q 」が四重項に、「 m 」が多重項に、「 b r 」がブロードに、「 H z 」がヘルツに、ならびに「 C 」、「 R 」、「 S 」、「 E 」および「 Z 」が当業者に周知の立体化学の名称について定義する。

【 0 0 9 6 】

溶媒、温度、圧力および他の反応条件は当業者により容易に選択され得る。出発物質は市販品として入手可能であるか、または当業者により既知の方法を用いて容易に調製され得る。下記のスキームおよび化合物のすべてにおいて、 X^1 、 X^2 、A および R^1 等は式 (I) の化合物について記載されるとおりである。以下の記載は、実施例にて使用される符号の定義である：

【 0 0 9 7 】

【表 1 - 1】

A r	アリール
M e	メチル
A c OHまたはH O A c	酢酸
B F ₃ ・O E t ₂	三フッ化ホウ素エーテラート
E t	エチル
P r	プロピル
i - P r	イソプロピル
B u	ブチル
i - B u	イソブチル
t - B u	tert-ブチル
P h	フェニル
B n	ベンジル
B o c	tert-ブチルオキシカルボニル
B O P	(ベンゾトリアゾリルオキシ) トリス (ジメチルアミノ) ホスホニウムヘキサフルオロホスファート
C H ₂ C l ₂	ジクロロメタン
C H ₃ C NまたはA C N	アセトニトリル
C D C l ₃	重水素化クロロホルム
C H C l ₃	クロロホルム
C s ₂ C O ₃	炭酸セシウム
D C M	ジクロロメタン
D E A	ジエチルアミン
D I P E Aまたは ヒューニツヒ塩基	ジイソプロピルエチルアミン
D M S O	ジメチルスルホキシド

10

20

30

【表 1 - 2】

D p p p	(R) - (+) - 1, 2 - ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン	
EDC	N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド	
E t ₃ N または TEA	トリエチルアミン	
E t O A c	酢酸エチル	
E t ₂ O	ジエチルエーテル	
E t OH	エタノール	
HATU	(ジメチルアミノ) - N, N - ジメチル (3H - [1, 2, 3] トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジン - 3 - イルオキシ) メタニミニウム・ヘキサフルオロホスファート	10
H C l	塩酸	
H O B t	1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール	
H ₂ S O ₄	硫酸	
K ₂ C O ₃	炭酸カリウム	
K O A c	酢酸カリウム	
K ₃ P O ₄	リン酸カリウム	
L i OH	水酸化リチウム	
M e OH	メタノール	
M g S O ₄	硫酸マグネシウム	20
M s OH または MSA	メチルスルホン酸	
MTBE	メチル tert - ブチルエーテル	
N a C l	塩化ナトリウム	
N a H	水素化ナトリウム	
N a H C O ₃	炭酸水素ナトリウム	
N a ₂ C O ₃	炭酸ナトリウム	
N a OH	水酸化ナトリウム	
N a ₂ S O ₃	亜硫酸ナトリウム	
N a ₂ S O ₄	硫酸ナトリウム	
N H ₃	アンモニア	
N H ₄ C l	塩化アンモニウム	
N H ₄ OH	水酸化アンモニウム	30
P d (O A c) ₂	酢酸パラジウム (I I)	
P d / C	パラジウム炭素	
P d ₂ (d b a) ₃	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
P d (d p p f) C l ₂	[1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (I I)	
P d (T P P) ₂ C l ₂	ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリド	
P h ₃ P C l ₂	トリフェニルホスフィンジクロリド	
P O C l ₃	オキシ塩化リン	
i - P r OH または I P A	イソプロパノール	
P y B O P	(ベンゾトリアゾール - 1 - イルオキシ) トリピロリジノホスホニウム・ヘキサフルオロホスファート	40
P y B r o p	ブromo - トリス - ピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスファート	
TFA	トリフルオロ酢酸	
THF	テトラヒドロフラン	
XPHOS	クロロ (2 - ジクロロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I)	

【0098】

合成

本発明の化合物の調製に適用しうる特に有用な合成方法の概要が、Larock, R.C., Comp

50

prehensive Organic Transformations, VCH, New York (1989)に記載される。好ましい方法として、以下に限定されないが、下記の方法が挙げられる。本明細書中に引用されるすべての参考文献は出典を示すことでその内容のすべてを本明細書に組み込むものとする。

【0099】

本発明の新規な化合物はこのセクションに記載の反応および技法を用いて調製され得る。また、下記の合成方法の記載にて、溶媒、反応環境、反応温度、実験の継続期間、後処理の選択を含む、提案される反応条件はすべて、その反応で標準的な条件であるように選択されていると理解すべきであり、そのことは当業者であれば容易に認識するはずである。該反応条件と適合する置換基に対する制限は当業者に明らかであり、制限がある場合、別の方法を用いる必要がある。

10

【0100】

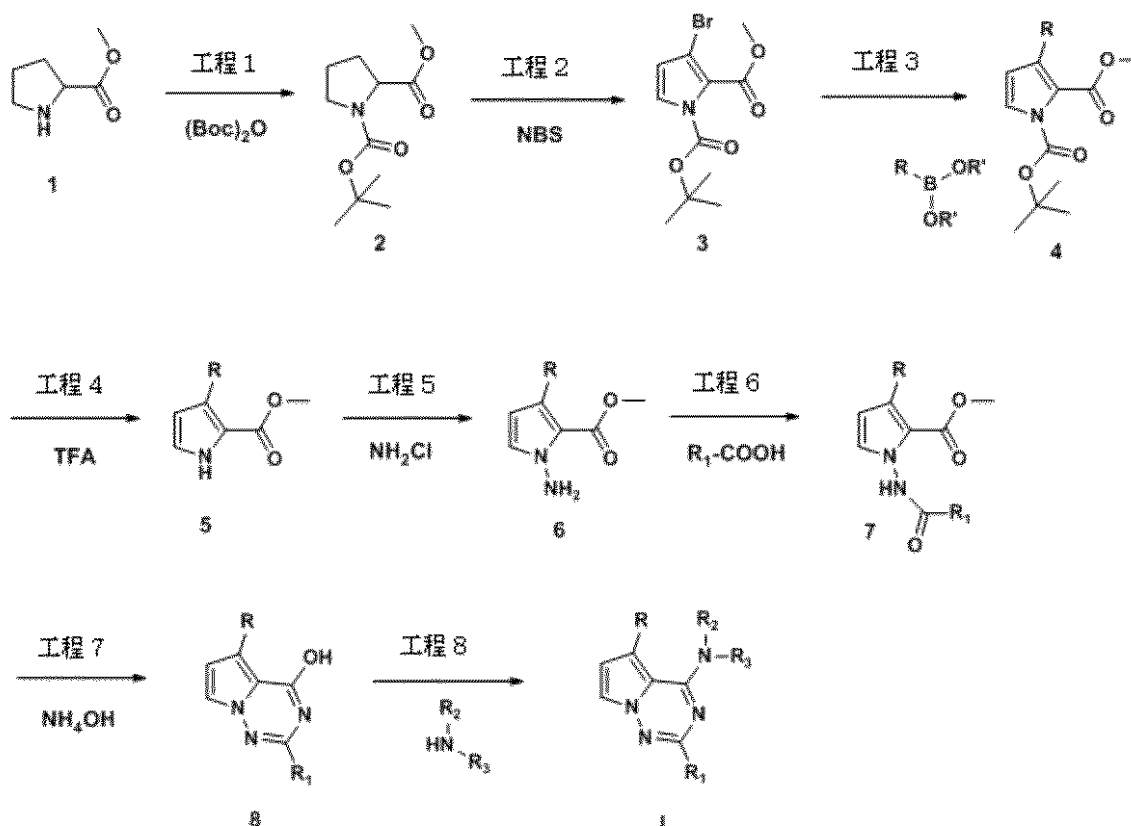
当該分野にていずれかの合成経路を計画するにおいてもう一つ別の主に考慮すべきことは、本発明の化合物に存在する反応性官能基の保護に使用される保護基を思慮分別をもって選択することであることも理解されよう。当業者に対して多くの代替となる保護基を記載する権威ある記述がグリーンらによるものである (Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley and Sons (1991))。

【0101】

【化20】

スキーム1

20



30

40

【0102】

一般式(I)の化合物はスキーム1に従って調製されてもよい。市販のピロリジン-2-カルボン酸メチル(1)を保護基、例えば、Bocを用いて保護し、(2)を臭素化剤ならびに酸化剤として作用するNBSを用いて1-tert-ブチル 2-メチル 3-ブromo-1H-ピロール-1,2-ジカルボキシラート(3)に変換した(Aust. J. Chem., 62(7):683-691(2009))。ボロン酸またはエステル(Rは所望により置換されてもよいアリール、ヘテロアリール、アルキルまたはシクロアルキルである)とのパラジウ

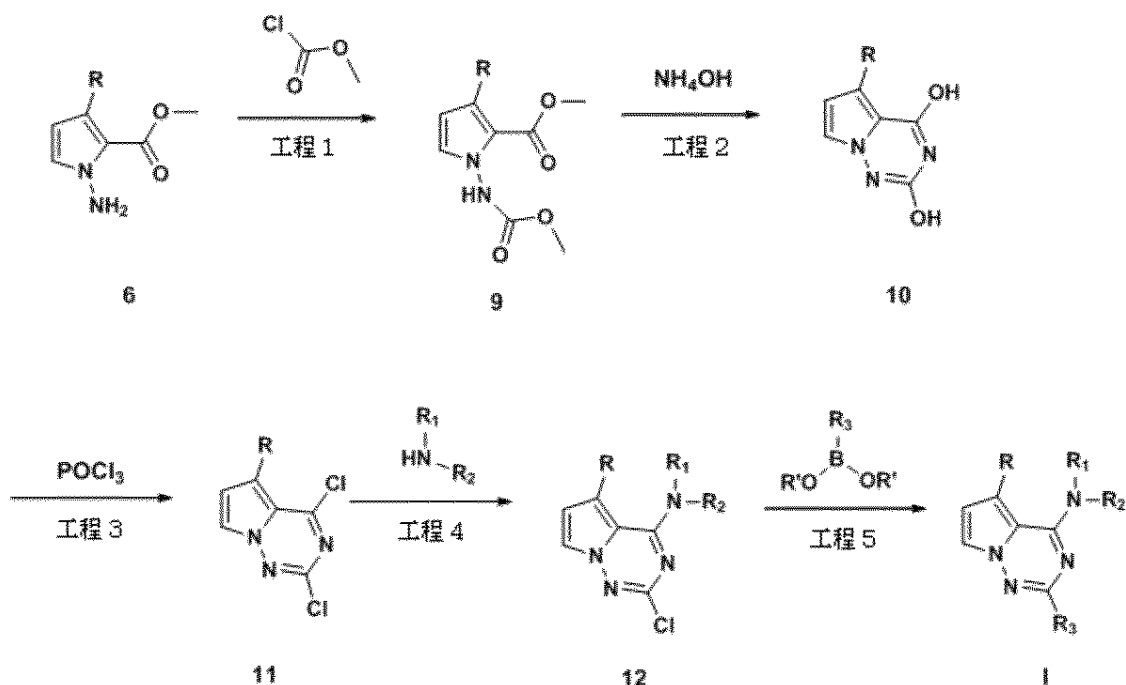
50

ム介在性スズキクロスカップリング反応に、つづいて脱保護に供し、アリールピロール誘導体(5)を得た。(5)をN-アミノ化に付して一般式(6)で示される化合物を得、それをアシル化して対応する化合物(7)を得た。(7)を加圧下でアンモニアと反応させて環化させ、ピロロトリアジンコア(8)を形成する。つづいて活性化剤、例えばBOP試薬を用い、C4をアミンと置換して一般式(I)で示される化合物を得る。

【0103】

【化21】

スキーム2



【0104】

別法として、式(I)の化合物は、スキーム2に示される一般的な反応経路により合成され得る。N-アミノ誘導体(6)をメチルクロロホルマートと反応させ、得られたアシル誘導体(9)を、加圧下でアンモニアを用いて閉環させてピロロトリアジンコア(10)を得た。中間体(10)を塩素化剤、例えばオキシ塩化リンを用いて対応するジクロロ誘導体(11)に変換した。つづいて(11)の4位にあるクロロを置換し、その後で(12)のC2にあるクロリドを遷移金属の介在するクロスカップリング反応または置換反応に供し、一般式(I)の化合物を形成させた。

【0105】

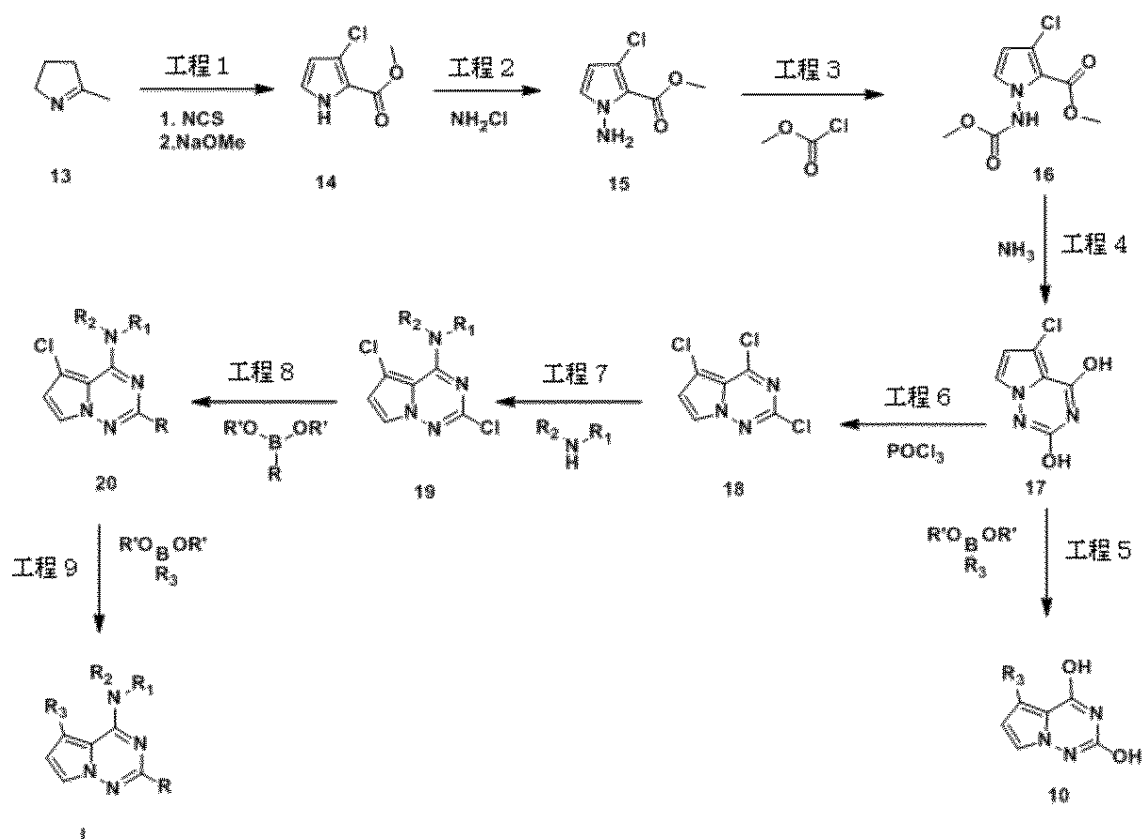
10

20

30

【化 2 2】

スキーム 3



【0106】

別法として、式(I)の化合物は、スキーム3に示される一般的な反応経路により合成され得る。市販の5-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-ピロール(13)をN-クロロコハク酸イミドと、つづいてナトリウムメトキシドと反応させて3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(14)を生成した。化合物(14)をN-アミノ化に供し、生成物(15)をアシル化して3-クロロ-1-(メトキシカルボニルアミノ)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(16)を得た。化合物(16)をアンモニアで処理し、5-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオール(17)を得た。化合物(10)は、遷移金属介在のボロン酸またはエステルとのスズキクロスカップリング反応を通して(17)から得ることができる。化合物(17)は、塩素化剤、例えば、POCl₃との反応で2,4,5-トリクロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン(18)をもたらす、ついでC4位のクロロをアミンと置換することで位置選択的に(19)を得た。パラジウム試薬/リガンドの異なる組み合わせを用いることで、C2およびC5位で位置選択的なスズキクロスカップリング反応がなされ、一般式(I)の化合物を生成することができた。

【0107】

実施例

以下の実施例は、本願の好ましいいくつかの実施態様をより詳細に説明するが、その実施態様を限定するものではなく、また本発明の範囲を限定するものではない。略語および化学的記号は、特記されない限り、その一般的および慣用的意義を有する。特記されない限り、本明細書に記載の化合物はここに開示されているスキームおよび別の方法を用いて調製され、単離され、そして特徴付けられ、あるいはその同じ方法を用いて調製されてもよい。

【0108】

一般的方法

他に注意書きがある場合を除いて、実施例にて次の方法を用いた。

【0109】

実施例の化合物の特徴付けに利用されるHPLCおよびHPLC/MS分析方法

プレパラティブHPLCを、AGILENT（登録商標）1200シリーズ、島津の代表的装置、またはウォーターズ（Waters）システムで行った。プレパラティブSFCをThar製装置で行った。逆相HPLC/MS分析を質量分析計を組み合わせたAGILENT（登録商標）1200システムで行った。LCMSを質量分析計を組み合わせたAGILENT（登録商標）1200またはウォーターズAQUITY（登録商標）システムで行った。キラルLC分析をThar製のSFC分析装置で行った。

10

【0110】

条件B - 1：

カラム = X Bridge Phenyl、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒A = 緩衝液：CH₃CN（95：5）

溶媒B = 緩衝液：CH₃CN（5：95）

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O（pH 2.5、希アンモニアで調整）

出発% B = 10；最終% B = 100

勾配時間 = 12分；停止時間 = 23分

無勾配時間 = 3分

流速 = 1 mL / 分；波長 = 220および254 nm

20

【0111】

条件B - 2：

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒A = 緩衝液：CH₃CN（95：5）

溶媒B = 緩衝液：CH₃CN（5：95）

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O（pH 2.5、希アンモニアで調整）

出発% B = 10；最終% B = 100

勾配時間 = 12分；停止時間 = 23分

無勾配時間 = 3分

流速 = 1 mL / 分；波長 = 220および254 nm

30

【0112】

条件B - 3：

カラム = YMC Triart、4.6 x 150 mm、5 μm

溶媒A = 緩衝液：CH₃CN（95：5）

溶媒B = 緩衝液：CH₃CN（5：95）

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O（pH 2.5、希アンモニアで調整）

出発% B = 10；最終% B = 100

勾配時間 = 12分；停止時間 = 15分

無勾配時間 = 3分

流速 = 1 mL / 分；波長 = 220および254 nm

40

【0113】

条件B - 4：

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒A = 緩衝液：CH₃CN（95：5）

溶媒B = 緩衝液：CH₃CN（5：95）

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O（pH 2.5、希アンモニアで調整）

出発% B = 0；最終% B = 50

勾配時間 - 1 = 15分

最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 3分

50

無勾配時間 = 5 分

停止時間 = 2 8 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 nm

【 0 1 1 4 】

条件 B - 5 :

カラム = S u n F i r e C 1 8、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : C H ₃ C N (9 5 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : C H ₃ C N (5 : 9 5)

緩衝液 = 0.05 % T F A / H ₂ O (p H 2.5、希アンモニアで調整)

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

10

勾配時間 = 2 5 分 ; 停止時間 = 3 0 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 nm

【 0 1 1 5 】

条件 B - 6 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : C H ₃ C N (9 5 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : C H ₃ C N (5 : 9 5)

緩衝液 = 0.05 % T F A / H ₂ O (p H 2.5、希アンモニアで調整)

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

20

勾配時間 = 2 5 分 ; 停止時間 = 3 0 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 nm

【 0 1 1 6 】

条件 B - 7 :

カラム = E c l i p s e X D B C 1 8、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 2 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2 5 分 ; 停止時間 = 3 6 分

30

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 nm

【 0 1 1 7 】

条件 B - 8 :

カラム = E c l i p s e X D B C 1 8、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 2 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 2 6 分

無勾配時間 = 8 分

40

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 nm

【 0 1 1 8 】

条件 B - 9 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) S B C 1 8、4.6 x 5 0 mm、5 μm

溶媒 A = M e O H (1 0 %) + 0.1 % T F A / H ₂ O (9 0 %)

溶媒 B = M e O H (9 0 %) + 0.1 % T F A / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 5 mL / 分 ; 波長 = 2 2 0 nm

【 0 1 1 9 】

50

条件 B - 1 0 :

カラム = P U R O S P H E R (登 録 商 標) S T A R R P - 1 8、4.0 x 5.5 mm、3 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (9 0 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 2.5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 2 0 】

10

条件 B - 1 1 :

カラム = P U R O S P H E R (登 録 商 標) S T A R R P - 1 8、4.0 x 5.5 mm、3 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (9 0 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 2.5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 2 1 】

20

条件 B - 1 2 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.1 x 5.0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.4 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 2 2 】

条件 B - 1 3 :

30

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 8、2.1 x 5.0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 2 3 】

条件 B - 1 4 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 8、2.1 x 5.0 mm、2.7 μ m

40

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 0 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.6 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 2 4 】

条件 B - 1 5 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.1 x 5.0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

50

溶媒 B = CH_3CN (98 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0125 】

条件 B - 16 :

カラム = Acquity BEH C18、2.1 x 50 mm、3 μm

溶媒 A = CH_3CN (5 %) + 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (95 %)

溶媒 B = CH_3CN (95 %) + 5 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (5 %)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 95

勾配時間 = 1.1 分 ; 停止時間 = 2.4 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 0.8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0126 】

条件 B - 17 :

カラム = ACE Excel C18、3.0 x 50 mm、2.0 μm

溶媒 A = CH_3CN (2 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (98 %)

溶媒 B = CH_3CN (98 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (2 %)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 0.8 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0127 】

条件 B - 18 :

カラム = BEH C18、3.0 x 50 mm、5.0 μm

溶媒 A = CH_3CN (5 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (95 %)

溶媒 B = CH_3CN (95 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (5 %)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.4 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0128 】

条件 B - 19 :

カラム = XBridge C18、2.1 x 50 mm、2.5 μm

溶媒 A = CH_3CN (5 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ (95 %)

溶媒 B = CH_3CN (95 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{H}_2\text{O}$ (5 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0129 】

条件 B - 20 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB-Aq、4.6 x 50 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH_3CN (5 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (95 %)

溶媒 B = CH_3CN (95 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (5 %)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 95

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

10

20

30

40

50

【 0 1 3 0 】

条件 B - 2 1 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2.1 x 5 0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.6 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.6 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 1 】

10

条件 B - 2 2 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 8、2.1 x 5 0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 2 】

20

条件 B - 2 3 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) S B C 1 8、4.6 x 5 0 mm、3.5 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (9 0 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 2 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2.5 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 2.5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 3 】

条件 B - 2 4 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) S B C 1 8、2.1 x 3 0 mm、3.5 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 6 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 2.5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 4 】

条件 B - 2 5 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) S B - A q、4.6 x 5 0 mm、3.5 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 0.1 % H C O O H / H ₂ O (9 0 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 0.1 % H C O O H / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 2 0

勾配時間 - 1 = 1.5 分 ;

最終 % B = 9 5

勾配時間 - 2 = 2.5 分 ; 停止時間 = 4 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 3 5 】

条件 B - 2 6 :

カラム = X B r i d g e B E H C 1 8、2.1 x 5 0 mm、2.5 μ m

溶媒 A = 0.1 % H C O O H / H ₂ O溶媒 B = 0.07 % H C O O H / C H ₃ C N

50

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2.0 分 ; 停止時間 = 4.0 分

無勾配時間 = 1 分

流速 = 1.2 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0136】

条件 B - 27 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB C18、2.1 x 30 mm、3.5 μm

溶媒 A = CH₃CN (2%) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (98%)

溶媒 B = CH₃CN (98%) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (2%)

出発% B = 6 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.7 分

流速 = 1.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0137】

条件 B - 28 :

カラム = Ascendis Express C18、4.6 x 50 mm、2.7 μm

溶媒 A = CH₃CN (5%) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (95%)

溶媒 B = CH₃CN (95%) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (5%)

出発% B = 0 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 4 分 ; 停止時間 = 5 分

流速 = 4 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0138】

条件 B - 29 :

カラム = XBridge C18、2.1 x 50 mm、2.5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄HCO₃

溶媒 B = CH₃CN

出発% A = 100 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0139】

条件 B - 30 :

カラム = SunFire C18、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH₃CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH₃CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 18 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0140】

条件 B - 31 :

カラム = XBridge、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH₃CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH₃CN (5 : 95)

緩衝液 = 0.05% TFA / H₂O (pH 2.5、希アンモニアで調整)

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 18 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

10

20

30

40

50

【 0 1 4 1 】

条件 B - 3 2 :

カラム = S u n F i r e C 1 8、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : C H ₃ C N (9 5 : 5)溶媒 B = 緩衝液 : C H ₃ C N (5 : 9 5)緩衝液 = 0.05 % T F A / H ₂ O (p H 2.5、希アンモニアで調整)

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 5 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

10

【 0 1 4 2 】

条件 B - 3 3 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) - S B - C N、4.6 x 1 5 0 mm、5.0 μm

溶媒 A = C H ₃ C N (1 0 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 0 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 0 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (1 0 %)

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2 0 分 ; 停止時間 = 2 7 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

20

【 0 1 4 3 】

条件 B - 3 4 :

カラム = K i n e t e x C - 1 8、2.1 x 5 0 mm、2.6 μm

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 0.1 % N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 0.1 % N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 4 4 】

条件 B - 3 5 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : C H ₃ C N (9 5 : 5)溶媒 B = 緩衝液 : C H ₃ C N (5 : 9 5)緩衝液 = 0.05 % T F A / H ₂ O (p H 2.5、希アンモニアで調整)

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 8 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

30

【 0 1 4 5 】

条件 B - 3 6 :

カラム = E c l i p s e X D B C 1 8、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μm

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 2 分 ; 停止時間 = 1 7 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 および 2 5 4 n m

40

【 0 1 4 6 】

条件 B - 3 7 :

カラム = Z O R B A X (登録商標) S B C 1 8、4.6 x 5 0 mm、3.5 μm

50

溶媒 A = CH_3CN (10 %) + 20 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (90 %)

溶媒 B = CH_3CN (90 %) + 20 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (10 %)

出発 % B = 10 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 2.0 分 ; 停止時間 = 3 分

流速 = 2.5 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0147 】

条件 B - 38 :

カラム = Ascenis Express C18、5 x 2.1 mm、2.7 μm

溶媒 A = CH_3CN (2 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (98 %)

溶媒 B = CH_3CN (98 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0148 】

条件 B - 39 :

カラム = Ascenis Express C18、5 x 2.1 mm、2.7 μm

溶媒 A = CH_3CN (2 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (98 %)

溶媒 B = CH_3CN (98 %) + 10 mM $\text{NH}_4\text{COOH} / \text{H}_2\text{O}$ (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.7 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0149 】

条件 B - 40 :

カラム = Acquity BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH_3CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH_3CN (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (pH 5、 HCOOH で調整)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 95

勾配時間 = 1.1 分 ; 停止時間 = 2.4 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 0.8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0150 】

条件 B - 41 :

カラム : Acquity BEH C18、2.1 x 50 mm、1.7 μm

溶媒 A = 0.1 % TFA / H_2O

溶媒 B = 0.1 % TFA / CH_3CN

出発 % B = 2 ; 最終 % B = 98

勾配時間 = 1 分 ; 停止時間 = 2.2 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 0.8 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0151 】

条件 B - 42 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB C18、4.6 x 50 mm、3.5 μm

溶媒 A = MeOH (10 %) + 0.1 % TFA / H_2O (90 %)

溶媒 B = MeOH (90 %) + 0.1 % TFA / H_2O (10 %)

出発 % B = 10 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.8 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 4 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

10

20

30

40

50

【 0 1 5 2 】

条件 B - 4 3 :

カラム = X B r i d g e B E H C 1 8、2.1 × 5 0 mm、2.5 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 0.1 % T F A / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 0.1 % T F A / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 3 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.3 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.5 分

流速 = 1.1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 3 】

10

条件 B - 4 4 :

カラム = P O R O S H E L L (登録商標) 1 2 0、5 0 × 3.0 mm、2.7 μ m

溶媒 A = 緩衝液 : C H ₃ C N (9 0 : 1 0)溶媒 B = 緩衝液 : C H ₃ C N (1 0 : 9 0)緩衝液 = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 5、H C O O H で調整)

出発 % B = 5 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 3 分

無勾配時間 = 0.7 分

流速 = 1.5 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 4 】

20

条件 B - 4 5 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、5 × 2.1 mm、2.7 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ H C O ₃溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 5 】

30

条件 B - 4 6 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、5 × 2.1 mm、2.7 μ m

溶媒 A = 0.1 % H C O O H / H ₂ O溶媒 B = 0.07 % H C O O H / C H ₃ C N

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1 分

流速 = 1.2 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 6 】

条件 B - 4 7 :

カラム = X B r i d g e B E H C 1 8、2.1 × 5 0 mm、2.5 μ m

40

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 0.1 % T F A / H ₂ O (9 8 %)溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 0.05 % T F A / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 2 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 2.6 分 ; 停止時間 = 4.1 分

無勾配時間 = 0.6 分

流速 = 1.2 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 5 7 】

条件 B - 4 8 :

カラム = I n e r t s i l 3 V O D S C 1 8、2 0 × 2 5 0 mm、5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O

50

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 70 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 16 分 ; 停止時間 = 30 分

無勾配時間 = 9 分

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0158】

条件 B - 49 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l、4.6 x 150 mm、3.5 μm

溶媒 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (pH 5.0)

溶媒 B = メタノール

10

緩衝液 : 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

出発% B = 20 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 8 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 4 分 ; 停止時間 = 20 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0159】

条件 B - 50 :

カラム = C H I R A L C E L (登録商標) O J H、250 x 4.6 mm、5 μm

20

溶媒 A = n - ヘキサン

溶媒 B = エタノール

無勾配 = A : B (50 : 50)

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0160】

条件 B - 51 :

カラム = S u n F i r e C 18、20 x 250 mm、5.0 μm

溶媒 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$ (pH 4.6、AcOH で調整)

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 20 ; 最終% B = 90

30

勾配時間 = 15 分 ; 停止時間 = 35 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0161】

条件 B - 52 :

カラム = C H I R A L C E L (登録商標) O J H、250 x 4.6 mm、5 μm

溶媒 A = CO_2

溶媒 B = 0.3 % D E A / M e O H

無勾配 = A : B (40 : 60)

流速 = 3 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0162】

40

条件 B - 53 :

カラム = I n e r t s i l o d s、20 x 250 mm、5.0 μm

溶媒 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 15 ; 最終% B = 95

勾配時間 = 14 分 ; 停止時間 = 25 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0163】

条件 B - 54 :

カラム = A t l a n t i s C 18、19 x 250 mm、5.0 μm

50

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.6、AcOHで調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 80

勾配時間 = 20 分 ; 停止時間 = 35 分

流速 = 17 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0164】

条件 B - 55 :

カラム = XSelect C18、19 x 250 mm、5.0 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.6、AcOHで調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 20 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 15 分 ; 停止時間 = 25 分

流速 = 17 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0165】

条件 B - 56 :

カラム = XBridge BEH C18、2.1 x 50 mm、2.5 μm

溶媒 A = 1% HCOOH / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 5 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 2.5 分 ; 停止時間 = 4 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0166】

条件 B - 57 :

カラム = PHENOMENEX (登録商標) C18、19 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.5、AcOHで調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 6 ; 最終% B = 60

勾配時間 = 20 分 ; 停止時間 = 35 分

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0167】

条件 B - 58 :

カラム = SunFire C18、20 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.5、AcOHで調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 50 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 10 分 ; 停止時間 = 20 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0168】

条件 B - 59 :

カラム = YMC C18、150 x 20 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.6、AcOHで調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 10 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 7.1 分 ; 停止時間 = 20 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0169】

10

20

30

40

50

条件 B - 6 0 :

カラム = S Y M M E T R Y (登録商標) C 1 8、2 1.2 x 2 5 0 mm、7 μ m

溶媒 A = 1 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4.5、A c O H で調整)

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 3 0 ; 最終 % B = 6 5

勾配時間 = 5 分 ; 停止時間 = 2 5 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 0 】

条件 B - 6 1 :

カラム = L u n a C 1 8、1 9 x 2 5 0 mm、7 μ m

10

溶媒 A = 1 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 3 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 8 分 ; 停止時間 = 2 0 分

無勾配時間 = 7 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 1 】

条件 B - 6 2 :

カラム = S Y M M E T R Y (登録商標) C 1 8、3 0 0 x 1 9 mm、7 μ m

20

溶媒 A = 1 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 2 0 ; 最終 % B = 6 0

勾配時間 = 1 0 分 ; 停止時間 = 2 4 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 2 】

条件 B - 6 3 :

カラム = X B r i d g e P h e n y l、4.6 x 1 5 0 mm、3.5 μ m

溶媒 A = 1 0 mM N H ₄ H C O ₃ (p H 9.5、希 N H 3 で調整)

溶媒 B = メタノール

出発 % B = 1 0 ; 最終 % B = 1 0 0

30

勾配時間 = 2 5 分 ; 停止時間 = 3 0 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 3 】

条件 B - 6 4 :

カラム = X T E R R A (登録商標) C 1 8、2 5 0 x 1 9 mm、1 0 μ m

溶媒 A = 1 0 mM N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4.5、A c O H で調整)

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 3 0 ; 最終 % B = 5 0

勾配時間 - 1 = 1 0 分 ;

40

無勾配時間 = 7 分

出発 % B = 5 0 ; 最終 % B = 1 0 0

勾配時間 - 2 = 1 分 ; 停止時間 = 2 2 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波長 = 2 2 0 n m

【 0 1 7 4 】

条件 B - 6 5 :

カラム = C H I R A L P A K (登録商標) O J H、1 9 x 2 5 0 mm、5 μ m

溶媒 A = n - ヘキサン

溶媒 B = E t O H

無勾配 = A : B (8 0 : 2 0)

50

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0175 】

条件 B - 66 :

カラム = YMC Triat C18、150 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 60 ; 最終 % B = 90

勾配時間 = 10 分 ; 停止時間 = 19 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0176 】

10

条件 B - 67 :

カラム = Atlantis DC18、250 x 19 mm、10 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 20 ; 最終 % B = 75

勾配時間 - 1 = 10 分 ;

無勾配時間 = 4 分

出発 % B = 75 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 0.2 分 ; 停止時間 = 23 分

無勾配時間 = 3.8 分

20

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0177 】

条件 B - 68 :

カラム = SYMMETRY (登録商標) C18、250 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 50 ; 最終 % B = 90

勾配時間 = 10 分 ; 停止時間 = 19 分

無勾配時間 = 5 分

流速 = 17 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

30

【 0178 】

条件 B - 69 :

カラム = SunFire C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH₃CN

無勾配 = A : B (20 : 80)

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0179 】

条件 B - 70 :

カラム = Atlantis C18、19 x 250 mm、5 μm

40

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH₃CN

無勾配 = A : B (30 : 70)

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0180 】

条件 B - 71 :

カラム = XSelect C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄OAc / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 30 ; 最終 % B = 70

50

勾配時間 - 1 = 12 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 3 分 ; 停止時間 = 19 分

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0181】

条件 B - 72 :

カラム = X B r i d g e C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH₄ OAc / H₂ O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH₃ CN

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

10

勾配時間 - 1 = 8 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 7 分 ; 停止時間 = 19 分

流速 = 17 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0182】

条件 B - 73 :

カラム = ODS (19 x 150 mm)、5.0 μ

溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム (pH 4.6、酢酸 で調整)

溶媒 B = CH₃ CN

流速 = 16 mL / 分

20

出発% B = 40 ; 最終% B = 90

勾配時間 = 10 分 : 停止時間 = 20 分

【0183】

条件 B - 74 :

カラム = S u n F i r e C18、4.6 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH₃ CN (90 : 10)

溶媒 B = CH₃ CN

緩衝液 = 0.05 % TFA / H₂ O

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 21 分 ; 停止時間 = 27 分

30

無勾配時間 = 6 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0184】

条件 B - 75 :

カラム : X B r i d g e プレパラティブ OBD C18、19 x 150 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM 酢酸アンモニウム / 水

溶媒 B = メタノール

出発% B = 10 ; 16 分% B = 100 : 最終% B = 10

勾配時間 = 16 分 ; 停止時間 = 20 分

流速 : 15 mL / 分

40

【0185】

条件 B - 76 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C18、2.1 x 50 mm、2.7 μm

溶媒 A = 5 % CH₃ CN - 95 % H₂ O + 10 mM NH₄ OAc

溶媒 B = 95 % CH₃ CN - 5 % H₂ O + 10 mM NH₄ OAc

0 % B ~ 100 % B で 3 分間勾配

220 nm での UV 検出 ; およびカラムヒーターを 50 にセット

流速 = 1.1 mL / 分

【0186】

条件 B - 77 :

50

カラム = S Y M M E T R Y (登 録 商 標) C 1 8、3 0 0 x 1 9 m m、7 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4 . 5、A c O H で 調 整)

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 3 0 ; 最 終 % B = 7 0

勾配時間 - 1 = 1 0 分 ;

出発 % B = 7 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 - 2 = 1 0 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 1 8 7 】

10

条件 B - 7 8 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、5 x 2 . 1 m m、2 . 7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 7 分 ; 停 止 時 間 = 4 分

無勾配時間 = 1 . 7 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 1 8 8 】

20

条件 B - 7 9 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2 . 1 x 5 0 m m、2 . 7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (5 %) + 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (9 5 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 5 %) + 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (5 %)

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 3 . 0 分 ; 停 止 時 間 = 4 分

流速 = 1 . 1 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 1 8 9 】

条件 B - 8 0 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2 . 1 x 5 0 m m、2 . 7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 7 分 ; 停 止 時 間 = 4 分

無勾配時間 = 1 . 5 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 1 9 0 】

条件 B - 8 1 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、2 . 1 x 5 0 m m、2 . 7 μ m

溶媒 A = C H ₃ C N (2 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (9 8 %)

溶媒 B = C H ₃ C N (9 8 %) + 1 0 m M N H ₄ C O O H / H ₂ O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 = 1 . 7 分 ; 停 止 時 間 = 4 分

無勾配時間 = 1 . 3 分

流速 = 1 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 1 9 1 】

条件 B - 8 2 :

カラム = A s c e n t i s E x p r e s s C 1 8、5 x 2 . 1 m m、2 . 7 μ m

溶媒 A = 0 . 1 % H C O O H / H ₂ O

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

50

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 1.5 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0 1 9 2 】

条件 B - 8 3 :

カラム = Ascenis Express C18、2.1 x 50 mm、2.7 μ m

溶媒 A = CH₃CN (5 %) + 0.1 % TFA / H₂O (95 %)

溶媒 B = CH₃CN (95 %) + 0.1 % TFA / H₂O (5 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 3.0 分 ; 停止時間 = 4 分

10

流速 = 1.1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0 1 9 3 】

条件 B - 8 4 :

カラム = Ascenis Express C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m

溶媒 A = CH₃CN (2 %) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (98 %)

溶媒 B = CH₃CN (98 %) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (2 %)

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.5 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 2.1 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 254 nm

20

【 0 1 9 4 】

条件 B - 8 5 :

カラム = ZORBAX (登録商標) SB C18、3.0 x 50 mm、5 μ m

溶媒 A = 10 mM NH₄COOH / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 0 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 2.3 分

流速 = 2 mL / 分 ; 波長 = 254 nm

【 0 1 9 5 】

30

条件 B - 8 6 :

カラム = Ascenis Express C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m

溶媒 A = CH₃CN (2 %) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (98 %)

溶媒 B = CH₃CN (98 %) + 10 mM NH₄COOH / H₂O (2 %)

出発 % B = 50 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.7 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 2.3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0 1 9 6 】

条件 B - 8 7 :

40

カラム = Ascenis Express C18、2.1 x 50 mm、1.7 μ m

溶媒 A = 10 mM NH₄COOH / H₂O

溶媒 B = CH₃CN

出発 % B = 20 ; 最終 % B = 100

勾配時間 = 1.0 分 ; 停止時間 = 4 分

無勾配時間 = 2.0 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0 1 9 7 】

条件 B - 8 8 :

カラム = XSelect C18、1.9 x 150 mm、5 μ m

50

溶媒 A = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

溶媒 B = CH_3CN

出発 % B = 10 ; 最終 % B = 70

勾配時間 = 10 分 ;

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0198 】

条件 B - 89 :

カラム = X Bridge C18、150 x 19 mm、5 μm

ガードカラム = X Bridge C18、10 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH_3CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH_3CN (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

出発 % B = 10 ; 最終 % B = 50

勾配時間 - 1 = 25 分 ;

無勾配時間 = 10 分

出発 % B = 50 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0199 】

条件 B - 90 :

カラム = X Bridge C18、150 x 19 mm、5 μm

ガードカラム = X Bridge C18、10 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH_3CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH_3CN (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

出発 % B = 15 ; 最終 % B = 40

勾配時間 - 1 = 25 分 ;

無勾配時間 = 10 分

出発 % B = 40 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0200 】

条件 B - 91 :

カラム = X Bridge C18、150 x 19 mm、5 μm

ガードカラム = X Bridge C18、10 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : CH_3CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH_3CN (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM $\text{NH}_4\text{OAc} / \text{H}_2\text{O}$

出発 % B = 15 ; 最終 % B = 70

勾配時間 - 1 = 25 分 ;

無勾配時間 = 10 分

出発 % B = 70 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0201 】

条件 B - 92 :

カラム = CHIRALPAK (登録商標) ADH、21.2 x 250 mm、5 μm

10

20

30

40

50

溶媒 A = C O₂

溶媒 B = 0.25% ジエチルアミン / M e O H

無勾配 = A : B (70 : 30)

流速 = 60 g / 分 ; 波長 = 210 nm

【 0202 】

条件 B - 93 :

カラム = S Y M M E T R Y (登録商標) C18、250 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM N H₄ O A c / H₂ O (p H 4.5、A c O H で調整)

溶媒 B = C H₃ C N

出発% B = 20 ; 最終% B = 50

勾配時間 = 10 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0203 】

条件 B - 94 :

カラム = S Y M M E T R Y (登録商標) C18、300 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM N H₄ O A c / H₂ O (p H 4.5、A c O H で調整)

溶媒 B = C H₃ C N

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 10 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 5 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0204 】

条件 B - 95 :

カラム = X B r i d g e C18、150 x 19 mm、5 μm

ガードカラム = X B r i d g e C18、10 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 緩衝液 : C H₃ C N (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : C H₃ C N (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM N H₄ O A c / H₂ O

出発% B = 15 ; 最終% B = 50

勾配時間 - 1 = 25 分 ;

無勾配時間 = 10 分

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0205 】

条件 B - 96 :

カラム = Y M C 、50 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM N H₄ O A c / H₂ O

溶媒 B = C H₃ C N

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 8 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 1 = 7 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0206 】

条件 B - 97 :

カラム = X B r i d g e C18、150 x 19 mm、5 μm

ガードカラム = X B r i d g e C18、10 x 19 mm、5 μm

10

20

30

40

50

溶媒 A = 緩衝液 : CH_3CN (95 : 5)

溶媒 B = 緩衝液 : CH_3CN (5 : 95)

緩衝液 = 10 mM NH_4OAc / H_2O

出発 % B = 20 ; 最終 % B = 80

勾配時間 - 1 = 25 分 ;

無勾配時間 = 10 分

出発 % B = 80 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

無勾配時間 = 5 分

流速 = 15 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

10

【 0207 】

条件 B - 98 :

カラム = SunFire C18、150 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH_3CN

出発 % B = 30 ; 最終 % B = 90

勾配時間 = 9 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0208 】

条件 B - 99 :

20

カラム = Gemini C18、300 x 19 mm、7 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、AcOH で調整)

溶媒 B = CH_3CN

出発 % B = 50 ; 最終 % B = 95

勾配時間 = 15 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0209 】

条件 B - 100 :

カラム = KROMASIL (登録商標) C18、19 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、AcOH で調整)

30

溶媒 B = CH_3CN

出発 % B = 40 ; 最終 % B = 80

勾配時間 - 1 = 12 分 ;

出発 % B = 80 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 3 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0210 】

条件 B - 101 :

カラム = SunFire C18、150 x 20 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、AcOH で調整)

40

溶媒 B = MeOH

出発 % B = 30 ; 最終 % B = 70

勾配時間 - 1 = 10 分 ;

出発 % B = 70 ; 最終 % B = 100

勾配時間 - 2 = 10 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【 0211 】

条件 B - 102 :

カラム = XBridge C18、150 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、AcOH で調整)

50

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 14 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 1 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0212】

条件 B - 103 :

カラム = X B r i d g e C18、150 x 19 mm、5 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O (pH 4.5、 AcOH で調整)

10

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 30 ; 最終% B = 70

勾配時間 - 1 = 10 分 ;

出発% B = 70 ; 最終% B = 100

勾配時間 - 2 = 5 分 ;

流速 = 16 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0213】

条件 B - 104 :

カラム = C H I R A L P A K (登録商標) ADH、4.6 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = CO_2

20

溶媒 B = 0.3 % ジエチルアミン / MeOH

無勾配 = A : B (70 : 30)

流速 = 3 mL / 分 ; 波長 = 250 nm

【0214】

条件 B - 105 :

カラム = C H I R A L C E L (登録商標) ADH、4.6 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = CO_2

溶媒 B = 0.2 % ジエチルアミン / EtOH

無勾配 = A : B (60 : 40)

停止時間 = 30 分

30

流速 = 1.0 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0215】

条件 B - 106 :

カラム = C H I R A L P A K (登録商標) ADH、4.6 x 250 mm、5 μm

溶媒 A = CO_2

溶媒 B = 0.2 % ジエチルアミン / EtOH

無勾配 = A : B (60 : 40)

停止時間 = 30 分

流速 = 1.0 mL / 分 ; 波長 = 220 nm

【0216】

40

条件 B - 107 :

カラム = K i n e t e x C8、4.6 x 150 mm、2.8 μm

溶媒 A = 10 mM NH_4OAc / H_2O

溶媒 B = CH_3CN

出発% B = 10 ; 最終% B = 100

勾配時間 = 12 分 ; 停止時間 = 16 分

無勾配時間 = 3 分

流速 = 1 mL / 分 ; 波長 = 220 および 254 nm

【0217】

条件 B - 108 :

50

カラム = K R O M A S I L (登 録 商 標) P a c k e d C 1 8、1 9 x 2 5 0 m m、5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4 . 5、A c O H で 調 整)

溶媒 B = C H ₃ C N

出発 % B = 4 0 ; 最 終 % B = 7 0

勾配時間 - 1 = 1 2 分 ;

出発 % B = 7 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 - 2 = 3 分 ;

流速 = 1 6 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 2 1 8 】

10

条件 B - 1 0 9 :

カラム = C H I R A L C E L (登 録 商 標) O J H、2 1 x 2 5 0 m m、5 μ m

溶媒 A = C O ₂

溶媒 B = 0 . 3 % ジエチルアミン / E t O H

無勾配 = A : B (8 5 : 1 5)

停止時間 = 3 0 分

流速 = 6 0 . 0 g / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 2 1 9 】

条件 B - 1 1 0 :

カラム = C H I R A L C E L (登 録 商 標) O J H、4 . 6 x 2 5 0 m m、5 μ m

20

溶媒 A = C O ₂

溶媒 B = 0 . 2 % ジエチルアミン / E t O H

無勾配 = A : B (8 0 : 2 0)

停止時間 = 1 4 分

流速 = 3 . 0 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 2 2 0 】

条件 B - 1 1 1 :

カラム = Y M C T r i a r t、1 2 x 2 5 0 m m、5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4 . 5、A c O H で 調 整)

溶媒 B = C H ₃ C N

30

出発 % B = 0 ; 最 終 % B = 5 0

勾配時間 - 1 = 1 5 分 ;

出発 % B = 5 0 ; 最 終 % B = 1 0 0

勾配時間 - 2 = 5 分 ;

流速 = 1 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 2 2 1 】

条件 B - 1 1 2 :

カラム = A t l a n t i s C 1 8、1 9 x 2 5 0 m m、5 μ m

溶媒 A = 1 0 m M N H ₄ O A c / H ₂ O (p H 4 . 5、A c O H で 調 整)

溶媒 B = C H ₃ C N

40

出発 % B = 1 0 ; 最 終 % B = 5 0

勾配時間 = 1 0 分 ;

流速 = 1 7 m L / 分 ; 波 長 = 2 2 0 n m

【 0 2 2 2 】

実施例の化合物の特徴付けに利用される N M R

¹ H N M R スペクトルを、ブルガー (Bruker) または J E O L (登 録 商 標) フーリエ変換分光計を用い、以下の周波数で操作して得た : ¹ H N M R : 4 0 0 M H z または 3 0 0 M H z (ブルガー) ; ¹³ C N M R : 1 0 0 M H z または 7 5 M H z (ブルガー) 。スペクトルデータを化学シフトの形式 (多重度、カップリング常数および水素数) にて報告する。化学シフトはテトラメチルシランである内部標準物質の低磁場の p p m (単

50

位、テトラメチルシラン = 0 ppm) において特定され、および/または ^1H NMR スペクトルでは $\text{CD}_2\text{HSOCD}_3$ にて 2.49 ppm で、 CD_2HOD にて 3.30 ppm で、および CHCl_3 にて 7.24 ppm で現れ、 ^{13}C NMR スペクトルでは CD_3SOCD_3 にて 39.7 ppm で、 CD_3OD にて 49.0 ppm で、および CDCl_3 にて 77.0 ppm で現れる溶媒ピークと関連付けられる。すべての ^{13}C NMR スペクトルをプロトンデカップルに付した。

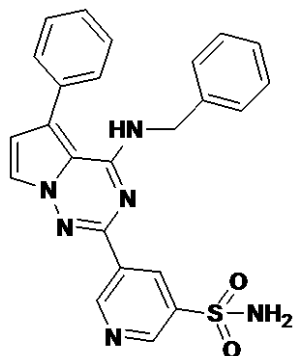
【0223】

実施例 1

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

10

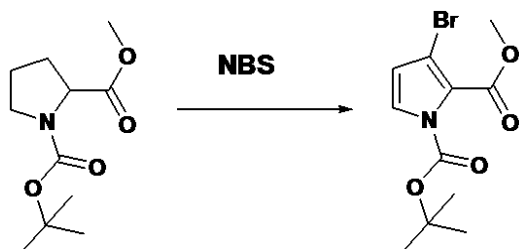
【化23】



20

【0224】

【化24】



30

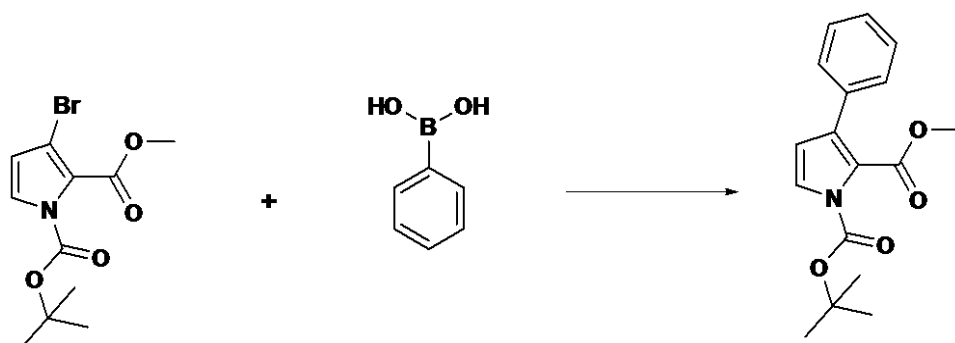
【0225】

Hasseら、Aust.J.Chem., 62(7):683-691(2009)に報告されている操作に従って、合成を行った。N - プロモコハク酸イミド(100g、564ミリモル)を水から結晶化させ、ピロリジン - 1,2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル(34.0g、148ミリモル)の四塩化炭素(17L)中溶液に添加した。得られた懸濁液を85で2時間加熱した。反応混合液を0に冷却し、沈殿したコハク酸イミドを濾過で除去した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた油をカラムクロマトグラフィー(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、120g、10%EtOAc/ヘキサン)に供し、3 - プロモ - 1H - ピロール - 1,2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル(18.0g、39.1%)を橙色液体として得た。 ^1H NMR(400MHz、 CD_3OD) ppm: 1.53(s, 9H)、3.32(s, 3H)、6.46(d, J = 3.6Hz, 1H)、7.44(d, J = 3.6Hz, 1H);

40

【0226】

【化 25】



10

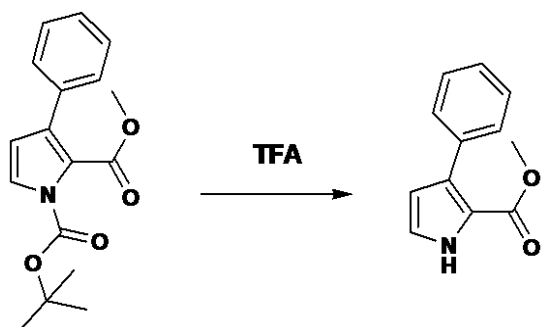
【0227】

3 - ブロモ - 1 H - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (17.6 g、57.9 ミリモル) のトルエン (200 mL) および水 (200 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (64.0 g、463 ミリモル) を、つづいてフェニルボロン酸 (10.6 g、87.0 ミリモル) および臭化テトラブチルアンモニウム (1.68 g、5.21 ミリモル) を添加した。該反応混合液を窒素で 10 分間脱気処理に付し、ついでテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1.34 g、1.16 ミリモル) を加えた。得られたスラリーを窒素で 30 分間脱気処理に付し、次に加熱して 16 時間還流させた。反応混合液を減圧下で濃縮し、水およびトルエンを除去した。次に該残渣に水を加え、その混合物を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (CombiFlash) (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、80 g、20 % EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - フェニル - 1 H - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (11.5 g、65.9 %) を黄褐色固体として得た。 1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) ppm : 1.60 (s , 9 H)、3.79 (s , 3 H)、6.40 (d , J = 3.4 Hz , 1 H)、7.37 (m , 6 H) ;

20

【0228】

【化 26】



30

【0229】

3 - フェニル - 1 H - ピロール - 1 , 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチル 2 - メチル (18.0 g、59.7 ミリモル) を CH_2Cl_2 (20 mL) に溶かし、0 に冷却した。TFA (23.0 mL、0.299 ミリモル) を該反応混合液に加え、その溶液を室温で 14 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、過剰な TFA を除去した。得られた残渣に、10 % 炭酸水素ナトリウム溶液 (50 mL) を添加し、水性部分を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (CombiFlash) (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、40 g、30 % EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (7.50 g、62.4 %) を得た。 1H NMR (400 MHz、 $DMSO-d_6$) ppm : 3.69 (s , 3 H)、6.29 (t , J = 2.8 Hz , 1 H)、7.02 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、7.03 (m , 5 H)、12.0 (s , 1 H) ;

40

50

【0230】

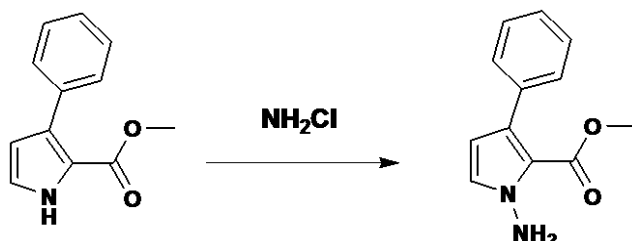
モノクロルアミン試薬の合成

塩化アンモニウム (3.00 g、56.1ミリモル) をエーテル (110 mL) に溶かし、該溶液を -5 に冷却した。濃水酸化アンモニウム (28.0 M、4.70 mL、120ミリモル) を滴下して加えた。次亜塩素酸ナトリウムである市販の漂白剤 (2 M、72.0 mL、0.144モル) を滴下ロートを通して15分かけて添加した。反応混合液を15分間攪拌し、層を分離し、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を、冷凍庫中、CaCl₂ 粉末上で1時間にわたって乾燥させ、-40 で貯蔵した。モノクロルアミンのおよその濃度は0.15 Mである。

【0231】

10

【化27】



【0232】

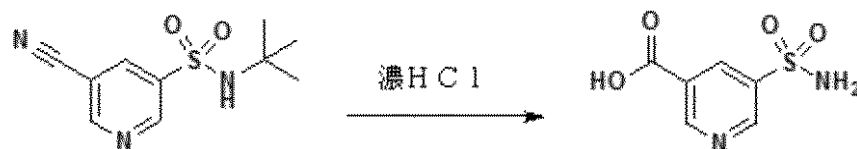
メチル 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボキシレート (2.50 g、12.4ミリモル) の DMF (25 mL) 中溶液に、NaH (0.358 g、14.9ミリモル) を添加し、反応混合液を室温で45分間攪拌した。モノクロルアミン (0.15 M、150 mL、0.225 g、4.40ミリモル) をシリンジを介して添加した。反応液を2時間攪拌し、チオ亜硫酸ナトリウム飽和水溶液を添加してクエンチした。反応混合液を水で希釈し、その水性部分を酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、中性アルミナ、40 g、25% EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - アミノ - 2 - フェニルシクロペンタ - 1, 3 - ジエンカルボン酸メチル (2.20 g、82.0%) を得た。LCMS 条件 B - 38 : 保持時間 1.79 分、[M + 1] = 217.0 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 3.63 (s, 3H)、6.07 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、6.28 (s, 2H)、7.05 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.33 - 7.35 (m, 5H) ;

20

30

【0233】

【化28】



【0234】

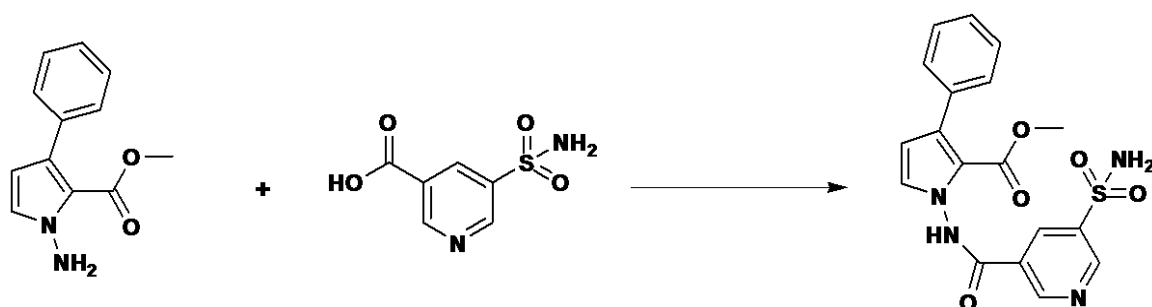
40

N - (tert - ブチル) - 5 - シアノピリジン - 3 - スルホンアミド (10.0 g、41.8ミリモル) (Johnsonら、WO2011/28741) に、濃HCl (100 mL、3.29モル) を添加した。反応混合液を110 で14時間加熱し、減圧下で濃縮してHClを除去した。水 (10 mL) を該残渣に加え、スラリーを濾過した。得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下で乾燥させた。(5 - スルファモイル) ニコチン酸 (5.50 g、65.1%) をさらに乾燥させて、次工程にてさらに精製することなく用いた。LCMS 条件 B - 12 : 保持時間 0.75 分、[M + 1] = 202.7 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 7.72 (s, 2H)、8.62 (dd, J = 2.2 Hz、J = 2.0 Hz, 1H)、9.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H)、9.25 (d, J = 2 Hz, 1H)、13.9 (s, 1H) ;

50

【 0 2 3 5 】

【 化 2 9 】



10

【 0 2 3 6 】

1 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (2 . 0 0 g 、 9 . 2 5 ミリモル) の D M F (2 0 m L) 中攪拌溶液に、 D M A P (3 . 3 9 g 、 2 7 . 7 ミリモル) および H A T U (1 0 . 6 g 、 2 7 . 7 ミリモル) を添加した。反応混合液を 1 5 分間攪拌し、 5 - スルファモイルニコチン酸 (3 . 7 4 g 、 1 8 . 5 ミリモル) の D M F 中溶液を加えた。反応混合液を室温で 1 4 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して D M F を除去し、該残渣に p H が 3 になるまでクエン酸飽和溶液を添加した。溶液を C H ₂ C l ₂ で抽出し、有機層を分け、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、中性アルミナ、 4 0 g 、 1 3 % メタノール / C H ₂ C l ₂) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 3 - フェニル - 1 - (5 - スルファモイルニコチンアミド) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 2 0 g 、 3 2 . 4 %) を得た。 L C M S 条件 B - 3 9 : 保持時間 1 . 7 9 分、 [M - 1] = 3 9 9 . 0 ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 3 . 5 4 (s , 3 H) 、 6 . 3 4 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 4 4 (m , 7 H) 、 7 . 8 0 (b r s , 2 H) 、 8 . 6 8 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 9 . 2 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) 、 9 . 3 0 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) ;

20

【 0 2 3 7 】

【 化 3 0 】



30

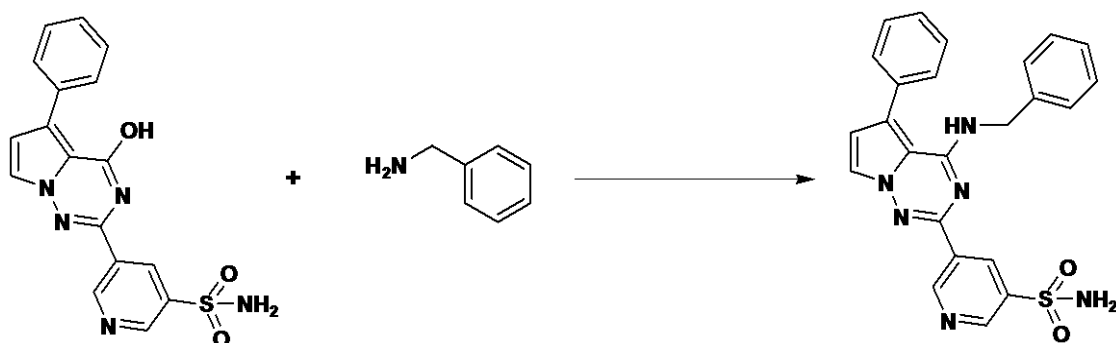
【 0 2 3 8 】

3 - フェニル - 1 - (5 - スルファモイルニコチンアミド) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 2 0 g 、 4 . 3 0 ミリモル) を圧力管に取り、 N H ₄ O H 溶液 (1 0 0 m L 、 3 . 0 0 モル) を加えた。次に該反応混合液を 1 1 0 ° で 4 8 時間加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水を除去して、トルエンと一緒に 3 回共沸混合に供した。その粗製固体を酢酸エチル (5 m L) およびメタノール (2 m L) で連続してトリチュレートした。固体を減圧下で乾燥させ、 3 - (4 - オキソ - 5 - フェニル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロピロリ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミド (0 . 3 0 0 g 、 2 7 . 0 %) を得た。粗製化合物のそれ自体を次工程に適用した。 L C M S 条件 B - 3 9 : 保持時間 1 . 8 1 分、 [M - 1] = 3 6 8 . 0 ;

40

【 0 2 3 9 】

【化 3 1】



10

【0240】

5-(4-ヒドロキシ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(0.100 g、0.272ミリモル)をTHF(10 mL)に溶かし、BOP試薬(0.181 g、0.408ミリモル)およびDIP EA(0.143 mL、0.817ミリモル)を加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。ベンジルアミン(0.0440 g、0.408ミリモル)/THF(3 mL)を加え、その反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水(30 mL)を添加した。得られた水溶液を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレップHPLC(一般的方法に記載される条件B-61)に付して精製し、5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニル

LCMS条件B-38: 保持時間 2.08分、[M+1]=457.2; HPLC条件B-5: 保持時間 20.11分、純度 97.00%; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 4.84(d, J=5.6 Hz, 2H)、6.76(t, J=5.6 Hz, 1H)、6.84(d, J=2.8 Hz, 1H)、7.30(t, J=7.2 Hz, 1H)、7.34(t, J=7.6 Hz, 2H)、7.40-7.45(m, 3H)、7.48(t, J=7.6 Hz, 2H)、7.55(dd, J=1.6、J=3.4 Hz, 2H)、7.68(br s, 2H)、7.95(d, J=2.4 Hz, 1H)、8.94(t, J=2.2 Hz, 1H)、9.05(d, J=2.4 Hz, 1H)、9.53(d, J=1.6 Hz, 1H);

20

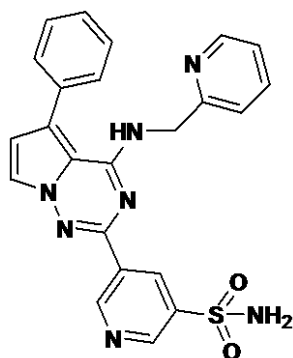
30

【0241】

実施例 2

5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

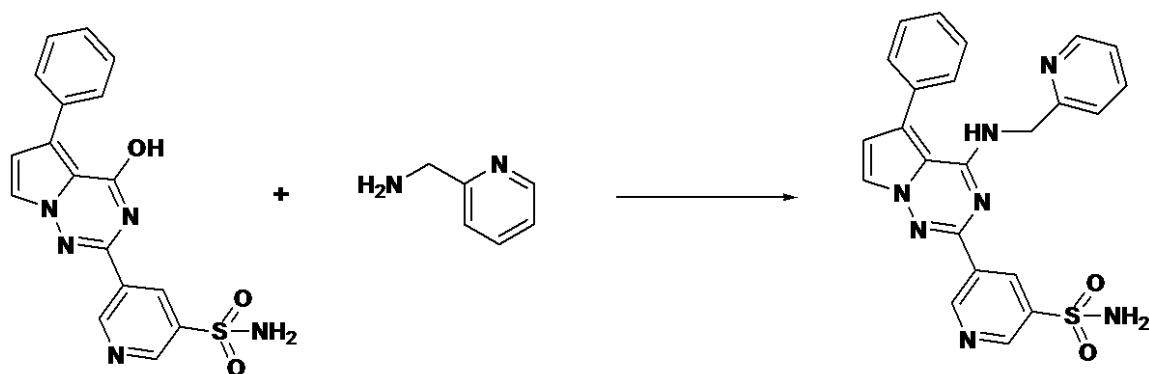
【化 3 2】



40

【0242】

【化 3 3】



10

【0243】

5 - (4 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.150 g、0.408 ミリモル) を T H F (10 m L) に溶かし、B O P 試薬 (0.271 g、0.612 ミリモル) および D I P E A (0.214 m L、1.23 ミリモル) を加えた。反応混合液を室温で 30 分間攪拌した。ピリジン - 2 - イルメタンアミン (0.0660 g、0.612 ミリモル) / T H F (3 m L) を反応混合液に添加し、得られた混合物を室温で 14 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣に水を添加した。水層を酢酸エチル (25 × 2 m L) で抽出した。有機層を (無水硫酸ナトリウムで) 乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標)、シリカゲル、40 g、3 % メタノール / C H ₂ C l ₂) に付して精製し、5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.0400 g、21.4 %) を得た。L C M S 条件 B - 38 : 保持時間 1.99 分、[M + 1] = 458.2 ; H P L C 条件 B - 32 : 保持時間 7.75 分、純度 98.90 % ; ¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d ₆) p p m 4.94 (d , J = 4.4 H z , 2 H)、6.85 (d , J = 2.8 H z , 1 H)、7.29 (d d , J = 5.2 H z、J = 6.8 H z , 1 H)、7.42 (t , J = 4.6 H z , 1 H)、7.46 - 7.50 (m , 2 H)、7.52 - 7.56 (m , 2 H)、7.60 (d d , J = 2.0 H z、J = 6.8 H z , 2 H)、7.75 (s , 2 H)、7.79 (d t , J = 1.6 H z、J = 7.6 H z , 1 H)、7.96 (d , J = 2.8 H z , 1 H)、8.39 (d d , J = 0.8 H z、J = 1.6 H z , 1 H)、8.94 (t , J = 2.0 H z , 1 H)、9.07 (d , J = 2.4 H z , 1 H)、9.58 (d , J = 2.0 H z , 1 H) ;

20

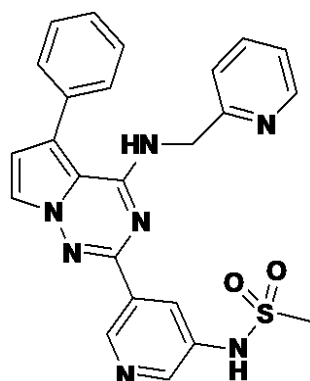
30

【0244】

実施例 3

N - (5 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

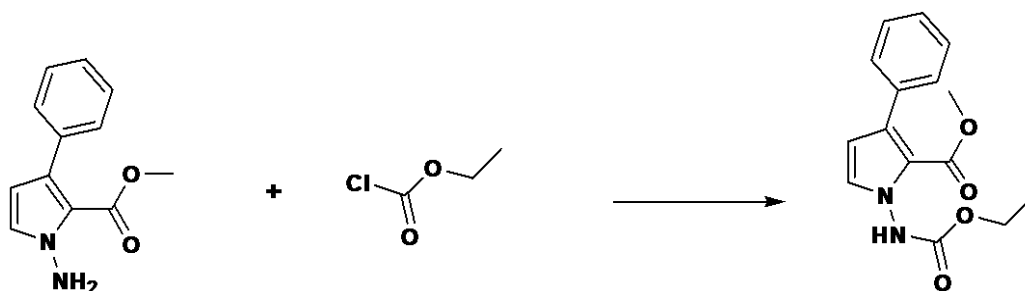
【化 3 4】



40

【0245】

【化 3 5】



【 0 2 4 6 】

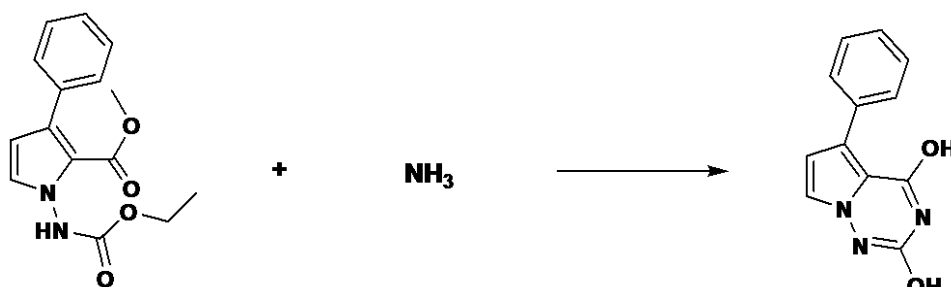
10

1 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (0 . 2 0 0 g 、 0 . 9 2 5 ミリモル) を CH_2Cl_2 (2 0 mL) に溶かし、ついで TEA (0 . 3 8 7 mL 、 2 . 7 7 ミリモル) を、つづいてクロロギ酸エチル (0 . 0 8 9 0 mL 、 0 . 9 2 5 ミリモル) を添加した。反応混合液を室温で終夜攪拌した。水 (5 0 mL) を該反応混合液に添加し、その水性混合液を CH_2Cl_2 (2 5 × 2 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、24 g、15 % EtOAc / ヘキサン) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、1 - ((エトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (0 . 1 0 0 g 、 3 7 . 5 %) を得た。LCMS 条件 B - 3 9 : 保持時間 2 . 1 4 分、 $[M+1] = 289.0$;

20

【 0 2 4 7 】

【化 3 6】



30

【 0 2 4 8 】

1 - ((エトキシカルボニル) アミノ) - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 0 0 g 、 3 . 4 7 ミリモル) を圧力管に取り、水酸化アンモニウム (3 0 % 、 6 7 . 5 mL 、 1 . 7 3 モル) を加え、密封した。反応混合液を 110 で 3 0 時間攪拌し、丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮した。それにトルエンを加え、共沸混合し、微量の水を除去した (3 回) 。次に得られた残渣を酢酸エチル (5 0 × 2 mL) でトリチュレートし、5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオン (0 . 3 0 0 g 、 3 8 . 1 %) を得た。LCMS 条件 B - 3 9 : 保持時間 1 . 4 9 分、 $[M+1] = 228.0$;

【 0 2 4 9 】

40

【化 3 7】



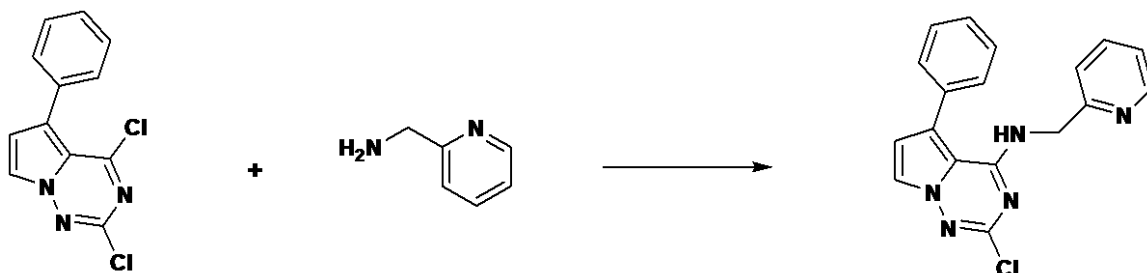
【 0 2 5 0 】

50

5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2, 4 (1H, 3H) - ジオン (0.250 g、1.10ミリモル) をトルエン (5 mL) に溶かし、圧力管に入れた。この混合物に、DIPEA (0.384 mL、2.20ミリモル) を加え、つづいて POCl_3 (0.308 mL、3.30ミリモル) を添加した。その圧力管をきっちりと閉め、125 に加熱し、その温度で24時間維持した。その反応物を室温に冷却し、中身を炭酸水素ナトリウムの氷冷溶液にゆっくりと添加し、 CH_2Cl_2 (25 x 2 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、0.5% メタノール / CH_2Cl_2) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2, 4 - ジクロロ - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン (0.0850 g、29.3%) を得た。LCMS 条件 B - 9 : 保持時間 2.11 分、 $[M + 1] = 264.0$;

【0251】

【化38】

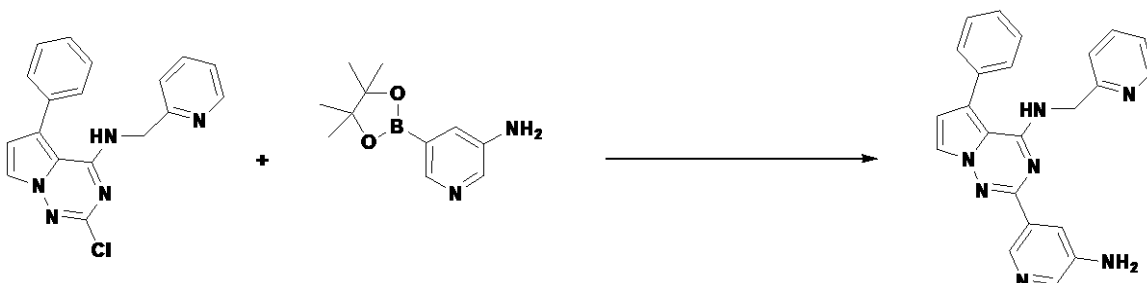


【0252】

2, 4 - ジクロロ - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン (0.560 g、2.12ミリモル) をTHF (15 mL) に溶かし、次にDIPEA (1.85 mL、10.6ミリモル) を添加し、つづいてピリジン - 2 - イルメタンアミン (0.688 g、6.36ミリモル) を加えた。次に反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮してTHFを除去し、この残渣に水 (10 mL) を添加した。該水溶液を CH_2Cl_2 (25 x 3 mL) で抽出し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、40 g、20% EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.250 g、35.1%) を得た。LCMS 条件 B - 39 : 保持時間 2.10 分、 $[M + 1] = 336.0$;

【0253】

【化39】



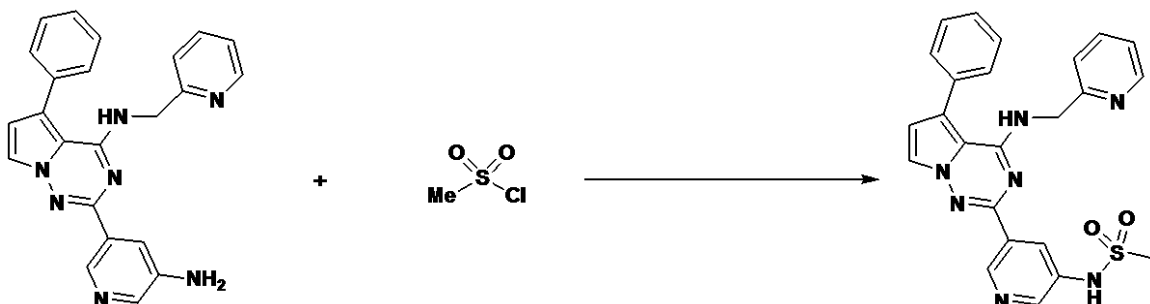
【0254】

2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (4.00 g、11.9ミリモル) および 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (5.24 g、23.8ミリモル、市販物) をジオキサン (50 mL) および水 (3 mL) に溶かした。該反応混合液に、 K_2CO_3 (6.59 g、47.6ミリモル) を添加し、その反応混合液を窒素で15分間脱気処理に付した。ビス (ジフェニルホスフィノ

フェロセン・パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.973 g、1.19 ミリモル) を添加し、得られた反応混合物を窒素で 20 分間脱気処理に付し、次に加熱して 110 で 14 時間還流させた。反応混合液を冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、0.5 % メタノール / CH_2Cl_2) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5.0 g の 2 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミンの不純物を得、それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 61) に付してさらに精製し、2 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (3.00 g、64.0 %) を得た。LCMS 条件 B - 12 : 保持時間 1.92 分、 $[M + 1] = 394.4$; HPLC 条件 B - 32 : 保持時間 5.87 分、純度 97.80 % ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 4.91 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H)、5.46 (s, 2H)、6.79 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、7.24 (t, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.27 - 7.31 (m, 1H)、7.44 - 7.60 (m, 6H)、7.75 (dd, $J = 2.0$ Hz、 $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.79 (dt, $J = 2.0$ Hz、 $J = 7.6$ Hz, 1H)、7.85 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.01 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.39 (ddd, $J = 1.2$ Hz、 $J = 2.8$ Hz、 $J = 5.2$ Hz, 1H)、8.60 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) ;

【0255】

【化40】



【0256】

2 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (80.0 mg、0.201 ミリモル) を CH_2Cl_2 (10 mL) に溶かし、ピリジン (0.0500 mL、0.610 ミリモル) を加え、つづいて塩化メタンスルホン (26.0 mg、0.221 ミリモル) を添加した。反応混合液を室温で 3 時間攪拌し、ついで水 (10 mL) で希釈し、水溶液を CH_2Cl_2 (25 x 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 64) に付して精製し、N - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド (20.0 mg、20.0 %) を得た。LCMS 条件 B - 39 : 保持時間 2.02 分、 $[M + 1] = 471.80$; HPLC 条件 B - 32 : 保持時間 6.96 分、純度 99.40 % ; ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 3.11 (s, 3H)、4.92 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H)、6.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.31 (dd, $J = 4.4$ Hz、 $J = 8.8$ Hz, 2H)、7.46 - 7.61 (m, 8H)、7.79 (dt, $J = 2.0$ Hz、 $J = 7.6$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.40 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、8.44 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H)、9.15 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) ;

10

20

30

40

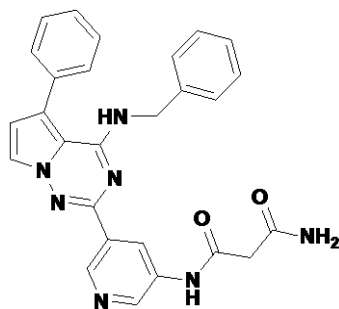
50

【 0 2 5 7 】

実施例 4

N 1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) マロンアミド

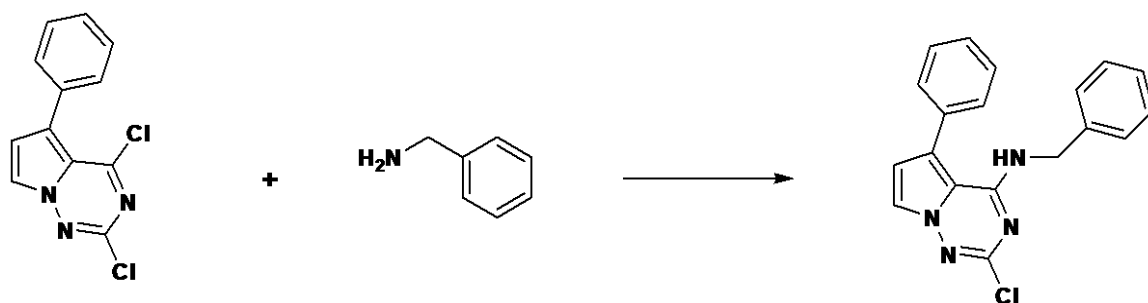
【 化 4 1 】



10

【 0 2 5 8 】

【 化 4 2 】



20

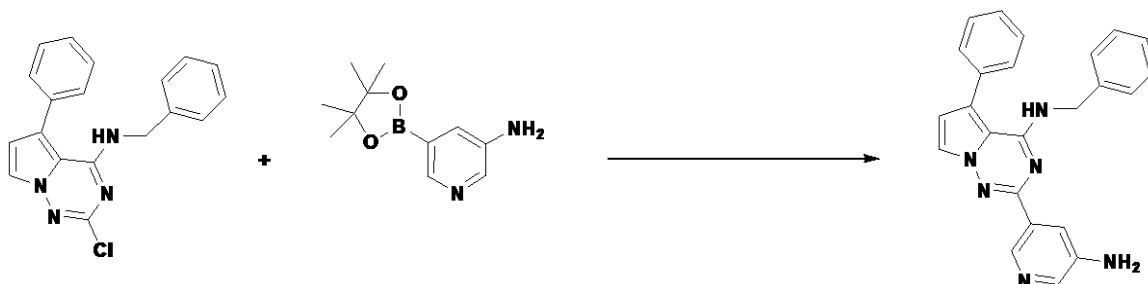
【 0 2 5 9 】

2 , 4 - ジクロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (0 . 5 0 0 g 、 1 . 8 9 ミリモル) を T H F (1 0 m L) に溶かし、次に D I P E A (1 . 6 5 m L 、 9 . 4 7 ミリモル) を、つづいてベンジルアミン (0 . 4 0 6 g 、 3 . 7 9 ミリモル) を添加した。ついで反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮して T H F を除去した。この残渣に、水 (1 0 m L) を加え、水溶液を C H ₂ C l ₂ (2 5 × 3 m L) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、2 4 g 、 1 1 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 4 0 0 g 、 6 3 . 1 %) を得た。L C M S 条件 B - 4 7 : 保持時間 2 . 7 0 分、[M + 1] = 3 3 5 . 0 ;

30

【 0 2 6 0 】

【 化 4 3 】



40

【 0 2 6 1 】

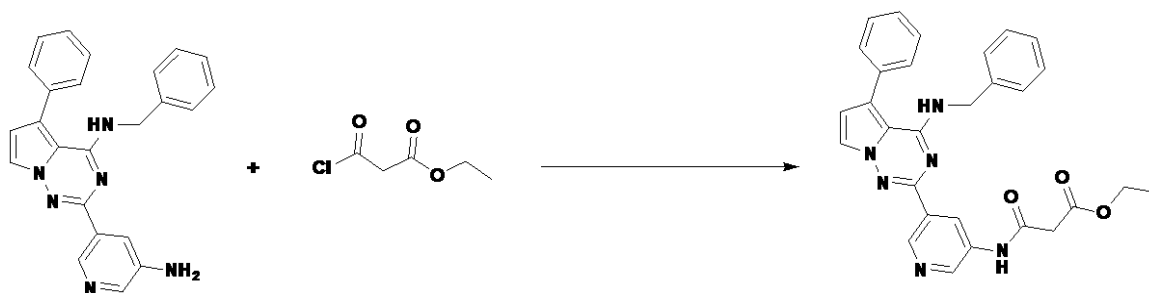
N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 9 7 ミリモル) および 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - アミン (0 . 2 6 3 g 、 1 . 2 0 ミリモル、市販物) をジオキサン (1 0 m L) および水 (2 m L) に溶

50

かした。上記の溶液に、 K_2CO_3 (0.248 g、1.79ミリモル)を加え、その反応混合液を窒素で15分間脱気処理に付し、次に $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (0.0490 g、0.0600ミリモル)を加えた。得られた反応混合液を20分間脱気処理に付し、110 で14時間加熱還流した。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (10 mL)で希釈した。得られた固体をセライト(登録商標)床を通して溶かし、濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-62)に付して精製し、2-(5-アミノピリジン-3-イル)-N-ベンジル-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(20.0 mg、8.53%)を得た。 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 4.81(d, J = 6.0 Hz, 2H)、5.46(s, 2H)、6.54(t, J = 6.0 Hz, 1H)、6.78(d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.26-7.54(m, 10H)、7.75(dd, J = 2.0 Hz、 J = 2.8 Hz, 1H)、7.85(d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.01(d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.58(d, J = 1.6 Hz, 1H); LCMS条件B-47:保持時間 2.20分、 $[M+1] = 393.2$; HPLC条件B-63:保持時間 24.18分、純度 97.00%;

【0262】

【化44】

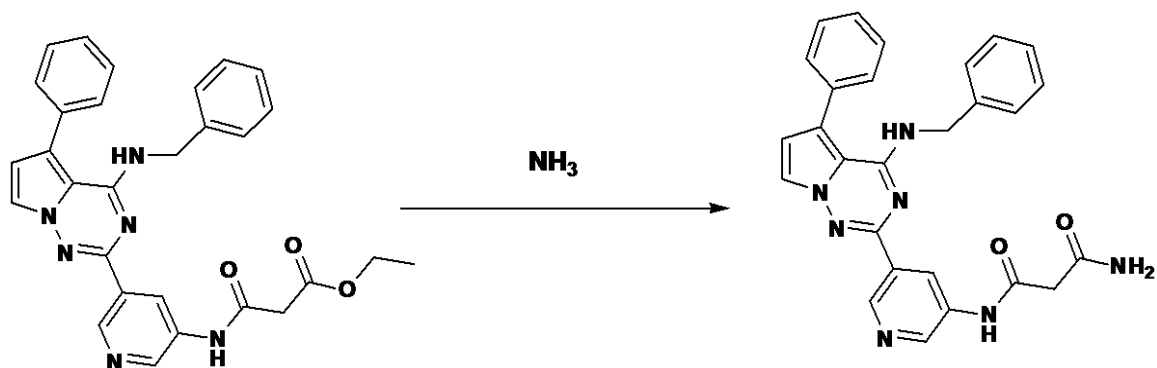


【0263】

2-(5-アミノピリジン-3-イル)-N-ベンジル-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.500 g、1.27ミリモル)を CH_2Cl_2 (10 mL)に溶かし、ピリジン(0.103 mL、1.27ミリモル)を加え、つづいて3-クロロ-3-オキソプロパン酸エチル(0.192 g、1.27ミリモル)を添加した。反応混合液を室温で14時間攪拌した。水(10 mL)を該反応混合液に加え、つづいて CH_2Cl_2 (10 x 4 mL)を添加した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24 g、3%メタノール/ CH_2Cl_2)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-((5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)-3-オキソプロパン酸エチル(0.400 g、62.0%)を得た。 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 1.23(t, J = 7.2 Hz, 3H)、3.54(s, 2H)、4.15(q, J = 7.2 Hz, 2H)、4.82(d, J = 5.6 Hz, 2H)、6.66(t, J = 5.6 Hz, 1H)、6.81(d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.27-7.55(m, 10H)、7.91(d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.81(d, J = 2.4 Hz, 1H)、8.87(dd, J = 2.4 Hz、 J = 1.6 Hz, 1H)、9.09(d, J = 1.6 Hz, 1H)、10.52(s, 1H); LCMS条件B-49:保持時間 1.91分、 $[M+1] = 507.2$; HPLC条件B-32:保持時間 10.36分、純度 98.80%;

【0264】

【化 4 5】



10

【 0 2 6 5】

3 - ((5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) - 3 - オキソプロパン酸エチル (0.200 g、0.395 ミリモル) をエタノール (10 mL) に溶かし、圧力管に移し、ついで - 80 に冷却した。反応混合液をアンモニアガスで 15 分間パージし、次に該圧力管をきっちりと密封し、85 で 24 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、丸底フラスコに移し、減圧下で濃縮し、エタノールを完全に除去した。残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 64) に付して精製し、N1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) マロンアミド (0.100 g、53.1 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 3.29 (s , 2 H)、4.82 (d , J = 5.6 Hz , 2 H)、6.65 (t , J = 5.6 Hz , 1 H)、6.80 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、7.15 - 7.56 (m , 12 H)、7.90 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、8.83 (d , J = 2.4 Hz , 1 H)、8.87 (dd , J = 1.6 Hz、J = 2.4 Hz , 1 H)、9.07 (d , J = 1.6 Hz , 1 H)、10.47 (s , 1 H) ; LCMS 条件 B - 39 : 保持時間 1.97 分、[M + 1] = 477.8 ; HPLC 条件 B - 31 : 保持時間 8.85 分、純度 99.80 % ;

20

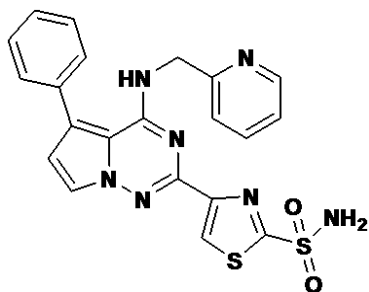
【 0 2 6 6】

実施例 5

4 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド

30

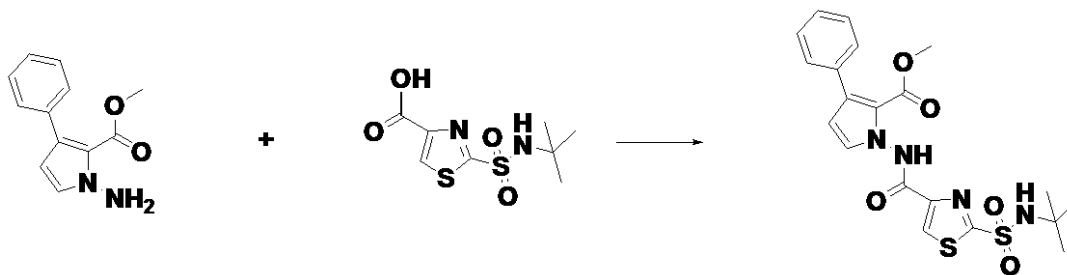
【化 4 6】



40

【 0 2 6 7】

【化 4 7】



【 0 2 6 8】

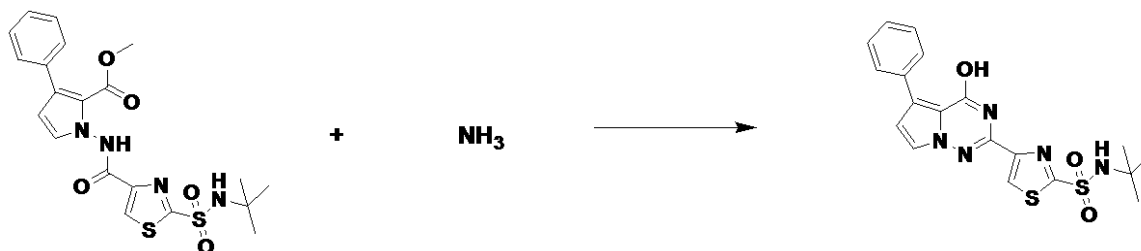
10

1 - アミノ - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (0 . 4 0 0 g 、 1 . 8 5 ミリモル) および 2 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) チアゾール - 4 - カルボン酸 (0 . 7 3 3 g 、 2 . 7 7 ミリモル) (Johnson ら、 W O 2 0 1 1 / 2 8 7 4 1) を D M F (1 0 m L) に溶かし、 0 に冷却した。 H A T U (1 . 4 1 g 、 3 . 7 0 ミリモル) を、 つづいて D I P E A (1 . 2 9 m L 、 7 . 4 0 ミリモル) をゆっくりと添加した。 反応混合液を 1 4 時間 にわたって外界温度とし、 水 (2 5 m L) で希釈し、 酢酸エチル (3 × 2 0 m L) で抽出した。 有機層を分離し、 有機部分を合わせ、 無水硫酸ナトリウムで乾燥し、 濾過し、 減圧下で濃縮した。 残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標)、 シリカゲル、 4 0 g 、 3 8 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、 1 - (2 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) チアゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (0 . 2 5 0 g 、 2 9 . 2 %) を得た。 ^1H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) p p m 1 . 2 6 (s , 9 H)、 3 . 5 0 (s , 3 H)、 6 . 3 1 (d , J = 3 . 2 H z , 1 H)、 7 . 2 5 - 7 . 4 3 (m , 6 H)、 8 . 3 9 (s , 1 H)、 8 . 7 7 (s , 1 H)、 1 1 . 8 3 (s , 1 H) ;

20

【 0 2 6 9】

【化 4 8】



30

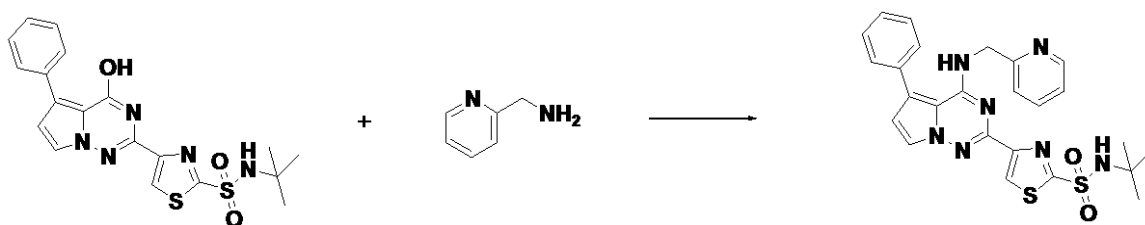
【 0 2 7 0】

1 - (2 - (N - (t e r t - ブチル) スルファモイル) チアゾール - 5 - カルボキサミド) - 3 - フェニル - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (0 . 2 5 0 g 、 0 . 5 4 0 ミリモル) を水性水酸化アンモニウム (3 0 M 、 5 . 0 0 m L 、 0 . 1 5 0 モル) に溶かし、 密封管中にて 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。 反応混合液を冷却させ、 減圧下で蒸発させた。 粗残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 5 3) に付して精製し、 N - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド (0 . 0 6 5 0 g 、 2 8 . 0 %) を得た。 L C M S 条件 B - 1 3 : 保持時間 2 . 0 6 分、 [M - 1] = 4 2 8 . 2 ;

40

【 0 2 7 1】

【化 4 9】

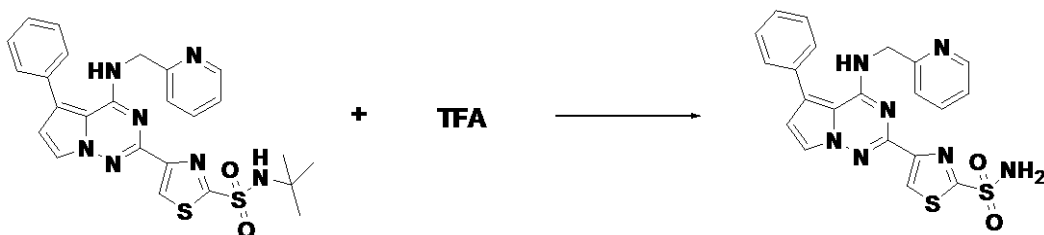


【 0 2 7 2 】

N - (t e r t - ブチル) - 4 - (4 - ヒドロキシ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド (0 . 0 6 0 0 g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) をアセトニトリル (5 m L) に溶かし、0 に冷却した。B O P 試薬 (0 . 0 6 2 0 g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) を、つづいて D B U (0 . 0 2 1 0 m L 、 0 . 1 4 0 ミリモル) をゆっくりと添加した。反応混合液を 1 時間にわたって外界温度とし、次に 0 に冷却した。ピリジン - 2 - イルメタンアミン (0 . 0 1 5 0 g 、 0 . 1 4 0 ミリモル) を添加した。反応混合液を外界温度とし、1 4 時間攪拌し、水で希釈した。水性混合液を酢酸エチル (3 × 1 0 m L) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、4 0 g 、1 . 2 % メタノール / C H ₂ C l ₂) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (t e r t - ブチル) - 4 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド (0 . 0 4 0 0 g 、 5 5 . 0 %) を得た。不純物の化合物をそのまま次の工程に適用した。L C M S 条件 B - 1 3 : 保持時間 2 . 1 3 分、[M + 1] = 5 2 0 . 2 ;

【 0 2 7 3 】

【化 5 0】



【 0 2 7 4 】

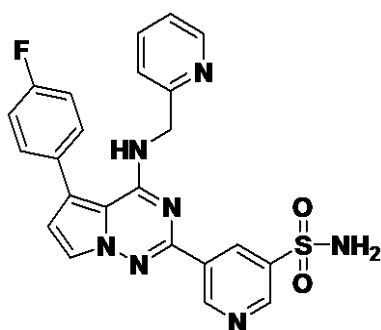
N - (t e r t - ブチル) - 4 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド (4 0 . 0 m g 、 0 . 0 7 7 0 ミリモル) および T F A (3 m L) を外界温度で 1 4 時間攪拌した。過剰量の T F A を減圧下で蒸発させ、残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 3 3) に付して精製し、4 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) チアゾール - 2 - スルホンアミド (9 . 0 0 m g 、 2 6 . 0 %) を得た。L C M S 条件 B - 1 3 : 保持時間 1 . 9 4 分、[M + 1] = 4 6 4 . 0 ; H P L C 条件 B - 3 2 : 保持時間 7 . 0 6 分、純度 9 7 . 6 2 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) : p p m 4 . 9 1 (d , J = 4 . 4 H z , 2 H) 、 6 . 8 2 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 7 - 7 . 3 1 (m , 2 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 6 1 (m , 6 H) 、 7 . 7 9 (d t , J = 2 . 0 H z 、 J = 8 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 9 0 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 2 4 (s , 2 H) 、 8 . 3 9 - 8 . 4 0 (m , 1 H) 、 8 . 6 3 (s , 1 H) ;

【 0 2 7 5 】

実施例 6

5 - (5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ

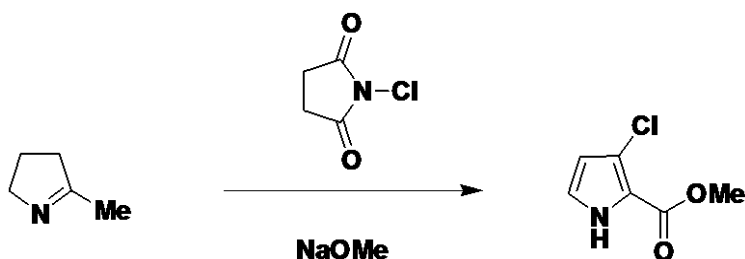
[1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド
【化 5 1】



10

【 0 2 7 6 】

【化 5 2】



20

【 0 2 7 7 】

市販品として入手可能な 3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 5 0 g 、 9 4 . 0 % 、 黄色固体) を、Fangら、J.Med.Chem., 53 : 7967-7978 (2010) の記載に従って、2 - メチル - 1 - ピロリン (0 . 8 3 1 g 、 1 0 . 0 ミリモル、市販物)、N C S (1 0 . 7 g 、 8 0 . 0 ミリモル) および N a O M e / M e O H (3 M 、 2 0 m L 、 6 0 . 0 ミリモル) を用いて合成した。LCMS 条件 B - 4 1 : 保持時間 1 . 7 1 分、[M + 1] = 1 6 0 . 1 0 ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 C D C l ₃) 3 . 9 0 (s , 3 H) 、 6 . 2 5 (t , J = 3 . 0 H z , 1 H) 、 6 . 8 6 (t , J = 3 . 0 H z , 1 H) 、 9 . 1 7 (b r s , 1 H) ;

【 0 2 7 8 】

30

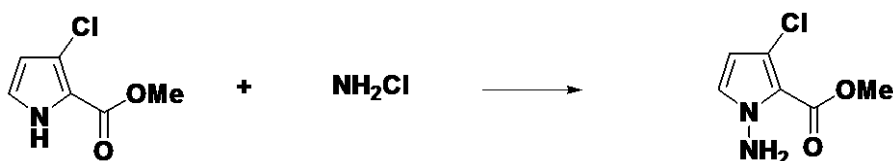
モノクロルアミン試薬の合成

塩化アンモニウム (3 . 0 0 g 、 6 0 . 0 ミリモル) をエーテル (1 1 0 m L) に溶かし、該溶液を - 5 に冷却した。濃水酸化アンモニウム (2 8 M 、 4 . 7 0 m L 、 1 2 0 ミリモル) を滴下して加えた。次亜塩素酸ナトリウムである市販の漂白剤 (2 M 、 7 2 . 0 m L 、 0 . 1 4 4 モル) を滴下ロートを通して 1 5 分かけて添加した。反応混合液を 1 5 分間攪拌し、層を分離し、有機層を食塩水で洗浄した。有機層を、冷凍庫中、C a C l ₂ 粉末上で 1 時間にわたって乾燥させ、 - 4 0 で貯蔵した。モノクロルアミンのおよその濃度は 0 . 1 5 M である。

【 0 2 7 9 】

【化 5 3】

40



【 0 2 8 0 】

3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 0 0 g 、 6 . 3 0 ミリモル) の D M F (1 5 m L) 中攪拌溶液に、N a H (0 . 4 5 g 、 1 8 . 8 0 ミリモル、99%、乾燥) を加え、その中身を外界温度で 1 時間攪拌した。N H ₂ C l (4 2 . 0 m L 、 0 . 3 2 7 g 、 6 . 3 0 ミリモル) を - 1 0 でその反応混合液に加え、中身を - 1 0 でさら

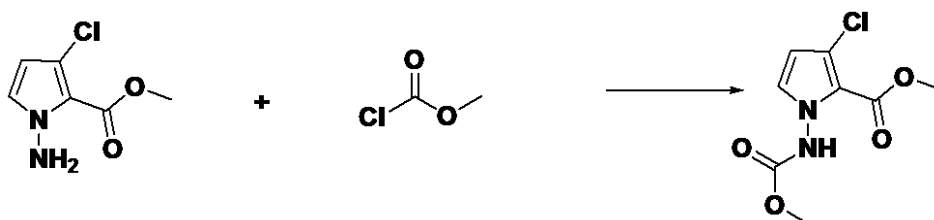
50

に30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣をMTBEで抽出した。MTBE層を無水 Na_2SO_4 に通し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。粗残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、40g、20%EtOAc/ヘキサン)に付して精製し、1-アミノ-3-クロロ-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(0.750g、69.0%)を黄色固体として得た。LCMS条件B-23:保持時間0.68分、 $[M+1]=175.1$; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6)

3.80(s, 3H)、6.11(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)、6.28(s, 2H)、7.06(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H);

【0281】

【化54】

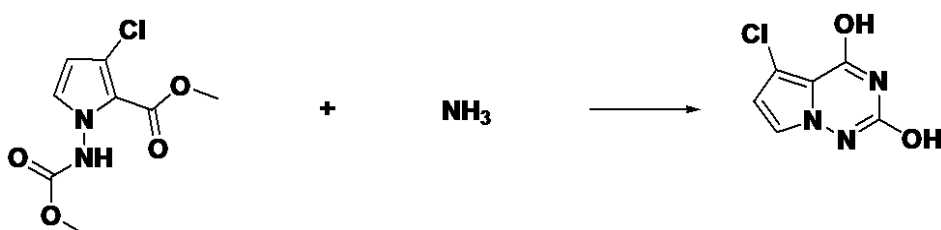


【0282】

1-アミノ-3-フェニル-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(1.00g、4.62ミリモル)のDCM(25mL)中攪拌溶液に、ピリジン(0.450mL、5.55ミリモル)を添加した。中身を外界温度で5分間攪拌した。クロロギ酸メチル(0.390mL、5.09ミリモル)を反応混合液に滴下して加え、攪拌を1時間続けた。反応混合液を1.5N HClで洗浄し、有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮して褐色油状物(1.10g、84.0%)を得、次にそれをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS条件B-23:保持時間0.73分、 $[M+1]=233.0$; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ppm 3.76(s, 3H)、3.79(s, 3H)、6.28(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)、7.23(d, $J=3.2\text{Hz}$, 1H)、10.69(br s, 1H);

【0283】

【化55】



【0284】

3-クロロ-1-((メトキシカルボニル)アミノ)-1H-ピロール-2-カルボン酸メチル(5.00g、21.5ミリモル)/MeOH(15mL)および水(35mL)を圧力管に入れ、反応混合液を-80℃に冷却した。反応混合液を NH_3 ガスで5-10分間パージした。該圧力管を密閉し、120℃で12時間加熱した。溶媒を減圧下で除去して褐色固体を得、それをMeOHで再結晶し、5-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2,4-ジオール(2.65g、65.0%)を白色固体として得た。LCMS条件B-23:保持時間0.56分、 $[M+1]=186.0$; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ppm 6.87(d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H)、7.10(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)、7.32(br s, 2H);

【0285】

10

20

30

40

【化56】



【0286】

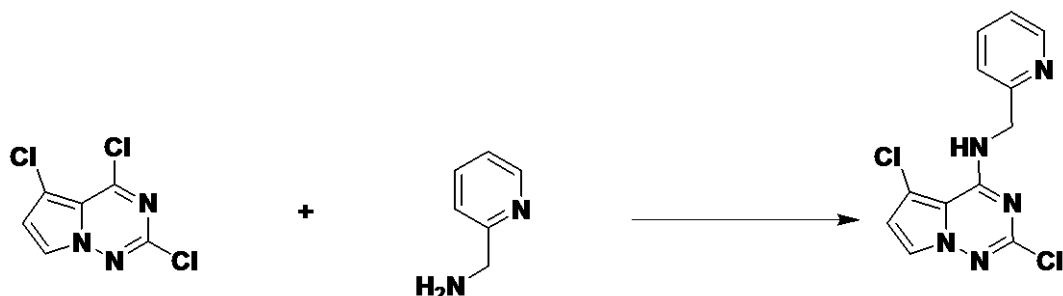
5-クロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2,4(1H,3H)-ジオン(0.500g、2.69ミリモル)のトルエン(15mL)中攪拌溶液に、POCl₃(1.01mL、10.8ミリモル)およびDIPEA(0.941mL、5.39ミリモル)を添加した。中身を120℃で24時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、CH₂Cl₂(50mL)に再び溶かし、10%NaHCO₃(2×25mL)で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して黄色固体を得た。残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24g、20%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2,4,5-トリクロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(0.320g、53.0%)を黄色固体として得た。LCMS条件B-23:保持時間 1.67、[M+1]=220.0; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 7.63(d, J=3.2Hz, 1H)、8.34(d, J=3.2Hz, 1H);

10

【0287】

20

【化57】



【0288】

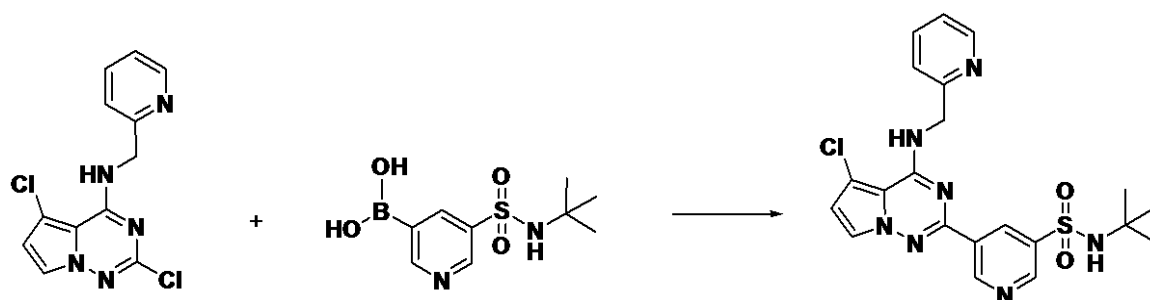
30

2,4,5-トリクロロピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(0.530g、2.38ミリモル)のCH₂Cl₂(20mL)中攪拌溶液に、DIPEA(0.832mL、4.76ミリモル)およびピリジン-2-イルメタンアミン(0.283g、2.62ミリモル)を加え、中身を室温で10分間攪拌した。反応混合液を水で洗浄し、有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24g、20%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2,5-ジクロロ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.400g、57.0%)をオフホワイト固体として得た。LCMS条件B-12:保持時間 2.20、[M+1]=294.2; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 4.87(d, J=5.7Hz, 2H)、6.81(d, J=2.8Hz, 1H)、7.32(t, J=1.6Hz, 1H)、7.42(d, J=8.0Hz, 1H)、7.81(d, J=2.8Hz, 1H)、7.83(t, J=1.6Hz, 1H)、8.48(t, J=5.2Hz, 1H)、8.57(d, J=1.2Hz, 1H);

40

【0289】

【化58】

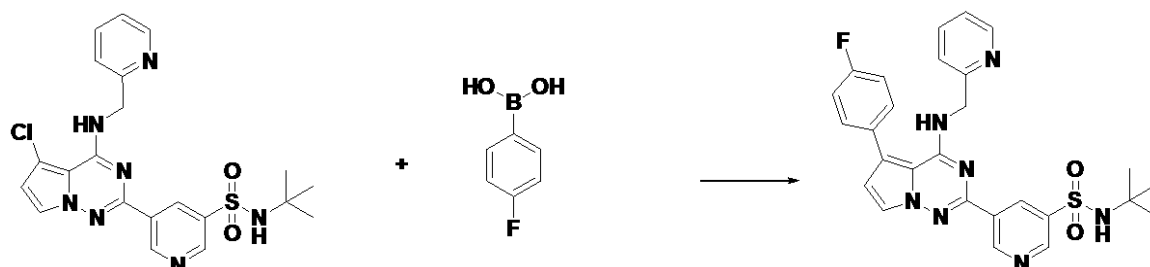


【0290】

2,5-ジクロロ-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.120g、0.408ミリモル)を、実施例3に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N-(tert-ブチル)-5-(5-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬；(5-(N-(tert-ブチル)スルファモイル)ピリジン-3-イル)ボロン酸(0.158g、0.612ミリモル)、 K_2CO_3 (0.169g、1.22ミリモル)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(90.0mg、0.122ミリモル)を95℃で5時間使用した。残渣をコンビフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12g、50%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を黄色固体として得た。生成物を30%CH₂Cl₂/ヘキサンを用いる再結晶に付してさらに精製し、N-(tert-ブチル)-5-(5-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(65.0mg、33.8%)をオフホワイト固体として得た。LCMS条件B-23：保持時間 2.00分、 $[M+1]=572.2$ ；¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.16(s,9H)、5.02(d,J=5.2Hz,2H)、6.87(d,J=2.9Hz,1H)、7.29-7.31(m,2H)、7.78(t,J=5.6Hz,1H)、7.91-7.98(m,2H)、8.36(t,J=5.2Hz,1H)、8.57(m,1H)、8.82(s,1H)、9.05(d,J=2.0Hz,1H)、9.31(d,J=1.8Hz,1H)；

【0291】

【化59】



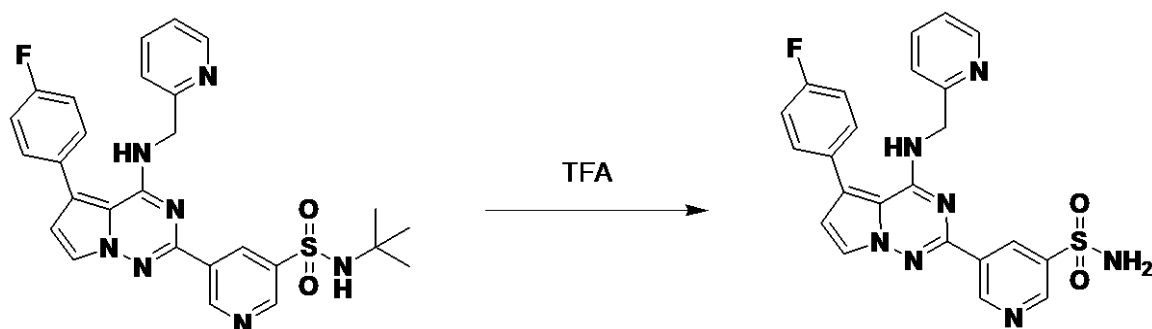
【0292】

N-(tert-ブチル)-5-(5-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(50.0mg、0.106ミリモル)のジオキサン(10mL)/水(4mL)中攪拌溶液に、(4-フルオロフェニル)ボロン酸(14.8mg、0.106ミリモル、市販物)、 K_2CO_3 (43.9mg、0.318ミリモル)およびX-PHOS(15.2mg、0.0320ミリモル)を添加した。その中身に窒素を5分間パージした。酢酸パラジウム(II)(2.38mg、0.0106ミリモル)を該反応混合液に加え、中身を95℃で5時間加熱した。反応物を冷却させ、セライト(登録商標)パッドを通して

濾過し、濾液を減圧下で濃縮して褐色固体を得た。残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、12 g、20%メタノール/CH₂Cl₂)を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を淡黄色固体として得た。該固体をCH₂Cl₂/ヘキサン(3:7)を用いる再結晶に付してさらに精製し、N-tert-ブチル-5-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(32.0 mg、54.0%)を淡黄色固体として得た。LCMS条件B-23: 保持時間 2.32、[M+1]=532.2; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 1.55(s, 9H)、4.93(d, J=4.0 Hz, 2H)、6.84(d, J=2.8 Hz, 1H)、7.28-7.47(m, 5H)、7.59-7.60(m, 1H)、7.61-7.64(m, 2H)、7.77(t, J=1.80 Hz, 1H)、7.91(d, J=2.7 Hz, 1H)、8.39-8.41(m, 1H)、8.91(s, 1H)、9.05(d, J=2.6 Hz, 1H)、9.56(d, J=2.0 Hz, 1H);

【0293】

【化60】



【0294】

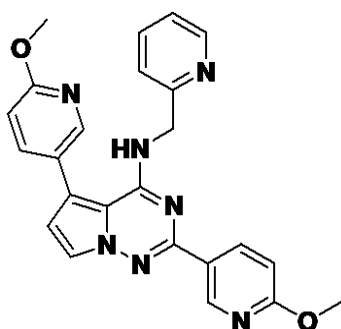
N-(tert-ブチル)-5-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(30.0 mg、0.0560ミリモル)のジオキサン(5 mL)中攪拌溶液に、5N HCl/ジオキサン(2 mL)を添加した。中身を50で12時間加熱した。溶媒を減圧下で除去し、白色固体を得た。該固体をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-61)に付して精製し、5-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(19.0 mg、44.0%)をオフホワイト固体として得た。LCMS条件B-23: 保持時間 1.91分、[M+1]=476.2; HPLC条件B-1: 保持時間 8.03分、純度=98.30%; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm 4.93(d, J=4.8 Hz, 2H)、6.84(d, J=2.8 Hz, 1H)、7.25-7.52(m, 5H)、7.52-7.62(m, 4H)、7.79(t, J=1.6 Hz, 1H)、7.88(d, J=2.8 Hz, 1H)、8.35(s, 1H)、8.92(s, 1H)、9.05(s, 1H)、9.65(s, 1H);

【0295】

実施例7

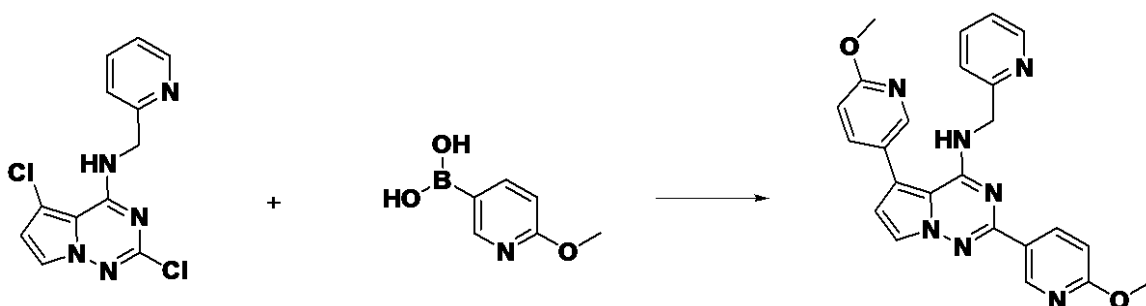
2,5-ビス(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

【化 6 1】



【 0 2 9 6 】

【化 6 2】



【 0 2 9 7 】

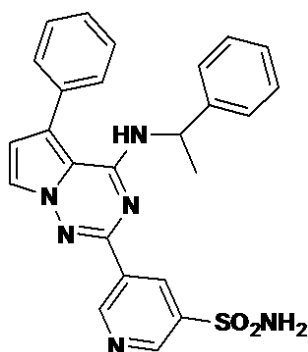
2, 5 - ジクロロ - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 6 の記載に従って調製した化合物) (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 4 0 ミリモル) を、スズキクロスカップリング反応を介して、実施例 6 に記載の操作を用いて 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミンに変換した。この変換に、次の試薬： (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (0 . 1 3 0 g 、 0 . 8 5 0 ミリモル)、 K_2CO_3 (0 . 2 0 6 m g 、 0 . 1 4 9 ミリモル)、X - PHOS (0 . 0 4 8 6 g 、 0 . 1 0 2 ミリモル) および酢酸パラジウム (II) (7 . 6 0 m g 、 0 . 0 3 4 0 ミリモル) を 9 5 で 1 2 時間使用した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、4 0 g、2 0 % メタノール / クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、黄色固体を得、それを DCM : MeOH (9 : 1) を用いる再結晶に付してさらに精製し、2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) - 5 - (2 - メトキシピリジン - 4 - イル) - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 0 6 8 0 m g 、 4 3 . 2 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 1 2 : 保持時間 2 . 2 0 分、 $[M + 1] = 440.2$; HPLC 条件 B - 2 : 保持時間 9 . 8 0 分、純度 9 9 . 2 0 % ; 1H NMR (4 0 0 MHz、DMSO - d_6) p p m 3 . 9 5 (s , 3 H)、3 . 9 8 (s , 3 H)、4 . 8 9 (d , $J = 4.8$ Hz , 2 H)、6 . 7 8 (d , $J = 2.8$ Hz , 1 H)、6 . 9 1 - 7 . 0 0 (m , 2 H)、7 . 2 5 - 7 . 4 0 (m , 2 H)、7 . 5 5 - 7 . 6 0 (m , 1 H)、7 . 8 0 (t , $J = 2.8$ Hz , 1 H)、7 . 8 5 - 7 . 8 9 (m , 2 H)、8 . 3 2 - 8 . 5 2 (m , 3 H)、8 . 9 5 (s , 1 H) ;

【 0 2 9 8 】

実施例 8

5 - (5 - フェニル - 4 - (1 - フェニルエチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

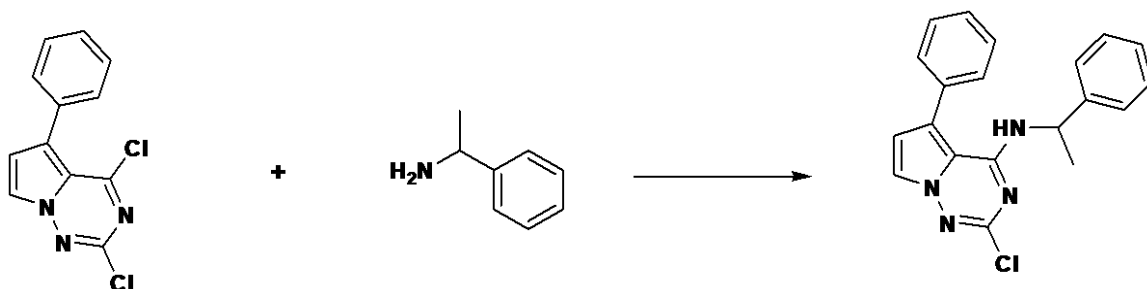
【化 6 3】



10

【 0 2 9 9 】

【化 6 4】



20

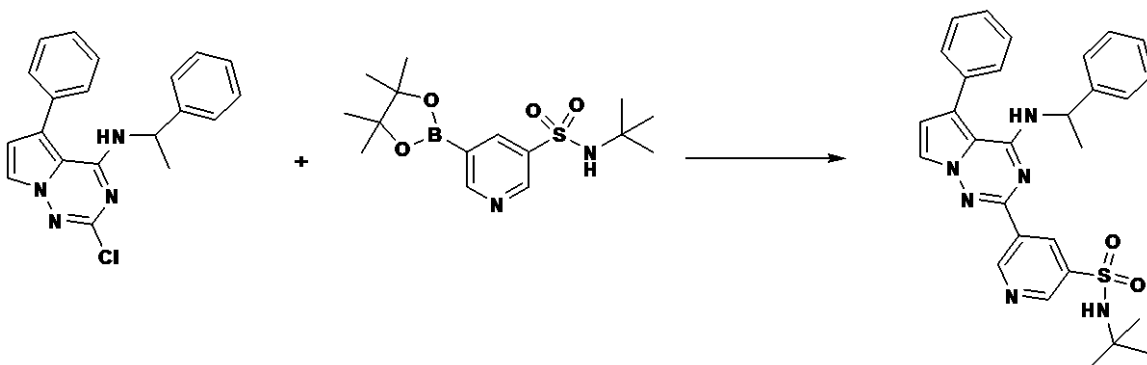
【 0 3 0 0 】

2,4-ジクロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(実施例3の記載に従って調製)(1.00g、3.79ミリモル)を、DIPEA(3.31 mL、18.9ミリモル)および1-フェニルエタナミン(0.918g、7.57ミリモル)/THFを室温で14時間用いて、2-クロロ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンに変換した。残渣を、コンビフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24g、18% EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-クロロ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.750g、56.8%)を得た。LCMS条件B-39:保持時間2.34分、 $[M+1]=349.2$;

30

【 0 3 0 1 】

【化 6 5】



40

【 0 3 0 2 】

2-クロロ-5-フェニル-N-(1-フェニルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.700g、2.01ミリモル)を、実施例3に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N-(tert-ブチル)-5-(5-フェニル-4-((1-フェニルエチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドに変換した。この変換に

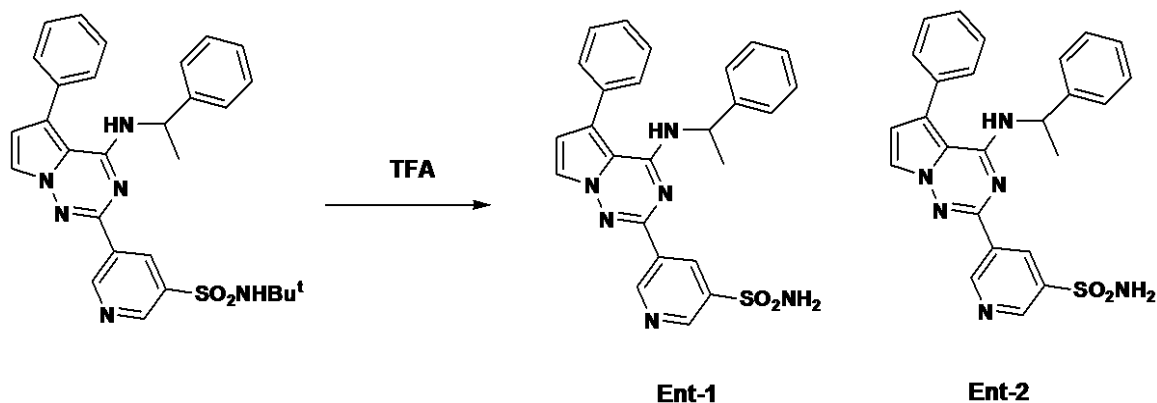
50

、次の試薬：N - (tert - ブチル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (1.37 g、4.01 ミリモル)、 K_2CO_3 (1.11 g、8.03 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.164 g、0.201 ミリモル) を 110 で 14 時間用いた。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、3% メタノール/クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.500 g、47.3%) を得た。LCMS 条件 B - 39：保持時間 2.45 分、 $[M + 1] = 527.2$;

10

【0303】

【化66】



20

【0304】

N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.500 g、0.949 ミリモル) を、実施例 5 に報告されている操作に従って、TFA (0.366 mL、4.75 ミリモル) を室温で 24 時間用いて、5 - (5 - フェニル - 4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、6% メタノール/クロロホルム) を用いるクロマトグラフィーに付して精製して固体を得、それをキラルプレパラティブ HPLC 精製操作 (一般的方法に記載される条件 B - 65) によりさらに精製した。

30

【0305】

エナンチオマー - 1：5 - (5 - フェニル - 4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.0450 g、10.1%) ; キラル HPLC 条件 B - 50：保持時間 7.19 分、純度 100.00% ;

【0306】

エナンチオマー - 2：5 - (5 - フェニル - 4 - ((1 - フェニルエチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.0650 g、14.6%) ; キラル HPLC 条件 B - 50：保持時間 9.79 分、純度 99.70% ;

40

【0307】

1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 1.47 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H)、5.50 - 5.60 (m, 1H)、6.29 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H)、6.86 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.24 - 7.61 (m, 10H)、7.95 (br s, 2H)、7.95 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.90 (dd, $J = 1.6$ Hz、 $J = 2.4$ Hz, 1H)、9.05 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、9.47 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H) ; LCMS 条件 B - 39：保持時間 2.98 分、 $[M + 1] = 471$

50

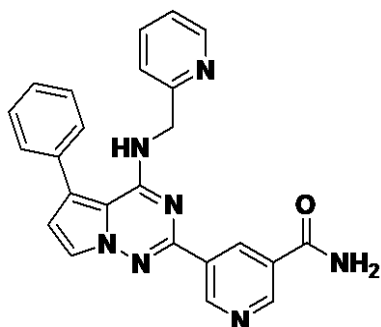
. 2 ;

【 0 3 0 8 】

実施例 9

5 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアミド

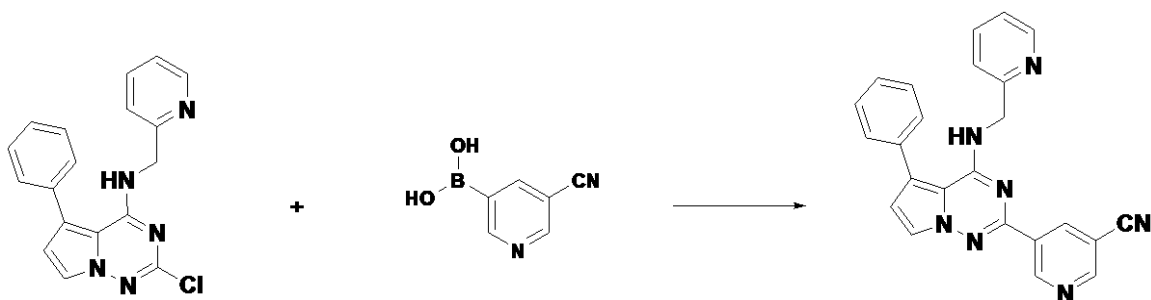
【 化 6 7 】



10

【 0 3 0 9 】

【 化 6 8 】



20

【 0 3 1 0 】

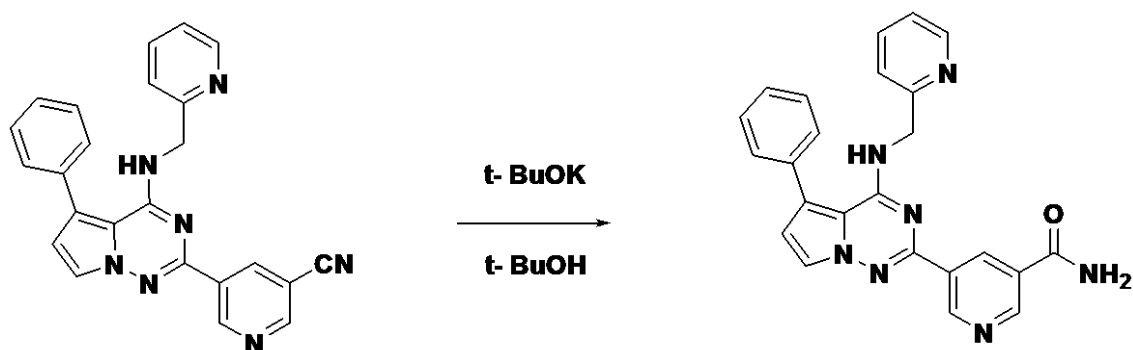
2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 3 の記載に従って調製) (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 9 8 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリルに変換した。この変換に、次の試薬 : (5 - シアノピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (0 . 0 5 2 9 g 、 0 . 3 5 7 ミリモル) 、 K_2CO_3 (0 . 1 2 3 g 、 0 . 8 9 3 ミリモル) および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0 . 0 2 1 8 m g 、 0 . 0 3 0 0 ミリモル) を 9 5 で 1 2 時間使用した。残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、2 4 g 、 2 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を褐色固体として得た。該褐色固体を D C M : ヘキサン (2 : 8) を用いる再結晶に付してさらに精製し、5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (0 . 0 6 8 0 g 、 5 3 . 8 %) を褐色固体として得た。LCMS 条件 B - 1 2 : 保持時間 2 . 1 0 分、[M + 1] = 4 0 4 . 2 ; HPLC 条件 B - 1 : 保持時間 = 8 . 1 2 分、純度 = 9 5 . 3 0 % ; 1H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) ppm 4 . 9 6 (d , J = 4 . 4 H z , 2 H) 、 6 . 8 6 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 9 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 5 0 (m , 7 H) 、 7 . 7 9 - 7 . 8 4 (m , 1 H) 、 7 . 9 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 3 1 (s , 1 H) 、 8 . 9 2 (s , 1 H) 、 9 . 1 5 (s , 1 H) 、 9 . 5 2 (s , 1 H) ;

30

40

【 0 3 1 1 】

【化 6 9】



10

【0312】

5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (45.0 mg、0.112 ミリモル) の t - ブタノール (5.00 mL、50.2 ミリモル) 中溶液に、カリウム tert - ブトキシド (125 mg、1.12 ミリモル) を加え、中身を 90 で 12 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣を CH_2Cl_2 (25 mL) に溶かし、1.5 N HCl (20 mL) で洗浄した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。該固体をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 64) に付して精製し、5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアミド (21.0 mg、44.7 %) を褐色固体として得た。LCMS 条件 B - 12 : 保持時間 2.07 分、 $[M+1] = 422.2$; HPLC 条件 B - 1 : 保持時間 = 6.85 分、純度 = 96.30 % ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 4.96 (d , $J = 4.4 \text{ Hz}$, 2 H)、6.84 (d , $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.25 - 7.53 (m , 8 H)、7.58 - 7.72 (m , 3 H)、7.93 (d , $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H)、8.31 (s , 1 H)、8.92 (s , 1 H)、9.12 (s , 1 H)、9.51 (s , 1 H) ;

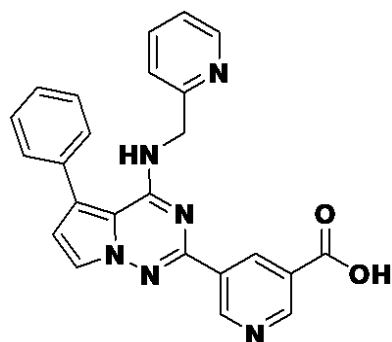
20

【0313】

実施例 10

5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸

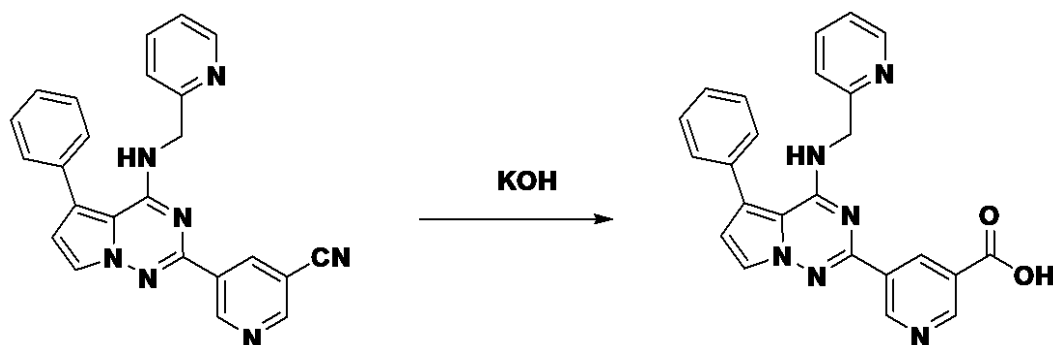
【化 7 0】



40

【0314】

【化 7 1】



10

【 0 3 1 5 】

5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 2 4 ミリモル) のジオキサン (5 m L) / M e O H (2 m L) 中攪拌溶液に、水 (2 m L) に溶かした K O H (3 4 . 8 m g 、 0 . 6 2 0 ミリモル) を圧力管にて添加した。中身を 9 5 で 1 2 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮して白色固体を得た。その固体を C H C l ₃ に溶かし、1.5 N H C l (5 m L) で洗浄し、有機層を分離し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮して 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸 (2 4 . 0 m g 、 4 9 . 0 %) をオフホワイト固体として得た。LCMS 条件 B - 2 3 : 保持時間 1 . 6 4 、 [M + 1] = 4 2 3 . 2 ; H P L C 条件 B - 1 : 保持時間 5 . 8 0 分、純度 9 8 . 8 0 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 4 . 9 4 (d , J = 4 . 4 H z , 2 H) 、 6 . 8 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 1 - 7 . 5 2 (m , 8 H) 、 7 . 8 9 (t , J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 9 6 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 3 8 (b r s , 1 H) 、 8 . 9 8 (s , 1 H) 、 9 . 1 9 (s , 1 H) 、 9 . 5 2 (s , 1 H) ;

20

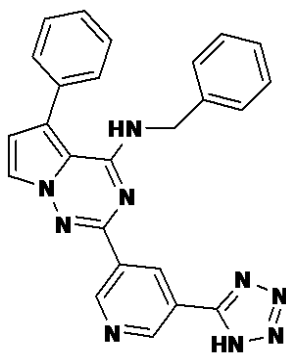
【 0 3 1 6 】

実施例 1 1

2 - (5 - (1 H - テトラゾール - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - N - ベンジル - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

30

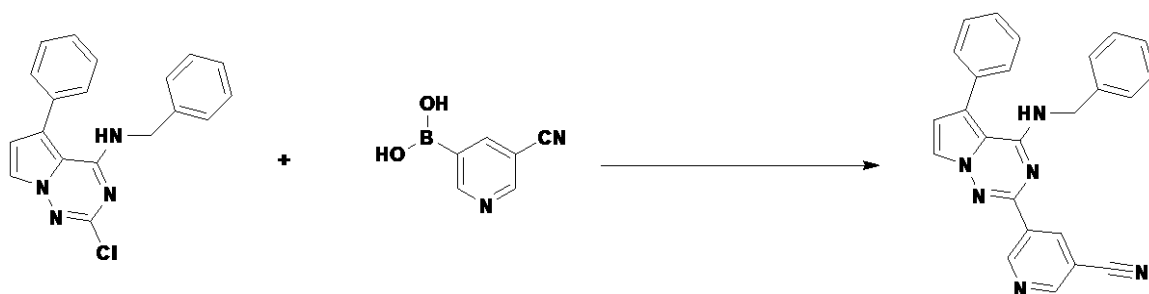
【化 7 2】



40

【 0 3 1 7 】

【化 7 3】

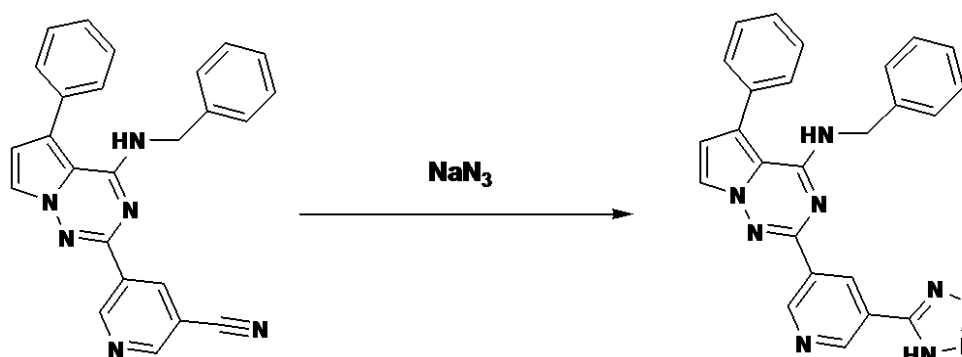


【 0 3 1 8 】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 4 の記載に従って調製) (1 . 0 0 g 、 3 2 . 9 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリルに変換した。この変換に、次の試薬 : (5 - シアノピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (0 . 8 8 4 g 、 5 . 9 7 ミリモル、市販物)、 K_2CO_3 (1 . 6 5 g 、 1 1 . 9 ミリモル) および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0 . 2 4 4 g 、 0 . 2 9 9 ミリモル) を 1 1 0 で 1 8 時間用いた。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標)、シリカゲル、2 4 g、4 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製して残渣を得、それをプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 5 3) に付してさらに精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (0 . 7 0 0 g、5 8 . 2 %) を得た。 1H NMR (4 0 0 M H z、DMSO - d_6) p p m 4 . 8 4 (d , J = 5 . 6 H z , 2 H)、6 . 7 5 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H)、6 . 8 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H)、7 . 2 5 - 7 . 5 5 (m , 1 0 H)、7 . 9 2 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H)、8 . 8 7 (t , J = 2 . 0 H z , 1 H)、9 . 1 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H)、9 . 5 7 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) ; L C M S 条件 B - 3 9 : 保持時間 2 . 5 0 分、[M + 1] = 4 0 2 . 8 ; H P L C 条件 B - 5 : 保持時間 2 4 . 3 0 分、純度 9 8 . 3 0 % ;

【 0 3 1 9 】

【化 7 4】



【 0 3 2 0 】

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (0 . 1 2 0 g 、 0 . 2 9 8 ミリモル) を DMF (2 m L) に溶かし、ナトリウムアジド (0 . 1 1 6 g 、 1 . 7 9 ミリモル) を加えた。反応混合液を 1 0 0 で 1 6 時間加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、DMF を除去した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 6 6) に付して精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (7 0 . 0 m g 、 5 2 . 7 %) を得た。 1H N

MR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 4.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H)、6.64 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H)、6.81 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H)、7.09 - (br s, 1 H)、7.24 - 7.57 (m, 10 H)、7.97 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H)、9.10 (t, $J = 2.0$ Hz, 1 H)、9.22 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H)、9.26 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H); LCMS 条件 B - 23: 保持時間 1.64 分、 $[M + 1] = 446.4$; HPLC 条件 B - 31: 保持時間 10.6 分、純度 98.90 %;

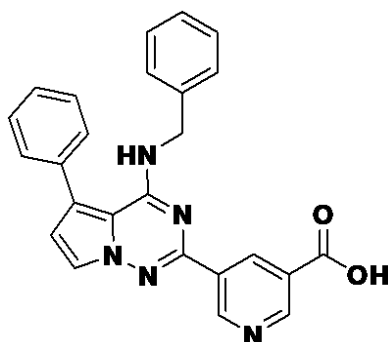
【0321】

実施例 12

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸

10

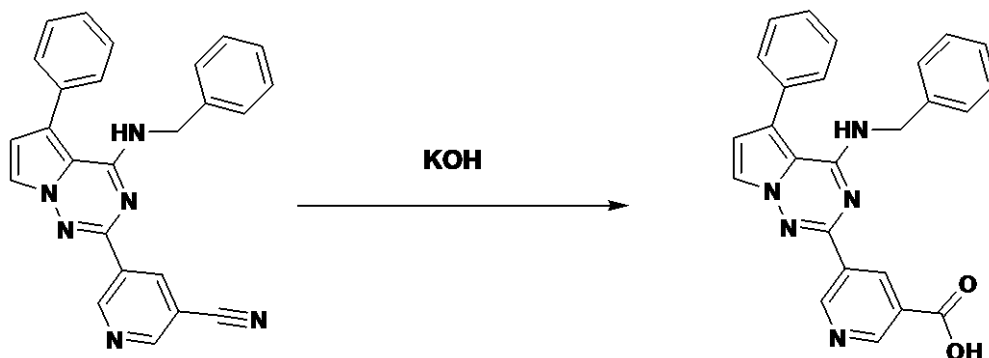
【化75】



20

【0322】

【化76】



30

【0323】

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ニコチノニトリル (実施例 11 の記載に従って調製) (0.800 g、1.99 ミリモル) をジオキサン (3 mL) に溶かし、KOH (0.892 g、15.9 ミリモル) を加えた。反応混合液を 100 で 14 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮してジオキサンを除去した。得られた残渣を水 (10 mL) で希釈し、希 HCl でその pH を 6 に中和した。固体を濾過し、風乾させた。該固体をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 67) に付して精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸 (0.500 g、59.7 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 4.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 2 H)、6.66 (t, $J = 5.6$ Hz, 1 H)、6.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H)、7.26 - 7.56 (m, 10 H)、7.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1 H)、8.99 (dd, $J = 1.6$ Hz、 $J = 2.0$ Hz, 1 H)、9.14 (d, $J = 2.0$ Hz, 1 H)、9.53 (d, $J = 1.6$ Hz, 1 H)、13.61 (br s, 1 H); LCMS 条件 B - 44: 保持時間 1.54 分、 $[M + 1] = 422.2$; HPLC 条件 B - 31: 保持時間 10.72 分、純度 97.70 %;

40

50

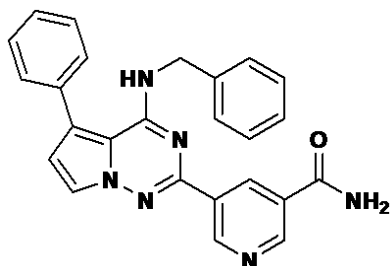
【 0 3 2 4 】

実施例 1 3

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアミド

【 0 3 2 5 】

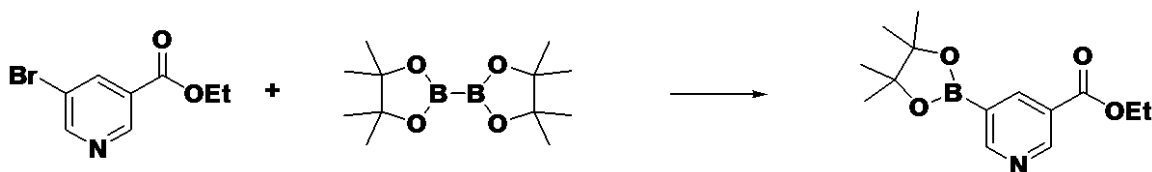
【 化 7 7 】



10

【 0 3 2 6 】

【 化 7 8 】



20

【 0 3 2 7 】

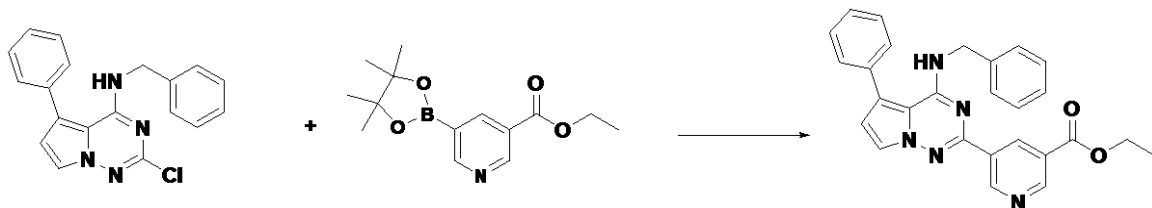
4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 2 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル (1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)) - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン (1.54 g、6.09 ミリモル) およびトリシクロヘキシルホスホニウムテトラフルオロボラート (0.112 g、0.304) の外界温度での 1, 4 - ジオキサン (20 mL) 中溶液に、酢酸カリウム (1.71 g、17.4 ミリモル) を加え、その反応混合液を窒素ガスで 10 分間パージした。反応混合液を 80 に加熱した。Pd₂(dba)₃ (0.199 g、0.217 ミリモル) を該反応混合液に添加し、80 で 10 分間窒素を再び通した。反応混合液を 90 に加熱し、5 - プロモニコチン酸エチル (1.00 g、4.35 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (5 mL) 中溶液を加えた。得られた混合物を 100 で 16 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮して 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ニコチン酸エチル (1.5 g、115 %) を得た。残渣をさらに精製することなく次の工程に適用した (Leblanc ら、Synth Comm., 38 : 2775-2781 (2008) および Bard ら、US 2012 / 184577、5 頁)。LCMS 条件 B - 40 : 保持時間 0.52 分、[M + 1] = 196.1 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 1.16 (s、12 H)、1.35 (t、J = 7.2 Hz、3 H)、4.36 (q、J = 7.2 Hz、2 H)、8.43 (dd、J = 1.6 Hz、J = 2.0 Hz、1 H)、8.95 (d、J = 1.6 Hz、1 H)、9.16 (br s、1 H) ;

30

40

【 0 3 2 8 】

【 化 7 9 】



【 0 3 2 9 】

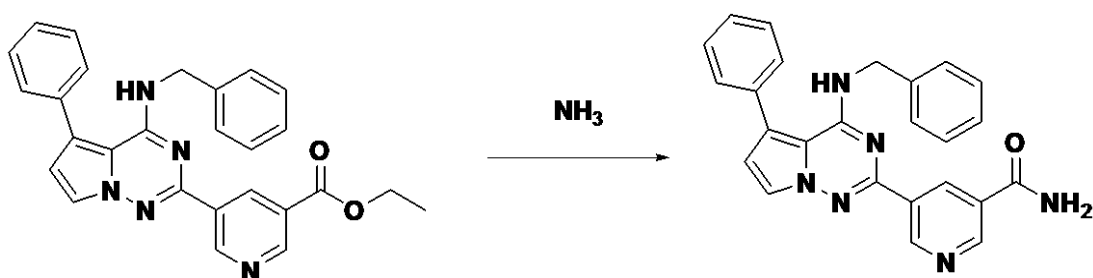
N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジ

50

ン - 4 - アミン (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 9 9 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸エチルに変換した。この変換に、次の試薬：5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ニコチン酸エチル (0 . 0 9 9 0 g 、 0 . 3 5 8 ミリモル) 、 K_2CO_3 (0 . 1 2 4 g 、 0 . 8 9 6 ミリモル) および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0 . 0 2 4 0 g 、 0 . 0 3 0 0 ミリモル) を 8 0 で 1 4 時間 にわたって密封管中にて使用した。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、4 0 g 、 2 5 % E t O A c / ヘキサン) を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸エチル (0 . 1 0 0 g 、 7 4 . 5 %) を得た。LCMS 条件 B - 3 9 : 保持時間 2 . 5 5 分、 $[M+1] = 449.6$;

【 0 3 3 0 】

【 化 8 0 】



【 0 3 3 1 】

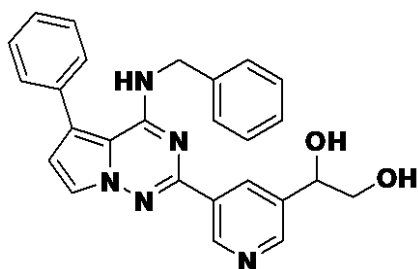
5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸エチル (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 2 ミリモル) のエタノール (1 0 m L) 中溶液に、アンモニアガスを - 4 0 で密封管中にて 1 5 分間にわたってパージした。該管を密封し、その反応混合液を外界温度で 1 4 時間攪拌した。密封管を - 4 0 で開放し、外界温度にまで昇温させた。溶媒を減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 5 8) に付して精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアミド (8 0 . 0 m g 、 8 6 . 0 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 2 6 : 保持時間 2 . 2 8 分、 $[M+1] = 421.2$; H P L C 条件 B - 6 : 保持時間 7 . 6 2 分、純度 9 9 . 3 3 % ; 1H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) p p m 4 . 8 4 (d , $J = 4.0$ H z , 2 H) 、 6 . 6 8 (t , $J = 4.0$ H z , 1 H) 、 6 . 8 2 (d , $J = 2.4$ H z , 1 H) 、 7 . 2 5 - 7 . 3 2 (m , 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 4 1 (m , 5 H) 、 7 . 4 5 - 7 . 4 8 (m , 2 H) 、 7 . 5 2 - 7 . 5 4 (m , 2 H) 、 7 . 6 7 (s , 1 H) 、 7 . 9 3 (d , $J = 4.0$ H z , 1 H) 、 8 . 3 2 (s , 1 H) 、 8 . 9 5 (t , $J = 4.0$ H z , 1 H) 、 9 . 1 1 (d , $J = 2.4$ H z , 1 H) 、 9 . 4 6 (d , $J = 2.0$ H z , 1 H) ;

【 0 3 3 2 】

実施例 1 4

1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール

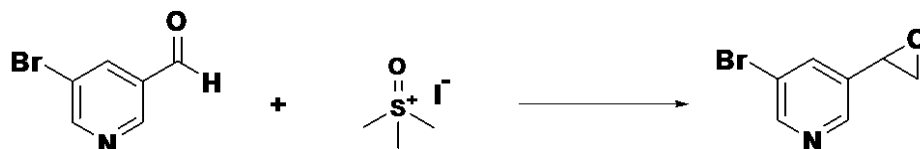
【化 8 1】



【 0 3 3 3 】

10

【化 8 2】



【 0 3 3 4 】

ヨウ化トリメチルスルホキソニウム (7.10 g、32.3ミリモル) の DMSO (25 mL) 中溶液に、水素化ナトリウム (0.774 g、32.3ミリモル、95%) を外界温度で (少しずつ) 添加し、つづいて 5 - プロモニコチンアルデヒド (3.00 g、16.1
20 ミリモル) / DMSO (15 mL) を加えた。反応混合液に氷水 (200 mL) を加えてクエンチし、得られた混合物を酢酸エチル (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、40 g、25% EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - プロモ - 5 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (1.00 g、31.0%) を得た。LCMS 条件 B - 26 : 保持時間 1.83、[M+2] = 202.2 ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃)

2.79 (dd, J = 2.4 Hz、J = 5.2 Hz, 1H)、3.20 (dd, J = 4.0 Hz、J = 5.2 Hz, 1H)、3.87 (dd, J = 2.4 Hz、J = 4.0 Hz, 1H)、7.69 (dd, J = 1.6 Hz、J = 2.0 Hz, 1H)、8.50 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ;
30

【 0 3 3 5 】

【化 8 3】



【 0 3 3 6 】

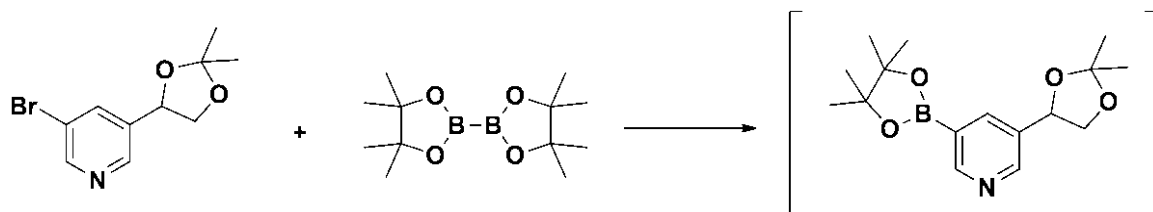
40

3 - プロモ - 5 - (オキシラン - 2 - イル) ピリジン (1.00 g、5.00ミリモル) のアセトン (25 mL) 中溶液に、BF₃ · OEt₂ (0.950 mL、7.50ミリモル) を滴下して加え、その反応混合液を外界温度で 14 時間攪拌した。反応混合液を水 (15 mL) で希釈し、得られた混合液を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、40 g、25% EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3 - プロモ - 5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) ピリジン (0.700 g、54.2%) を得た。LCMS 条件 B - 26 : 保持時間 2.17、[M+2] = 260.0 ; ¹H
NMR (400 MHz、CDCl₃) 1.48 (s, 3H)、1.55 (s, 3H)
50

、3.72 (dd, $J = 7.6 \text{ Hz}$ 、 $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)、4.36 (dd, $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、 $J = 8.4 \text{ Hz}$, 1H)、5.08 (dd, $J = 6.4 \text{ Hz}$ 、 $J = 7.6 \text{ Hz}$, 1H)、7.85 - 7.86 (m, 1H)、8.49 (d, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1H)、8.62 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H) ;

【0337】

【化84】



10

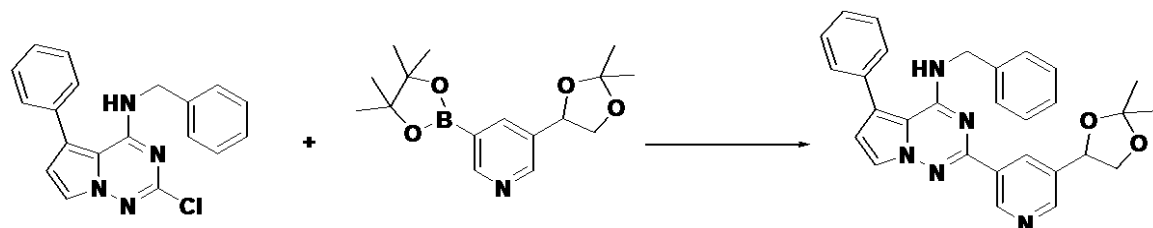
【0338】

3 - プロモ - 5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) ピリジン (100 mg、0.387ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン(148 mg、0.581ミリモル)およびKOAc(114 mg、1.16ミリモル)の1, 4 - ジオキサン(10 mL)中溶液に窒素を30分間パージした。1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(32.0 mg、0.0390ミリモル)を加え、その反応混合液を100 で密封管中にて14時間加熱した。反応混合液を冷却させ、セライト(登録商標)を通して濾過し、濾液を減圧下で蒸発させ、ジオキサンを除去し、3 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン(90.0 mg、76.0%)を得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS方法B - 40: 保持時間 0.95分、 $[M + 1] = 306.1$;

20

【0339】

【化85】



30

【0340】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン(実施例4の記載に従って調製)(0.100 g、0.299ミリモル)を、実施例3に記載の条件を用いるスズクロスカップリング反応を介して、N - ベンジル - 2 - (5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミンに変換した。この変換に、次の試薬: 3 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン(0.137 g、0.448ミリモル)、 K_2CO_3 (0.124 g、0.896ミリモル)および1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(24.0 mg、0.0300ミリモル)を密封管中にて100 で14時間使用した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B - 51)に付して精製し、N - ベンジル - 2 - (5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン(50.0 mg、35.0%)を得た。LCMS条件B - 27: 保持時間、1.85、 $[M + 1] = 478.2$; HPLC条件B - 5: 保持時間 19.75、純度 99.34% ; 1H NMR(400 MHz、DMSO -

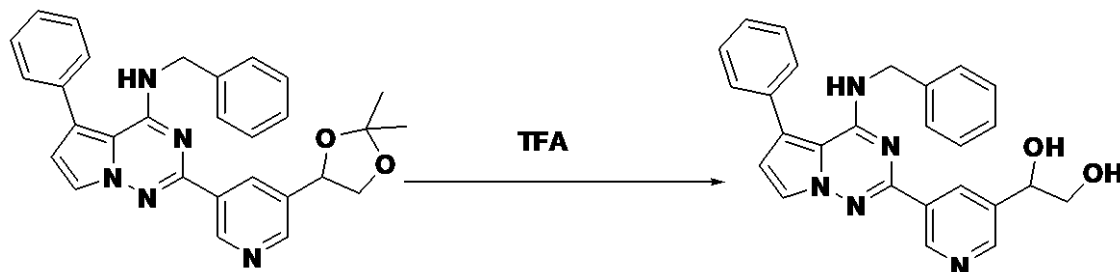
40

50

d_6) ppm 1.46 (s, 6H)、3.69 - 3.73 (m, 1H)、4.39 - 4.43 (m, 1H)、4.82 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H)、5.24 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H)、6.70 - 6.76 (m, 1H)、6.80 - 6.81 (m, 1H)、7.25 - 7.27 (m, 1H)、7.32 - 7.41 (m, 5H)、7.45 - 7.49 (m, 2H)、7.49 - 7.55 (m, 2H)、7.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.52 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、9.30 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) ;

【0341】

【化86】



10

【0342】

N - ベンジル - 2 - (5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキソラン - 4 - イル)ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.150 g、0.314 ミリモル) を TFA (10 mL) に溶かし、60 で 1 時間攪拌した。TFA を減圧下で除去し、反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム (100 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣とし、それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 53) に付して精製し、1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1, 2 - ジオール (90.0 mg、65.5%) を得た。1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1, 2 - ジオールのエナンチオマーを SFC (一般的方法に記載される条件 B - 52) に付して分離した。

20

30

【0343】

エナンチオマー - 1 : 1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1, 2 - ジオール (18.0 mg、32.7%) ; LCMS 条件 B - 22 : 保持時間 2.55、 $[M + 1] = 438.2$; キラル HPLC 条件 B - 52 : 保持時間 5.39 分、純度 98.32% ;

【0344】

エナンチオマー - 2 : 1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタン - 1, 2 - ジオール (20.0 mg、36.4%) ; LCMS 条件 B - 22 : 保持時間 2.56、 $[M + 1] = 438.2$; キラル HPLC 条件 B - 52 : 保持時間 6.22 分、純度 97.88% ;

40

【0345】

1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 3.50 - 3.51 (m, 1H)、3.57 - 3.58 (m, 1H)、4.68 - 4.69 (m, 1H)、4.79 - 4.85 (m, 3H)、5.53 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H)、6.80 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H)、6.79 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.23 - 7.55 (m, 10H)、7.91 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.50 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H)、8.60 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、9.24 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) ;

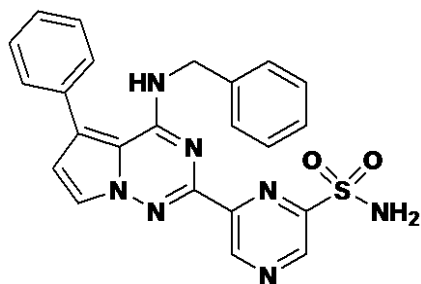
【0346】

50

実施例 15

6 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - スルホンアミド

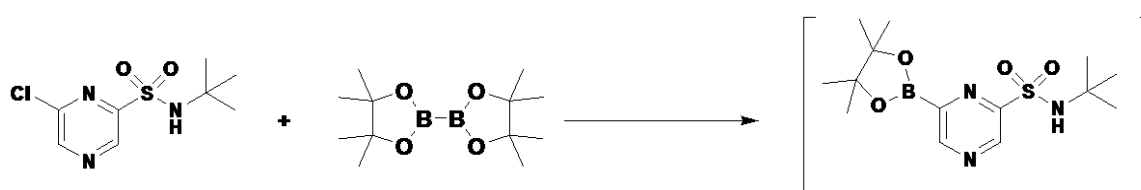
【化 8 7】



10

【 0 3 4 7】

【化 8 8】



20

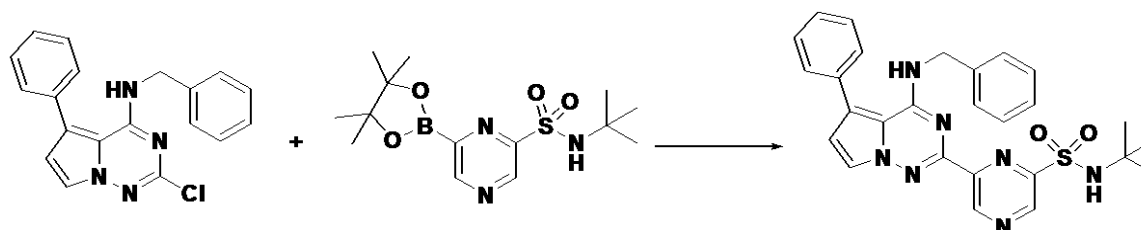
【 0 3 4 8】

N - (t e r t - ブチル) - 6 - クロロピラジン - 2 - スルホンアミド (0 . 5 0 0 g 、 2 . 0 0 ミリモル) (Johnsonら、W O 2 0 1 1 / 2 8 7 4 1) を、実施例 1 4 における操作に従い、ビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 7 6 3 g 、 3 . 0 0 ミリモル) 、 K O A c (0 . 7 8 6 g 、 8 . 0 1 ミリモル) および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0 . 1 6 4 g 、 0 . 2 0 ミリモル) を 1 0 0 で密封管中にて 1 4 時間用いて、N - (t e r t - ブチル) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - スルホンアミドに変換した。反応混合液を冷却させ、セライト (登録商標) を通して濾過し、ジオキサソで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、N - (t e r t - ブチル) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - スルホンアミド (0 . 5 0 0 g 、 7 3 . 2 %) を得、それをさらに精製することなく用いた。

30

【 0 3 4 9】

【化 8 9】



40

【 0 3 5 0】

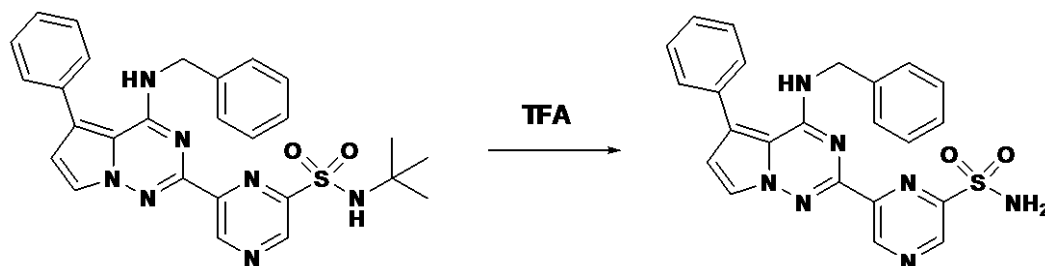
N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 4 の記載に従って調製) (0 . 3 0 0 g 、 0 . 8 9 6 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、6 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) - N - (t e r t - ブチル) ピラジン - 2 - スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬 : N - (t e r t - ブチル) - 6 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピラジン - 2 - スルホンアミド (0 . 3 0 6 g

50

、0.896ミリモル)、 K_2CO_3 (0.248 g、1.79ミリモル) および1, 1'-
-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロ
メタン複合体(0.0730 g、0.0900ミリモル)を95 で14時間使用した。残
渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24 g、42% Et
OAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物の不純物
を得、そのサンプルをプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-48)
に付してさらに精製し、6-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2, 1-
f][1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-N-(tert-ブチル)ピラジン-2-
スルホンアミド(35.0 mg、7.60%)を得た。 1H NMR(400 MHz、DM
SO- d_6) ppm 1.18(s, 9H)、4.85(d, J = 5.6 Hz, 2H
)、6.74(t, J = 5.6 Hz, 1H)、6.88(d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.
25-7.55(m, 11H)、7.97(d, J = 2.8 Hz, 1H)、9.22(s, 1
H)、9.58(s, 1H); LCMS条件B-29: 保持時間 2.31、[M-1] =
511.9; HPLC条件B-5: 保持時間 24.91分、純度 97.81%;

【0351】

【化90】



【0352】

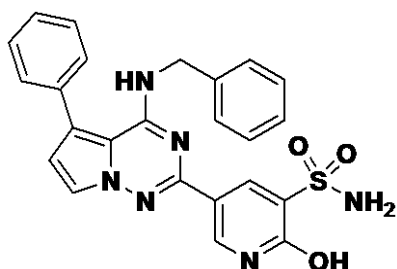
6-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]ト
リアジン-2-イル)-N-(tert-ブチル)ピラジン-2-スルホンアミド(0.
0300 g、0.0580ミリモル)を、実施例5の記載に従って、TFA(2 mL)と
外界温度で反応させることで6-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,
1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-イル)ピラジン-2-スルホンアミドに変換し
た。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-51)に付して精
製し、6-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]
]トリアジン-2-イル)ピラジン-2-スルホンアミド(8.00 mg、29.9%)を
得た。 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 4.82(d, J
= 4.8 Hz, 2H)、6.76(t, J = 5.6 Hz, 1H)、6.87(d, J = 2.8
Hz, 1H)、7.22-7.52(m, 10H)、7.82-7.87(m, 2H)、7.
97(d, J = 2.8 Hz, 1H)、9.18(s, 1H)、9.58(s, 1H); LC
MS条件B-29: 保持時間 2.08、[M-1] = 455.8; HPLC条件B-32
: 保持時間 11.55分、純度 99.7%;

【0353】

実施例16

5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリ
アジン-2-イル)-2-ヒドロキシピリジン-3-スルホンアミド

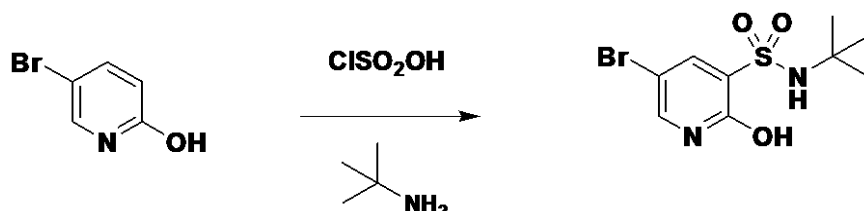
【化 9 1】



【 0 3 5 4 】

10

【化 9 2】



【 0 3 5 5 】

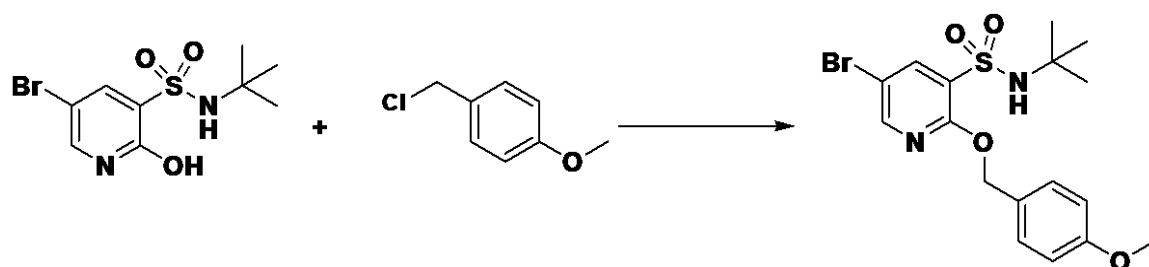
5 - プロモピリジン - 2 - オール - (1 . 0 0 g 、 5 . 7 5 ミリモル) のクロロスルホン酸 (1 5 . 0 m L 、 2 2 4 ミリモル) 中溶液を 1 5 0 ℃ で 1 4 時間加熱した。反応混合液を *tert* - ブチルアミン (2 5 m L) / T H F (2 5 m L) に 0 ℃ で滴下して加え、それを減圧下で蒸発させて褐色残渣を得た。この残渣を水 (1 0 0 m L) に溶かし、クエン酸飽和溶液 (p H = 6) で酸性にし、酢酸エチル (2 × 1 0 0 m L) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣とし、それをコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、2 4 g 、6 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - プロモ - N - (*tert* - ブチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 2 6 0 g 、 1 4 . 6 %) を得た。L C M S 条件 B - 2 4 : 保持時間 1 . 1 0 分、[M + 2] = 3 0 9 . 0 ;

20

【 0 3 5 6 】

30

【化 9 3】



【 0 3 5 7 】

40

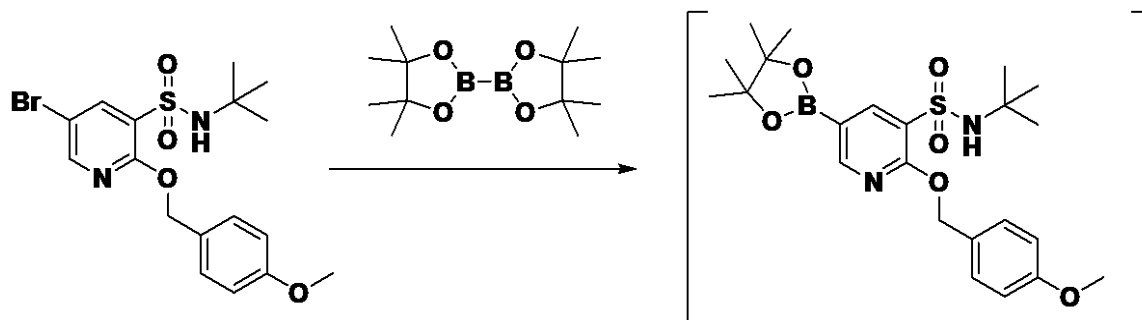
5 - プロモ - N - (*tert* - ブチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - スルホンアミド (2 . 0 0 g 、 6 . 4 7 ミリモル) の D M F (4 0 m L) 中溶液に、4 - メトキシベンジルクロリド (1 . 7 6 m L 、 1 2 . 9 ミリモル) を、つづいて K₂CO₃ (1 . 7 8 g 、 1 2 . 9 ミリモル) を外界温度で添加した。反応混合液を 1 0 0 ℃ で 1 4 時間加熱し、冷水 (1 0 0 m L) で希釈した。その水性混合液を酢酸エチル (2 × 5 0 m L) で抽出した。有機層を合わせて、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、4 0 g 、5 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - プロモ - N - (*tert* - ブチル) - 2 - ((4 - メトキシベンジル) オキシ) ピリジン - 3 - スルホンアミド (1 . 5 0 g 、 5 4 . 0 %) を得た。L C M S 条件 B - 3 9 : 保持時間 2

50

. 53分、 $[M+1] = 429.0$; 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) 1.25 (s, 9H)、3.81 (s, 3H)、6.88 - 6.91 (m, 2H)、7.24 - 7.30 (m, 4H)、7.55 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.11 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H);

【0358】

【化94】



10

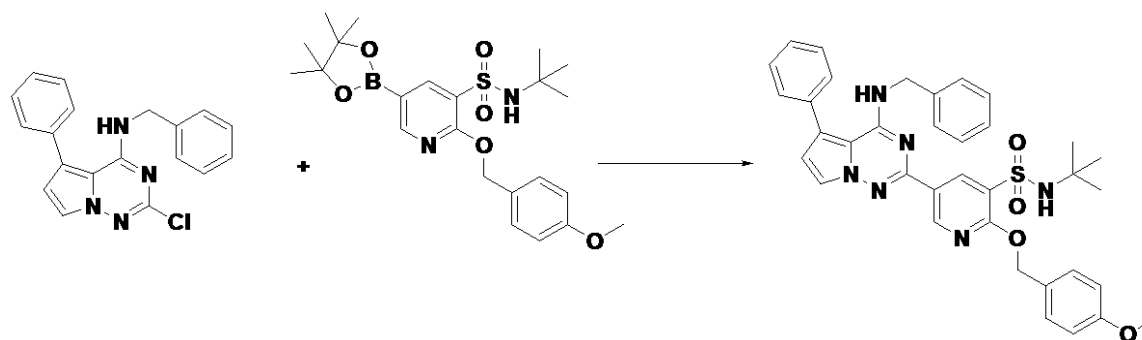
【0359】

5-ブロモ-N-(tert-ブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-スルホンアミド(0.500 g、1.17ミリモル)を、実施例14に記載されるように、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.444 g、1.75ミリモル)、KOAc(0.343 g、3.49ミリモル)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(0.0950 g、0.116ミリモル)を用いてN-(tert-ブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミドに変換し、N-(tert-ブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(0.450 g、81.0%)を得、それをさらに精製することなく用いた。

20

【0360】

【化95】



30

【0361】

N-ベンジル-2-クロロ-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(実施例4の記載に従って調製)(0.200 g、0.597ミリモル)を、実施例3に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-2-イル)-N-(tert-ブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリジン-3-スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬：N-(tert-ブチル)-2-((4-メトキシベンジル)オキシ)-5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(0.427 g、0.896ミリモル)、KOAc(0.248 g、1.79ミリモル)および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリド・ジクロロメタン複合体(0.0240 g、0.0300ミリモル)を80 で終夜にわたり密封管中にて

40

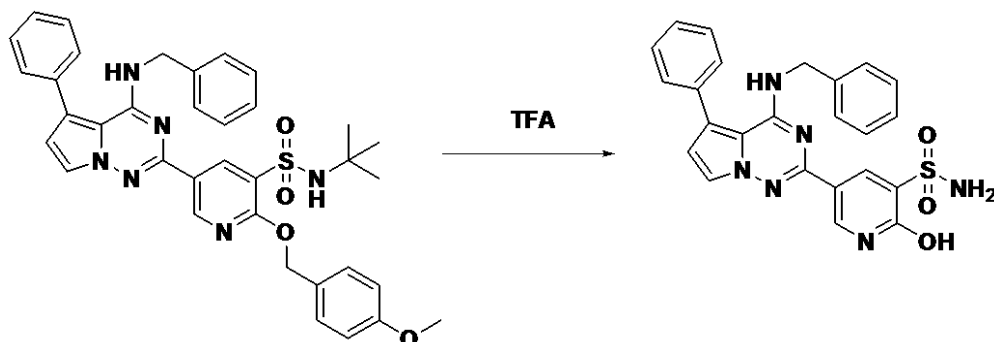
50

用いた。得られた残渣をプレパラティブHPLC（一般的方法に記載される条件B-69）に付して精製し、5-（4-（ベンジルアミノ）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）-N-（tert-ブチル）-2-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン-3-スルホンアミド（0.150g、38.7%）を得た。LCMS条件B-38：保持時間 3.10分、 $[M+1]=649.2$ ；HPLC条件B-6：保持時間 21.99分、純度 98.43%； ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ）ppm 1.12（s, 9H）、3.71（s, 3H）、4.76（d, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H）、5.29（s, 2H）、6.68（t, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H）、6.93（d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H）、6.94-7.00（m, 3H）、7.23-7.52（m, 12H）、7.87（d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H）、8.78（d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H）、8.88（d, $J=2.4\text{ Hz}$, 1H）；

10

【0362】

【化96】



20

【0363】

5-（4-（ベンジルアミノ）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）-N-（tert-ブチル）-2-（（4-メトキシベンジル）オキシ）ピリジン-3-スルホンアミド（0.100g、0.154ミリモル）をTFA（25mL）に溶かし、60℃で6時間攪拌した。TFAを減圧下で除去し、その反応混合液を飽和炭酸水素ナトリウム（100mL）で希釈し、酢酸エチル（3×30mL）で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC（一般的方法に記載される条件B-70）に付して精製し、5-（4-（ベンジルアミノ）-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）-2-ヒドロキシピリジン-3-スルホンアミド（20.0mg、27.5%）を得た。LCMS条件B-38：保持時間 2.48分、 $[M-1]=471.0$ ；HPLC条件B-6：保持時間 15.64分、純度 99.67%； ^1H NMR（400MHz、DMSO- d_6 ）ppm 4.75（d, $J=8.0\text{ Hz}$, 2H）、6.61（t, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H）、6.74（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）、7.03（s, 2H）、7.24-7.28（m, 1H）、7.32-7.39（m, 5H）、7.44-7.52（m, 4H）、7.87（d, $J=2.8\text{ Hz}$, 1H）、8.42（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）、8.77（d, $J=4.0\text{ Hz}$, 1H）、12.70（s, 1H）；

30

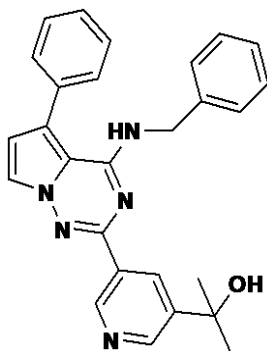
【0364】

実施例17

2-（5-（4-（ベンジルアミノ）-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）ピリジン-3-イル）プロパン-2-オール

40

【化 9 7】



10

【 0 3 6 5】

【化 9 8】



20

【 0 3 6 6】

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸エチル (実施例 1 3 の記載に従って調製) (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 2 ミリモル) T H F (5 m L) に溶かし、 0 に冷却した。 T H F 中臭化メチルマグネシウム溶液 (1 . 6 M 、 2 . 1 1 m L 、 3 . 3 7 ミリモル) を添加し、その反応混合液を室温で 1 4 時間攪拌した。反応混合液を水 (2 0 m L) で希釈し、水性混合液を酢酸エチル (2 0 × 3 m L) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 4 8) に付して精製し、 2 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール - (3 0 . 0 g 、 3 1 . 0 %) を得た。 L C M S 条件 B - 2 1 : 保持時間 2 . 2 8 分、 [M + 1] = 4 3 6 . 2 ; H P L C 条件 B - 6 3 : 保持時間 1 4 . 0 4 分、純度 9 8 . 7 0 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) ppm 1 . 5 1 (s , 6 H) 、 4 . 8 1 (d , J = 5 . 6 H z , 2 H) 、 5 . 3 4 (s , 1 H) 、 6 . 6 9 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 8 0 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 5 5 (m , 1 0 H) 、 7 . 9 1 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 6 0 (d d , J = 2 . 0 H z 、 J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 8 . 7 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 9 . 2 1 (d , J = 2 . 0 H z , 1 H) ;

30

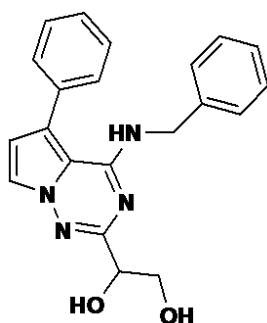
40

【 0 3 6 7】

実施例 1 8

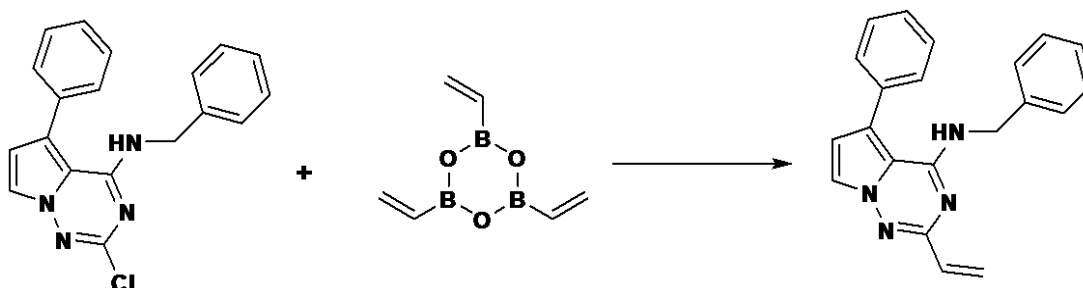
1 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) エタン - 1 , 2 - ジオール

【化 9 9】



【 0 3 6 8】

【化 1 0 0】



【 0 3 6 9】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 4 の記載に従って調製) (0 . 3 0 0 g 、 0 . 8 9 6 ミリモル) および 2 , 4 , 6 - トリビニルシクロトリボロキサン・ピリジン複合体 (0 . 3 2 3 g 、 1 . 3 4 ミリモル) をジオキサン (1 5 m L) に溶かし、次に水 (2 m L) に溶かした炭酸セシウム (0 . 5 8 4 g 、 1 . 7 9 ミリモル) を加えた。反応混合液を窒素で 1 5 分間脱気処理に付し、次にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0 . 0 5 2 0 g 、 0 . 0 4 5 0 ミリモル) を添加し、得られた反応混合液を 1 5 分間脱気処理に付した。ついで該反応混合液を 1 1 0 ° で 1 4 時間加熱し、冷却させ、減圧下で濃縮し、 CH_2Cl_2 (2 5 m L) を加えた。残渣をセライト (登録商標) 床を通して濾過し、濾液を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、2 4 g 、 3 % メタノール / クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - ベンジル - 5 - フェニル - 2 - ビニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 3 4 . 2 %) を得た。LCMS 条件 B - 2 5 : 保持時間 3 . 1 2 分、 $[M+1] = 327.2$; ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 DMSO - d_6) ppm 4 . 7 2 (d , $J = 5.6$ H z , 2 H) 、 5 . 6 0 (d , $J = 2.4$ H z 、 $J = 10.4$ H z , 1 H) 、 6 . 3 6 - 6 . 5 6 (m , 3 H) 、 6 . 7 2 (d , $J = 2.8$ H z , 1 H) 、 7 . 3 0 - 7 . 3 7 (m , 5 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 5 2 (m , 5 H) 、 7 . 7 4 (d , $J = 2.8$ H z , 1 H) ;

【 0 3 7 0】

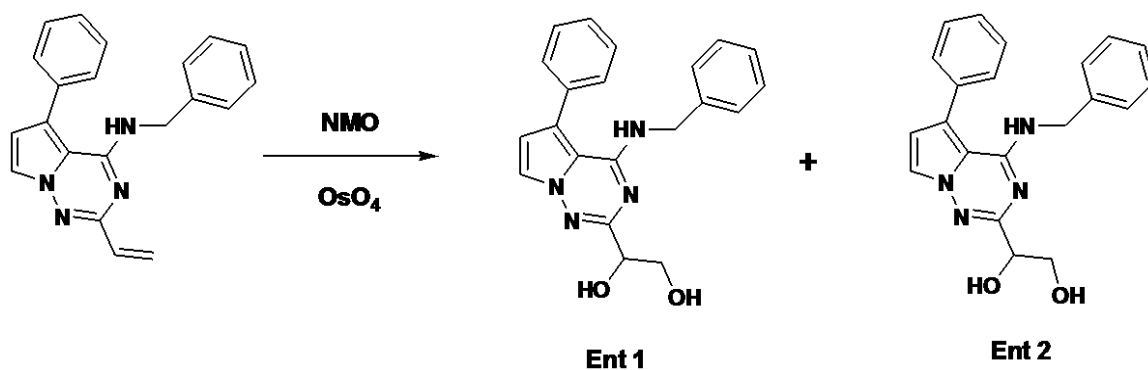
10

20

30

40

【化 101】



10

【0371】

N - ベンジル - 5 - フェニル - 2 - ビニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.150 g、0.460ミリモル) を 3 : 1 の割合のジオキサン (15 mL) : 水 (5 mL) に溶かし、N - メチルモルホリン N - オキシド・一水和物 (0.0620 g、0.460ミリモル) を加え、つづいて四酸化オスミウム (0.0430 mL、0.138ミリモル) を添加した。反応混合液を室温で 14 時間攪拌し、次にセライト (登録商標) 床を通して濾過し、濾液を CH_2Cl_2 (25 x 2 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をキラル HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 52) に示される操作により個々のエナンチオマーに分割した；

20

【0372】

エナンチオマー - 1 : 1 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (0.0250 g、15.1%) ; キラル HPLC 条件 B - 52 : 保持時間 5.05 分、純度 99.10 % ;

【0373】

エナンチオマー - 2 : 1 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) エタン - 1, 2 - ジオール (20.0 mg、12.1%) ; キラル HPLC 条件 B - 52 : 保持時間 6.10 分、純度 98.10 % ;

30

【0374】

LCMS 条件 B - 25 : 保持時間 1.97 分、 $[M+1] = 360.6$; ^1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 3.62 (dt, $J = 6.0\text{ Hz}$ 、 $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H)、3.73 (dt, $J = 6.0\text{ Hz}$ 、 $J = 10.8\text{ Hz}$, 1H)、4.35 (dt, $J = 5.6\text{ Hz}$ 、 $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H)、4.56 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H)、4.70 (t, $J = 5.6\text{ Hz}$, 2H)、5.01 (d, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H)、6.31 (t, $J = 6.0\text{ Hz}$, 1H)、6.71 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H)、7.24 - 7.48 (m, 10H)、7.74 (d, $J = 2.8\text{ Hz}$, 1H) ;

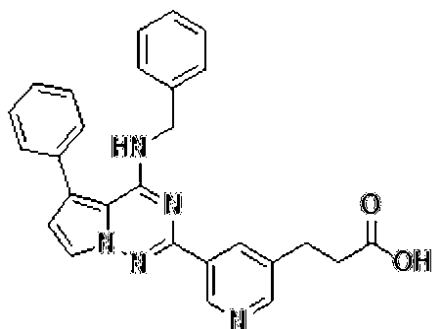
【0375】

40

実施例 19

3 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパン酸

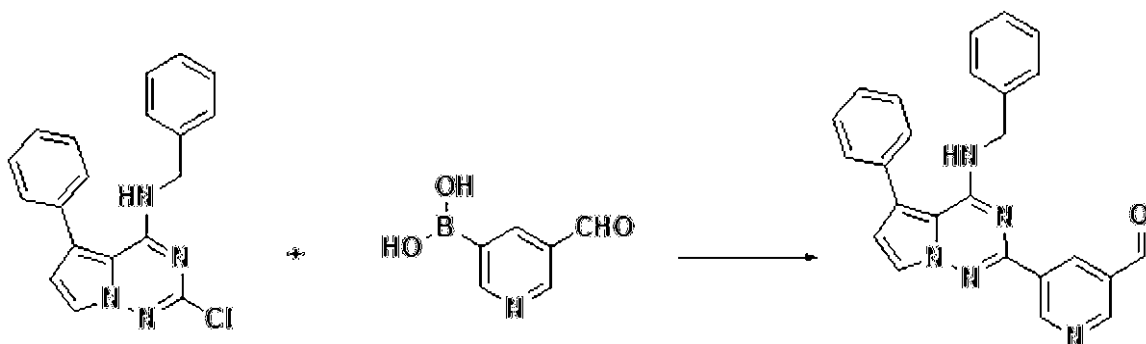
【化 1 0 2】



10

【 0 3 7 6】

【化 1 0 3】



20

【 0 3 7 7】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (実施例 4 の記載に従って調製) (0 . 3 0 0 g 、 0 . 9 0 0 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアルデヒドに変換した。この変換に、次の試薬：炭酸カリウム (0 . 3 2 0 g 、 2 7 0 ミリモル) 、 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ニコチンアルデヒド (0 . 2 5 0 g 、 1 . 0 8 ミリモル、市販物) および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (2 7 . 0 m g 、 0 . 0 3 3 0 ミリモル) を 9 5 で 1 2 時間

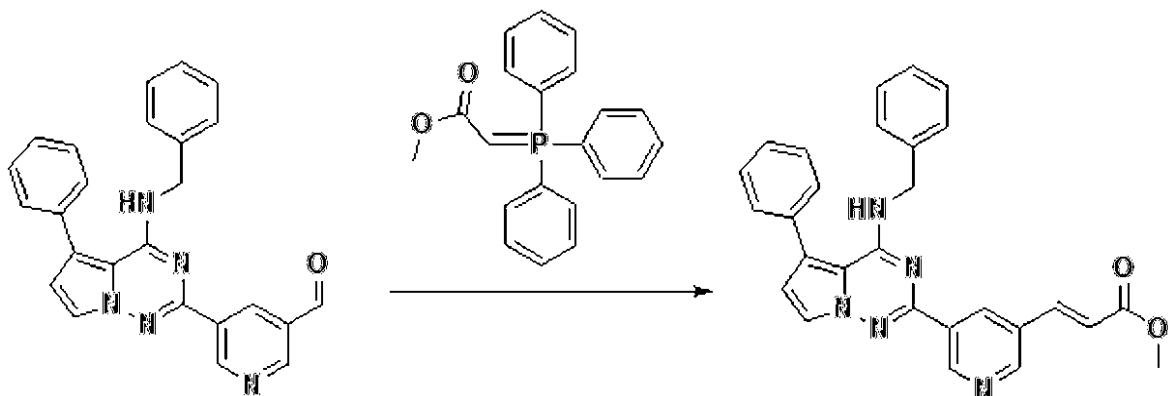
にわたって用いた。得られた残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、1 2 g 、 5 0 % E t O A c / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアルデヒド (0 . 2 1 0 g 、 5 7 . 0 %) を淡黄色固体として得た。LCMS 条件 B - 1 2 : 保持時間 2 . 3 0 分、[M + 1] = 4 0 6 . 2 ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) ppm 4 . 8 1 (d , J = 5 . 7 H z , 2 H) 、 6 . 7 1 (t , J = 1 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 7 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 1 5 - 7 . 6 2 (m , 1 0 H) 、 7 . 9 2 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 9 1 (s , 1 H) 、 9 . 1 8 (b r s , 1 H) 、 9 . 6 5 (b r s , 1 H) 、 1 0 . 2 2 (s , 1 H) ;

30

40

【 0 3 7 8】

【化104】



10

【0379】

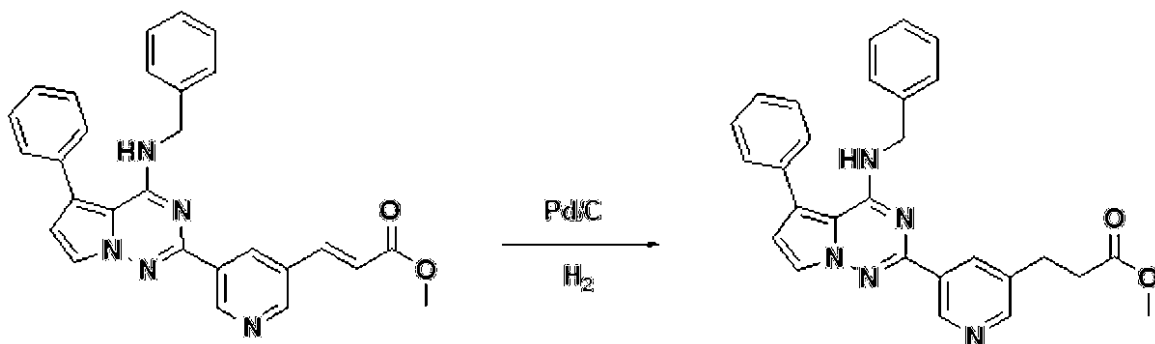
5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンアルデヒド(0.200g、0.500ミリモル)のTHF中攪拌溶液に、(トリフェニルホスホラニリデン)酢酸メチル(0.250g、0.750ミリモル、市販物)を添加し、その中身を加熱して12時間還流させた。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮して褐色の固体残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12g、50%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニル

20

ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アクリル酸(E)-メチル(0.185g、84.0%)をオフホワイト固体として得た。LCMS条件B-12:保持時間 2.49分、[M+1]=462.2;HPLC条件B-1:保持時間 19.4分、純度 99.60%;¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) ppm 3.59(s,3H)、4.81(d,J=5.7Hz,2H)、6.70(t,J=1.8Hz,1H)、6.73(d,J=2.7Hz,1H)、6.81(d,J=2.7Hz,1H)、7.15-7.62(m,10H)、7.72-7.84(m,1H) 8.65(s,1H)、8.53(br s,1H)、9.01(br s,1H)、9.32(br s,1H);

【0380】

【化105】



40

【0381】

3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アクリル酸(E)-メチル(50.0mg、0.100ミリモル)のMeOH(20mL)中攪拌溶液に、微量(5.00mg)の10%Pd/Cを添加した。中身を水素雰囲気下(2kg)で3時間室温で攪拌した。反応混合液をセライト(登録商標)パッドを通して濾過した。濾液を減圧下で濃縮して残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、40g、20%メタノール/クロロホルム)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル(34.2g、53.0

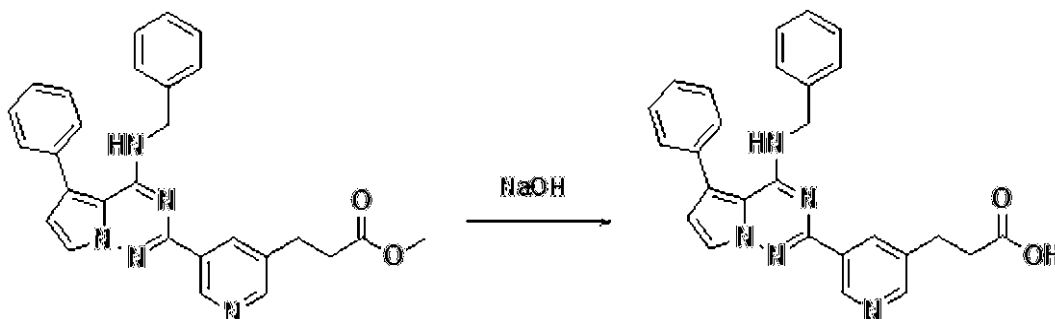
50

%)を白色固体として得た。LCMS条件B-12:保持時間 2.37分、[M+1] = 464.2; HPLC条件B-1:保持時間 16.50分、純度 96.80%; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) ppm 2.74 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.59 (s, 3H)、4.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、6.67 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、6.81 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.15 - 7.52 (m, 10H)、7.89 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、8.15 (br s, 1H)、8.53 (br s, 1H)、9.19 (br s, 1H);

【0382】

【化106】

10



【0383】

20

3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン酸メチル(28.0 mg、0.0600ミリモル)のMeOH中攪拌溶液に、NaOH(30.0 mg、0.180ミリモル)を加えた。その中身を外界温度で3時間攪拌した。反応溶液を1.5N HClを用いてpH3の酸性にし、減圧下で濃縮して褐色固体を得た。残渣をコンビフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12 g、20%メタノール/クロロホルム)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン酸(18.0 mg、66.0%)を白色固体として得た。LCMS条件B-12:保持時間 2.00、[M+1] = 450.2; HPLC条件B-1:保持時間 14.60分、純度 98.10%; ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) ppm 2.64 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.95 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、4.81 (d, J = 5.7 Hz, 2H)、6.68 (t, J = 1.8 Hz, 1H)、6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.15 - 7.52 (m, 10H)、7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.35 (br s, 1H)、8.53 (br s, 1H)、9.19 (br s, 1H);

30

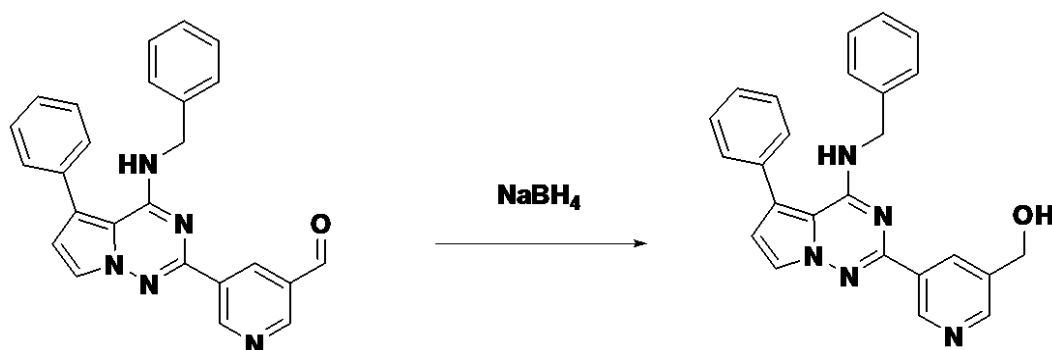
【0384】

実施例-20

(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノール

40

【化107】



10

【0385】

5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンアルデヒド(30.0mg、0.0740ミリモル)のメタノール(25mL)中溶液に、 NaBH_4 (8.40mg、0.220ミリモル)を添加した。反応混合液を室温で3時間攪拌し、冷水(50mL)で希釈した。その水溶液を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、食塩飽和水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12g、40%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(15.0mg、50.0%)を得た。LCMS条件B-12:保持時間

20

2.15分、 $[M+1]=406.2$;HPLC条件B-2:保持時間 9.20分、純度 98.03%; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ppm 4.64(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H)、4.82(d, $J=5.7\text{Hz}$, 2H)、5.45(t, $J=5.7\text{Hz}$, 1H)、6.64(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)、6.80(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、7.22-7.55(m, 10H)、7.90(d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H)、8.49(t, $J=2.1\text{Hz}$, 1H)、8.59(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H)、9.24(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H);

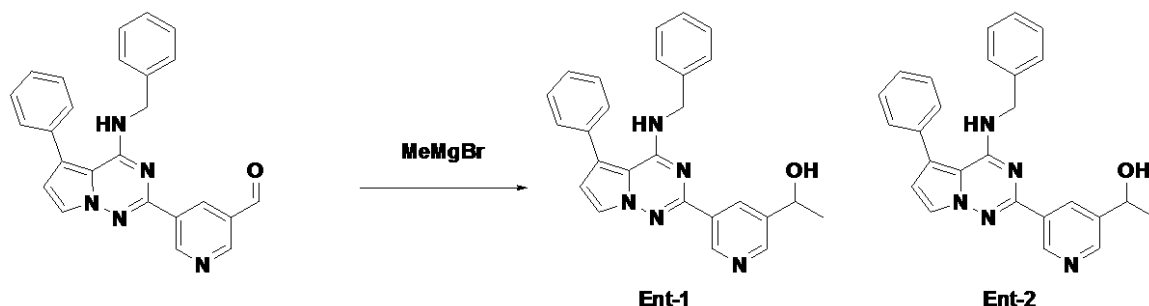
【0386】

30

実施例-21

1-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)エタノール

【化108】



40

【0387】

5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンアルデヒド(0.100mg、0.247ミリモル)のTHF(50mL)中溶液に、臭化メチルマグネシウム(THF中1.6M、0.230mL、0.370ミリモル)を-10℃で添加した。反応混合液を-10℃で30分間攪拌させ、塩化アンモニウム飽和溶液(50mL)を0℃で添加してクエンチさせた。その水性混合液を酢酸エチル(2×50mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。得られた残渣をプレパラティブHPLC(—

50

般的方法に記載される条件 B - 66) に付して精製し、ラセミ体を SFC (一般的方法に記載される条件 B - 52) によりエナンチオマーに分離した。

【0388】

エナンチオマー - I: 1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタノール (30.0 mg、28.0%) ; LCMS 条件 B - 12: 保持時間 2.19 分、[M + 1] = 422.2 ; HPLC 条件 B - 6: 保持時間 13.61 分、純度 96.13% ;

【0389】

エナンチオマー - II: 1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)エタノール (20.0 g、25.0%) ; LCMS 条件 B - 12: 保持時間 2.19 分、[M + 1] = 422.2 ; HPLC 条件 B - 6: 保持時間 13.61 分、純度 96.13% ;

【0390】

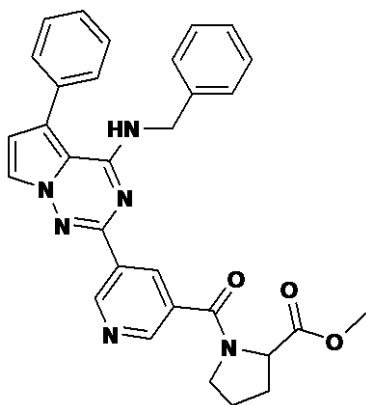
¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.43 (d, J = 6.3 Hz, 3H)、4.88 - 4.90 (m, 3H)、5.43 (d, J = 4.2 Hz, 1H)、6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1H)、6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、7.22 - 7.55 (m, 10H)、7.90 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、8.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H)、8.62 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ;

【0391】

実施例 22

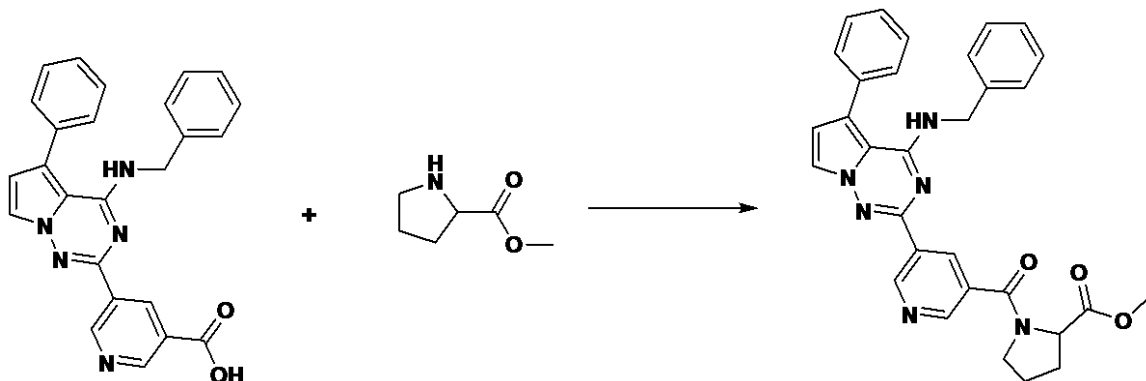
1 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ニコチノイル)ピロリジン - 2 - カルボン酸メチル

【化109】



【0392】

【化110】



【0393】

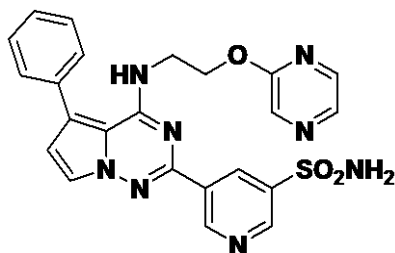
5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ニコチン酸 (80.0 mg、0.190 ミリモル) (実施例 12 の記

載に従って調製された)のDMF(2mL)中攪拌溶液に、DMAP(35.0mg、0.285ミリモル)およびHATU(108mg、0.285ミリモル)を加え、反応混合液を10分間攪拌した。ピロリジン-2-カルボン酸メチル(12.0g、0.0950ミリモル)を添加し、その反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、DMFを除去し、得られた残渣に水(10mL)を加えた。その水性混合液をCH₂Cl₂(15×2mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-68)に付して精製し、1-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチノイル)ピロリジン-2-カルボン酸メチル(30.0mg、59.3%)を得た。LCMS条件B-14:保持時間 2.31分、[M-1]=531.2;HPLC条件B-63:保持時間 16.30分、純度 99.70%;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.87-1.98(m,4H)、3.44/3.70(s,3H)、3.55/3.67(dd,J=6.0Hz、J=6.8Hz,2H)、4.47-4.49/4.56-4.58(m,1H)、4.54/4.82(d,J=5.6Hz,2H)、6.71/6.76(t,J=5.6Hz,1H)、6.82(d,J=2.8Hz,1H)、7.23-7.56(m,10H)、7.91/7.94(d,J=2.8Hz,1H)、8.44/8.58(t,J=2.0Hz,1H)、8.65/8.81(d,J=2.0Hz,1H)、9.39/9.44(d,J=2.0Hz,1H);分子は割合が70/30の二種の回転異性体として存在する。

【0394】

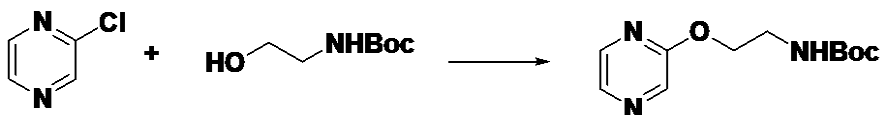
実施例23

5-(5-フェニル-4-((2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド【化111】



【0395】

【化112】



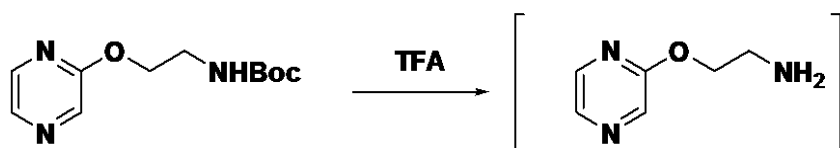
【0396】

NaH(0.126g、5.24ミリモル、95%)のTHF(10mL)中攪拌溶液に、(2-ヒドロキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.281g、1.75ミリモル)を滴下して加え、得られた混合物を室温で60分間攪拌した。その上記の溶液に、2-クロロピラジン(0.200g、1.75ミリモル)のTHF(9mL)中溶液を外界温度で滴下して加え、該混合液を80℃で4時間加熱した。反応混合液を冷却させ、塩化アンモニウム飽和溶液(6mL)を添加してクエンチさせた。水性混合液をEtOAc(2×25mL)で抽出し、有機相を合わせ、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(80.0mg、19.2%)をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS条件B-13:保持時間 2.11、[M+1]=240.2;¹H NMR(400MHz、CDCl₃) ppm 1.39(s,9H)、3.

2.7 - 3.31 (m, 2H)、3.53 - 3.56 (m, 2H)、4.92 (s, 1H)、8.06 (dd, $J = 1.2$ Hz、 $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.24 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H) ;

【0397】

【化113】



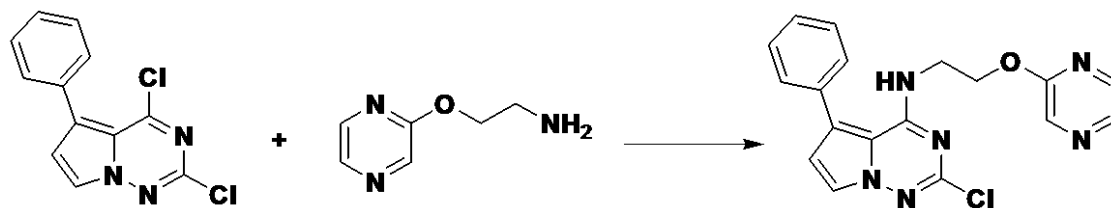
10

【0398】

(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.100g、0.418ミリモル)のCH₂Cl₂(5mL)中溶液に、TFA(0.0640mL、0.836ミリモル)を加え、反応混合液を外界温度で16時間攪拌した。TFAを減圧下で除去し、その残渣(120mg)をさらに精製することなく次の工程に持ち越した。

【0399】

【化114】



20

【0400】

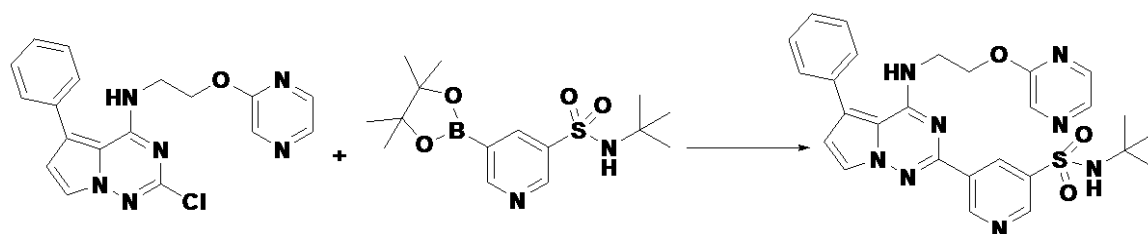
2,4-ジクロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(実施例3に記載されるように調製)(0.500g、1.89ミリモル)を、実施例3の操作に従って、THF(20mL)中、DIPEA(0.661mL、3.79ミリモル)および2-(ピラジン-2-イルオキシ)エタナミン(0.395g、2.84ミリモル)を用いて2-クロロ-5-フェニル-N-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミンに変換した。得られた残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24g、18%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-クロロ-5-フェニル-N-(2-(ピラジン-2-イルオキシ)エチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.300g、43.2%)を得た。LCMS条件B-21:保持時間 2.08、 $[M+1] = 367.2$; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 3.88(q, $J = 5.6$ Hz, 2H)、4.48(t, $J = 5.6$ Hz, 2H)、6.62(t, $J = 5.6$ Hz, 1H)、6.74(t, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.32-7.47(m, 5H)、7.80(d, $J = 2.4$ Hz, 1H)、8.16(dd, $J = 1.6$ Hz、 $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.22(dd, $J = 1.6$ Hz、 $J = 4.8$ Hz, 2H) ;

30

40

【0401】

【化115】



50

【0402】

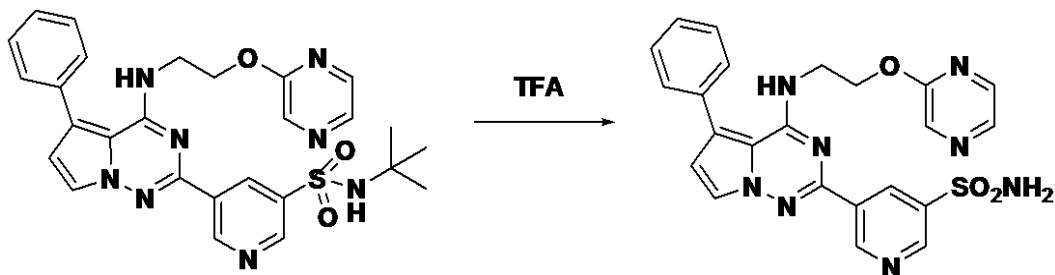
2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 4 5 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬：N - (tert - ブチル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 2 4 1 g 、 0 . 7 0 9 ミリモル) 、 K_2CO_3 (0 . 2 2 6 g 、 1 . 6 4 ミリモル)) および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (4 0 . 0 m g 、 0 . 0 5 5 0 ミリモル) を用い、密封管中、100 で 1 8 時間加熱した。得られた残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、12 g 、1.8 % メタノール / クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、生成物を純度 9 3 % で得た。それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 7 2) に付してさらに精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 1 3 0 g 、 4 3 . 8 %) を得た。LCMS 条件 B - 3 9 : 保持時間 2 . 7 3 、 [M + 1] = 5 4 6 . 2 ; 1H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d_6) ppm 1 . 6 0 (s , 9 H) 、 4 . 0 6 (q , J = 5 . 2 Hz , 2 H) 、 4 . 5 6 (t , J = 5 . 2 Hz , 2 H) 、 6 . 4 9 (t , J = 5 . 6 Hz , 1 H) 、 6 . 8 3 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 3 4 - 7 . 5 2 (m , 5 H) 、 7 . 9 5 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 7 . 9 7 (s , 1 H) 、 8 . 1 7 - 8 . 2 1 (m , 3 H) 、 8 . 9 1 (t , J = 2 . 0 Hz , 1 H) 、 9 . 0 7 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 9 . 5 6 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) ;

10

20

【0403】

【化 1 1 6】



30

【0404】

N - (tert - ブチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (8 0 . 0 m g 、 0 . 1 4 7 ミリモル) を、実施例 5 の操作に記載されるように、TFA (0 . 0 2 1 0 mL 、 0 . 2 7 8 ミリモル) を用いて 5 - (5 - フェニル - 4 - ((2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。得られた残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、12 g 、2 % メタノール / クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製した。最後に、該生成物をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 7 2) でさらに精製して 5 - (5 - フェニル - 4 - ((2 - (ピラジン - 2 - イルオキシ) エチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (3 0 . 0 m g 、 4 1 . 8 %) を得た。LCMS 条件 B - 1 9 : 保持時間 2 . 0 2 、 [M + 1] = 4 8 9 . 6 ; HPLC 条件 B - 4 : 保持時間 1 0 . 7 1 、純度 9 9 . 0 2 % ; 1H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d_6) ppm 4 . 0

40

50

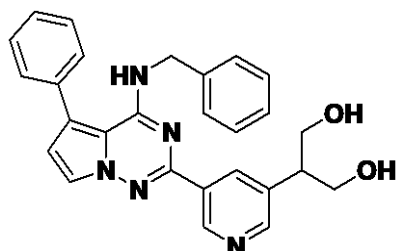
7 - 4.10 (m, 2H)、4.57 (t, J = 5.2 Hz, 2H)、6.47 (t, J = 5.2 Hz, 1H)、6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.34 - 7.54 (m, 5H)、7.68 (s, 2H)、7.95 (d, J = 2.8 Hz, 2H)、8.17 - 8.21 (m, 2H)、8.92 (dd, J = 1.6 Hz、J = 2.4 Hz, 1H)、9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1H)、9.56 (d, J = 1.6 Hz, 1H) ;

【0405】

実施例 24

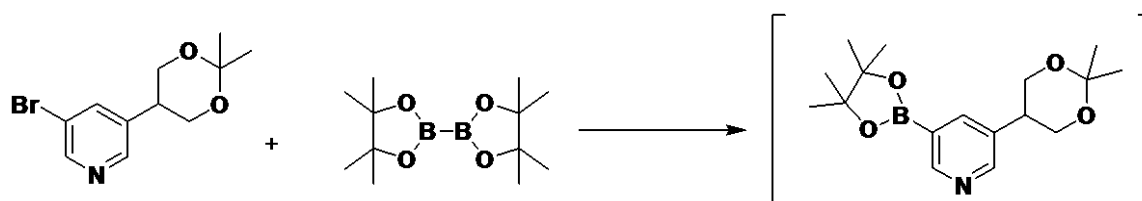
2 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - イル)プロパン - 1, 3 -ジオール

【化117】



【0406】

【化118】

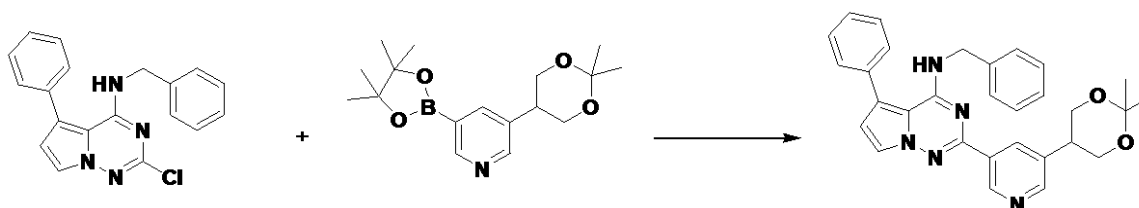


【0407】

3 - ブロモ - 5 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 5 - イル)ピリジン (0.140 g、0.514 ミリモル) (Johnson ら、WO 2011/28741) を、実施例 13 に記載の操作に従って、ビス - ピナコラトジボロン (0.196 g、0.772 ミリモル)、酢酸カリウム (0.151 g、1.54 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (42.0 mg、0.0510 ミリモル) を用い、100℃、マイクロ波中で 1.5 時間にわたって 3 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジンに変換した。ジオキサンを除去し、3 - (2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)ピリジン (0.140 g、85.0%) を得た。それをさらに精製することなく次の工程でそのまま使用した (Johnson ら、WO 2011/28741)。LCMS 条件 B - 12: 保持時間 1.91、[M + 1] = 320.2 ;

【0408】

【化119】



【0409】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (実施例 4 の記載) (50.0 mg、0.149 ミリモル) を、実施例 3

10

20

30

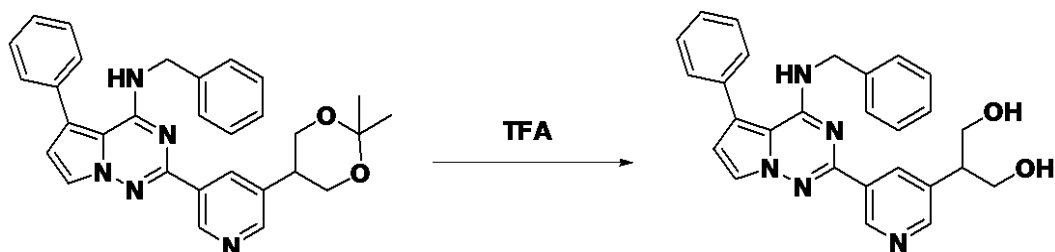
40

50

に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N - ベンジル - 2 - (5 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミンに変換した。この変換に、次の試薬：3 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン (57.0 mg、0.179ミリモル)、炭酸カリウム (62.0 mg、0.448ミリモル) および 1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (6.10 mg、0.00747ミリモル) を用いた。得られた残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 73) に付して精製し、N - ベンジル - 2 - (5 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (25.0 mg、34.1%) を得た。LCMS 条件 B - 40：保持時間 1.32、[M + 1] = 492.3；¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.39 (s , 3 H)、1.46 (s , 3 H)、3.07 - 3.12 (m , 1 H)、3.93 - 4.07 (m , 4 H)、4.80 (d , J = 5.6 Hz , 2 H)、6.67 (t , J = 5.6 Hz , 1 H)、6.78 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、7.22 - 7.29 (m , 1 H)、7.31 - 7.38 (m , 5 H)、7.43 - 7.53 (m , 4 H)、7.87 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、8.51 (t , J = 2.0 Hz , 1 H)、8.66 (d , J = 2.4 Hz , 1 H)、9.21 (d , J = 2.4 Hz , 1 H)；

【 0 4 1 0 】

【 化 1 2 0 】



【 0 4 1 1 】

N - ベンジル - 2 - (5 - (2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (60.0 mg、0.122ミリモル) のメタノール (15 mL) 中溶液に、p - トルエンスルホン酸・一水和物 (12.0 mg、0.0610ミリモル) を添加し、外界温度で2時間攪拌した。反応混合液を炭酸水素ナトリウム飽和溶液 (50 mL) で希釈し、D C M (2 x 50 mL) に抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。得られた残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 73) に付して精製し、2 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) プロパン - 1 , 3 - ジオール (35.0 mg、63.5%) を得た。LCMS 条件 B - 12：保持時間 2.00、[M + 1] = 452.2；H P L C 条件 B - 4：保持時間 7.22、純度 97.89%；¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 2.93 - 2.96 (m , 1 H)、3.68 - 3.77 (m , 4 H)、4.69 (b r s , 2 H)、4.80 (d , J = 5.6 Hz , 2 H)、6.69 (t , J = 5.6 Hz , 1 H)、6.79 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、7.23 - 7.27 (m , 1 H)、7.32 - 7.41 (m , 5 H)、7.46 - 7.55 (m , 4 H)、7.90 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、8.36 (t , J = 2.4 Hz , 1 H)、8.51 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)、9.19 (d , J = 2.0 Hz , 1 H)；

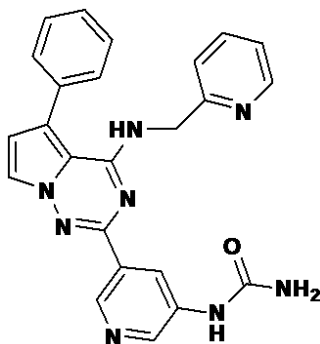
【 0 4 1 2 】

実施例 25

1 - (5 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 -

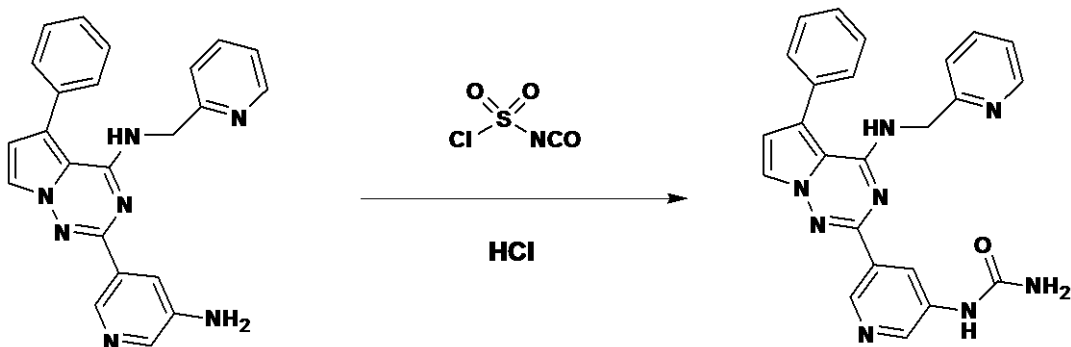
f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)尿素

【化121】



【0413】

【化122】



【0414】

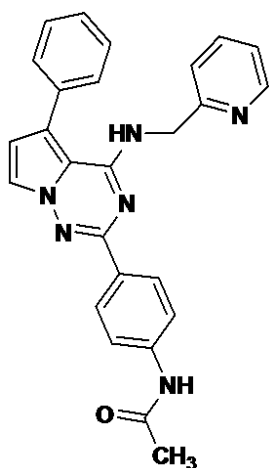
2-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(実施例3の記載に従って調製)(0.100g、0.254ミリモル)を CH_2Cl_2 (10mL)に溶かし、イソシアン酸クロロスルホニル(0.0330mL、0.381ミリモル)を加えた。反応混合液を室温で3時間攪拌した。反応混合液が清澄な溶液を形成するまで、濃塩酸を添加した。その水性混合液を CH_2Cl_2 (30mL)で抽出し、有機層を分離した。水層を水酸化ナトリウム飽和溶液を用いてそのpHを11に調整した。水溶液を CH_2Cl_2 (20×3mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-62)に付して精製し、1-(5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)尿素(30.0mg、27.0%)を得た。LCMS条件B-14:保持時間 1.831分、 $[M+1]=437.2$;HPLC条件B-30:保持時間 5.48分、純度 95.9%; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ppm 4.91(d, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)、6.05(br s, 2H)、6.81(d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H)、7.27(t, $J=4.8\text{Hz}$, 2H)、7.46-7.61(m, 7H)、7.76(d t, $J=1.6\text{Hz}$, $J=7.6\text{Hz}$, 1H)、7.90(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)、8.38-8.39(m, 1H)、8.66-8.68(m, 1H)、8.88(s, 1H)、8.96(d, $J=1.6\text{Hz}$, 1H);

【0415】

実施例26

N-(4-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)フェニル)アセトアミド

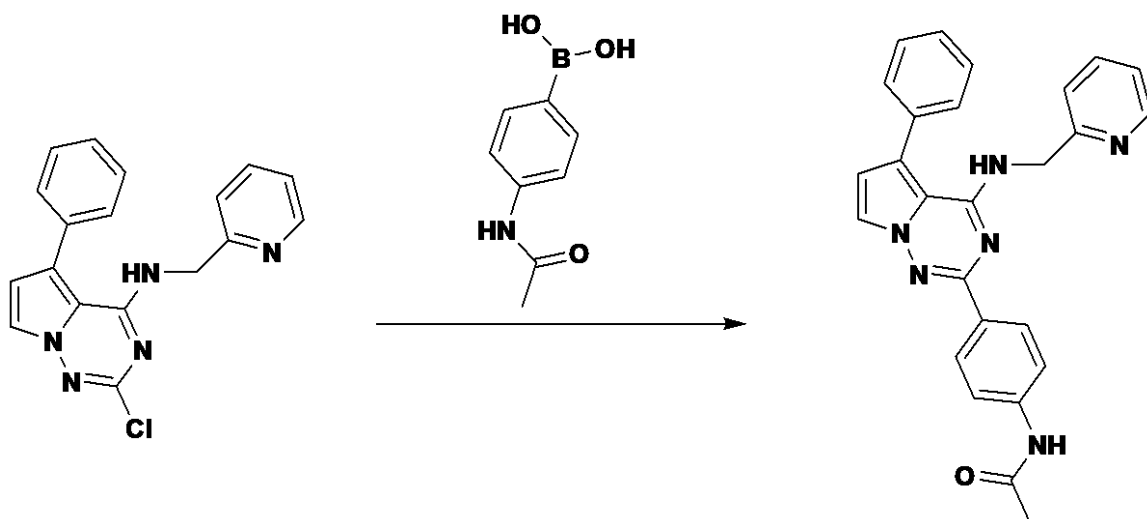
【化 1 2 3】



10

【 0 4 1 6 】

【化 1 2 4】



20

30

【 0 4 1 7 】

2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン (実施例 3 の記載に従って調製) (75.0 mg、0.223 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N - (4 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミドに変換した。この変換に、次の試薬：(4 - アセトアミドフェニル)ボロン酸 (44.0 mg、0.246 ミリモル)、 K_2CO_3 (93.0 mg、0.670 ミリモル) および 1, 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (18.0 mg、0.0220 ミリモル) を 110 で 16 時間用いた。

残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、40 g、7% メタノール/クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、純度が 90% の化合物を得、それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 54) に付してさらに精製し、N - (4 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル)フェニル)アセトアミド (12.0 mg、12.4%) を得た。LCMS 条件 B - 39：保持時間、2.05 分、 $[M+1] = 435.2$ ；HPLC 条件 B - 2：保持時間 8.84 分、純度 98.20%； 1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 2.08 (s, 3H)、4.91 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H)、6.76 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.20 (t, $J = 4.0$ Hz, 1H)、7.30 (dd, $J = 4.8$ Hz、 $J = 6.8$ Hz

40

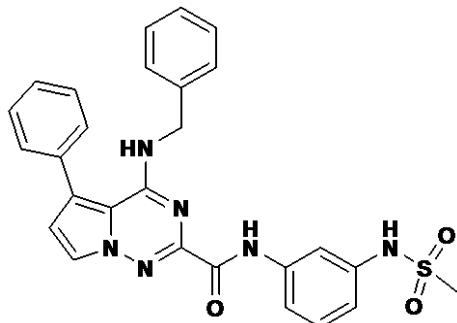
50

z, 1H)、7.45 - 7.59 (m, 7H)、7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、7.78 (dt, J = 1.6 Hz、J = 7.6 Hz, 1H)、7.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、8.19 (d, J = 8.8 Hz, 2H)、8.38 (d, J = 4.0 Hz, 1H);
【0418】

実施例 - 27

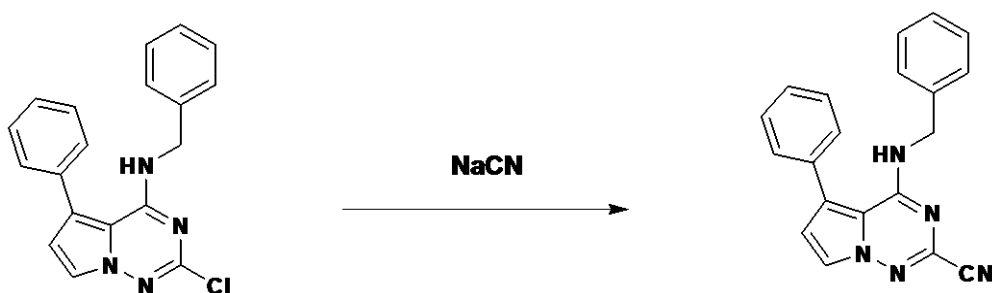
4 - (ベンジルアミノ) - N - (3 - (メチルスルホンアミド)フェニル) - 5 - フェニルピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボキサミド

【化125】



【0419】

【化126】



【0420】

N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (0.500 g、1.49ミリモル) の DMF (5 mL) に溶かした攪拌溶液に、シアン化ナトリウム (0.366 g、7.47ミリモル) を添加した。反応混合液を 100 で 24 時間加熱して冷却した。氷冷水 (100 mL) を添加して反応物をクエンチさせ、EtOAc (50 x 3 mL) で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、10% EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボニトリル (0.200 g、41.2%) を得た。LCMS 条件 B - 45: 保持時間 2.95 分、[M - 1] = 324.2; HPLC 条件 B - 2: 保持時間 25.49 分、純度 98.76%; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 4.68 (s, 2H)、6.92 - 6.96 (m, 2H)、7.26 (m, 10H)、7.86 (d, J = 2.8 Hz, 1H);

【0421】

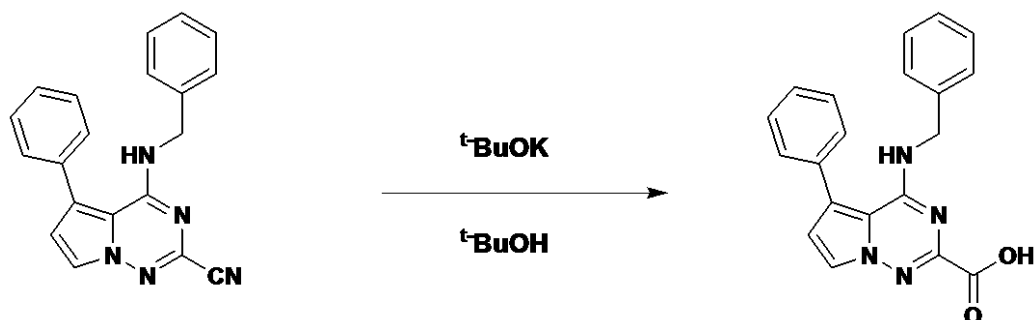
10

20

30

40

【化 1 2 7】



10

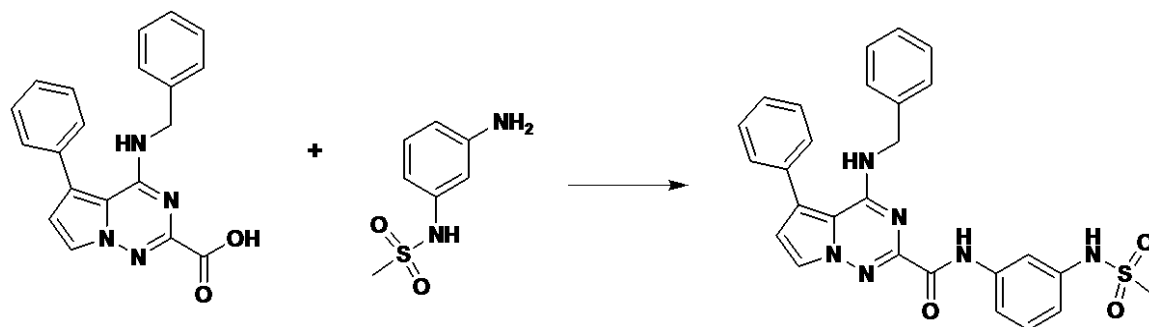
【 0 4 2 2】

4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボニトリル (0.100 g、0.307ミリモル) の *tert* - ブタノール (15.0 mL、157ミリモル) および水 (15 mL) に溶かした攪拌溶液に、カリウム *tert* - ブトキシド (0.138 g、1.23ミリモル) を加えた。反応混合液を圧力管中95 で16時間加熱し、減圧下で濃縮した。得られた残渣に、水 (100 mL) を添加し、その水溶液を希 HCl で pH 7 の中性にした。沈殿した固体を濾過し、プレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 7 4) に付してさらに精製し、4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボン酸 (30.0 mg、28.3%) を得た。LCMS 条件 B - 15: 保持時間 1.66 分、[M + 1] = 345.2; HPLC 条件 B - 1: 保持時間 14.64 分、純度 99.30%; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 4.71 (s, 2H)、6.29 (br s, 1H)、6.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.24 - 7.48 (m, 10H)、7.77 (d, J = 2.8 Hz, 1H);

20

【 0 4 2 3】

【化 1 2 8】



30

【 0 4 2 4】

8 mL のガラス反応バイアルに、4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボン酸 (10.0 mg、0.0290ミリモル)、HATU (16.6 mg、0.0440ミリモル) および N - (3 - アミノフェニル) メタンスルホンアミド (5.93 mg、0.0320ミリモル、市販物) を入れた。これに、DMF (0.5 mL) および DIPEA (0.0150 mL、0.0870ミリモル) を添加し、その反応混合液を室温で5時間攪拌した。反応混合液をメタノールで希釈した。その粗化合物を逆相プレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 7 5) に付して精製した。複数のフラクションのサンプルを合わせ、Genevac を用いて蒸発乾固させ、4 - (ベンジルアミノ) - N - (3 - (メチルスルホンアミド) フェニル) - 5 - フェニルピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - カルボキサミド (6.40 mg、42.7%) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 7 6: 保持時間 2.00 分、[M + 1] = 513.0; 純度 = 99.30%; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 3.03 (s, 3H)、4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2H)、6.79 (t, J = 5.6 Hz, 1H)、6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、

40

50

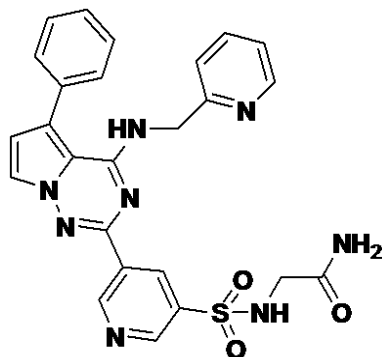
7.00 (dt, $J = 1.2 \text{ Hz}$, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H)、7.23 - 7.54 (m, 12H)、7.73 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、7.91 (d, $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1H)、9.80 (br s, 1H)、10.25 (s, 1H) ;

【0425】

実施例 28

2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド)アセトアミド

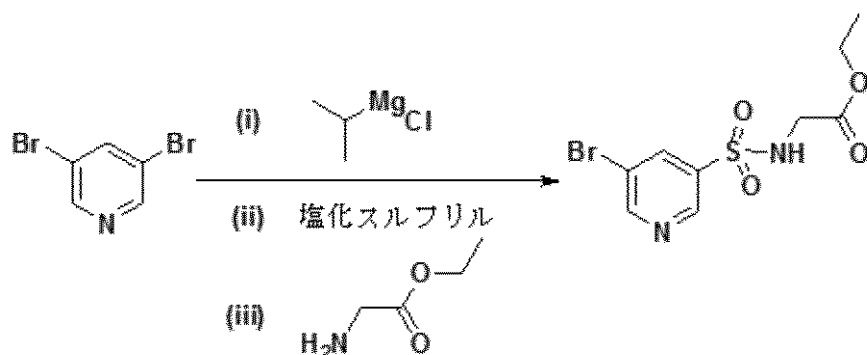
【化129】



10

【0426】

【化130】



20

30

【0427】

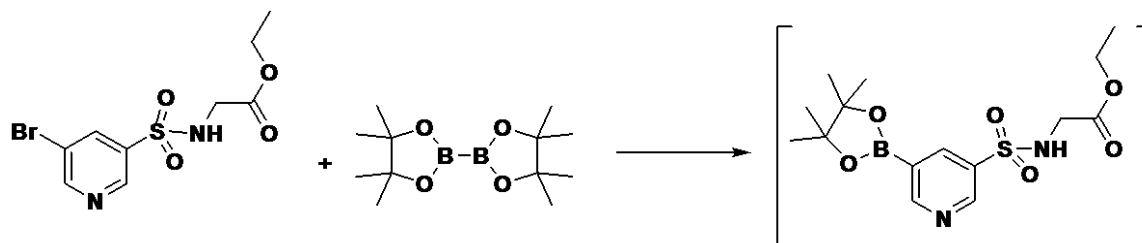
3,5-ジブロモピリジン (3.00 g、12.7ミリモル) を THF (20 mL) に溶かし、その溶液を -20℃ に冷却した。塩化イソプロピルマグネシウム - 塩化リチウム複合体 (2.76 g、19.0ミリモル) を窒素雰囲気下で該溶液に加えた。反応混合液を 45 分間攪拌し、塩化スルフリル (1.55 mL、19.0ミリモル) を (-20℃ で) 添加した。攪拌をさらに 30 分間続け、この混合液に、グリシン酸エチル (7.07 g、50.7ミリモル) および DIPEA (11.1 mL、63.3ミリモル) を含有する THF (10 mL) 溶液を -20℃ で添加した。反応混合液を室温に加熱し、20 分間攪拌し、ついで塩化アンモニウム水溶液を添加してクエンチさせた。該水溶液を酢酸エチル (2 x 25 mL) で抽出した。有機部分を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、40 g、35% 酢酸エチル / 石油エーテル) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチル (1.50 g、21.3%) を得た。LCMS 条件 B-39: 保持時間 1.95 分、 $[M+1] = 322.8$; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 1.10 (t, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 3H)、3.89 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H)、3.98 (q, $J = 7.2 \text{ Hz}$, 2H)、8.39 (t, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、8.62 (t, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 1H)、8.92 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H)、8.98 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H) ;

40

【0428】

50

【化 1 3 1】

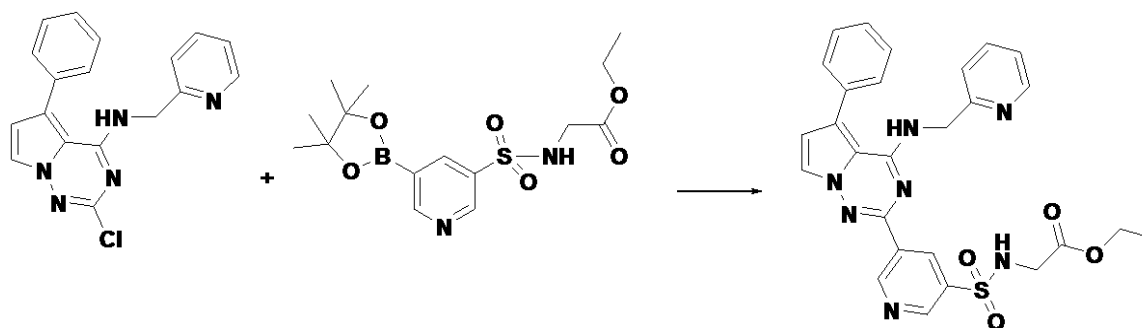


【 0 4 2 9 】

2 - (5 - ブロモピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチル (0.300 g、0.928 ミリモル) を、実施例 14 に記載の一般的な操作に従って、ビス (ピナコラト) ジボロン (0.350 g、1.39 ミリモル)、K O A c (0.0910 g、0.928 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.758 g、0.928 ミリモル) を、ジオキサン中、110℃、密封管中で 14 時間にわたって使用して、2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチルに変換した。反応混合液を冷却させ、セラライト (登録商標) を通して濾過し、ジオキサンで洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させ、残渣 (0.450 g) をさらに精製することなく用いた。LCMS 条件 B - 34: 保持時間 1.69 分、[M + 1] = 287.0 ;

【 0 4 3 0 】

【化 1 3 2】



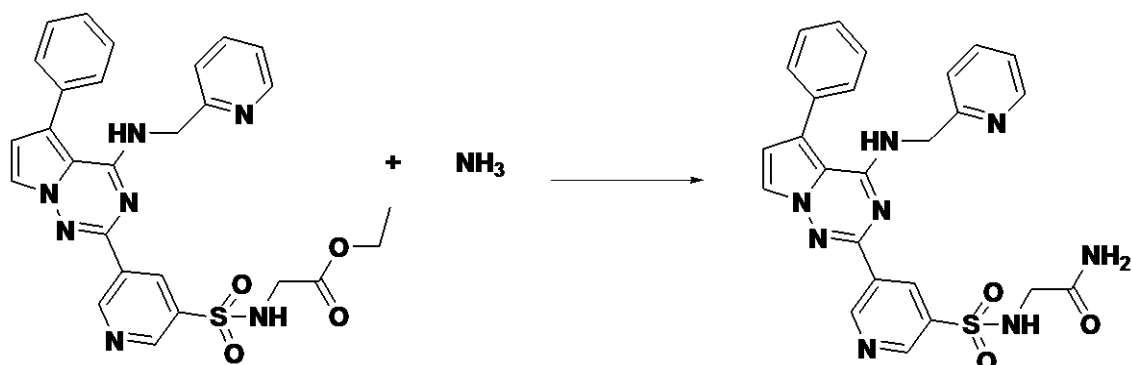
【 0 4 3 1 】

2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (0.200 g、0.596 ミリモル) を、実施例 3 に記載の条件を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチルに変換した。この変換に、次の試薬: 2 - (5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチル (0.441 g、1.19 ミリモル)、K₂CO₃ (0.247 g、1.79 ミリモル) および 1, 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (I I) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.0490 g、0.0600 ミリモル) を 110℃ で 16 時間用いた。反応混合液を濃縮し、その残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 77) に付して精製し、2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチル (0.0800 g、46.0%) を得た。LCMS 条件 B - 34: 保持時間 2.41 分、[M + 1] = 544.0 ; ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) ppm 0.96 - 1.12 (m, 3 H)、3.94 (q, J = 7.2 Hz、4 H)、4.94 (d, J = 4.5 Hz、2 H)、6.86 (d, J = 2.6 Hz、1 H)、7.23 - 7.31 (m, 1 H)、7.40 - 7.66 (m, 8 H)、7.79 (td, J = 7.2

7 Hz、 $J = 1.7 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.98 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.39 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.85 (d, $J = 2.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、9.02 (s、1 H)、9.58 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}$ 、1 H) ;

【0432】

【化133】



10

【0433】

2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) 酢酸エチル (0.0800 g、0.147 ミリモル) をエタノール (5 mL) に溶かし、該反応混合液を -75 に冷却し、アンモニアガスを10分間にわたってパージした。圧力管を閉め、反応混合液を85 で14時間にわたって加熱した。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B-88) に付して精製し、2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド) アセトアミド (15.0 mg、19.6%) を得た。LCMS 条件 B-39: 保持時間 2.08 分、 $[M+1] = 514.8$; HPLC 条件 B-30: 保持時間 6.93 分、純度 99.0%; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 3.54 (s、2 H)、4.94 (d, $J = 4.5 \text{ Hz}$ 、2 H)、6.85 (d, $J = 3.0 \text{ Hz}$ 、1 H)、7.04 (br s、1 H)、7.27 - 7.35 (m、3 H)、7.38 - 7.42 (m、1 H)、7.43 - 7.49 (m、2 H)、7.51 - 7.55 (m、2 H)、7.57 - 7.64 (m、2 H)、7.75 - 7.84 (m、1 H)、7.97 (d, $J = 2.5 \text{ Hz}$ 、1 H)、8.34 - 8.43 (m、1 H)、8.87 (t, $J = 2.3 \text{ Hz}$ 、1 H)、9.01 (s、1 H)、9.56 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$ 、1 H) ;

20

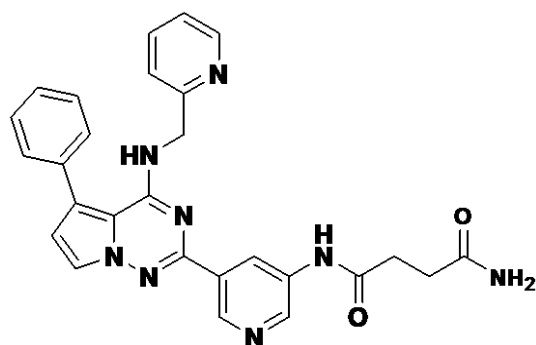
30

【0434】

実施例 30

N1 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) スクシンアミド

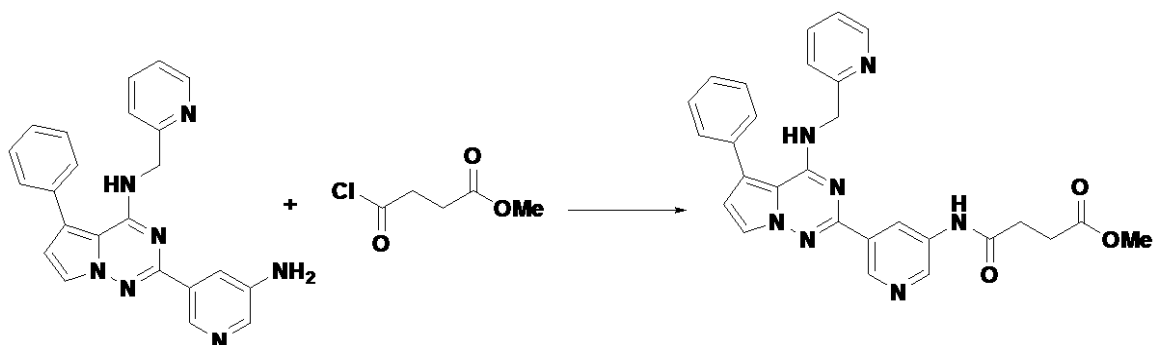
【化134】



40

【0435】

【化 1 3 5】



10

【 0 4 3 6】

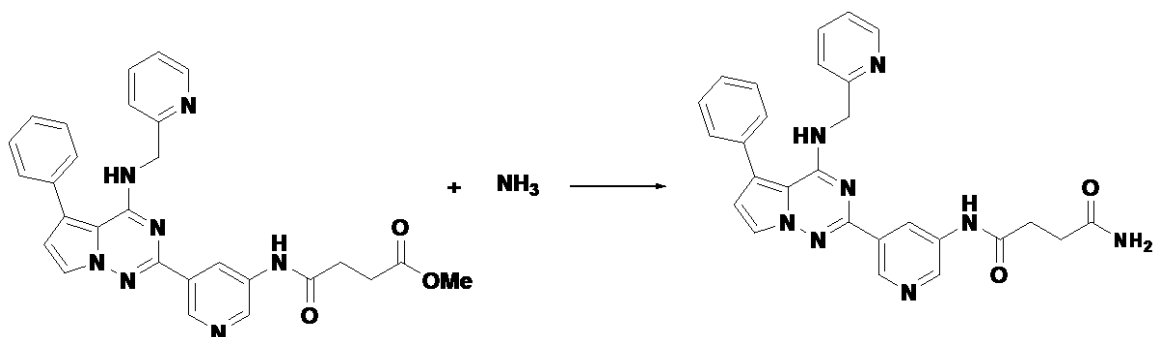
2 - (5 - アミノピリジン - 3 - イル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 2 0 0 g 、 0 . 5 0 8 ミリモル、実施例 3 の記載に従って合成) を D C M (1 0 m L) に溶かし、ピリジン (0 . 0 8 2 0 m L 、 1 . 0 2 ミリモル) を添加し、つづいて 4 - クロロ - 4 - オキソブタン酸メチル (7 7 . 0 m g 、 0 . 5 0 8 ミリモル) を添加した。反応混合液を室温で 3 0 分間攪拌した。水 (1 0 m L) を該反応混合液に加え、つづいて C H ₂ C l ₂ (4 × 1 0 m L) を添加した。合わせた有機抽出物を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して 4 - オキソ - 4 - ((5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ブタン酸メチル (0 . 1 7 0 g 、 6 5 . 9 %) を得た。6 0 m g の残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 8 9) に付してさらに精製し、4 - オキソ - 4 - ((5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) ブタン酸メチルを得た。LCMS 条件 B - 7 9 : 保持時間 1 . 8 8 分、[M + 1] = 5 0 8 . 0 ; ¹ H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) ppm 2 . 6 2 - 2 . 7 8 (m , 4 H) 、 3 . 6 2 (s , 3 H) 、 4 . 9 3 (s , 2 H) 、 6 . 8 1 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 2 3 - 7 . 3 4 (m , 2 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 6 4 (m , 6 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 8 2 (m , 1 H) 、 7 . 9 0 - 7 . 9 3 (m , 1 H) 、 8 . 3 3 - 8 . 4 4 (m , 1 H) 、 8 . 7 9 - 8 . 8 9 (m , 2 H) 、 9 . 0 4 - 9 . 1 2 (m , 1 H) 、 1 0 . 3 7 (s , 1 H) ;

20

30

【 0 4 3 7】

【化 1 3 6】



40

【 0 4 3 8】

4 - オキソ - 4 - ((5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) ブタン酸メチル (0 . 1 5 0 g 、 0 . 2 9 6 ミリモル) を、実施例 4 に記載の一般的操作を用いて、N 1 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) スクシニアミドに変換した。4 - オキソ - 4 - ((5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 -

50

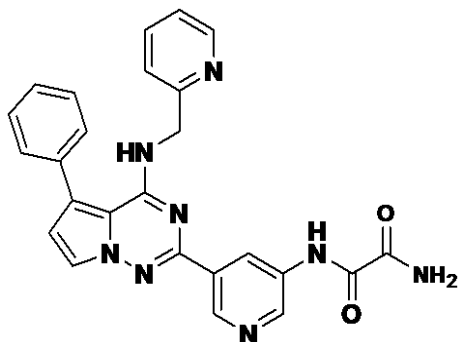
イル)ピリジン-3-イル)アミノ)ブタン酸メチル(0.150g、0.296ミリモル)をメタノール(20mL)に溶かし、-78℃に冷却した。反応混合液にアンモニアガスを15分間にわたってパージし、ミニクレーブに移し、65℃で14時間にわたって加熱した。反応混合液を0℃に冷却し、丸底フラスコに移した。該溶液を減圧下で濃縮し、褐色残渣を得た。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-90)に付してさらに精製し、N1-(5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)スクシンアミド(0.0250g、17.0%)を得た。HPLC-MS条件B-79:保持時間1.53分、[M+1]=493.0、純度99.59%;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 2.42-2.49(m, 2H)、2.57-2.67(m, 2H)、4.92(d, J=4.5Hz, 2H)、6.78(s, 1H)、6.81(d, J=2.8Hz, 1H)、7.26-7.35(m, 3H)、7.44-7.64(m, 6H)、7.79(td, J=7.8Hz、J=2.0Hz, 1H)、7.89-7.95(m, 1H)、8.39(dt, J=5.6Hz、J=1.2Hz, 1H)、8.81-8.91(m, 2H)、9.09(s, 1H)、10.31(s, 1H);

【0439】

実施例31

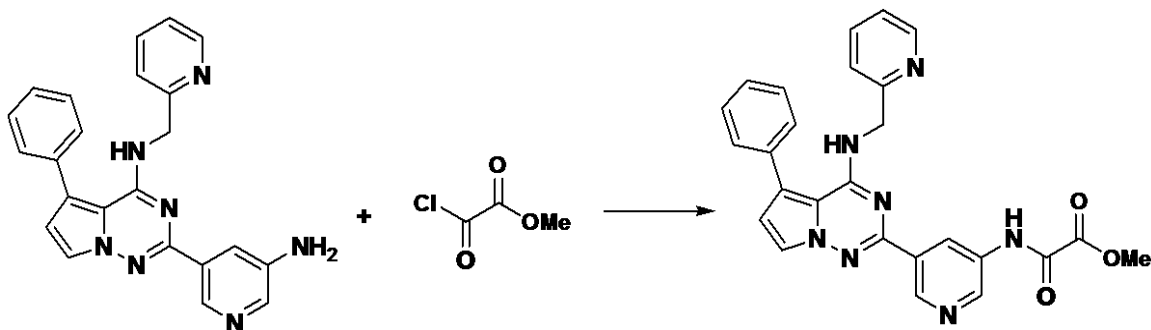
N1-(5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)オキサラミド

【化137】



【0440】

【化138】



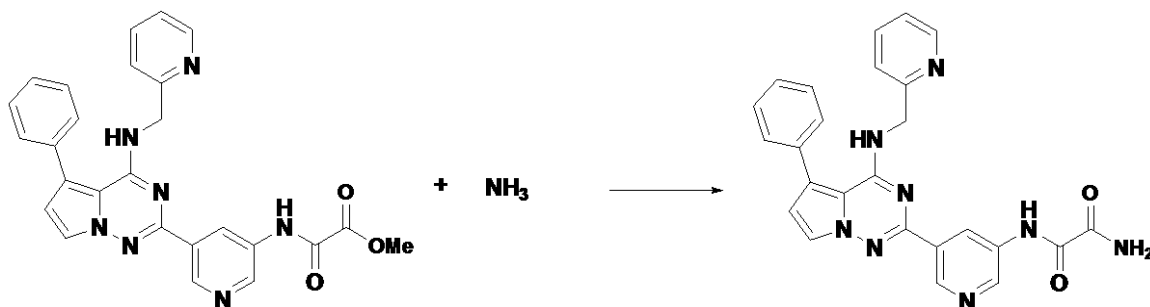
【0441】

2-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.200g、0.508ミリモル)をDCM(5mL)に溶かし、ピリジン(0.0820mL、1.02ミリモル)を添加し、つづいて2-クロロ-2-オキソ酢酸メチル(0.0620g、0.508ミリモル)を加えた。反応混合液を室温で30分間攪拌した。水(10mL)を添加して反応混合液をクエンチし、該混合液をCH₂Cl₂(4×10mL)で抽出した。合わせた有機層を分離し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して2-オキソ-2-((5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)酢酸

メチル (0.180 g、70.2%) を得た。残渣をさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS 条件 B-80: 保持時間 2.32 分、 $[M+1] = 480.2$; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 3.90 (s, 3H)、4.93 (d, $J = 4.7$ Hz, 2H)、6.83 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、7.25 - 7.39 (m, 2H)、7.44 - 7.63 (m, 6H)、7.79 (td, $J = 7.7$ Hz、 $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.36 - 8.41 (m, 1H)、8.95 - 9.05 (m, 2H)、9.19 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H)、11.20 (s, 1H);

【0442】

【化139】



【0443】

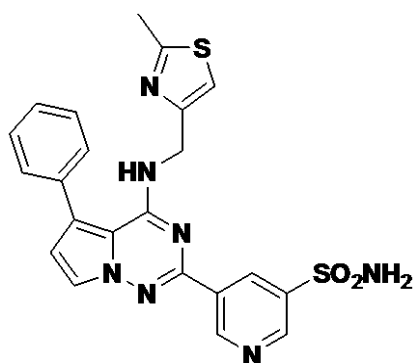
2-オキソ-2-((5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)酢酸メチル (0.160 g、0.334 ミリモル) を、実施例 4 に記載の一般的操作により、N1-(5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)オキサミドに変換した。残渣を逆相 HPLC (一般的方法に記載される条件 B-91) を用いて精製し、N1-(5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)オキサミド (8.00 mg、5.11%) を得た。HPLC/MS 条件 B-79: 保持時間 1.72 分、 $[M+1] = 465.0$ 、純度 99.03%; ^1H NMR (400 MHz、DMSO- d_6) ppm 4.94 (d, $J = 4.5$ Hz, 2H)、6.83 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)、7.24 - 7.36 (m, 2H)、7.43 - 7.65 (m, 6H)、7.80 (td, $J = 7.7$ Hz、 $J = 1.76$ Hz, 1H)、7.92 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H)、8.07 (br s, 1H)、8.40 (d, $J = 2.5$ Hz, 2H)、9.04 - 9.13 (m, 2H)、9.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、11.01 (br s, 1H);

【0444】

実施例 32

5-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化140】



10

20

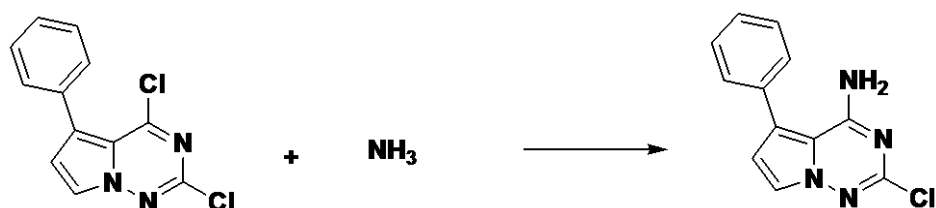
30

40

50

【 0 4 4 5 】

【 化 1 4 1 】



【 0 4 4 6 】

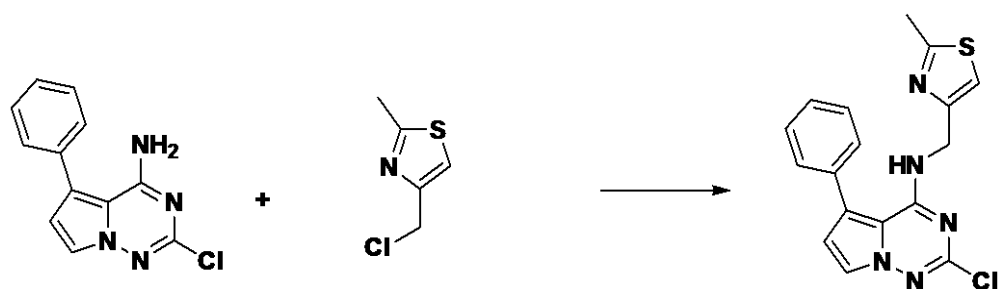
2,4-ジクロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(0.500g、1.89ミリモル)のTHF(5mL)中溶液に、NH₃を-20℃で15分間にわたって通気した。反応混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮してTHFを除去し、水(30mL)をその得られた残渣に添加した。水溶液をEtOAc(3×100mL)で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、40g、45%EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、2-クロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.300g、64.8%)を得た。LCMS条件B-81:保持時間2.14分、[M+1]=245.0; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 5.98(br s, 1H)、6.75(d, J=2.4Hz, 1H)、7.38-7.43(m, 2H)、7.46-7.52(m, 3H)、7.80(d, J=2.4Hz, 1H)、8.40(br s, 1H);

10

20

【 0 4 4 7 】

【 化 1 4 2 】



30

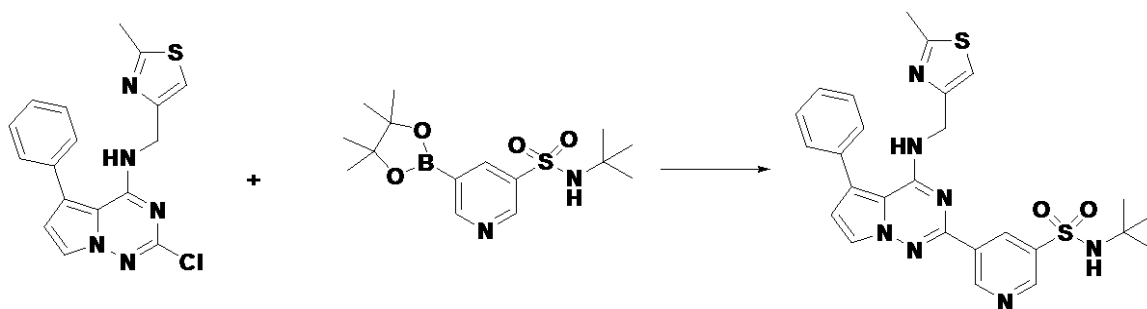
【 0 4 4 8 】

カリウムtert-ブトキシド(92.0mg、0.817ミリモル)を、2-クロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(100mg、0.409ミリモル)のDMF(2mL)中攪拌溶液に加え、つづいて4-(クロロメチル)-2-メチルチアゾール(66.0mg、0.450ミリモル)を添加した。反応混合液を室温で14時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、DMFを除去し、この残渣に氷水(10mL)を加えた。水溶液をCH₂Cl₂(3×10mL)で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して残渣(45.0mg、30.6%)を得、それをさらに精製することなく用いた。LCMS条件B-79:保持時間2.03分、[M+1]=356.0; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 2.56-2.63(m, 3H)、4.62-4.72(m, 2H)、6.76(s, 1H)、6.87(t, J=5.3Hz, 1H)、7.33(s, 1H)、7.38-7.52(m, 5H)、7.78-7.84(m, 1H);

40

【 0 4 4 9 】

【化 1 4 3】

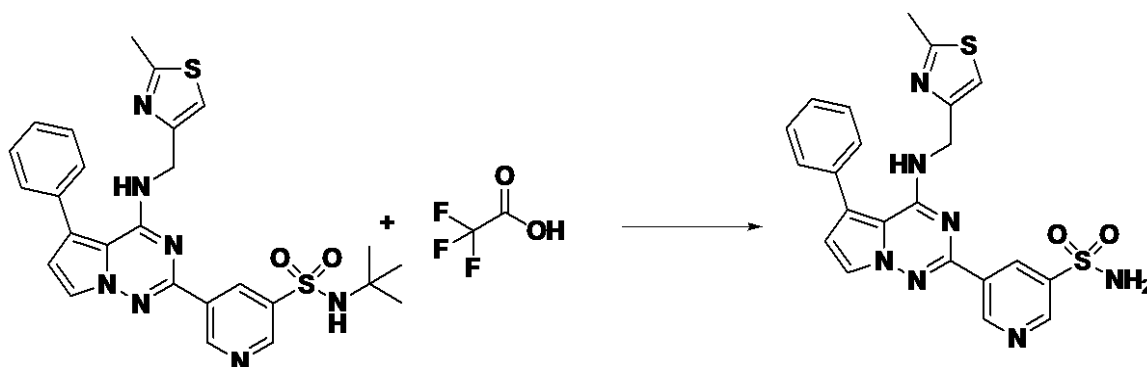


【 0 4 5 0】

2 - クロロ - N - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 3 0 0 g 、 0 . 8 4 3 ミリモル) および N - (tert - ブチル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 5 7 4 g 、 1 . 6 9 ミリモル) をジオキサン (2 5 m L) および水 (3 m L) に溶かした。該反応混合液に、 K_2CO_3 (0 . 3 5 0 g 、 2 . 5 3 ミリモル) を加え、その反応混合液を窒素で 1 5 分間にわたって脱気処理に付した。 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (6 9 . 0 m g 、 0 . 0 8 4 0 ミリモル) を加え、得られた反応混合液を窒素で 2 0 分間にわたって脱気処理に付し、次に 1 1 0 ° で加熱し、1 4 時間にわたって還流した。反応混合液を冷却させ、減圧下で濃縮した。残渣を CH_2Cl_2 (2 x 2 5 m L) で希釈し、セライト (登録商標) を通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標) 、シリカゲル、4 0 g 、 2 5 % EtOAc / ヘキサン) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 1 5 0 g 、 2 8 . 0 %) を得た。LCMS 条件 B - 8 2 : 保持時間 2 . 3 5 分、 $[M+1] = 534.2$; 1H NMR (4 0 0 MHz 、 DMSO - d_6) ppm 1 . 1 5 (s , 9 H) 、 2 . 6 2 (m , 3 H) 、 4 . 8 8 (d , J = 4 . 8 Hz , 2 H) 、 6 . 7 5 (t , J = 5 . 2 Hz , 1 H) 、 6 . 8 5 (d , J = 2 . 8 Hz , 1 H) 、 7 . 3 6 (s , 1 H) 、 7 . 4 2 - 7 . 5 7 (m , 5 H) 、 7 . 9 4 - 7 . 9 7 (m , 2 H) 8 . 9 1 (dd , J = 2 . 0 Hz 、 J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 9 . 0 6 (d , J = 2 . 4 Hz , 1 H) 、 9 . 5 7 (d , J = 2 . 0 Hz , 1 H) ;

【 0 4 5 1】

【化 1 4 4】



【 0 4 5 2】

N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - ((2 - メチルチアゾール - 4 - イル) メチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (9 0 . 0 m g 、 0 . 1 6 9 ミリモル) に、TFA (1 . 0 0 m L 、 1 1 . 0 ミリモル) を添加し、反応混合液を室温で 1 2 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、水 (5 m L) を該残渣に添加した。その水溶液を炭酸水素ナトリ

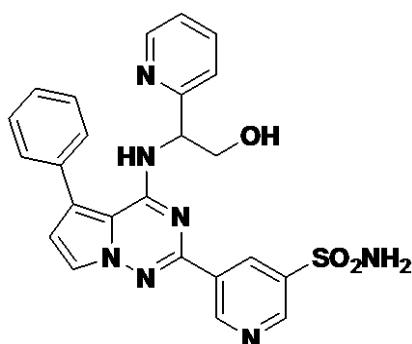
ウムの10%溶液を用いてpH7に中和した。得られた沈殿物を濾過し、高真空下で乾燥させて残渣を得、それをプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-89)に付して精製し、5-(4-((2-メチルチアゾール-4-イル)メチルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド(20.0mg、24.3%)を得た。LCMS条件B-79:保持時間1.71分、 $[M+1]=477.0$ 、純度98.7%; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6) ppm 2.61-2.67(m, 3H)、4.88(d, $J=4.6\text{Hz}$, 2H)、6.75(t, $J=5.2\text{Hz}$, 1H)、6.85(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H)、7.38(s, 1H)、7.42-7.60(m, 5H)、7.76(s, 2H)、7.92-8.03(m, 1H)、8.95(t, $J=2.2\text{Hz}$, 1H)、9.07(d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H)、9.60(d, $J=2.0\text{Hz}$, 1H);

【0453】

実施例33

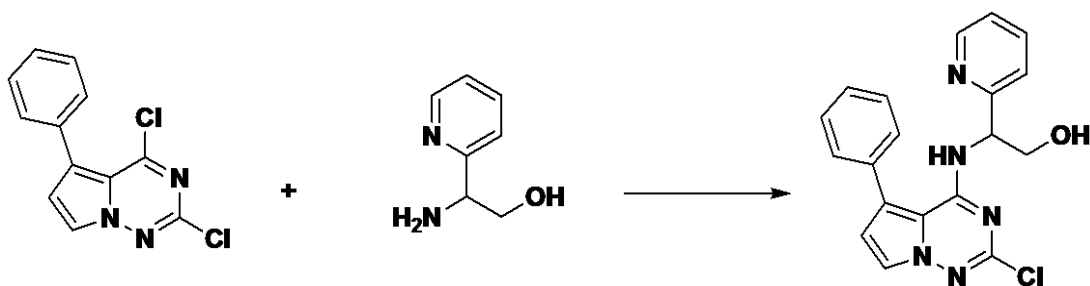
5-(4-((2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-2-イル)エチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

【化145】



【0454】

【化146】



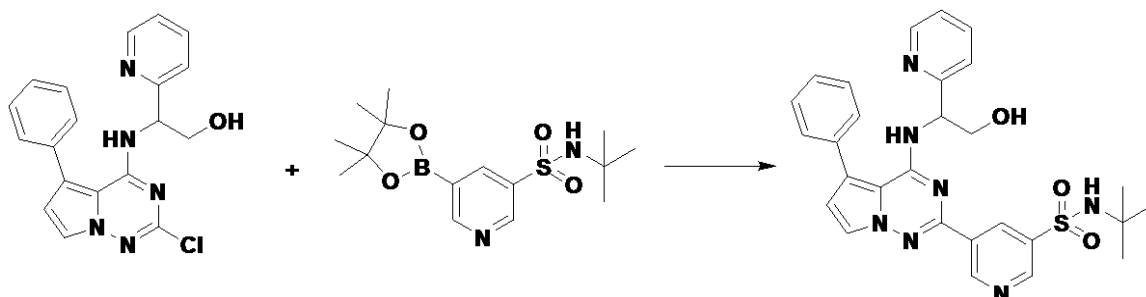
【0455】

2,4-ジクロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(50.0mg、0.189ミリモル)を、実施例4にて用いた一般的操作により、2-((2-クロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノールに変換した。この変換に次の試薬: DIEA(0.132mL、0.757ミリモル)、2-アミノ-2-(ピリジン-2-イル)エタノール(52.0mg、0.379ミリモル)を室温で14時間にわたって利用した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残渣を水(5mL)で希釈し、 CH_2Cl_2 (3x5mL)で抽出した。有機層を合わせ、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12g、45%EtOAc/ヘキサン)を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、2-((2-クロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)-2-(ピリジン-2-イル)エタノール(0.0350g、50.0%)を得た。LCMS条件B-79:保持時間1.80分、 $[M+1]=366.0$; ^1H NMR(400MHz、DMSO- d_6)

ppm 3.65 - 3.85 (m, 2H) 4.92 (t, J = 5.5 Hz, 1H)、5.32 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、6.74 - 6.83 (m, 1H)、7.30 (ddd, J = 7.5 Hz、J = 4.5 Hz、J = 1.0 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、7.46 - 7.60 (m, 6H)、7.74 - 7.80 (m, 1H)、7.82 - 7.85 (m, 1H)、8.33 (dd, J = 6.5 Hz、J = 1.0 Hz, 1H) ;

【0456】

【化147】



10

【0457】

2 - ((2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - (ピリジン - 2 - イル) エタノール (0.500 g、1.37 ミリモル) を、実施例 3 に記載の一般的操作を用いるスズキクロスカップリング反応を介して、N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。この変換に、次の試薬：N - (tert - ブチル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.930 g、2.73 ミリモル)、K₂CO₃ (0.567 g、4.10 ミリモル)、1 , 1' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン - パラジウム (II) ジクロリド・ジクロロメタン複合体 (0.112 g、0.137 ミリモル) をジオキサン (35 mL) および水 (5 mL) 中で 110 °C で 14 時間にわたって使用した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、2 % メタノール / クロロホルム) を用いるカラムクロマトグラフィーに付して精製し、N - (tert - ブチル) - 5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.480 g、64.0 %) を得た。LCMS 条件 B - 79 : 保持時間 2.03 分、[M + 1] = 544.0 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.16 (s , 9 H)、3.76 - 3.92 (m , 2 H)、4.98 (t , J = 5.6 Hz , 1 H)、5.55 (d , J = 6.5 Hz , 1 H)、6.87 (d , J = 2.7 Hz , 1 H)、7.26 - 7.36 (m , 2 H)、7.45 - 7.60 (m , 4 H)、7.62 - 7.67 (m , 2 H)、7.77 (td , J = 7.7 Hz、J = 1.8 Hz , 1 H)、7.97 (d , J = 2.8 Hz , 1 H)、8.37 - 8.46 (m , 1 H)、8.89 (t , J = 2.1 Hz , 1 H)、9.07 (d , J = 2.3 Hz , 1 H)、9.53 (d , J = 2.0 Hz , 1 H) ;

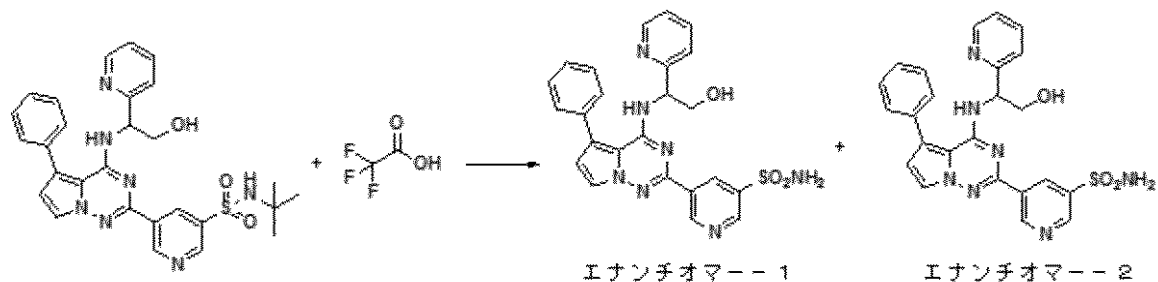
20

30

40

【0458】

【化 1 4 8】



10

【0 4 5 9】

N - (t e r t - ブチル) - 5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.300 g、0.552 ミリモル) を、T F A (4.34 mL、56.3 ミリモル) を用いて室温で 12 時間にわたって、5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミドに変換した。揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を 10 % N a H C O ₃ 溶液で塩基性にし、E t O A c (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をキラルプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 9 2) に付して精製し、5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (エナンチオマー - 1、50.0 mg、18.6 %) および 5 - (4 - ((2 - ヒドロキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) エチル) アミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (エナンチオマー - 2、45.0 mg、16.7 %) を得た。

20

【0 4 6 0】

エナンチオマー - 1 : L C M S 条件 B - 1 3 : 保持時間 1.92 分、[M + 1] = 488.0 ; H P L C 条件 B - 1 0 4 : 保持時間 7.24 分、純度 100.0 % ; ¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d ₆) p p m 3.75 - 3.91 (m , 2 H)、4.98 (t , J = 5.5 H z , 1 H)、5.56 (d , J = 6.7 H z , 1 H)、6.87 (d , J = 2.8 H z , 1 H)、7.25 - 7.39 (m , 2 H)、7.45 - 7.57 (m , 4 H)、7.59 - 7.68 (m , 2 H)、7.74 - 7.81 (m , 3 H)、7.97 (d , J = 2.7 H z , 1 H)、8.36 - 8.45 (m , 1 H)、8.90 (t , J = 2.1 H z , 1 H)、9.07 (d , J = 2.3 H z , 1 H)、9.54 (d , J = 2.0 H z , 1 H) ;

30

【0 4 6 1】

エナンチオマー - 2 : L C M S 条件 B - 1 3 : 保持時間 1.92 分、[M + 1] = 488.0 ; H P L C 条件 B - 1 0 4 : 保持時間 8.42 分、純度 97.85 % ; ¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d ₆) p p m 3.75 - 3.91 (m , 2 H)、4.98 (t , J = 5.5 H z , 1 H)、5.56 (d , J = 6.7 H z , 1 H)、6.87 (d , J = 2.8 H z , 1 H)、7.25 - 7.39 (m , 2 H)、7.45 - 7.57 (m , 4 H)、7.59 - 7.68 (m , 2 H)、7.74 - 7.81 (m , 3 H)、7.97 (d , J = 2.7 H z , 1 H)、8.36 - 8.45 (m , 1 H)、8.90 (t , J = 2.1 H z , 1 H)、9.07 (d , J = 2.3 H z , 1 H)、9.54 (d , J = 2.0 H z , 1 H) ;

40

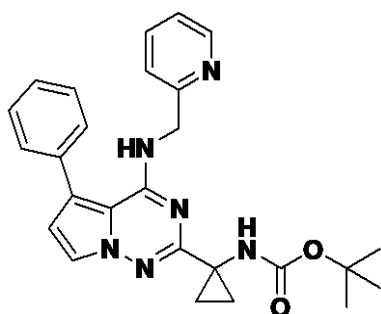
【0 4 6 2】

実施例 3 4

1 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [

50

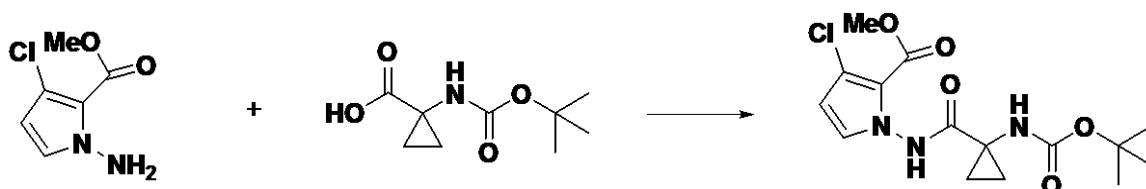
1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピルカルバミン酸 *tert* - ブチル
【化 1 4 9】



10

【 0 4 6 3 】

【 化 1 5 0 】



【 0 4 6 4 】

20

1 - アミノ - 3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (1 . 5 0 g 、 8 . 5 9 ミリモル) の D C M (5 0 m L) 中攪拌溶液に、1 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロパンカルボン酸 (2 . 5 9 g 、 1 2 . 9 ミリモル) 、 H O B T (1 . 5 8 g 、 1 0 . 3 ミリモル) 、 1 - (3 - 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 (2 . 4 7 g 、 1 2 . 9 ミリモル) および D I P E A (3 . 0 0 m L 、 1 7 . 2 ミリモル) を室温で添加した。反応混合液を室温で 1 2 時間にわたって攪拌し、次に減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かし、水 (2 x 3 0 m L) で洗浄した。有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンビフラッシュ・イスコ (CombiFlash ISCO) (R E D I S E P (登録商標) 、 S i O ₂ 、 1 2 g 、 5 0 % E t O A c / 石油エーテル) に付して精製し、1 - (1 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (9 5 0 m g 、 3 0 . 9 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 1 6 : 保持時間 0 . 8 7 分、 $[M+1] = 358.1$; ¹H NMR (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) ppm 1 . 0 1 - 1 . 0 6 (m , 2 H) 、 1 . 3 0 - 1 . 3 8 (m , 2 H) 、 1 . 4 1 (s , 9 H) 、 3 . 7 4 (s , 3 H) 、 6 . 2 7 (s , 1 H) 、 6 . 9 9 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 7 . 4 6 (d , J = 2 . 4 H z , 1 H) 、 1 1 . 0 8 (s , 1 H) ;

30

【 0 4 6 5 】

【 化 1 5 1 】



40

【 0 4 6 6 】

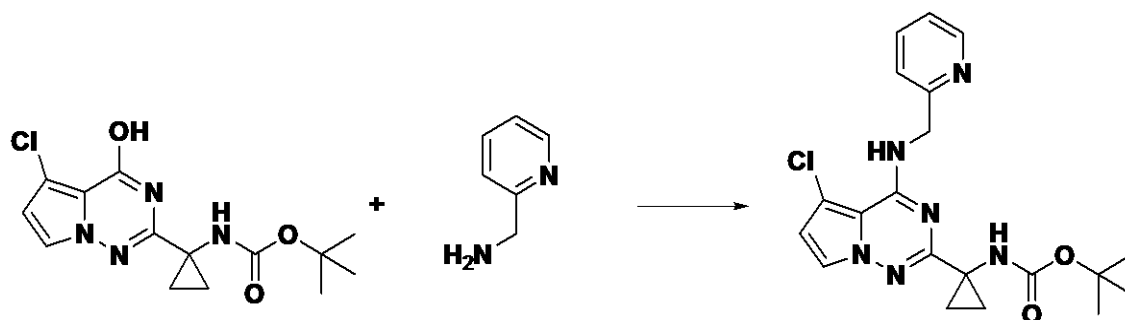
1 - (1 - ((*tert* - ブトキシカルボニル) アミノ) シクロプロパンカルボキサミド) - 3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (5 0 0 m g 、 1 . 4 0 ミリモル) の水 (1 2 m L) 中攪拌溶液に、NH₃ ガスを 5 分間にわたってパージした。圧力管を密封し、1 1 0 °C で 1 2 時間加熱した。反応混合液を E t O A c (1 0 0 m L) に溶

50

かし、水(50 mL)で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ(REDISEP(登録商標)、 SiO_2 、12 g、50% EtOAc/石油エーテル)を用いて精製し、(1-(5-クロロ-4-ヒドロキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(210 mg、46.3%)をオフホワイト固体として得た。LCMS条件B-16:保持時間 0.91分、 $[M+1]=325.1$; ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 1.06-1.10(m, 2H)、1.37-1.45(m, 2H)、1.41(s, 9H)、6.57(d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.31(br s, 1H)、7.51(d, $J=2.4$ Hz, 1H)、11.32(br s, 1H);

【0467】

【化152】

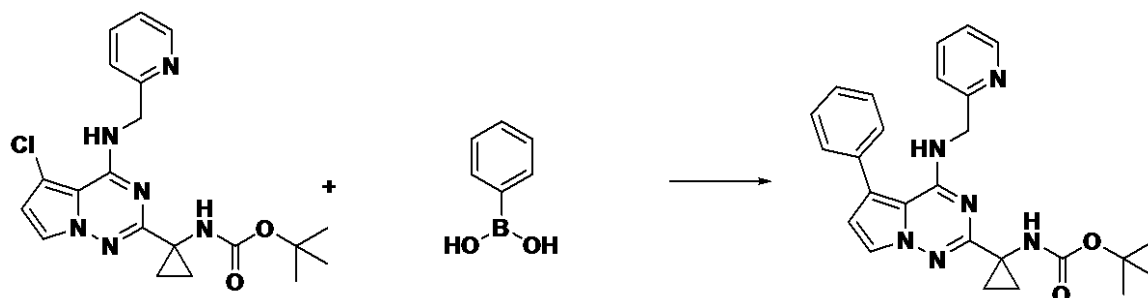


【0468】

(1-(5-クロロ-4-ヒドロキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(500 mg、1.54ミリモル)のアセトニトリル(50 mL)中攪拌溶液に、BOP(1.02 g、2.31ミリモル)、DBU(0.464 mL、3.08ミリモル)を添加し、その反応混合液を室温で1時間にわたって攪拌した。ピリジン-2-イルメタンアミン(166 mg、1.54ミリモル)を該反応混合液に添加し、12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(100 mL)に溶かし、水(2×30 mL)で洗浄した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンピフラッシュ・イスコ(REDISEP(登録商標)、 SiO_2 、12 g、10% MeOH/ CHCl_3)に付して精製し、(1-(5-クロロ-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(320 mg、50.1%)を淡黄色固体として得た。LCMS条件B-16:保持時間 1.06分、 $[M+1]=415.2$; ^1H NMR(300 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 0.89-0.92(m, 2H)、1.15-1.17(m, 2H)、1.38(s, 9H)、4.75(d, $J=5.7$ Hz, 2H)、6.69(d, $J=2.7$ Hz, 1H)、7.25-7.33(m, 3H)、7.52-7.56(m, 1H)、7.73-7.76(m, 1H)、7.96-7.98(m, 1H)、8.53(d, $J=5.2$ Hz, 1H);

【0469】

【化153】



【0470】

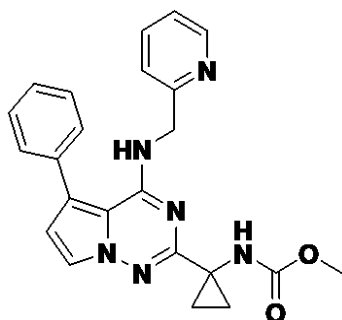
(1-(5-クロロ-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(200mg、0.482ミリモル)のジオキサン(6mL)および水(2mL)中攪拌溶液に、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(68.9mg、0.145ミリモル)、フェニルボロン酸(70.5mg、0.578ミリモル)、 K_2CO_3 (200mg、1.45ミリモル)を添加し、その反応混合液に N_2 ガスを5分間にわたってパージした。 $Pd(OAc)_2$ (10.8mg、0.0480ミリモル)を添加し、得られた混合物を95 で12時間攪拌した。反応混合液を外界温度に冷却し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濾過ケーキをEtOAc(2x25mL)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ(REDISEP(登録商標)、 SiO_2 、12g、50%EtOAc/石油エーテル)を用いて精製し、(1-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピル)カルバミン酸tert-ブチル(165mg、75.0%)を白色固体として得た。LCMS条件B-34:保持時間 2.54分、 $[M+1]=457.0$;HPLC条件B-31:保持時間 8.72分、純度 97.86%; 1H NMR(400MHz、 $DMSO-d_6$) ppm 0.95-1.02(m, 2H)、1.29-1.35(m, 2H)、1.41(s, 9H)、4.67(d, $J=4.8$ Hz, 2H)、6.67(d, $J=2.6$ Hz, 1H)、6.97(t, $J=4.9$ Hz, 1H)、7.26(dd, $J=6.7$ Hz, $J=5.0$ Hz, 1H)、7.34(d, $J=7.8$ Hz, 1H)、7.37-7.45(m, 2H)、7.47-7.56(m, 4H)、7.61(d, $J=2.4$ Hz, 1H)、7.71-7.79(m, 1H)、8.35-8.41(m, 1H);

【0471】

実施例35

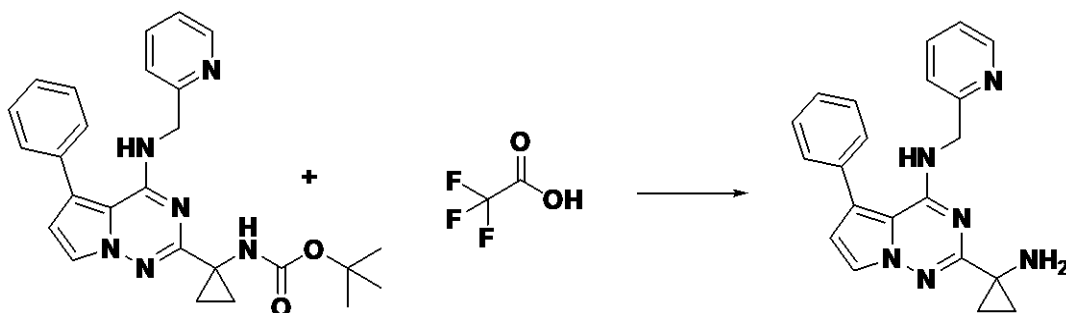
1-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロピルカルバミン酸メチル

【化154】



【0472】

【化155】



【0473】

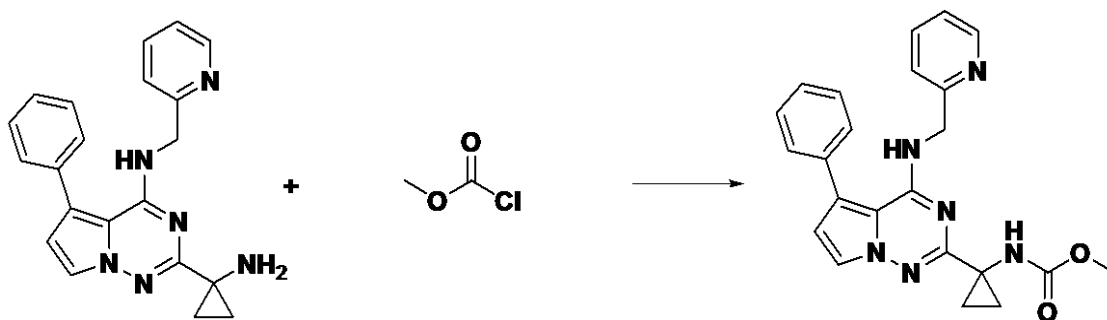
(1-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,

1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) カルバミン酸 t e r t - ブチル (2 0 0 m g , 0 . 4 3 8 ミリモル) の D C M (1 5 m L) 中攪拌溶液に、T F A (0 . 1 6 9 m L , 2 . 1 9 ミリモル) を加え、その反応混合液を室温で 5 時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かし、1 0 % N a H C O ₃ 溶液 (2 x 3 0 m L) で洗浄した。有機部分を合わせ、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ (R E D I S E P (登録商標) 、 S i O ₂ 、 1 2 g 、 5 0 % E t O A c / 石油エーテル) を用いて精製し、2 - (1 - アミノシクロプロピル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (1 2 0 m g , 7 7 . 0 %) を褐色固体として得た。

L C M S 条件 B - 4 1 : 保持時間 0 . 6 2 分、[M + 1] = 3 5 7 . 1 ; ¹ H N M R (3 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 0 . 8 0 - 0 . 8 7 (m , 2 H) 、 1 . 1 3 - 1 . 1 8 (m , 2 H) 、 4 . 6 8 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 6 8 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 2 (s , 1 H) 、 7 . 2 2 - 7 . 3 0 (m , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 5 8 (m , 5 H) 、 7 . 6 8 - 7 . 8 0 (m , 2 H) 、 8 . 3 4 - 8 . 4 0 (m , 1 H) ;

【 0 4 7 4 】

【 化 1 5 6 】



【 0 4 7 5 】

2 - (1 - アミノシクロプロピル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (6 0 . 0 m g , 0 . 1 6 8 ミリモル) の D C M (1 0 m L) 中攪拌溶液に、ピリジン (0 . 0 2 7 0 m L , 0 . 3 3 7 ミリモル) を、つづいてクロロギ酸メチル (0 . 0 1 4 0 m L , 0 . 1 8 5 ミリモル) を加え、その反応混合液を室温で 2 時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かし、水 (2 x 3 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 9 3) に付して精製し、(1 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) カルバミン酸メチル (2 1 . 0 m g , 3 0 . 1 %) を白色固体として得た。

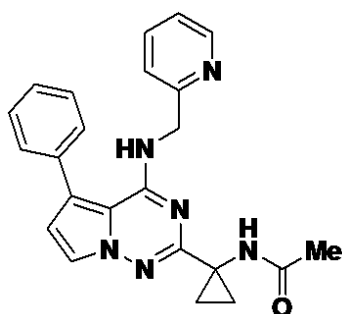
L C M S 条件 B - 3 4 : 保持時間 2 . 2 9 分、[M + 1] = 4 1 5 . 0 ; H P L C 条件 B - 3 1 : 保持時間 7 . 0 9 分、純度 9 9 . 1 5 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 0 . 9 9 - 1 . 0 6 (m , 2 H) 、 1 . 3 4 - 1 . 4 1 (m , 2 H) 、 3 . 5 4 (s , 3 H) 、 4 . 6 7 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 6 8 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 0 (s , 1 H) 、 7 . 2 7 (d d d , J = 7 . 5 H z 、 J = 4 . 9 H z 、 J = 1 . 1 H z , 1 H) 、 7 . 3 5 (d , J = 7 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 3 9 - 7 . 4 5 (m , 1 H) 、 7 . 4 8 - 7 . 5 7 (m , 4 H) 、 7 . 7 0 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 7 3 - 7 . 8 0 (m , 2 H) 、 8 . 3 6 - 8 . 4 1 (m , 1 H) ;

【 0 4 7 6 】

実施例 3 6

N - (1 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) アセトアミド

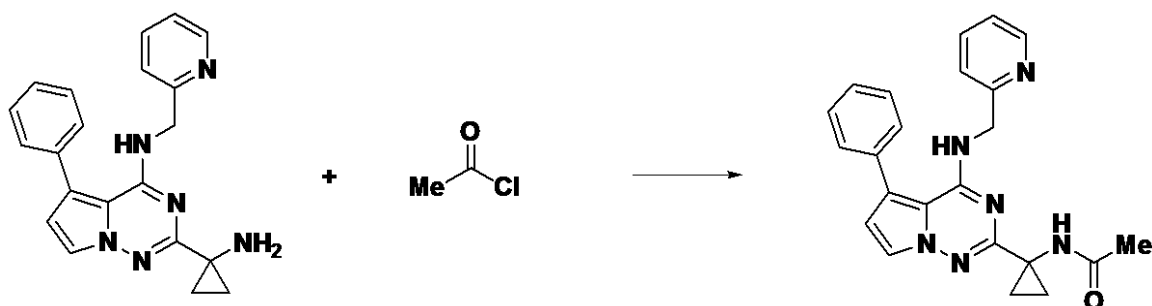
【化 1 5 7】



10

【 0 4 7 7】

【化 1 5 8】



20

【 0 4 7 8】

2 - (1 - アミノシクロプロピル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (6 0 . 0 m g 、 0 . 1 6 8 ミリモル) の D C M (1 5 m L) 中攪拌溶液に、ピリジン (0 . 0 2 0 0 m L 、 0 . 2 5 3 ミリモル) を、つづいて塩化アセチル (0 . 0 1 4 0 m L 、 0 . 2 0 2 ミリモル) を添加し、その反応混合液を室温で 2 時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かし、水 (2 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 1 1 1) に付して精製し、N - (1 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) アセトアミド (2 5 . 0 m g 、 3 7 . 3 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 3 4 : 保持時間 2 . 1 4 分、[M + 1] = 3 9 9 . 0 ; H P L C 条件 B - 3 1 : 保持時間 6 . 0 9 分、純度 9 9 . 8 3 % ; ¹H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) p p m 0 . 9 3 - 1 . 0 1 (m , 2 H) 、 1 . 3 5 - 1 . 4 1 (m , 2 H) 、 1 . 8 5 (s , 3 H) 、 4 . 6 8 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 6 8 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 6 . 9 9 (t , J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 2 7 (d d , J = 6 . 5 H z 、 J = 4 . 9 H z , 1 H) 、 7 . 3 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 4 0 - 7 . 4 8 (m , 1 H) 、 7 . 4 8 - 7 . 5 7 (m , 4 H) 、 7 . 6 7 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 7 6 (t d , J = 7 . 7 H z 、 J = 1 . 7 H z , 1 H) 、 8 . 3 7 - 8 . 4 1 (m , 1 H) 、 8 . 4 4 (s , 1 H) ;

30

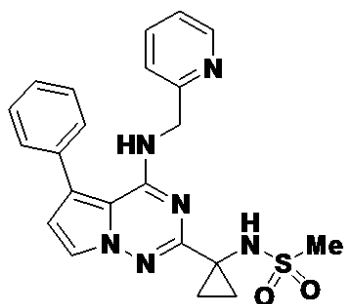
40

【 0 4 7 9】

実施例 3 7

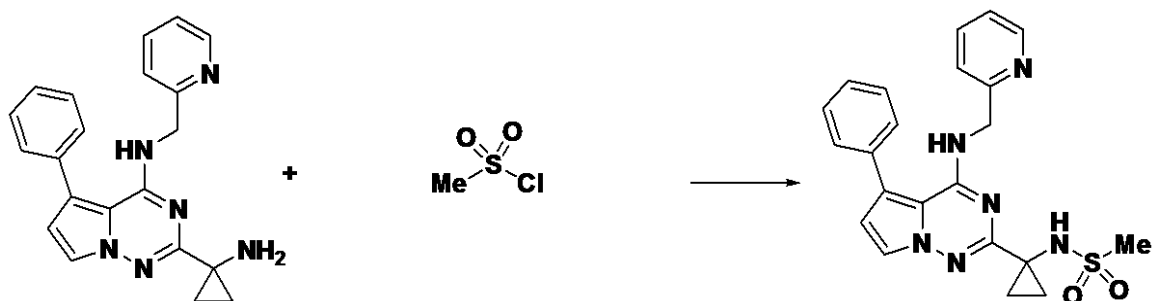
N - (1 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) メタンサルホンアミド

【化 1 5 9】



【 0 4 8 0】

【化 1 6 0】



【 0 4 8 1】

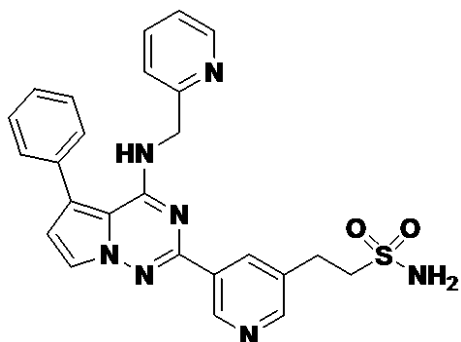
2 - (1 - アミノシクロプロピル) - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (6 0 . 0 m g 、 0 . 1 6 8 ミリモル) の D C M (1 5 m L) 中攪拌溶液に、ピリジン (0 . 0 2 0 0 m L 、 0 . 2 5 3 ミリモル) を、つづいて塩化メタンスルホニル (0 . 0 2 0 0 m L 、 0 . 2 5 3 ミリモル) を添加し、反応液を室温で 2 時間攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル (1 0 0 m L) に溶かし、水 (2 × 3 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 9 4) に付して精製し、N - (1 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) シクロプロピル) メタンスルホンアミド (2 6 . 0 m g 、 3 5 . 5 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 3 4 : 保持時間 2 . 3 2 分、[M + 1] = 4 3 5 . 0 ; H P L C 条件 B - 3 1 : 保持時間 7 . 7 2 分、純度 9 9 . 6 1 % ; ¹H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) p p m 1 . 2 5 - 1 . 3 1 (m , 2 H) 、 1 . 3 6 - 1 . 4 2 (m , 2 H) 、 2 . 9 9 (s , 3 H) 、 4 . 7 1 (d , J = 4 . 8 H z , 2 H) 、 6 . 7 1 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 0 7 (t , J = 4 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 2 7 (d d d , J = 6 . 8 H z 、 J = 5 . 5 H z 、 J = 1 . 0 H z , 1 H) 、 7 . 3 6 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 4 1 - 7 . 4 5 (m , 1 H) 、 7 . 4 7 - 7 . 5 7 (m , 4 H) 、 7 . 7 2 - 7 . 7 7 (m , 2 H) 、 8 . 0 6 (s , 1 H) 、 8 . 3 5 - 8 . 4 0 (m , 1 H) ;

【 0 4 8 2】

実施例 3 8

2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタンスルホンアミド

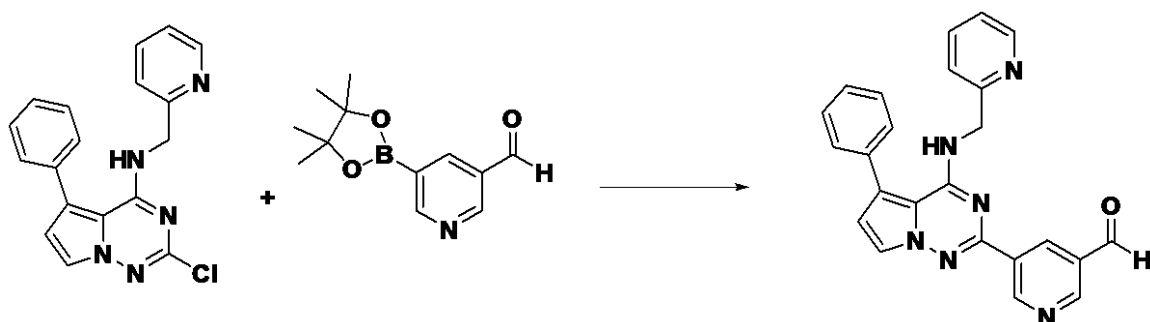
【化161】



10

【0483】

【化162】



20

【0484】

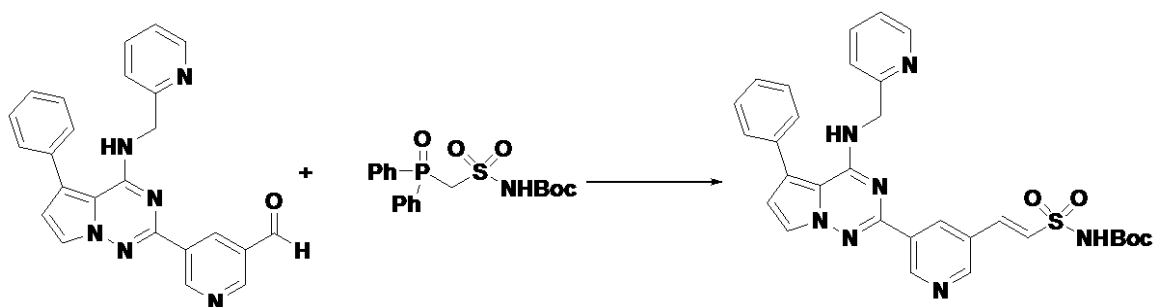
N - ベンジル - 2 - クロロ - 5 - フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン (100 mg、0.299ミリモル) のジオキサン/水 (10/2 mL) 中攪拌溶液に、5 - (4,4,5,5 - テトラメチル - 1,3,2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ニコチンアルデヒド (69.6 mg、0.299ミリモル)、 K_2CO_3 (124 mg、0.896ミリモル) を加え、その反応混合液に N_2 を5分間にわたってパージした。 $PdCl_2$ (dppf) (219 mg、0.299ミリモル) をその反応混合液に添加し、95 で12時間にわたって加熱した。反応混合液を外界温度に冷却し、セライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾過ケーキを EtOAc (2 x 25 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ・イスコ (REDISEP (登録商標)、 SiO_2 、12 g、50% EtOAc / 石油エーテル) を用いて精製し、5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル) ニコチンアルデヒド (71.0 mg、58.7%) を褐色固体として得た。LCMS 条件 B - 41: 保持時間 0.79分、 $[M+1] = 407.1$; 1H NMR (300 MHz、DMSO- d_6) ppm: 4.94 (d, $J = 4.6$ Hz, 2H)、6.84 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.25 - 7.32 (m, 1H)、7.42 (t, $J = 4.5$ Hz, 1H)、7.45 - 7.63 (m, 6H)、7.79 (td, $J = 7.7$ Hz、 $J = 1.8$ Hz, 1H)、7.94 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、8.38 (td, $J = 2.4$ Hz、 $J = 0.9$ Hz, 1H)、8.93 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H)、9.17 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H)、9.64 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H)、10.23 (s, 1H);

30

40

【0485】

【化 1 6 3】

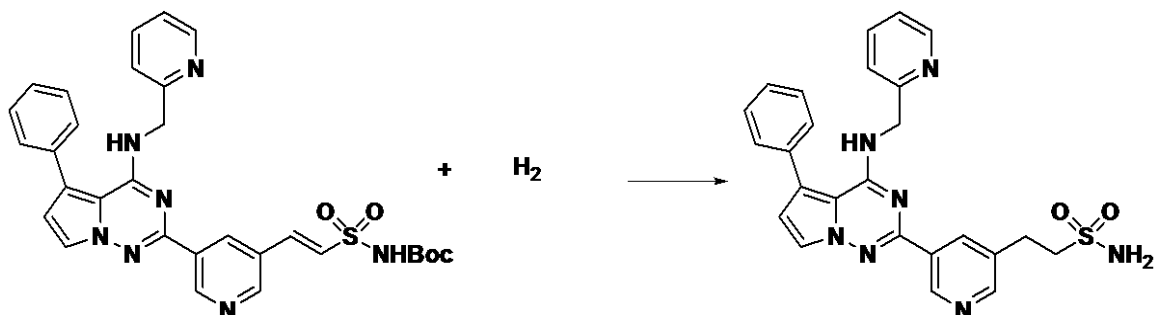


【 0 4 8 6】

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアルデヒド (1 0 0 m g 、 0 . 2 4 7 ミリモル) の D M F (3 m L) 中攪拌溶液に、Na H (1 1 . 8 m g 、 0 . 4 9 3 ミリモル) を、つづいて ((ジフェニルホスホリル) メチル) スルホニルカルバミン酸 t e r t - ブチル (9 8 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 ミリモル) を添加し、その反応混合液を室温で 1 2 時間にわたって攪拌し、ついで減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ (R E D I S E P (登録商標) 、 S i O ₂ 、 1 2 g 、 5 0 % E t O A c / 石油エーテル) を用いて精製し、(E) - N - (t e r t - ブチル) - 2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタンスルホンアミド (5 5 . 0 m g 、 3 8 . 3 %) をオフホワイト固体として得た。L C M S 条件 B - 4 1 : 保持時間 0 . 8 5 分、[M + 1] = 5 8 4 . 2 ;

【 0 4 8 7】

【化 1 6 4】



【 0 4 8 8】

(2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) ビニル) スルホニルカルバミン酸 (E) - t e r t - ブチル (1 0 0 m g 、 0 . 1 7 1 ミリモル) の E t O A c (2 0 m L) 中攪拌溶液に、1 0 % P d / C (3 6 . 5 m g 、 0 . 3 4 3 ミリモル) を添加し、その反応混合液をブラダーを用いる H ₂ 雰囲気下の室温で 1 2 時間にわたって攪拌した。反応混合液をセライト (登録商標) パッドを通して濾過し、濾液を T F A (1 m L) で処理し、次に室温で 4 時間攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去した。得られた残渣を D C M (1 0 0 m L) に溶かし、1 0 % N a H C O ₃ (5 0 m L) で洗浄した。有機層を分離し、N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 9 5) に付して精製し、2 - (5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) エタンスルホンアミド (1 5 . 0 m g 、 1 8 . 0 %) を得た。L C M S 条件 B - 8 3 : 保持時間 0 . 9 9 5 分、[M + 1] = 4 8 6 . 0 、純度 : 9 6 . 1 7 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 C D ₃ O D) p p m 3 . 2 4 - 3 . 3 0 (m , 2 H) 、 3 . 4 2 - 3 . 5 2 (m , 2 H) 、 4 . 9 0 - 4 . 9 3 (m , 2 H) 、 6 . 7 7 (d , J = 2 . 7 H z , 1 H) 、 7 . 3 0 (d d , J = 7 . 0 H z 、 J = 5 . 3 H z , 1 H) 、 7 . 4 3 - 7 . 4 8 (m , 2 H) 、 7 . 4 9 - 7 . 5 6 (m , 2

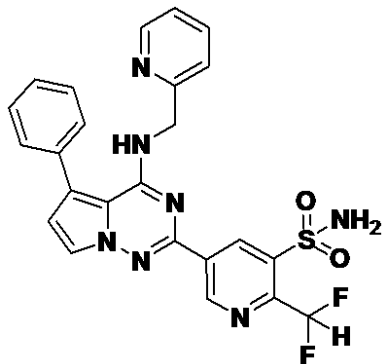
H)、7.58 - 7.63 (m, 2H)、7.76 (d, $J = 2.7 \text{ Hz}$, 1H)、7.80 (td, $J = 7.7 \text{ Hz}$, $J = 1.8 \text{ Hz}$, 1H)、8.46 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 1H)、8.50 - 8.56 (m, 2H)、9.25 (d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H) ;

【0489】

実施例39

2-(ジフルオロメチル)-5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド

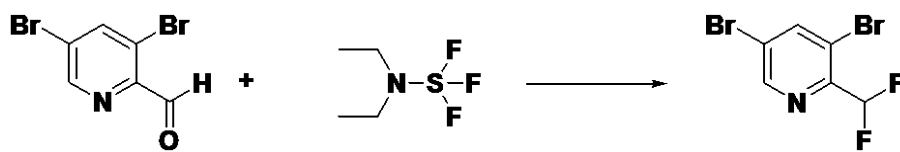
【化165】



10

【0490】

【化166】



20

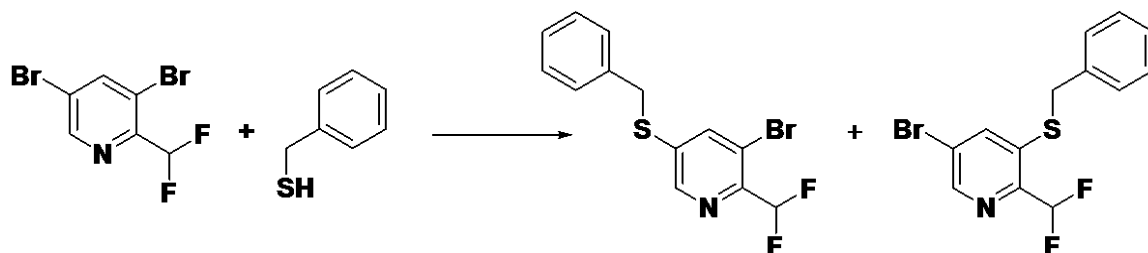
【0491】

3,5-ジブロモピコリンアルデヒド(3.00g、11.3ミリモル)のDCM(60 mL)中溶液に、DAST(2.99 mL、22.6ミリモル)を0 で添加した。反応混合液を1時間攪拌し、次にNaHCO₃(100 mL)を添加してゆっくりとクエンチさせ、EtOAc(200 mL)で抽出した。有機層を食塩水(50 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ(RE DISEP(登録商標)、SiO₂、40 g、0-15% EtOAc/石油エーテル)に付して精製し、3,5-ジブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリジン(3.00 g、92.0%)を淡黄色液体として得た。LCMS条件B-78:保持時間 2.11分、[M+2]=288.2; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆) ppm: 7.15(t, $J = 52.8 \text{ Hz}$, 1H)、8.68(dd, $J = 0.8 \text{ Hz}$, 2.0 Hz , 1H)、8.85(d, $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1H) ;

30

【0492】

【化167】



40

【0493】

3,5-ジブromo-2-(ジフルオロメチル)ピリジン(3.00 g、10.5ミリモル)のDMF(100 mL)中溶液に、K₂CO₃(1.45 g、10.5ミリモル)を0 で添加した。フェニルメタンチオール(1.30 g、10.5ミリモル)/DMF(50 mL)

50

L) を滴下ロートを通して 0.5 時間にわたって添加し、その反応混合液を外界温度で 14 時間攪拌した。反応混合液を EtOAc (300 mL) に溶かし、氷冷水 (2 × 150 mL) で洗浄した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ・イスコ (REDISEP (登録商標)、SiO₂、12 g、0 - 13 % EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、両方の位置異性体の混合物を得た。両方の位置異性体をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載の条件 B - 16) に付して精製し、5 - (ベンジルチオ) - 3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン (0.700 g、20.3 %) を無色液体として得、3 - (ベンジルチオ) - 5 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン (0.900 g、26.1 %) を淡黄色液体として得た。

10

【0494】

5 - (ベンジルチオ) - 3 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン : LCMS 条件 B - 78 : 保持時間 2.34 分、[M + 2] = 330.0 ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm : 4.19 (s, 2H)、6.83 (t, J = 54.0 Hz, 1H)、7.28 - 7.34 (m, 5H)、7.76 (dd, J = 1.2 Hz、J = 2.0 Hz, 1H)、8.45 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ;

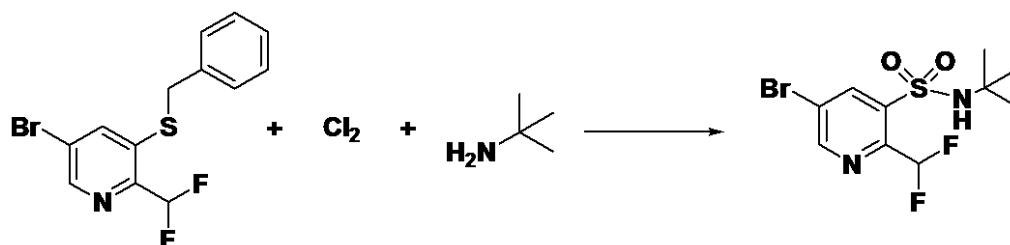
【0495】

3 - (ベンジルチオ) - 5 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン : LCMS 条件 B - 78 : 保持時間 2.33 分、[M + 2] = 330.0 ; ¹H NMR (400 MHz、CDCl₃) ppm : 4.10 (s, 2H)、6.87 (t, J = 54.0 Hz, 1H)、7.21 - 7.23 (m, 2H)、7.28 - 7.33 (m, 3H)、7.74 (dd, J = 1.2 Hz、J = 2.0 Hz, 1H)、8.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ;

20

【0496】

【化168】



30

【0497】

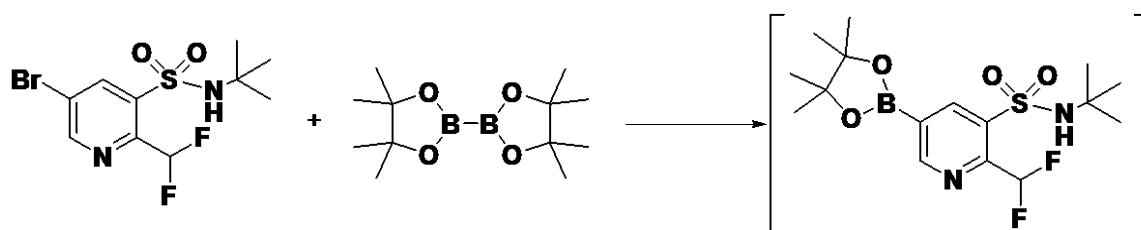
3 - (ベンジルチオ) - 5 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン (0.900 g、2.73 ミリモル) を CCl₄ (75 mL) および水 (15 mL) に溶かし、得られた二相溶液を 0 - 5 °C に冷却した。Cl₂ ガスをその反応混合液に 5 分間にわたってゆっくりとパージし、室温で 30 分間攪拌させた。反応混合液を水 (10 mL) で希釈し、CCl₄ (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣を乾燥 THF (5 mL) に溶かし、2 - メチルプロパン - 2 - アミン (5.00 mL、2.73 ミリモル) に 0 - 5 °C でゆっくりと添加した。反応混合液を密封管中にて 60 °C で 6 時間にわたって加熱し、外界温度に冷却し、EtOAc (300 mL) で希釈した。溶液を分離ロートに移し、水 (50 mL) で、つづいて食塩水溶液 (25 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンピフラッシュ・イスコ (REDISEP (登録商標)、SiO₂、40 g、0 - 15 % EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.80 g、85 %) を褐色液体として得た。LCMS 条件 B - 81 : 保持時間 2.19 分、[M + 2] = 345.0 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm : 1.15 (s, 9H)、7.59 (t, J = 52.8 Hz, 1H)、8.25 (br s, 1H)、8.54 (dd, J = 0.8 Hz、J = 2.0 Hz, 1H)、9.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H) ;

40

50

【 0 4 9 8 】

【 化 1 6 9 】



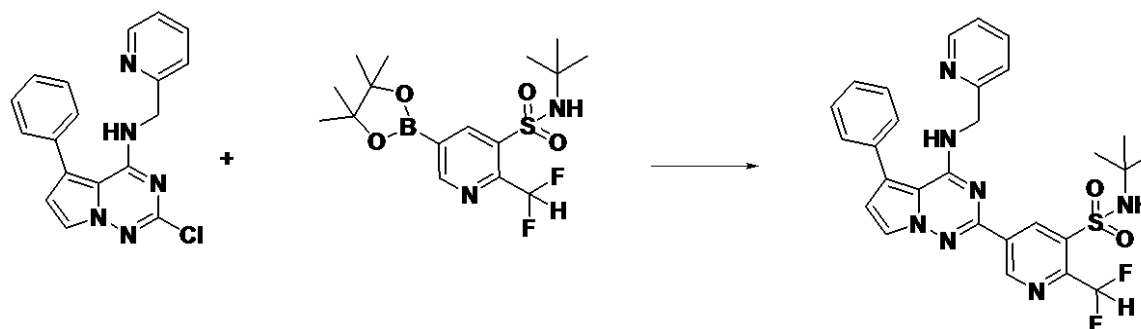
【 0 4 9 9 】

10

5 - ブロモ - N - (t e r t - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 7 5 0 g 、 2 . 1 9 ミリモル) およびビス (ピナコラト) ジボロン (0 . 8 3 2 g 、 3 . 2 8 ミリモル) の外界温度での 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中溶液に、K O A c (0 . 6 4 3 g 、 6 . 5 6 ミリモル) を添加した。反応混合液に窒素ガスを 1 0 分間にわたってパージした。P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ (0 . 1 7 8 g 、 0 . 2 1 9 ミリモル) を添加し、窒素のパージ処理をさらに 1 0 分間続けた。得られた混合物を 1 0 0 で 1 時間にわたりマイクロ波を照射しながら攪拌した。反応混合液を外界温度に冷却し、セライト (登録商標) を通して濾過し、濾過ケーキを E t O A c (2 x 5 0 m L) で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、N - (t e r t - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 8 1 0 g) を得た。残渣をさらに精製することなく次の工程に適用した。L C M S 条件 B - 8 1 : 保持時間 1 . 6 8 分、[M + 1] = 3 0 9 . 0 ;

【 0 5 0 0 】

【 化 1 7 0 】



30

【 0 5 0 1 】

2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (0 . 5 0 0 g 、 1 . 4 9 ミリモル) および N - (t e r t - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 6 9 7 g 、 1 . 7 9 ミリモル) の 1 , 4 - ジオキサン (5 m L) および水 (1 m L) 中溶液に、K ₂ C O ₃ (0 . 4 1 2 g 、 2 . 9 8 ミリモル) を添加した。反応混合液に窒素ガスを 1 0 分間にわたってパージした。次に P d C l ₂ (d p p f) - C H ₂ C l ₂ (0 . 1 2 2 g 、 0 . 1 4 9 ミリモル) を添加し、1 0 0 で 1 時間にわたってマイクロ波で加熱した。反応混合液を外界温度に冷却した。反応混合液をセライト (登録商標) 床を介して濾過し、その床を E t O A c (2 x 5 0 m L) で洗浄した。濾液を水 (5 0 m L) で希釈し、E t O A c (1 0 0 m L) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をコンビフラッシュ (R E D I S E P (登録商標) 、シリカゲル、4 0 g 、4 0 % E t O A c / ヘキサン) に付して精製し、N - (t e r t - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イ

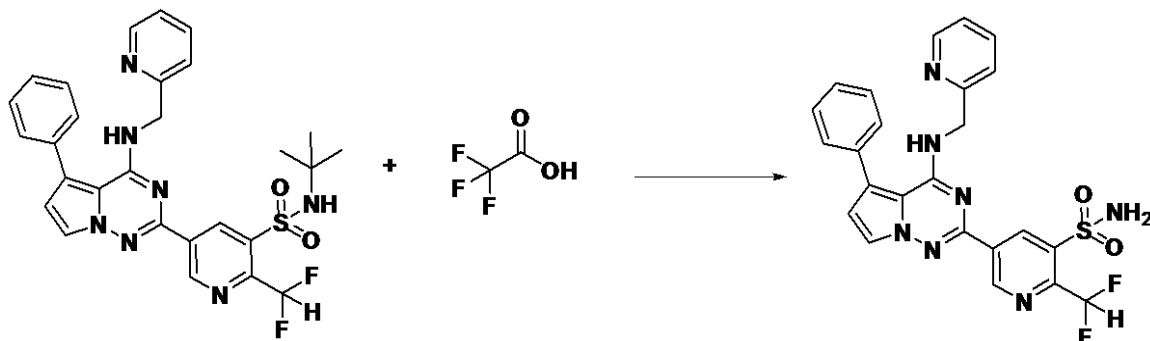
40

50

ル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.600 g、収率 71.5%) を淡黄色固体として得た。LCMS 条件 B - 83 : 保持時間 1.84 分、 $[M+1] = 564.0$; ^1H NMR (400 MHz、 CD_3OD) ppm 1.26 (s , 9 H)、4.94 (s , 2 H)、6.81 (d , $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.27 - 7.31 (m , 1 H)、7.44 - 7.55 (m , 3 H)、7.59 - 7.63 (m , 4 H)、7.77 - 7.82 (m , 2 H)、8.43 (d , $J = 4.4 \text{ Hz}$, 1 H)、9.19 (dd , $J = 2.0 \text{ Hz}$ 、 $J = 1.2 \text{ Hz}$, 1 H)、9.64 (d , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H) ;

【 0502 】

【 化 171 】



10

【 0503 】

N - (tert - ブチル) - 2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.520 g、0.923 ミリモル) を CH_2Cl_2 (4 mL) に溶かした。次に TFA (1.00 mL、13.0 ミリモル) を加え、室温で 16 時間にわたって攪拌した。揮発性成分を減圧下で除去し、得られた残渣を 10% NaHCO_3 (25 mL) で希釈した。反応混合液を EtOAc (2 x 25 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 96) に付して精製し、2 - (ジフルオロメチル) - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.140 g、29.9%) を淡黄色固体として得た。LCMS 条件 B - 78 : 保持時間 2.29 分、 $[M+1] = 508.2$; HPLC 条件 B - 31 : 保持時間 8.65 分、純度 98.6% ; ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) ppm 4.95 (d , $J = 4.8 \text{ Hz}$, 2 H)、6.87 (d , $J = 2.8 \text{ Hz}$, 1 H)、7.28 - 7.62 (m , 9 H)、7.75 - 7.82 (m , 1 H)、7.99 (d , $J = 2.4 \text{ Hz}$, 1 H)、8.17 (s , 2 H)、8.38 - 8.40 (m , 1 H)、9.09 (d , $J = 1.6 \text{ Hz}$, 1 H)、9.67 (d , $J = 2.0 \text{ Hz}$, 1 H) ;

20

30

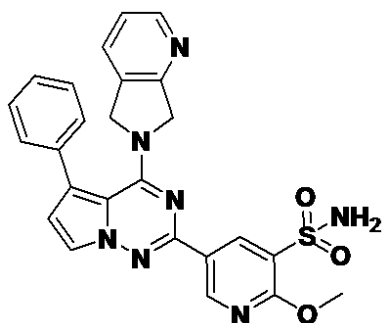
【 0504 】

実施例 40

2 - メトキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - (5H - ピロロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 (7 H) - イル) ピロロ [1 , 2 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

40

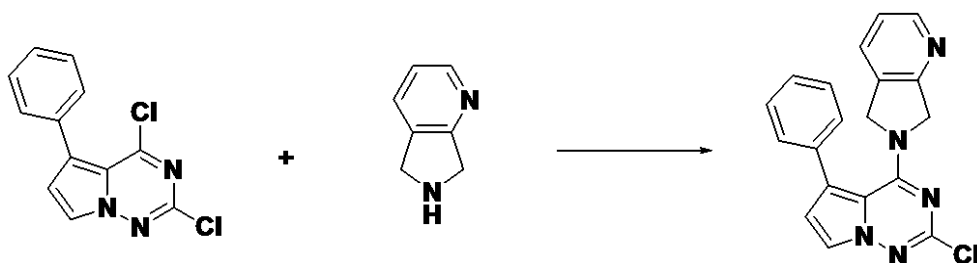
【化172】



10

【0505】

【化173】



【0506】

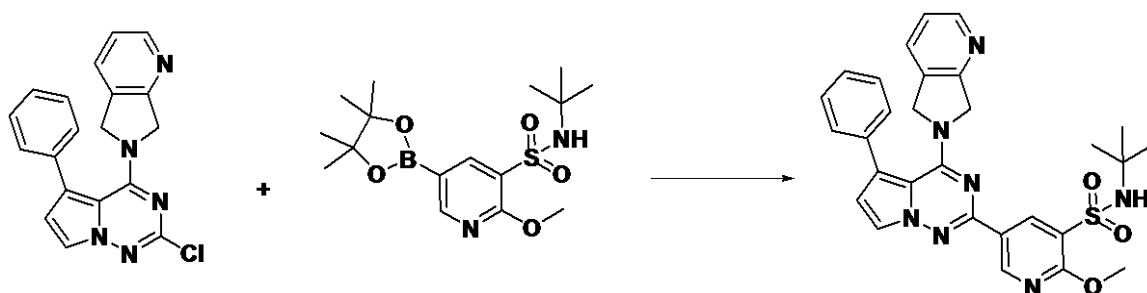
20

2,4-ジクロロ-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(50.0mg、0.189ミリモル)をTHF(3mL)に溶かし、次にDIPEA(0.0990mL、0.568ミリモル)を加え、つづいて6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン(0.0270g、0.227ミリモル)を添加した。反応混合液を室温で12時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水(5mL)をその得られた残渣に添加した。水溶液をEtOAc(2×25mL)で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンビフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12g、30%EA/石油エーテル)に付して精製し、2-クロロ-5-フェニル-4-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(29.0mg、44.0%)を褐色固体として得た。LCMS条件B-79:保持時間 1.70分、[M+1]=348.0; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 4.38(br s, 2H)、4.84(br s, 2H)、6.80(d, J=2.8Hz, 1H)、7.25(dd, J=7.7Hz, J=4.9Hz, 1H)、7.35-7.54(m, 5H)、7.64(br s, 1H)、7.90(d, J=2.7Hz, 1H)、8.34(d, J=4.3Hz, 1H);

30

【0507】

【化174】



40

【0508】

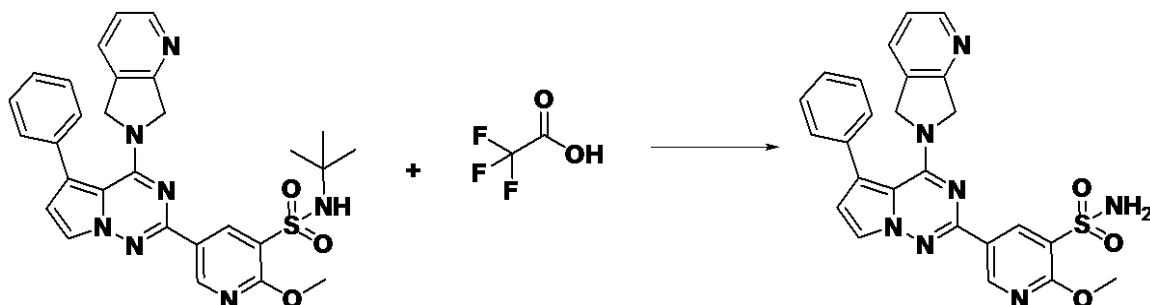
2-クロロ-5-フェニル-4-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(30.0mg、0.0860ミリモル)およびN-(tert-ブチル)-2-メトキシ-5-(4,4,5,5-テト

50

ラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (48.0 mg、0.129ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (3 mL) および水 (0.5 mL) 中溶液に、 K_2CO_3 (24.0 mg、0.173ミリモル) を添加した。反応混合液に窒素ガスを 10 分間にわたってパージした。 $PdCl_2(dppf) \cdot CH_2Cl_2$ (7.04 mg、8.63マイクロモル) を添加し、その反応混合液を 100 で 12 時間加熱した。反応混合液を外界温度に冷却し、次にセライト (登録商標) 床を通して濾過し、該床を EtOAc (2 x 20 mL) で洗浄した。濾液を水 (20 mL) で希釈し、EtOAc (3 x 15 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 97) に付して精製し、N - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - (5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (17.0 mg、35.5%) を淡黄色固体として得た。LCMS 条件 B - 83: 保持時間 1.91 分、 $[M+1] = 556.0$; 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 1.19 (s, 9H)、3.74 (s, 3H)、3.74 (br s, 2H)、3.74 (br s, 2H)、6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、6.90 (s, 1H)、7.25 (dd, $J = 7.7$ Hz、 $J = 4.9$ Hz, 1H)、7.43 - 7.54 (m, 5H)、7.51 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H)、8.00 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、8.37 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H)、8.82 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.96 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H);

【0509】

【化175】



【0510】

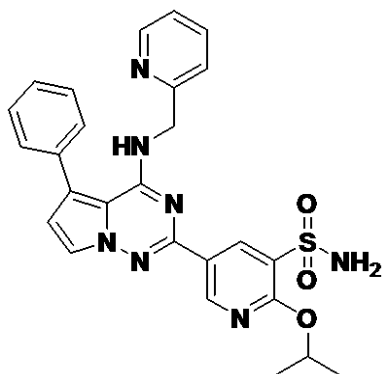
N - (tert - ブチル) - 2 - メトキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - (5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.180 g、0.324ミリモル) を TFA (2.00 mL、26.0ミリモル) に溶かし、70 で 2 時間加熱した。揮発性成分を減圧下で除去し、得られた残渣を飽和 $NaHCO_3$ (30 mL) で希釈した。反応混合液を EtOAc (3 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 98) に付して精製し、2 - メトキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - (5H - ピロロ[3, 4 - b]ピリジン - 6(7H) - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピリジン - 3 - スルホンアミド (32.0 mg、19.8%) をオフホワイト固体として得た。LCMS 条件 B - 22: 保持時間 1.93 分、 $[M+1] = 500.2$; HPLC 条件 B - 31: 保持時間 9.01 分、純度 97.4%; 1H NMR (400 MHz、DMSO - d_6) ppm 3.74 (s, 3H)、4.57 (br s, 2H)、4.89 (br s, 2H)、6.83 (d, $J = 2.7$ Hz, 1H)、7.09 (br s, 2H)、7.26 (dd, $J = 7.8$ Hz、 $J = 4.9$ Hz, 1H)、7.37 - 7.43 (m, 1H)、7.44 - 7.55 (m, 4H)、7.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H)、7.99 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H)、8.38 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H)、8.80 (d, $J = 2.6$ Hz, 1H)、8.96 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H);

【 0 5 1 1 】

実施例 4 1

2 - イソプロポキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド

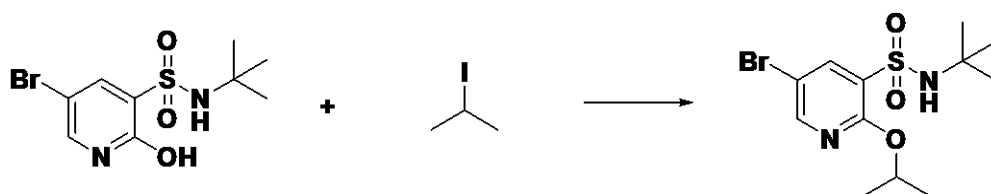
【 化 1 7 6 】



10

【 0 5 1 2 】

【 化 1 7 7 】



20

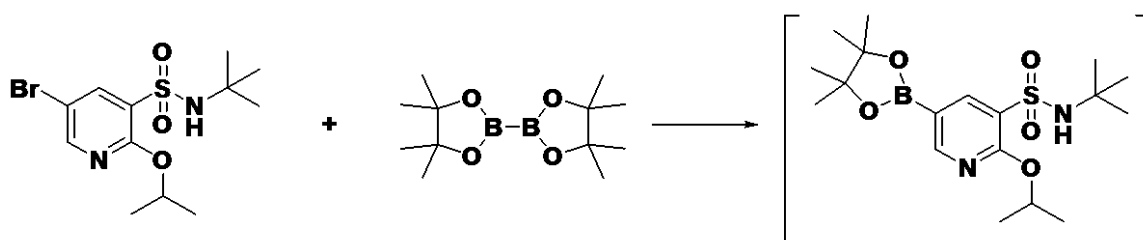
【 0 5 1 3 】

5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - ヒドロキシピリジン - 3 - スルホンアミド (1.50 g、4.85ミリモル) の DMF (40 mL) 中溶液に、2 - ヨードプロパン (0.825 g、4.85ミリモル) を、つづいて K_2CO_3 (1.34 g、9.70ミリモル) を室温で添加した。反応混合液を 100 で 14 時間加熱した。反応混合液を冷却させ、揮発性成分を減圧下で除去した。残渣を冷水 (150 mL) で希釈し、酢酸エチル (2 x 100 mL) に抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させ、残渣をコンビフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、50 % EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - イソプロポキシピリジン - 3 - スルホンアミド (0.660 g、37.7 %) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 22 : 保持時間 1.92 分、[M + 1] = 351.0 ; 1H NMR (300 MHz、DMSO - d_6) ppm 1.13 (s , 9 H)、1.35 (d , J = 6.8 Hz , 6 H)、5.06 (dt , J = 13.6 Hz、J = 6.8 Hz , 1 H)、6.96 (s , 1 H)、8.00 (d , J = 2.6 Hz , 1 H)、8.36 (d , J = 2.6 Hz , 1 H) ;

30

【 0 5 1 4 】

【 化 1 7 8 】



40

【 0 5 1 5 】

5 - ブロモ - N - (tert - ブチル) - 2 - イソプロポキシピリジン - 3 - スルホン

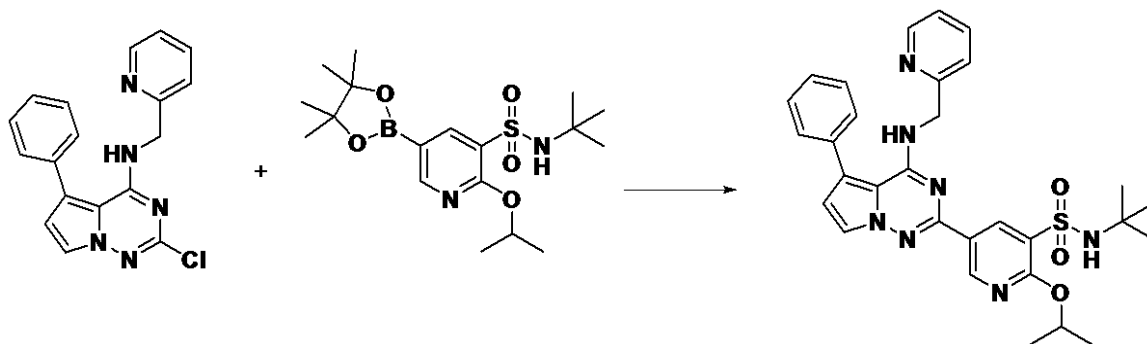
50

アミド (0.400 g、1.14 ミリモル)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.434 g、1.71 ミリモル) および KOAc (0.335 g、3.42 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (15 mL) 中溶液に窒素ガスを 30 分間にわたってパージした。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (46.0 mg、0.0570 ミリモル) を添加し、該反応混合液を密封管中 100 ° で 12 時間にわたって加熱した。冷却した反応混合液をセライト (登録商標) を通して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて黑色固体としての残渣 (0.350 g) とし、それを精製することなく次の工程に用いた。LCMS 条件 B - 84 : 保持時間 2.14 分、[M + 1] = 399.6 ;

【0516】

【化179】

10



【0517】

20

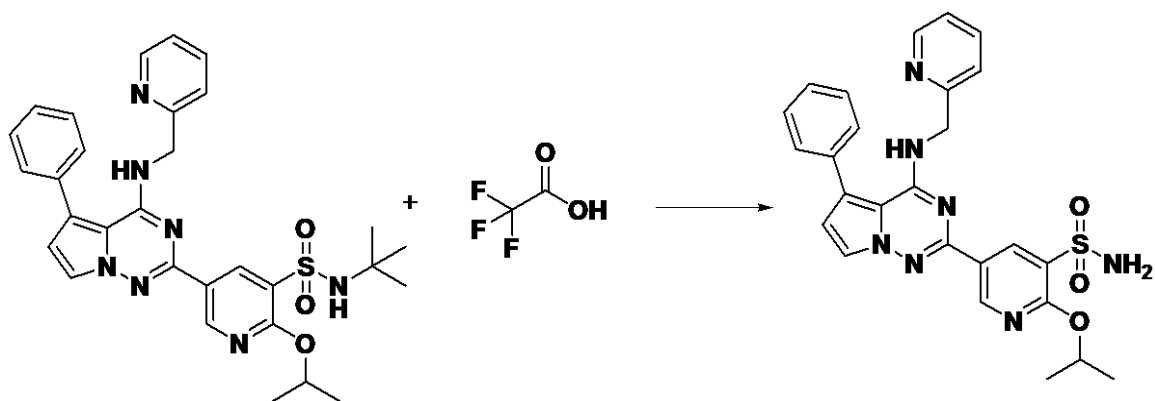
2 - クロロ - 5 - フェニル - N - (ピリジン - 2 - イルメチル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (50.0 mg、0.149 ミリモル)、N - (tert - ブチル) - 2 - イソプロポキシ - 5 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (89.0 mg、0.223 ミリモル)、K₂CO₃ (62.0 mg、0.447 ミリモル) の 1, 4 - ジオキサン (20 mL) および水 (6 mL) 中溶液に、窒素ガスを 10 分間にわたってパージした。PdCl₂(dppf) - CH₂Cl₂ (6.08 mg、7.45 マイクロモル) を添加し、その反応混合液に窒素ガスをさらに 5 分間にわたってパージし、次に 100 ° で 12 時間加熱した。反応混合液を冷却し、セライト (登録商標) を介して濾過し、酢酸エチル (20 mL) で洗浄した。濾液を食塩水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 91) に付して精製し、N - (tert - ブチル) - 2 - イソプロポキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (13.0 mg、15.1 %) を淡黄色固体として得た。LCMS 条件 B - 79 : 保持時間 2.39 分、[M + 1] = 572.2 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.15 (s, 9H)、1.41 (d, J = 6.5 Hz, 6H)、4.88 (d, J = 5.0 Hz, 2H)、5.13 (五重項, J = 6.7 Hz, 1H)、6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、6.89 (s, 1H)、7.28 (t, J = 5.5 Hz, 2H)、7.42 - 7.49 (m, 2H)、7.50 - 7.62 (m, 4H)、7.74 - 7.81 (m, 1H)、7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.40 - 8.45 (m, 1H)、8.66 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.75 (d, J = 2.5 Hz, 1H) ;

【0518】

30

40

【化 180】



10

【0519】

N - (tert - ブチル) - 2 - イソプロポキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0.175 g、0.306 ミリモル) を TFA (30 mL) 中室温で 12 時間攪拌した。TFA を減圧下で除去し、反応混合液を 10% NaHCO₃ (50 mL) で希釈した。反応混合液を EtOAc (3 x 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それをプレパラティブ HPLC (一般的方法に記載される条件 B - 99) に付して

精製し、2 - イソプロポキシ - 5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (65.0 mg、40.8%) を白色固体として得た。LCMS 条件 B - 39: 保持時間 2.32 分、[M + 1] = 516.2; HPLC 条件 B - 5: 保持時間 8.21 分、純度 99.29%; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆)

ppm 1.42 (d, J = 7.1 Hz, 6H)、4.88 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、5.14 (五重項, J = 6.8 Hz, 1H)、6.77 (d, J = 3.1 Hz, 1H)、7.08 (s, 2H)、7.24 - 7.31 (m, 2H)、7.42 - 7.49 (m, 2H)、7.50 - 7.62 (m, 4H)、7.77 (td, J = 7.7 Hz、J = 1.8 Hz, 1H)、7.90 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.42 (dt, J = 5.1 Hz、J = 1.2 Hz, 1H)、8.65 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1H);

20

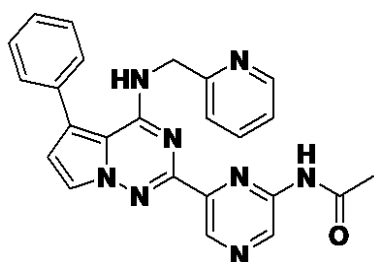
30

【0520】

実施例 42

N - (6 - (5 - フェニル - 4 - (ピリジン - 2 - イルメチルアミノ) ピロロ [1, 2 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピラジン - 2 - イル) アセトアミド

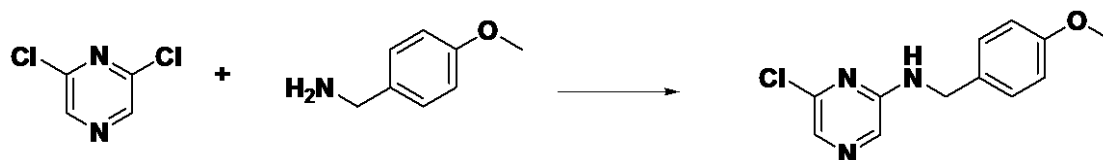
【化 181】



40

【0521】

【化 1 8 2】



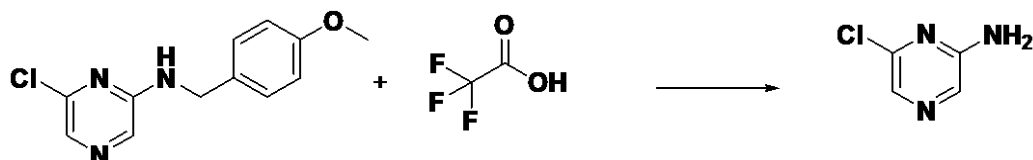
【0 5 2 2】

2,6-ジクロロピラジン(4.00 g、26.8ミリモル)および4-メトキシベンジルアミン(7.02 mL、53.7ミリモル)のDMF(30 mL)中溶液に、 K_2CO_3 (7.42 g、53.7ミリモル)を室温で添加し、その反応混合液を12時間攪拌した。反応混合液を冷水(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(2 x 50 mL)に抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24 g、25% EtOAc / 石油エーテル)に付して精製し、6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2-アミン(5.00 g、74.6%)を得た。 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 3.31(s, 3H)、4.37(d, J = 6.0 Hz, 2H)、6.87-6.93(m, 2H)、7.24-7.31(m, 2H)、7.70(s, 1H)、7.90(s, 1H)、7.95(t, J = 5.5 Hz, 1H);

10

【0 5 2 3】

【化 1 8 3】



20

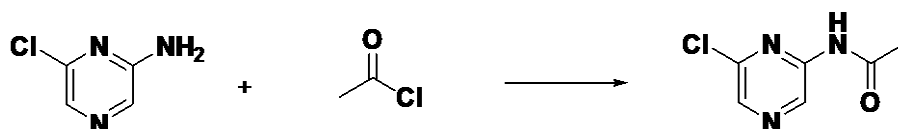
【0 5 2 4】

6-クロロ-N-(4-メトキシベンジル)ピラジン-2-アミン(5.00 g、20.0ミリモル)をTFA(25 mL)に溶かし、反応混合液を60℃で2時間加熱した。TFAを減圧下で除去し、反応混合液を10%炭酸水素ナトリウム溶液(100 mL)で希釈し、酢酸エチル(3 x 30 mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、24 g、35% EtOAc / 石油エーテル)に付して精製し、6-クロロピラジン-2-アミン(2.00 g、77.0%)を得た。LCMS条件B-39: 保持時間 0.230分、 $[M+1] = 130.2$; 1H NMR(400 MHz、DMSO- d_6) ppm 6.91(br s, 2H)、7.71(s, 1H)、7.81(s, 1H);

30

【0 5 2 5】

【化 1 8 4】



40

【0 5 2 6】

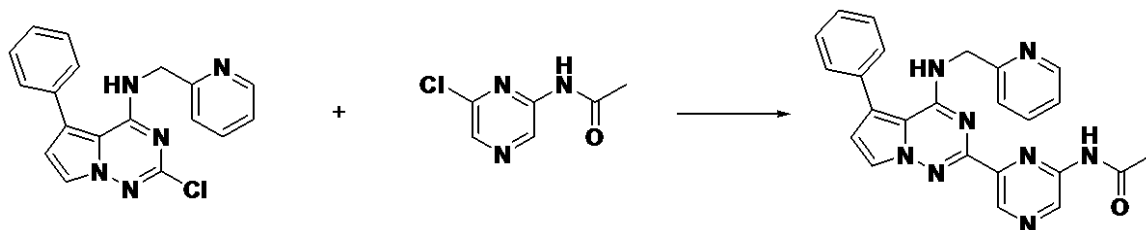
6-クロロピラジン-2-アミン(1.00 g、7.72ミリモル)のDCM(20 mL)中溶液に、塩化アセチル(0.659 mL、9.26ミリモル)を室温で添加し、該反応混合液を1時間攪拌した。反応混合液を水(100 mL)で希釈し、DCM(2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得、それをコンピフラッシュ(REDISEP(登録商標)、シリカゲル、12 g、25% EtOAc / 石油エーテル)に付して精製し、N-(6-クロロピラジン-2-イル)アセトアミド(0.700 g、52.9%)を得た。LCMS条件B-39: 保

50

持時間 1.67分、 $[M+1] = 170.0$; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) ppm 2.14 (s, 3H)、8.47 (s, 1H)、9.29 (s, 1H)、11.09 (br s, 1H);

【0527】

【化185】



10

【0528】

N-(6-クロロピラジン-2-イル)アセトアミド(77.0mg、0.447ミリモル)およびヘキサメチルニスズ(0.124mL、0.596ミリモル)の1,4-ジオキサン(15mL)中溶液に、アルゴンガスを30分間にわたってパージした。Pd(PPh₃)₄(34.0mg、0.0300ミリモル)を添加し、その反応混合液を100℃で1時間加熱した。次に該反応混合液を室温に冷却させ、ついで2-クロロ-5-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(0.100g、0.298ミリモル)を、つづいてLiCl(13.0mg、0.298ミリモル)を添加した。反応混合液を100℃で12時間加熱した。冷却した反応混合液をセライト(登録商標)を通して濾過し、酢酸エチル(10mL)で洗浄した。濾液を減圧下で蒸発させて残渣を得、それをプレパラティブTLCプレート(40%酢酸エチル/石油エーテル)に付して精製し、次にプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-100)に付してさらに精製し、N-(6-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピラジン-2-イル)アセトアミド(20.0mg、15.4%)を得た。LCMS条件B-34:保持時間 2.27分、 $[M+1] = 437.0$; HPLC条件B-5:保持時間 6.86分、純度 97.45%; ^1H NMR (400MHz、DMSO- d_6) ppm 2.18 (s, 3H)、4.93 (d, J = 4.5 Hz, 2H)、6.85 - 6.88 (m, 1H)、7.29 (ddd, J = 7.5 Hz, J = 5.0 Hz, J = 1.0 Hz, 1H)、7.38 (t, J = 4.5 Hz, 1H)、7.46 - 7.50 (m, 2H)、7.52 - 7.57 (m, 2H)、7.58 - 7.63 (m, 2H)、7.79 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1H)、7.89 (d, J = 2.5 Hz, 1H)、8.39 (td, J = 2.5 Hz, J = 1.0 Hz, 1H)、9.17 (s, 1H)、9.43 (s, 1H)、11.15 (s, 1H);

20

30

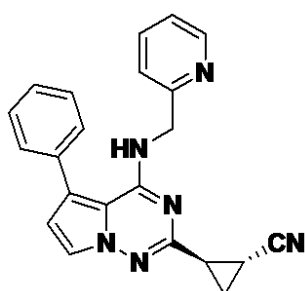
【0529】

実施例43

(±)-2-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル

40

【化186】



【0530】

50

【化 187】



【0531】

1 - アミノ - 3 - クロロ - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (2.00 g、11.5 ミリモル) の DCM (40 mL) 中溶液に、1 - プロパンホスホン酸環状無水物 / 酢酸エチル (13.6 mL、22.9 ミリモル) を添加した。反応混合液を 0 に冷却し、DIPPEA (6.00 mL、34.4 ミリモル) を添加し、0 で 5 分間攪拌した。(±) - 2 - (エトキシカルボニル)シクロプロパンカルボン酸 (1.99 g、12.6 ミリモル) を添加し、得られた混合物を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を DCM (100 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。水層を DCM (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。LCMS 条件 B - 40 : 保持時間 0.83 分、[M + 1] = 315.1 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H)、1.32 - 1.39 (m, 2H)、1.95 - 2.01 (m, 1H)、2.20 - 2.26 (m, 1H)、3.75 (s, 3H)、4.13 (q, J = 7.2 Hz, 2H)、6.30 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.20 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、11.68 (s, 1H) ;

【0532】

【化 188】

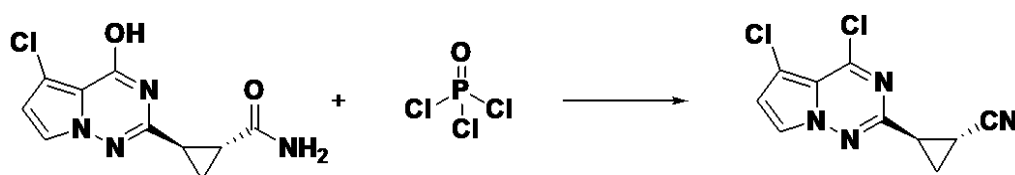


【0533】

(±) - 3 - クロロ - 1 - ((2 - (エトキシカルボニル)シクロプロパンカルボキサミド) - 1 H - ピロール - 2 - カルボン酸メチル (3.80 g、12.1 ミリモル) の MeOH (100 mL) 中溶液にアンモニアガスを - 40 で 5 分間にわたってパージした。得られた混合物をミニクレープ中 120 で 12 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却させ、揮発性成分を減圧下で除去した。冷メタノール (25 mL) を該残渣に加え、得られた沈殿物を濾過し、高真空下で乾燥させ、(±) - 2 - (5 - クロロ - 4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (1.13 g、25.8 %) をオフホワイト固体として得た。LCMS 条件 B - 40 : 保持時間 0.62 分、[M + 1] = 254.9 ; ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.26 - 1.37 (m, 2H)、2.14 - 2.22 (m, 2H)、6.56 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.48 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、7.75 (br s, 2H)、11.92 (br s, 1H) ;

【0534】

【化 189】



【0535】

(±) - 2 - (5 - クロロ - 4 - ヒドロキシピロロ [2, 1-f] [1, 2, 4] トリ

10

20

30

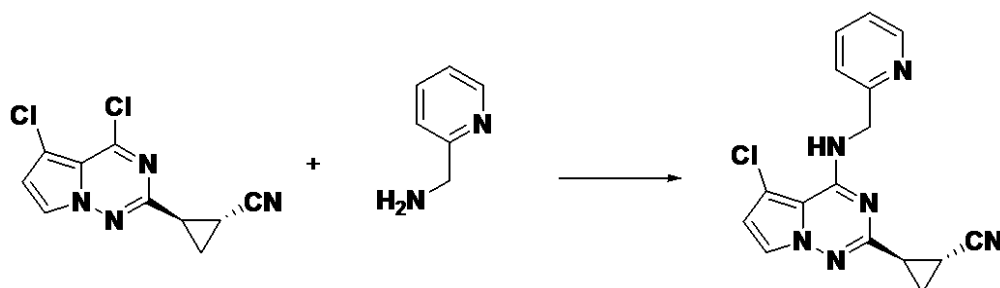
40

50

アジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボキサミド (80.0 mg、0.317ミリモル) のトルエン (4 mL) 中懸濁液に、D I P E A (0.111 mL、0.633ミリモル) を、つづいて P O C l₃ (0.177 mL、1.90ミリモル) を添加した。反応混合液を 125 で 24 時間密封管中にて加熱した。揮発性成分を減圧下で蒸発させ、冷水 (10 mL) をその得られた残渣に添加した。反応混合液を 10% 炭酸水素ナトリウムで塩基性にし、E t O A c (2 x 50 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水 (10 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣 (60.0 mg、71.0%) を得、それをさらに精製することなく次の工程に適用した。L C M S 条件 B - 39 : 保持時間 2.53 分、[M + 1] = 253.0 ; ¹ H N M R (300 M H z、C D C l₃) p p m 1.63 - 1.77 (m, 2 H)、2.08 - 2.15 (m, 1 H)、2.68 - 2.75 (m, 1 H)、6.86 (d, J = 3.6 H z, 1 H)、7.69 (d, J = 4.0 H z, 1 H) ;

【 0 5 3 6 】

【 化 1 9 0 】

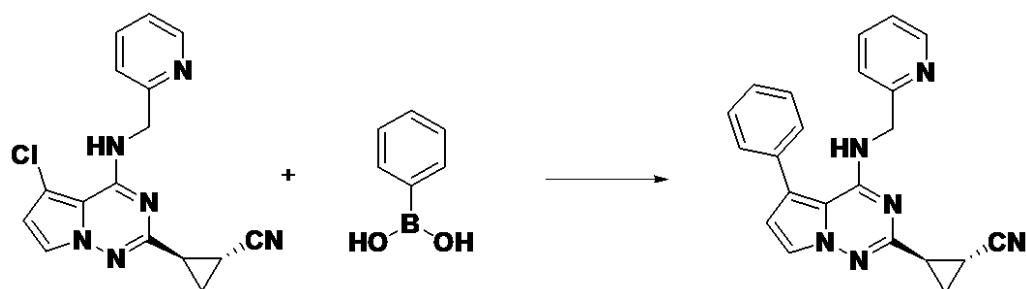


【 0 5 3 7 】

(±) - 2 - (4 , 5 - ジクロロピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボニトリル (60.0 mg、0.237ミリモル) の T H F (1 mL) 中溶液に、2 - (アミノメチル)ピリジン (0.0290 mL、0.284ミリモル) を、つづいて D I P E A (0.124 mL、0.711ミリモル) を添加した。反応混合液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合液を水 (10 mL) でクエンチし、E t O A c (2 x 25 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水 (25 mL) で洗浄し、N a₂ S O₄ で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (R E D I S E P (登録商標)、シリカゲル、4 g、10% E t O A c / 石油エーテル) に付して精製し、(±) - 2 - (5 - クロロ - 4 - ((ピリジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル)シクロプロパンカルボニトリル (50.0 mg、59.1%) をオフホワイト固体として得た。L C M S 条件 B - 41 : 保持時間 0.67 分、[M + 1] = 325.0 ; ¹ H N M R (400 M H z、D M S O - d₆) p p m 1.30 - 1.34 (m, 1 H)、1.48 - 1.51 (m, 1 H)、1.92 - 1.96 (m, 1 H)、2.45 - 2.49 (m, 1 H)、4.76 (t, J = 4.8 H z, 2 H)、6.72 (d, J = 2.8 H z, 1 H)、7.29 (q, J = 4.8 H z, 1 H)、7.35 (d, J = 8.0 H z, 1 H)、7.68 (d, J = 2.8 H z, 1 H)、7.77 (q, J = 2.0 H z, 1 H)、8.14 (s, 1 H)、8.53 (dd, J = 1.2 H z、J = 3.2 H z, 1 H) ;

【 0 5 3 8 】

【化 1 9 1】



【 0 5 3 9】

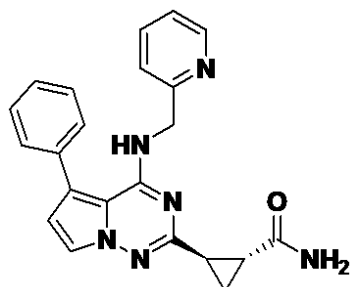
(±)-2-(5-クロロ-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(50.0mg、0.154ミリモル)およびフェニルボロン酸(22.5mg、0.185ミリモル)の1,4-ジオキサン(3mL)および水(0.6mL)の混合液中に攪拌溶液に、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-2',4',6'-トリイソプロピルピフェニル(14.7mg、0.0310ミリモル)、Pd(OAc)₂(3.46mg、0.0150ミリモル)を、つづいてK₂CO₃(63.8mg、0.462ミリモル)を添加した。得られた懸濁液にN₂ガスを5分間にわたってパージし、次に密封管中にて100℃で12時間にわたって加熱した。反応混合液を室温に冷却させ、水(10mL)を加えた。反応混合液をEtOAc(2×25mL)で抽出し、有機抽出物を合わせ、食塩水(10mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-101)に付して精製し、(±)-2-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(25.0mg、43.9%)を白色固体として得た。LCMS条件B-34:保持時間 2.44分、[M+1]=367.0;HPLC条件B-5:保持時間 8.52分、純度 99.03%;¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.53-1.59(m,2H)、2.11-2.16(m,1H)、2.56-2.61(m,1H)、4.69(d,J=4.8Hz,2H)、6.71(d,J=2.8Hz,1H)、7.18(t,J=4.4Hz,1H)、7.27(t,J=5.2Hz,1H)、7.36(d,J=7.6Hz,1H)、7.42-7.53(m,5H)、7.73-7.78(m,2H)、8.35(td,J=1.2Hz、J=4.0Hz,1H);

【 0 5 4 0】

実施例 4 4

(±)-2-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド

【化 1 9 2】



【 0 5 4 1】

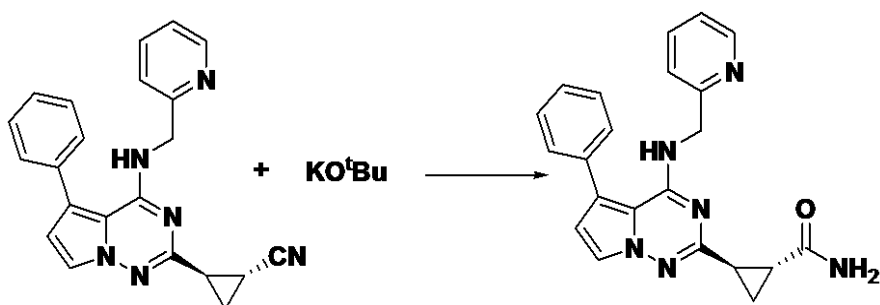
10

20

30

40

【化 193】



【0542】

(±)-2-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボニトリル(550mg、1.50ミリモル)のt-ブタノール(30mL)中溶液に、KOtBu(842mg、7.51ミリモル)を添加した。反応混合液を90℃で加熱して12時間還流させた。t-ブタノールを減圧下で蒸発させ、水(25mL)を該反応混合液に添加した。水層をクエン酸水溶液で酸性にし、DCM(3×50mL)で抽出した。有機抽出物を合わせ、食塩水(25mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮した。残渣をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-108)に付して精製し、(±)-2-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド(130mg、22.0%)を得、それをキラルHPLC(一般的方法に記載される条件B-109)に付して分割し、エナンチオマー-1(42mg)およびエナンチオマー-2(46mg)を得た。

【0543】

エナンチオマー-1: LCMS条件B-78: 保持時間 1.85分、[M+1]=385.0; HPLC条件B-110: 保持時間 4.05分、純度 100.0%; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.23-1.25(m, 1H)、1.29-1.34(m, 1H)、2.11-2.18(m, 2H)、4.64-4.78(m, 2H)、7.68(d, J=2.8Hz, 1H)、6.94(br s, 1H)、7.11(t, J=4.8Hz, 1H)、7.28(dt, J=1.6Hz、J=6.0Hz, 1H)、7.37-7.54(m, 6H)、7.65(br s, 1H)、7.69(d, J=2.4Hz, 1H)、7.77(dt, J=1.6Hz、J=7.6Hz, 1H)、7.77(td, J=0.8Hz、J=4.8Hz, 1H);

【0544】

エナンチオマー-2: LCMS条件B-78: 保持時間 1.85分、[M+1]=385.0; HPLC条件B-110: 保持時間 4.85分、純度 98.90%; ¹H NMR(400MHz、DMSO-d₆) ppm 1.23-1.25(m, 1H)、1.29-1.34(m, 1H)、2.11-2.18(m, 2H)、4.64-4.78(m, 2H)、7.68(d, J=2.8Hz, 1H)、6.94(br s, 1H)、7.11(t, J=4.8Hz, 1H)、7.28(dt, J=1.6Hz、J=6.0Hz, 1H)、7.37-7.54(m, 6H)、7.65(br s, 1H)、7.69(d, J=2.4Hz, 1H)、7.77(dt, J=1.6Hz、J=7.6Hz, 1H)、7.77(td, J=0.8Hz、J=4.8Hz, 1H);

【0545】

実施例45

2-(4-((ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンアミド)-3-スルファモイルプロパン酸メチル

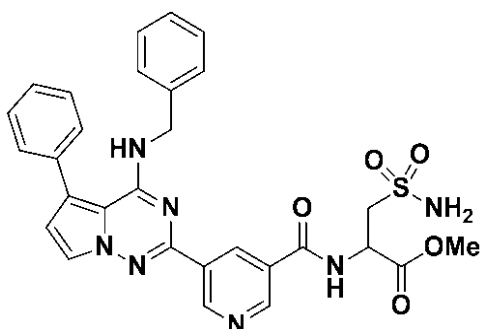
10

20

30

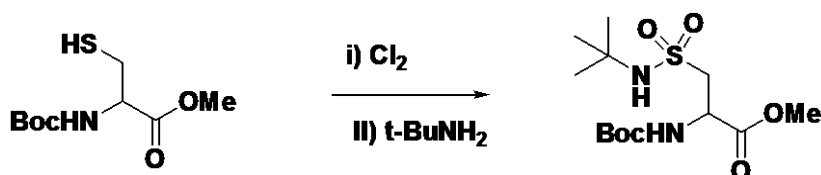
40

【化194】



【0546】

【化195】

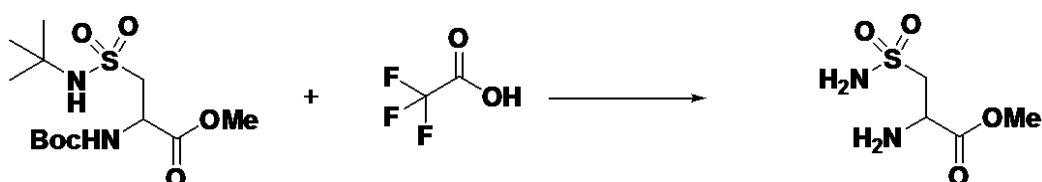


【0547】

2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - メルカプトプロパン酸メチル (1.00 g、4.25 ミリモル) を DCM (15 mL) に溶かし、0 に冷却した。塩素ガス (1 プラダー) を反応混合液に 30 分間にわたって通してパージし、該反応混合液を室温でさらに 30 分間攪拌した。反応混合液を水 (50 mL) で希釈し、DCM (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して残渣を得た。tert - ブチルアミン (2.25 mL、21.3 ミリモル) を THF (10 mL) 中の該残渣に加え、その反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。反応混合液を水 (50 mL) を添加してクエンチさせ、該溶液を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をコンピフラッシュ (REDISEP (登録商標)、シリカゲル、24 g、30 % EtOAc / 石油エーテル) に付して精製し、2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) プロパン酸メチル (0.300 g、20.9 %) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) ppm 1.19 - 1.29 (m, 9 H)、1.34 - 1.44 (m, 9 H)、3.36 - 3.47 (m, 2 H)、3.66 (s, 3 H)、4.44 (d, J = 3.8 Hz, 1 H)、6.99 (s, 1 H)、7.32 (d, J = 8.0 Hz, 1 H) ;

【0548】

【化196】



【0549】

TFA (1 mL、11.0 ミリモル) を 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 3 - (N - (tert - ブチル) スルファモイル) プロパン酸メチル (30.0 mg、0.0890 ミリモル) に加え、その反応混合液を室温で 12 時間攪拌した。TFA を減圧下で除去し、反応混合液を 10 % 炭酸水素ナトリウム溶液 (20 mL) で希釈し、次に DCM (3 x 30 mL) で抽出した。有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させて残渣を得 (15.0 mg)、それをさらに精製することなくそのまま次の工程に適用した。LCMS 条件 B - 39 : 保持時間 0.30 分、[M + 1] = 182.2 ;

10

20

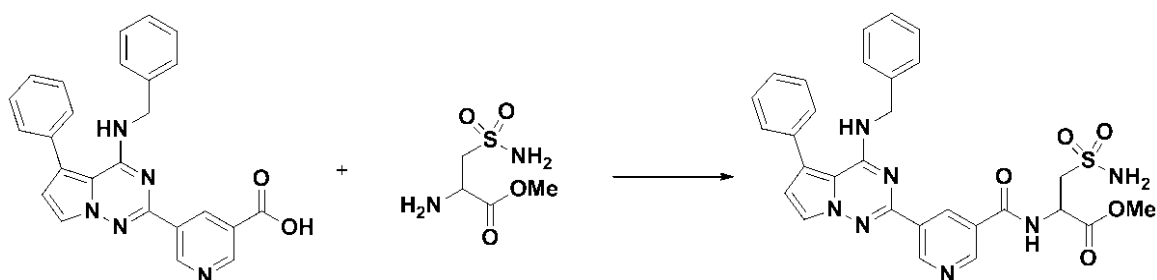
30

40

50

【 0 5 5 0 】

【 化 1 9 7 】



10

【 0 5 5 1 】

5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチン酸 (5 0 . 0 m g 、 0 . 1 1 9 ミリモル) の D M F (1 m L) 中溶液に、D M A P (2 2 . 0 m g 、 0 . 1 7 8 ミリモル) を、つづいて H A T U (6 8 . 0 m g 、 0 . 1 7 8 ミリモル) を添加し、反応混合液を室温で 1 0 分間攪拌した。2 - アミノ - 3 - スルファモイルプロパン酸メチル (1 0 . 8 m g 、 0 . 0 5 9 0 ミリモル) を加え、その反応混合液を室温で 1 4 時間攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水 (1 0 m L) をその得られた残渣に加え、溶液を D C M (2 x 2 5 m L) で抽出した。有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をプレパラティブ H P L C (一般的方法に記載される条件 B - 1 0 2) に付して精製し、2 - (5 - (4 - (ベンジルアミノ) - 5 - フェニルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ニコチンアミド) - 3 - スルファモイルプロパン酸メチル (1 0 . 0 m g 、 2 7 . 6 %) を得た。L C M S 条件 B - 1 9 : 保持時間 2 . 1 1 分、[M + 1] = 5 8 6 . 1 ; H P L C 条件 B - 3 0 : 保持時間 1 1 . 2 0 分、純度 9 8 . 0 % ; ¹ H N M R (4 0 0 M H z 、 D M S O - d ₆) p p m 3 . 6 5 (d , J = 6 . 3 H z , 2 H) 、 3 . 7 1 (s , 3 H) 、 4 . 8 4 (d , J = 5 . 8 H z , 2 H) 、 4 . 9 3 (d , J = 7 . 1 H z , 1 H) 、 6 . 7 2 (t , J = 5 . 6 H z , 1 H) 、 6 . 8 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 7 . 0 8 (b r s , 2 H) 、 7 . 2 1 - 7 . 2 9 (m , 1 H) 、 7 . 3 1 - 7 . 4 2 (m , 5 H) 、 7 . 4 4 - 7 . 5 2 (m , 2 H) 、 7 . 5 3 - 7 . 5 7 (m , 2 H) 、 7 . 9 3 (d , J = 2 . 8 H z , 1 H) 、 8 . 9 5 (t , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 9 . 0 9 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) 、 9 . 4 4 (d , J = 7 . 8 H z , 1 H) 、 9 . 5 0 (d , J = 2 . 1 H z , 1 H) ;

20

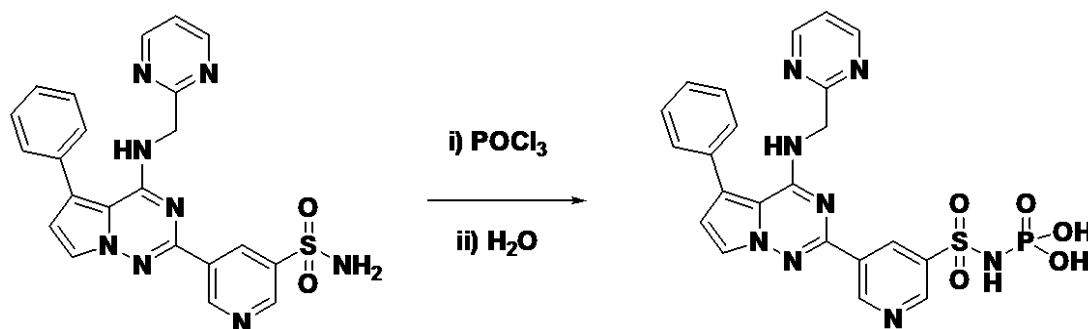
30

【 0 5 5 2 】

実施例 4 6

((5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - イル) スルホニル) ホスホロアミド酸

【 化 1 9 8 】



40

【 0 5 5 3 】

5 - (5 - フェニル - 4 - ((ピリミジン - 2 - イルメチル) アミノ) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 2 - イル) ピリジン - 3 - スルホンアミド (0 . 1 0

50

0 g、0.218ミリモル)のDCM(15 mL)中溶液に、DIPEA(0.0760 mL、0.436ミリモル)を0 で加え、その混合液を10分間攪拌した。次にPOCl₃(0.0810 mL、0.872ミリモル)を0 で加え、混合物を2時間攪拌させた。反応混合液を減圧下で蒸発させ、水(100 mL)を該残渣に0 で添加し、室温に加温しながら8時間攪拌した。得られた沈殿物を濾過し、アセトン(10 mL)で洗浄した。沈殿物をプレパラティブHPLC(一般的方法に記載される条件B-112)に付して精製し、((5-(5-フェニル-4-((ピリミジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)スルホニル)ホスホロアミド酸(45.0 mg、36.8%)を白色固体として得た。LCMS条件B-13: 保持時間 1.76分、[M+1]=539.2; HPLC条件B-107: 保持時間 6.13 純度 96.31%; ¹H NMR(400 MHz、DMSO-d₆)

ppm 5.02(d, J=4.5 Hz, 2H) 6.81-6.88(m, 1H)、7.26(t, J=4.5 Hz, 1H)、7.42(t, J=4.8 Hz, 1H)、7.45-7.51(m, 1H)、7.53-7.61(m, 2H)、7.62-7.68(m, 2H)、7.95-8.00(m, 1H)、8.74(d, J=5.1 Hz, 2H)、8.84-8.88(m, 1H)、9.08(d, J=2.1 Hz, 1H)、9.33(d, J=2.1 Hz, 1H);

【0554】

実施例47-185

実施例1-46について上記される操作を介して実施例47-185を合成した。表に記載の方法を用いて各化合物に関するHPLC/MSデータを収集し、分子量をm/zによるMS(ES)で測定した。実施例47-185の保持時間、MS、およびプロトンNMRデータを表1に列挙する。

10

20

【表 2 - 1】

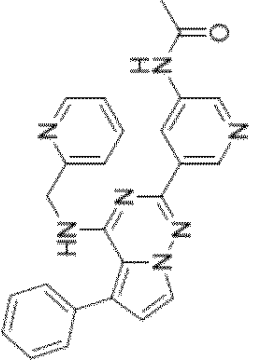
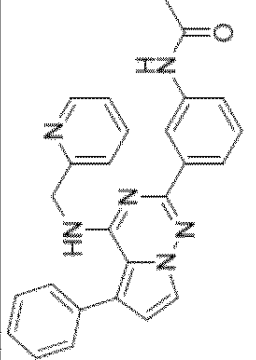
Ex. No.	構造式	名称	¹ H NMR	LC/MS Rt (分) 条件 [M+1]
47		N-(5-(5-(2-(2-((1,2,4- リジン-2-イルメチル アミノ)ピロロ[1,2-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)ピリジン-3-イル)ア セトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.12 (s, 3 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.32-7.55 (m, 6 H), 7.58-7.81 (m, 1 H), 7.90 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38-8.39 (m, 1 H), 8.81 (t, J = 6.8 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 10.29 (m, 1 H).	2.02 B-39 436.2
48		N-(3-(5-(5-(2-(2-((1,2,4- リジン-2-イルメチル アミノ)ピロロ[1,2-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)フェニル)アセトア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.07 (s, 3 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 5.2, J = 6.8 Hz, 1 H), 7.38-7.60 (m, 7 H), 7.76-7.81 (m, 2 H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), -7.94-7.97 (m, 2 H), 8.12-8.23 (m, 2 H).	2.12 B-12 434.8

表 1

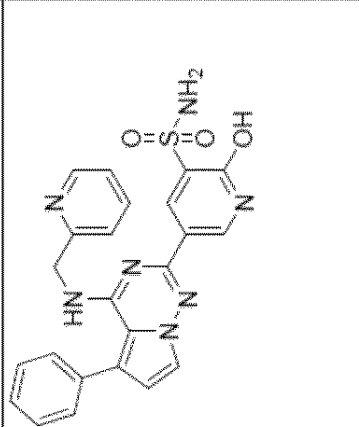
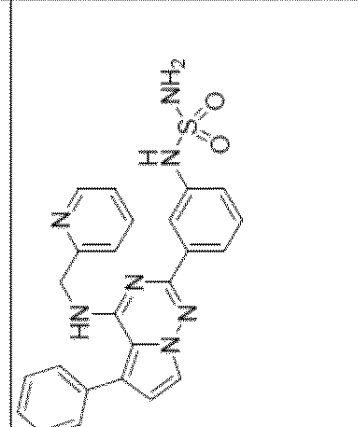
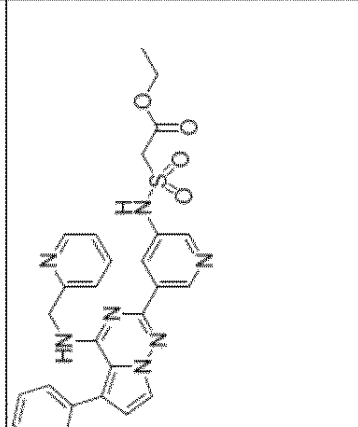
10

20

30

40

【表 2 - 2】

49		2-ヒドロキシ-5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゾアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ 4.86 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.04 (s, 2H), 7.26-7.29 (m, 2H), 7.42-7.58 (m, 6H), 7.75-7.80 (m, 1H), 7.88 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.76 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 12.69 (s, 1 H).	1.83 B-14 437.2
50		1-(3-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゾスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 - 7.61 (m, 11 H), 7.77-7.791(m, 3 H), 8.14 (dd, J = 2.0 Hz, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (m, 1 H), 9.60 (s, 1 H).	1.58 B-42 472.2
51		2-(N-(5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゾスルファモイル)酢酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.08 (q J = 7.2, 2 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 4 H), 7.45-7.48 (m, 3 H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 2 H), 7.58 (d, J = 6.8 Hz, 2 H), 7.77-7.80 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 10.59 (br s, 1 H).	1.70 B-42 444.2

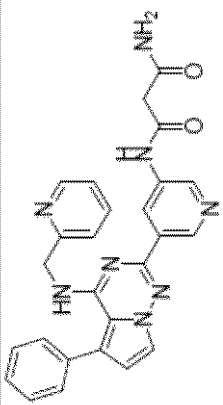
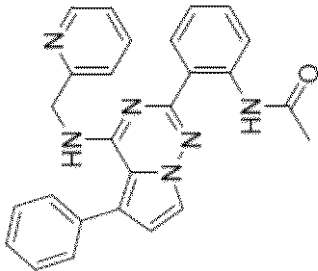
10

20

30

40

【表 2 - 3】

52		N1-(5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)マロンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.30 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.16 (s, 1 H), 7.28 - 7.32 (m, 2 H), 7.47 - 7.61 (m, 7 H), 7.77 (dd, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H), 8.84 - 8.87 (m, 2 H), -9.11 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.51 (br s, 1 H).	1.43 B-42 479.2
53		N-(2-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)フェニル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.19 (s, 3 H), 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 - 7.62 (m, 11 H), 7.77 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.36-8.43 (m, 2 H).	1.90 B-42 435.2

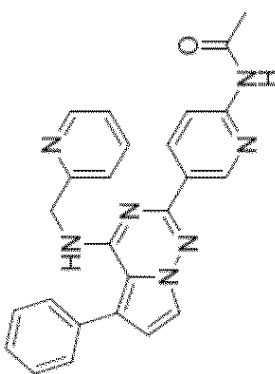
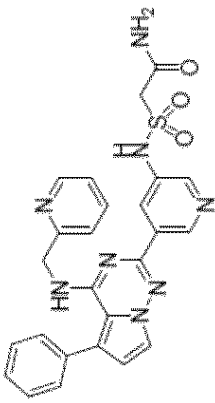
10

20

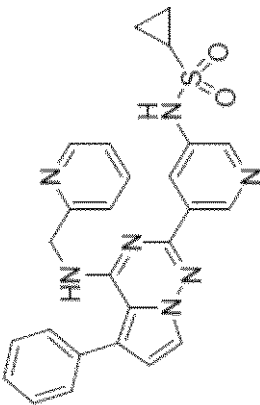
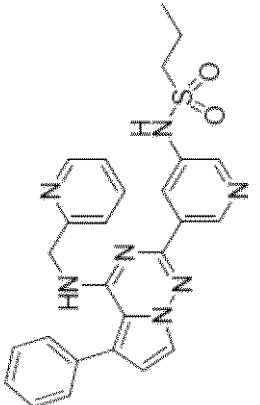
30

40

【表 2 - 4】

54		N-(5-(5-(2-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-2-イル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.13 (s, 3 H), 4.92 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 7.44-7.60 (m, 6 H), 7.76 (dt, J = 2.0 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1 H), 8.38 (d, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.51 (dd, J = 2.4 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 9.10 (dd, J = 0.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 10.70 (s, 1 H).	1.73 B-42 436.2
55		2-(N-(5-(5-(2-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)スルファモイル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.03 (s, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.27-7.67 (m, 9 H), 7.67 (br s, 1 H), 7.77 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.45 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.14 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 10.28 (br s, 1 H).	1.42 B-43 515.2

【表 2 - 5】

56		N-(5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)シクロプロパンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.98 (dd, J = 2.8 Hz, J = 4.4 Hz, 4 H), 2.74 (m, 1 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.44-7.60 (m, 6 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.38-8.40 (m, 1 H), 8.47 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 9.16 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 10.15 (br s, 1 H).	1.50 B-43 498.2
57		N-(5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.97 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.71-1.76 (m, 2 H), 3.17-3.20 (m, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.28-7.31 (m, 2 H), 7.45-7.65 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.39 (dd, J = 1.2 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 0.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	2.07 B-12 500.5

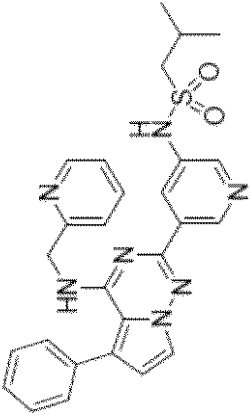
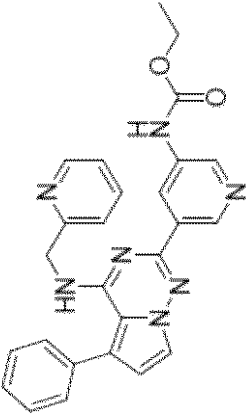
10

20

30

40

【表 2 - 6】

58		2-メチル-N-(5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.02 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), - 2.14-2.21 (m, 1 H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.32 (m, 2 H), 7.44-7.61 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.38-8.43 (m, 2 H), 8.52 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.13 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	2.14 B-12 514.5
59		5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イルカルバミン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.29 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 4.19 (q, J = 6.8 Hz, -2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.27-7.33 (m, 2 H), 7.44-, -7.61 (m, 7 H), 7.76 (dt, J = 1.6 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 8.38 -8.40 (m, 1 H), 8.73-8.75 (m, 2 H), 9.05 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.98 (br s, 1 H).	2.07 B-14 466.2

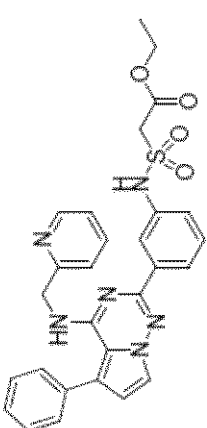
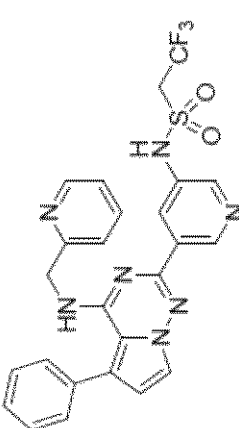
10

20

30

40

【表 2 - 7】

60		2-(N-(3-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)フエニル)スルファモイル)酢酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.16 (t, J = 6.8 Hz, 3 H), 2.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.24 (s, 2 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.21-7.60 (m, 11 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.04 (dd, J = 1.2 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.22 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.39 (d, J = 4.0 Hz, 1 H).	2.16 B-39 543.2
61		2,2,2-トリフルオロ-N-(5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.66 (q, J = 9.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.27 - 7.60 (m, 8H), 7.76- 7.81 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.39 - 8.55 (m, 3 H), 9.18 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 10.83 (br s, 1 H).	2.03 B-39 540.2

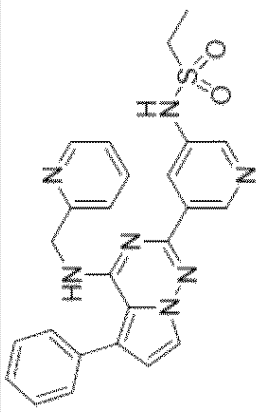
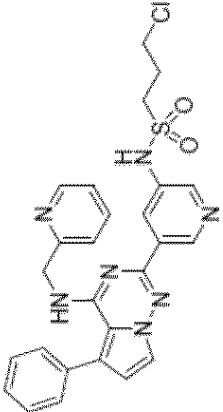
10

20

30

40

【表 2 - 8】

62		N-(5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)エタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.21 (t, J = 7.2 Hz, 3 H), 3.09 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.44, -7.60 (m, 7 H), 7.76 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.33 -8.42 (m, 3 H), 8.97 (br s, 1 H).	1.85 B-43 486.2
63		3-クロロ-N-(5-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-ルスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.14-2.18 (m, 2H), 3.26-2.36 (m, 2H), 3.74 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.38-8.39 (m, 1 H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.77 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.92 (br s, 1 H).	1.99 B-43 533.0

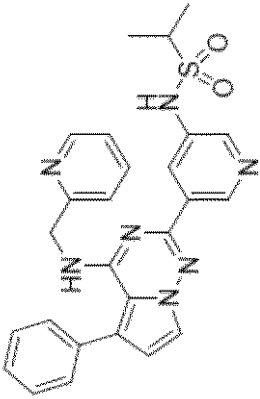
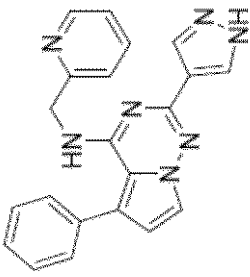
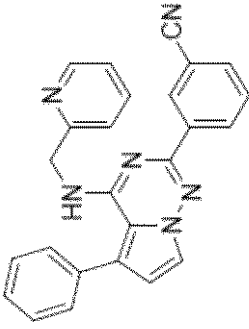
10

20

30

40

【表 2 - 9】

64		N-(5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-2-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 6 H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 5.2 Hz, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 4.0 Hz, J = 14.4 Hz, 2 H), 8.50 (s, 1 H), 9.06 (br s, 1 H), 10.15 (br s, 1 H).	1.95 B-43 500.2
65		5-フエニル-2-(1H-ピラゾール-4-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (m, 2 H), 6.81 (m, 1 H), 6.67 (t, J = 5.7 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.16 (m, 1 H), 7.28 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.42-7.59 (m, 7 H), 7.82 (m, 2 H), 8.32 (br s, 1 H).	2.05 B-12 368.2
66		3-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.36 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.47-7.60 (m, 6 H), 7.70-7.78 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.96 (dd, J = 2.0 Hz, J = 4.2 Hz, 1 H), 8.38 (m, 1 H), 8.56 (m, 2 H).	2.30 B-12 403.2

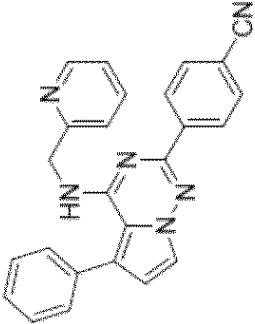
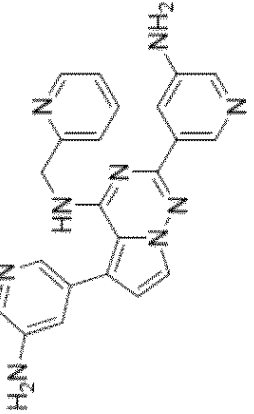
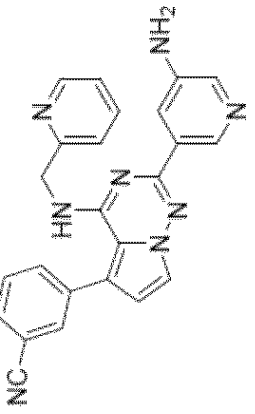
10

20

30

40

【表 2 - 10】

67		4-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.46 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.48-7.60 (m, 6 H), 7.77 (m, 1 H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.91-7.95 (m, 2 H), 8.38-8.45 (m, 3 H).	2.30 B-12 403.2
68		5,5'-(4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2,5-ジイル)ジピリジン-3-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 5.46 (br s, 4 H), 6.76 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.37 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.43-7.45 (m, 1 H), 7.72-7.80 (m, 2 H), 7.79 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.80-7.89 (m, 3 H), 8.43 (d, J = 2.8 Hz, 1 H) 8.53 (d, J = 2.2 Hz, 1 H).	1.81 B-12 410.2
69		3-(2-(5-アミノピリジン-3-イル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)ベンゾニトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.91 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 5.46 (br s, 2 H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.28-7.38 (m, 2 H), 7.47 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.50-7.71 (m, 4 H), 7.73-7.79 (m, 2 H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.06 (br s, 1 H), 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), -8.46 (d, J = 2.8 Hz, 1 H).	2.01 B-12 419.2

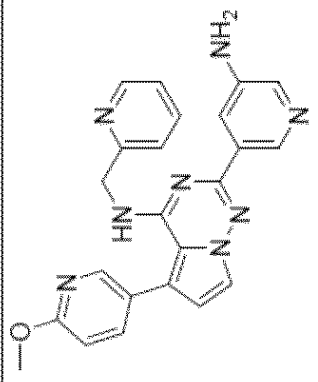
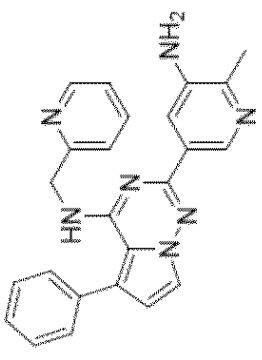
10

20

30

40

【表 2 - 1 1】

70		2-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-(6-メトキシピリジン-3-イル)-N-(ピリジン-2-イル)メチル) ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.94 (s, 3 H), 4.88 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 5.47 (br s, 2 H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.95 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 2 H), 7.43 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.71-7.86 (m, 5 H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.52 (s, 1 H).	2.01 B-12 425.2
71		2-(5-アミノ-6-メチルピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピリジン-2-イル)メチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.53 (s, 3 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 5.19 (s, 2 H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.19 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.44-7.57 (m, 6 H), 7.76-7.79 (m, 2 H), 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.32-8.38 (m, 1 H), 8.55 (s, 1 H).	2.16 B-12 408.2

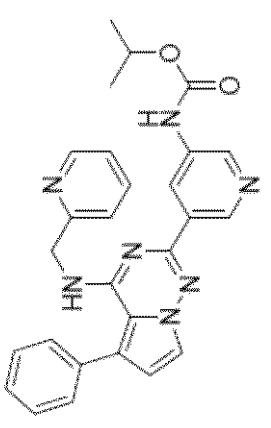
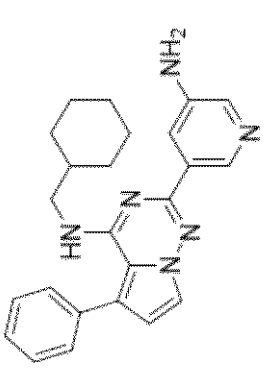
10

20

30

40

【表 2 - 1 2】

72		5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イルカルバミン酸イソブプロピル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 6 H), 4.91-4.99 (m, 3 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 (t, J = 6.4 Hz, 2 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 7.77 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.39-8.42 (m, 1 H), 8.72 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.76 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.92 (br s, 1 H).	2.01 B-43 480.2
73		2-(5-アミノピリジン-3-イル)-N-(シクロヘキシルメチル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.89-1.24 (m, 5 H), 1.51-1.68 (m, 6 H), 3.45-3.82 (t, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.43 (br s, 2 H), 5.83 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.74 (d, J = 2.4 Hz, -1 H), 7.43-7.54 (m, 5 H), 7.74 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.8 Hz, 1 H), -7.80 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.01 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.48 B-43 399.2

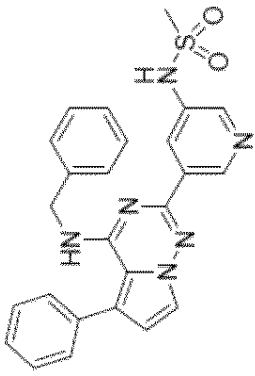
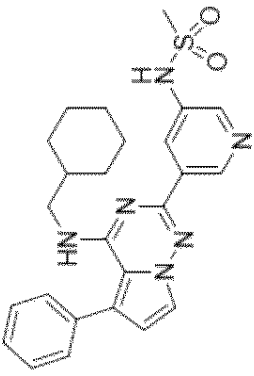
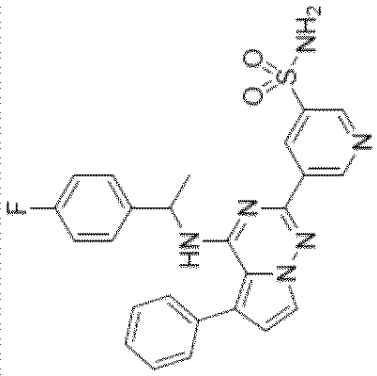
10

20

30

40

【表 2 - 1 3】

74		N-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フエニルピロロ[1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -3.09 (s, 3 H), -4.82(d, J =6.0 Hz, 2 H), 6.65 (t, J =5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.54 (m, 11 H), 7.89 (d, J =2.4 Hz, 1 H), 8.52(d, J =2.8 Hz, 1 H), 9.12 (d, J =1.6Hz, 1 H), 10.09 (br s, 1 H).	2.36 B-43 471.2
75		N-(5-(4-(シクロロヘキシルメチルアミノ)-5-フエニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.91-1.25 (m, 6 H), 1.56-1.69 (m, 6 H), 3.10 (s, 3 H), 3.46 (t, J =6.0 Hz, 1 H), 5.97 (t, J =5.6 Hz, 1 H), 6.78 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 7.44-7.53 (m, 5 H), 7.86 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 8.46 (t, J =2.4 Hz, 1 H), 8.53 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 9.14 (d, J =1.6 Hz, 1 H), 10.11 (br s, 1 H).	2.62 B-43 477.2
76		5-(4-(1-(4-フルオロフェニル)エチルアミノ)-5-フエニルピロロ[1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -1.46 (d, J =6.8 Hz, 3 H), 5.49 (m, 1 H), 6.30 (d, J =6.8 Hz, 1 H), 6.86 (t, J =2.8 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.42-7.60 (m, 7 H), 7.74 (s, 2 H), 7.95 (d, J =2.8 Hz, 1 H), 8.89 (t, J =2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J =2.4 Hz, 1 H), 9.45 (d, J =2.0 Hz, 1 H).	2.08 B-12 488.2

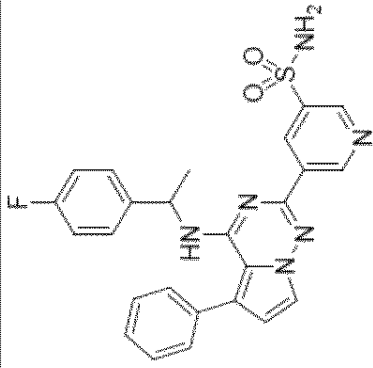
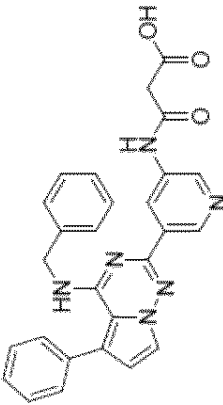
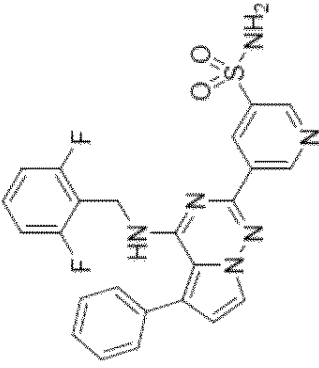
10

20

30

40

【表 2 - 1 4】

77		5-(4-(1-(4-フルオロフェニル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.46 (d, J = 6.8 Hz, 3 H), 5.49 (m, 1 H), 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 1 H), 6.86 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.12-7.16 (m, 2 H), 7.42-7.60 (m, 7 H), 7.74 (s, 2 H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.89 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.09 B-12 488.2
78		3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イルアミノ)-3-オキソプロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.66 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.55 (m, 12-H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.85 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.88 B-12 478.8
79		5-(4-(2,6-ジフルオロフェニル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.12 (t, J = 8.0 Hz, 2 H), 7.38 - 7.51 (m, 6 H), 7.70 (br s, 2 H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.78 B-26 493.0

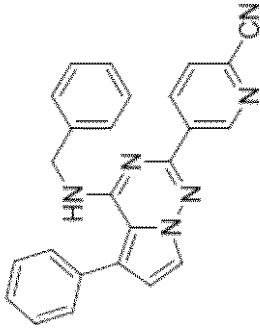
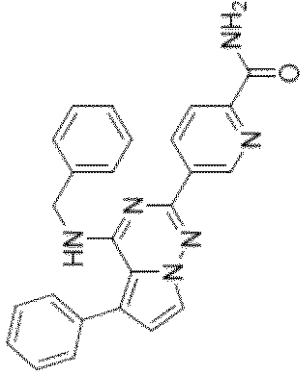
10

20

30

40

【表 2 - 1 5】

80		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピコリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 4.82 (d, J = 7.6 Hz, 2 H), 6.79 (t, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.25-7.31 (m, 1 H), 7.36-7.41 (m, 5 H), 7.44-7.55 (m, 4 H), 7.94 (d, J = 3.6 Hz, 1 H), 8.16 (dd, J = 10.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J = 10.8 Hz, J = 2.8 Hz, 1 H), 9.47 (dd, J = 2.8 Hz, J = 0.8 Hz, 1 H).	2.50 B-12 402.6
81		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピコリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.32-7.40 (m, 5 H), 7.45-7.49 (m, 2 H), 7.52-7.54 (m, 2 H), 7.70 (br s, 1 H), 7.92 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.14 (dd, J = 8.4 Hz, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.17 (br s, 1 H), 8.69 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2 Hz, 1 H), 9.37 (dd, J = 2.4 Hz, J = 0.8 Hz, 1 H).	2.25 B-12 420.6

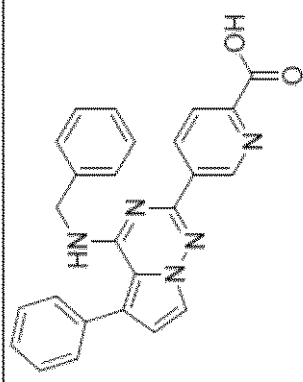
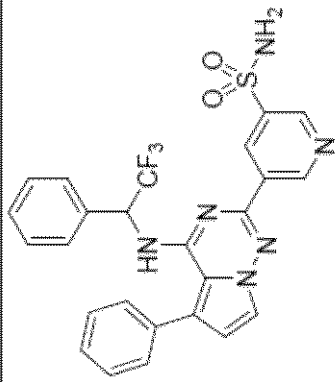
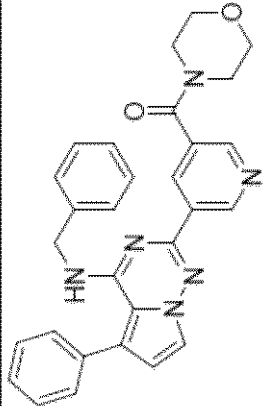
10

20

30

40

【表 2 - 16】

82		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピコリン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.71 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.27 (m, 1 H), 7.33-7.41 (m, 6 H), 7.45-7.55 (m, 4 H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.12-8.14 (m, 1 H), 8.65 (dd, J = 8.4 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.44 (s, 1 H).	2.49 B-12 422.2
83		5-(5-フェニル-4-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニルエチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.59-6.60 (m, 2H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 5 H), 7.56 - 7.62 (m, 6 H), 7.76 (br s, 1 H), 8.08 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), -9.68 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	2.16 B-12 525.2
84		(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)(モルホリノ)メタリン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.27-3.67 (m, 8 H), 4.81 (d, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.71 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.54 (m, 11 H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.48 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.70 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.40 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.88 B-44 490.6

10

20

30

40

【表 2 - 17】

85		5-(4-(ベンジルアミ ノ)-5-フエニルピロロ [1,2-f][1,2,4]トリアジ ン-2-イル)-N-(2-メト キシエチル)ニコチン アミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.30 (s, 3 H), 3.49-3.52 (m, 4 H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.26 - 7.56 (m, 10 H), 7.93 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.93 (t, J = 2.0 Hz, 2 H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.89 B-44 478.6
86		3-(5-フエニル-4-(ピリ ジン-2-イルメチルア ミノ)ピロロ[1,2-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)安息香酸メチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.92 (s, 3 H), -4.92 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.28-7.79 (m, 8 H), 7.81-7.95 (m, 3 H), 8.06 (m, 2 H), 8.53-8.55 (m, 1 H), 8.84 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.85 (br s, 1 H).	2.20 B-44 435.4
87		3-(5-フエニル-4-(ピリ ジン-2-イルメチルア ミノ)ピロロ[1,2-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)安息香酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.92 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27 (dd, J = 0.8 Hz, J = 6.0 Hz, 2 H), 7.29- 7.62 (m, 8 H), 7.64 (br s, 1 H), 8.37 (m, 1 H), 8.38 (dd, J = 0.8 Hz, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.51 (m, 1 H), 8.84 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 13.1-13.2 (br s, 1 H).	1.81 B-29 421.1

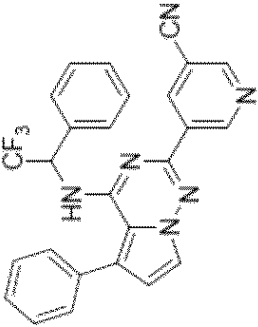
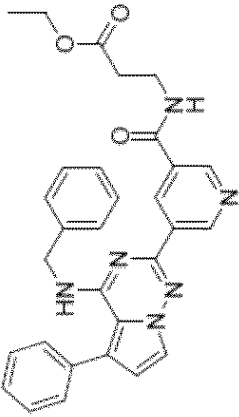
10

20

30

40

【表 2 - 1 8】

88		5-(5-フエニル-4-(-2-,2,2-トリフルオロ-1-フエニルエチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチノトリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.72 (m, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.40-7.41 (m, 5H), 7.54-7.63 (m, 5H), 8.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 9.05 (t, J = 2.0 Hz, 1H), -9.14 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.67 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	2.44 B-45 470.9
89		3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フエニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンミド)プロパン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.63 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.56 (dd, J = 6.8 Hz, J = 6.8 Hz, 2H), 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.72 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.21 - 7.55 (m, 10H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.90 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 8.95 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.46 (d, J = 2.0 Hz, 1H).	2.20 B-45 518.9

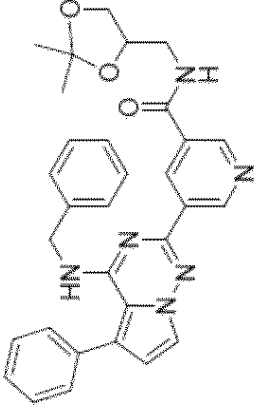
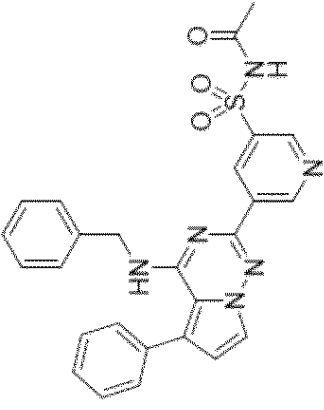
10

20

30

40

【表 2 - 19】

90		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-((2,2-ジメチル-1,3-ジオキソラ-4-イル)メチル)ニコチンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.26 (s, 3 H), 1.35 (s, 3 H), 3.39-3.45 (m, 2 H), 3.72 (dd, J = 5.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.01 (dd, J = 6.4 Hz, J = 8.4 Hz, 1 H), 4.24 (m, 1 H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2 H) 6.68 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.21 - 7.53 (m, 10 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.91 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.96 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.44 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.21 B-45 533.0
91		N-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イルスルホニル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, MeOH-d ₄) δ ppm: 1.89 (s, 3 H), -4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.54 (m, 9 H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.96 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.53 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.47 B-45 499.2

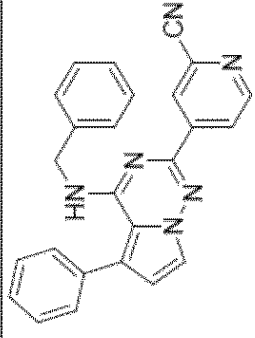
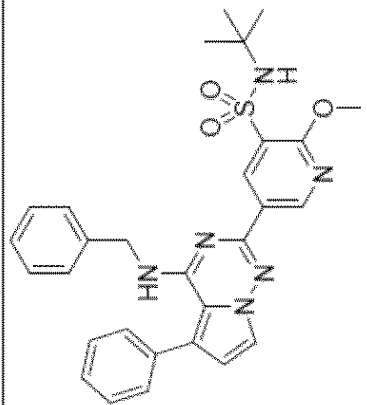
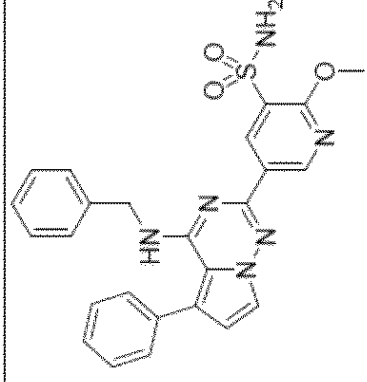
10

20

30

40

【表 2 - 2 0】

92		4-(4-(ベンジルアミ ノ)-5-フェニルピロロ [1,2-f][1,2,4]トリアジ ン-2-イル)ピコリノニ トリル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.80 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.78 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 - 7.54 (m, 10 H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.40 (dd, J = 1.6 Hz, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.59 (dd, J = 0.8 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J = 0.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H).	3.17 B-45 401.4
93		5-(4-(ベンジルアミ ノ)-5-フェニルピロロ [1,2-f][1,2,4]トリアジ ン-2-イル)-N-tert-ブチ ル-2-メトキシピリジ ン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD-d ₄): 1.28 (s, 9 H), 3.75 (s, 3 H), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.27-7.28 (m, 1 H), 7.35-7.39 (m, 4 H), 7.43-7.46 (m, 2 H), 7.49-7.52 (m, 3 H), 7.70 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 9.01 (d, J = 2.8 Hz, 1 H).	1.33 B-27 543.2
94		5-(4-(ベンジルアミ ノ)-5-フェニルピロロ [1,2-f][1,2,4]トリアジ ン-2-イル)-2-メトキシ ピリジン-3-スルホン アミド	¹ H NMR (300 MHz, -DMSO-d ₆): δ 3.67 (s, 3H), 4.80 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.7 Hz, -1H), 7.05 (br s, 2H), 7.23-7.25 (m, 1 H), 7.26-7.53 (m, 9 H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.72 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H).	2.15 B-21 487.2

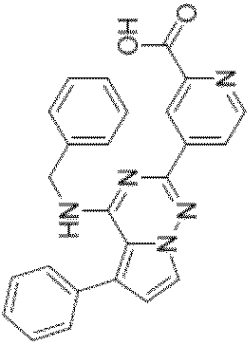
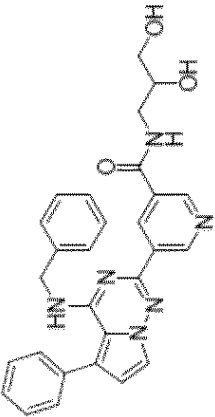
10

20

30

40

【表 2 - 2 1】

95		4-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピコリン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.82 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.72 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, -1 H), 7.25 - 7.71 (m, 9H), 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.17 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.75 (dd, J = 0.8 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H), 8.44 (t, J = 0.8 Hz, 1 H).	2.34 B-12 421.2
96		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ニコチンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.22-3.28 (m, 1 H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.43-3.49 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.54 (m, 11 H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 1.6, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.59 (q, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.88 (dd, J = 0.8, J = 5.2 Hz, 1 H).	1.98 B-12 495.2

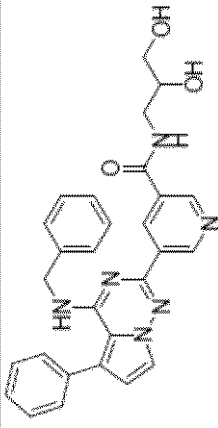
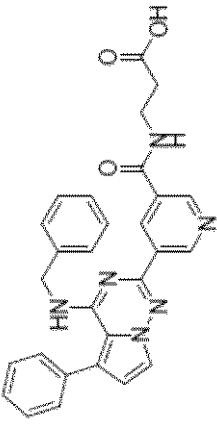
10

20

30

40

【表 2 - 2 2】

97		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)ニコチンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.22-3.28 (m, 1 H), 3.39 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 3.43-3.49 (m, 1 H), 3.70 (m, 1 H), 4.59 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 4.83 (m, 2 H), 4.84 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.54 (m, 11 H), 7.94 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J = 1.6, J = 4.8 Hz, 1 H), 8.59 (q, J = 0.8 Hz, 1 H), 8.88 (dd, J = 0.8, J = 5.2 Hz, 1 H).	1.98 B-12 495.2
98		3-(5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ニコチンアミド)プロパン酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -2.56 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 3.51 (q, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.70 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23 - 7.55 (m, 10 H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.90-8.95 (m, 3 H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.85 B-45 493.2

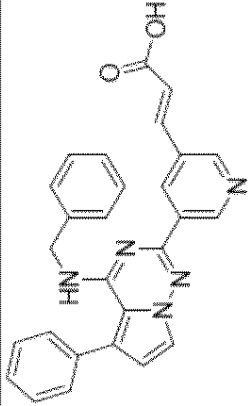
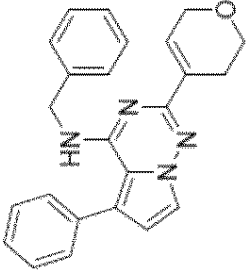
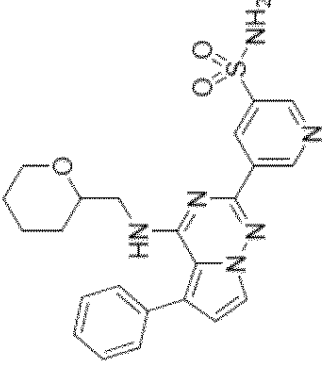
10

20

30

40

【表 2 - 2 3】

99		(E)-3-(5-(4-(ベンジル アミノ)-5-フェニルピ ロロ[1,2-f][1,2,4]トリ アジン-2-イル)ピリジ ン-3-イル)アクリル酸	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.84 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.71-6.75 (m, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24- (m, 1 H), 7.25- 7.53 (m, 8 H), 7.71-7.75 (m, 1 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.65 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.91 (s, 1 H), 8.95 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 9.32 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 10.12 (br s, 1 H).	1.98 B-45 448.2
100		N-ベンジル-2-(3,6-ジ ヒドロ-2H-ピラン-4- イル)-5-フェニルピロ ロ[1,2-f][1,2,4]トリア ジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.78 (t, J = 7.2 Hz, 2 H), 4.26 (m, 4 H), 4.72 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.34 (t, J = 5.4 Hz, 1 H), 6.71(d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.03 (m, 1 H), 7.25- 7.22-7.43 (m, 10 H), 7.88 (d, J = 2.7 Hz, - 1 H).	2.44 B-45 483.2
101		5-(5-フェニル-4-((テト ラヒドロ-2H-ピラン- 2-イル)メチルアミノ) ピロロ[1,2-f][1,2,4]ト リアジン-2-イル)ピリ ジン-3-スルホンアミ ド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.22 - 1.78 (m, 5 H), 3.17 - 3.49 (m, 4 H), 3.76 - 3.87(m, 2 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 6 H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.23 B-12 465.2

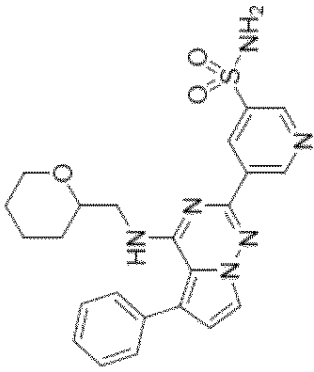
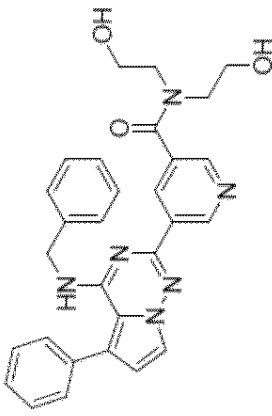
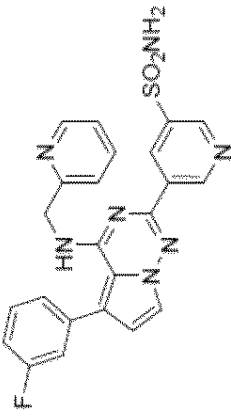
10

20

30

40

【表 2 - 2 4】

102		5-(5-フエニル-4-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)メチルアミノ)ピロリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.22 - 1.78 (m, 5 H), 3.17 - 3.49 (m, 4 H), 3.76 - 3.87 (m, 2 H), 6.26 (br s, 1 H), 6.81 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.43 (q, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.50 - 7.58 (m, 6 H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.23 B-12 465.2
103		5-(4-(ベンジルアミノ)-5-フエニルピロリジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.36 - 3.38 (m, 8 H), 4.82 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 4.86 (t, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.70 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.32 - 7.55 (m, 10 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.50 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 8.69 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.37 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.94 B-12 509.2
104		5-(5-(3-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イル)メチルアミノ)ピロリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.29 - 7.58 (m, 7 H), 7.75 (s, 1 H), 7.78 - 7.82 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.34 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.60 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.93 B-22 474.0

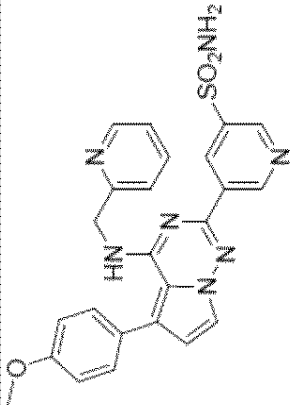
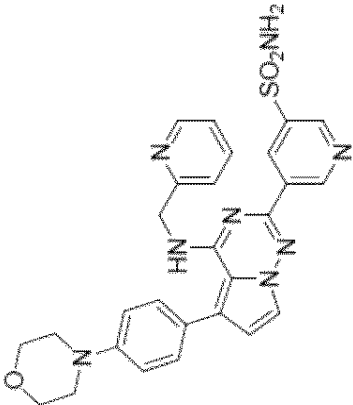
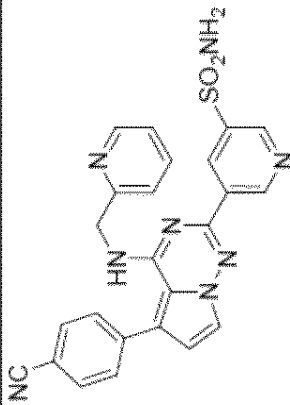
10

20

30

40

【表 2 - 2 5】

105		5-(5-(4-メトキシフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-2-イル)トリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: -4.09 (s, 3 H), 4.94 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.8 Hz, 2 H), 7.28-7.37 (m, 4 H), 7.77-7.81 (m, 2 H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.14 B-17 486.0
106		5-(5-(4-モルホリノフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-2-イル)トリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.21 (t, J = 4.8 Hz, 4 H), 3.80 (t, J = 5.2 Hz, 4 H), 4.95 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.29-7.49 (m, 5 H), 7.77 (m, 3 H), 7.91 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	0.70 B-47 543.0
107		5-(5-(4-シアノフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロリジン-2-イル)トリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.94 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.96 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.31 (dd, J = 6.0 Hz, J = 7.6, 1 H), 7.50 (m, 2 H), 7.74 (m, 8 H), 8.41 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 8.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.97 B-17 483.0

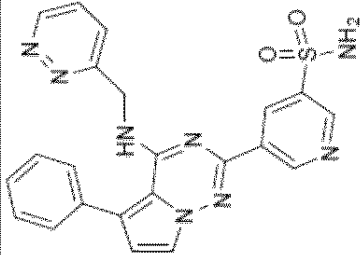
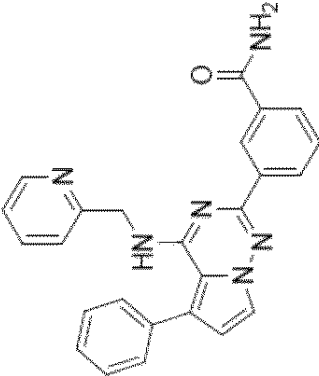
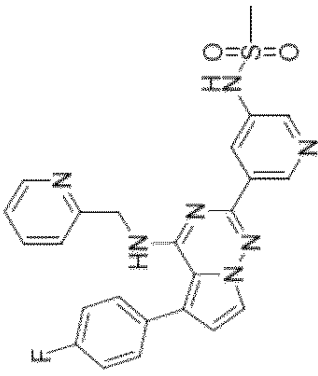
10

20

30

40

【表 2 - 2 6】

108		5-(5-フェニル-4-(ピリジン-3-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.14 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.35 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 7.41 - 7.78 (m, 9 H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.87 (dd, J = 2.4 Hz, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.13 (dd, J = 2.0 Hz, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.44 (d, J = 1.6 Hz, 1 H).	1.59 B-23 457.2
109		3-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.95 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.21-7.52 (m, 10 H), 7.89 (t, J = 1.7 Hz, 1 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.95 (m, 1 H), 8.12 (s, 1 H), 8.42 (m, 2 H), 8.75 (s, 1 H).	2.22 B-12 421.2
110		N-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.81 (s, 3 H), 4.89 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 3.8 Hz, 1 H), 7.30-7.49 (m, 3 H), 7.59 (m, 1 H), 7.60-7.63 (m, 3 H), 7.76 (t, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.16 (s, 1 H), 9.24 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.39 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 9.77 (br s, 1 H).	2.20 B-12 490.2

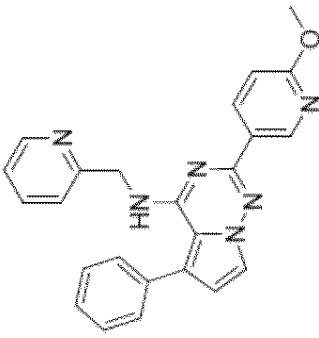
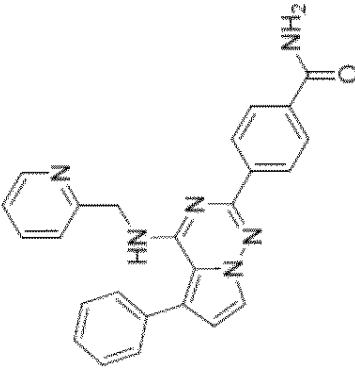
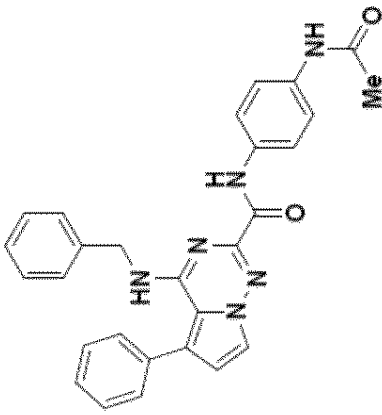
10

20

30

40

【表 2 - 2 7】

111		2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.91 (s, 3 H), 4.91 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), -6.94 (m, 1 H), 7.28-7.30 (m, 2 H), 7.48-7.59 (m, 6 H), 7.78 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.86 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.36-8.45 (m, 2 H), 9.02 (s, 1 H).	2.64 B-12 409.2
112		4-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンズアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.94 (d, J = 4.4 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.28 (t, J = 4.0 Hz, 1 H), 7.29-7.53 (m, 7 H), 7.78 (t, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.91-8.05 (m, 4 H), 8.32-8.42 (m, 3 H).	2.22 B-12 421.2
113		N-(4-アセトアミドフェニル)-4-(ベンジルアミン)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.04 (s, 3 H), 4.86 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.75 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.30-7.40 (m, 5 H), 7.43-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.61 (m, 4 H), 7.65-7.72 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 9.95 (s, 1 H), 10.17 (s, 1 H).	1.88 B-79 476.5

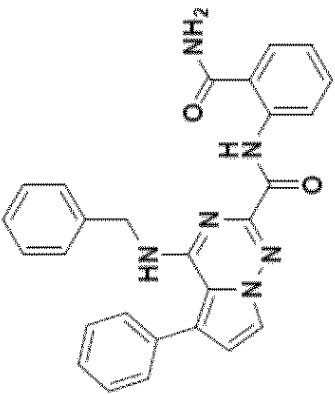
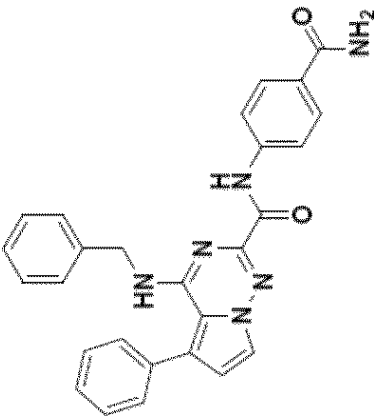
10

20

30

40

【表 2 - 2 8】

114		4-(ベンジルアミノ)-N-(2-カルバモイルフェニル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.03 (d, J = 5.8 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 5.9 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.17-7.27 (m, 2 H), 7.31-7.36 (m, 2 H), 7.38-7.53 (m, 7 H), 7.55-7.61 (m, 1 H), 7.72 (br s, 1 H), - 7.84 (dd, J = 7.9 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.28 (br s, 1 H), 8.76 (dd, J = 8.4 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H), 13.29 (s, 1 H).	1.95 B-79 462.5
115		4-(ベンジルアミノ)-N-(4-カルバモイルフェニル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.78 (s, 1 H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.32 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 6 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.83-7.94 (m, 5 H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 10.42 (s, 1 H).	1.78 B-79 462.5

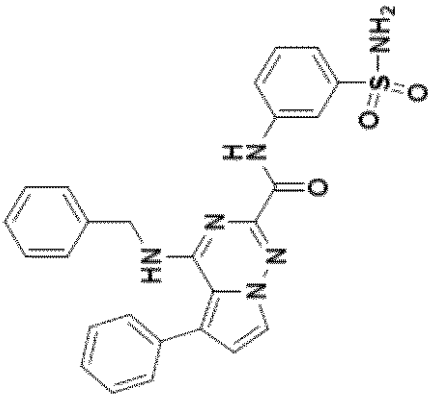
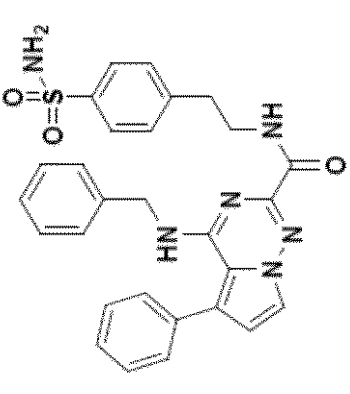
10

20

30

40

【表 2 - 2 9】

116		4-(ベンジルアミノ)-5-フェニル-N-(3-スルファモイルフェニル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.88 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.50 (m, 9 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.94 (dt, J = 6.6 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.36-8.41 (m, 1 H), 10.54 (s, 1 H).	1.88 B-79 498.5
117		4-(ベンジルアミノ)-5-フェニル-N-(4-スルファモイルフェネチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.93 (t, J = 7.1 Hz, 2 H), 3.51-3.59 (m, 2 H), 4.80 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.60 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.31 (m, 3 H), 7.32-7.39 (m, 5 H), 7.40-7.53 (m, 6 H), 7.71-7.77 (m, 2 H), 7.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.64 (t, J = 5.9 Hz, 1 H).	1.76 B-79 526.6

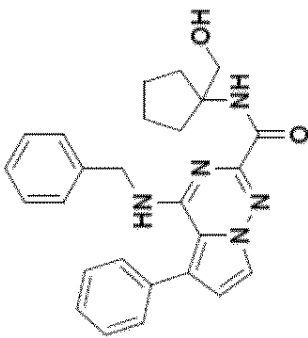
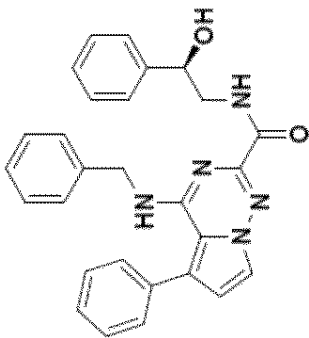
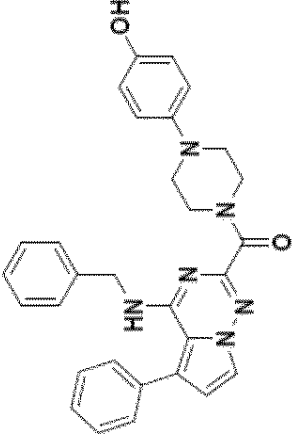
10

20

30

40

【表 2 - 3 0】

118		4-(ベンジルアミノ)-N-(1-(ヒドロキシメチル)シクロペンチル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.52-1.60 (m, 2 H), 1.63-1.76 (m, 4 H), 1.88-2.00 (m, 2 H), 3.52 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.69 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 5.05 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.80 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.30 (m, 1 H), 7.31-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.54 (m, 4 H), 7.89-7.94 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.03 (s, 1 H).	1.98 B-79 441.5
119		(R)-4-(ベンジルアミノ)-N-(2-ヒドロキシ-2-フェニルエチル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.36-3.48 (m, 1 H), 3.50-3.58 (m, 1 H), 4.70-4.76 (m, 2 H), 4.77-4.83 (m, 1 H), 5.65 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 6.66 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.20-7.53 (m, 15 H), 7.92 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.44 (t, J = 6.0 Hz, 1 H).	1.95 B-79 463.5
120		(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)(4-(4-ヒドロキシフェニル)ピペラジン-1-イル)メタノン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.73-2.79 (m, 2 H), 2.98 (dd, J = 5.8 Hz, J = 3.8 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 3 H), 3.69-3.74 (m, 2 H), 4.68 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.64-6.82 (m, 5 H), 7.26-7.54 (m, 10 H), 7.82-7.86 (m, 1 H), 8.89 (s, 1 H).	1.86 B-79 504.6

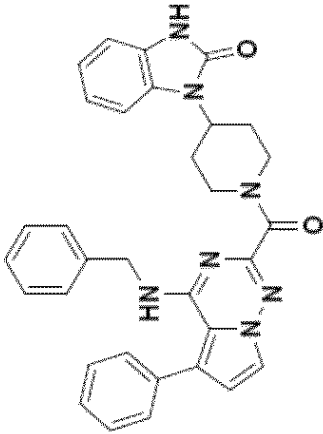
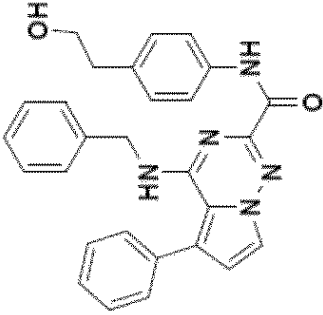
10

20

30

40

【表 2 - 3 1】

121		1-(1-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2(3H)-オン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.56 (d, J = 10.5 Hz, 1 H), 1.82 (d, J = 11.1 Hz, 1 H), 2.27 (td, J = 12.8 Hz, J = 4.5 Hz, 2 H), 2.88-2.98 (m, 1 H), 3.12-3.23 (m, 1 H), 3.66-3.74 (m, 1 H), 4.41-4.51 (m, 1 H), 4.60 (d, J = 13.1 Hz, 1 H), 4.70 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.8 Hz, 2 H), 6.65 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.79-6.82 (m, 1 H), 6.94-7.00 (m, 3 H), 7.14-7.29 (m, 6 H), 7.34-7.53 (m, 5 H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.87 (s, 1 H).	1.89 B-79 543.6
122		4-(ベンジルアミノ)-N-(4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.71 (t, J = 7.3 Hz, 2 H), 3.60 (td, J = 7.1 Hz, J = 5.5 Hz, 2 H), 4.62-4.66 (m, 1 H), 4.86 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.89 (d, J = 2.5 Hz, 1 H) 7.20-7.29 (m, 3 H), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.45-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.64-7.69 (m, 2 H), 7.97 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 10.15 (s, 1 H).	1.96 B-79 463.5

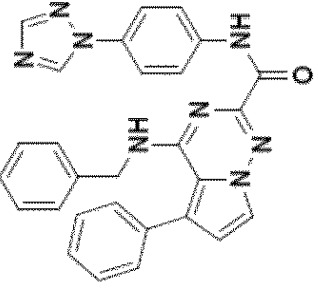
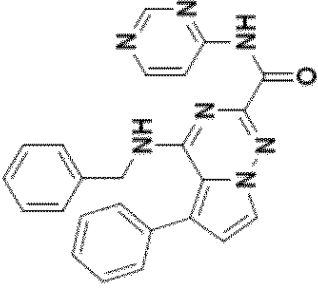
10

20

30

40

【表 2 - 3 2】

123		N-(4-(1H-1,2,4-トリ ゾール-1-イル)フェニ ル)-4-(ベンジリアミ ノ)-5-フェニルピロロ [1,2-f][1,2,4]トリアジ ン-2-カルボキシアミ ド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.77 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.90 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.24-7.30 (m, 1 H), 7.32-7.42 (m, 5 H), 7.44-7.49 (m, 2 H), 7.51-7.56 (m, 2 H), 7.86-7.91 (m, 2 H), 7.96-8.02 (m, 3 H), 8.24 (s, 1 H), 9.27 (s, 1 H), 10.47 (s, 1 H).	1.99 B-79 486.5
124		4-(ベンジリアミノ)-5- フェニル-N-(ピリミジ ン-4-イル)ピロロ[1,2- f][1,2,4]トリアジン-2- カルボキシアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.79 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.98 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.23-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.45 (m, 5 H), 7.45-7.56 (m, 4 H), 8.02-8.05 (m, 1 H), 8.22 (dd, J = 5.8 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.80 (d, J = 6.0 Hz, 1 H), 9.01 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 10.54 (br s, 1 H).	2.01 B-79 421.5

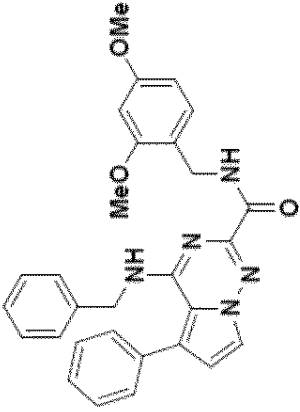
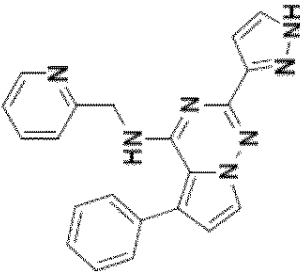
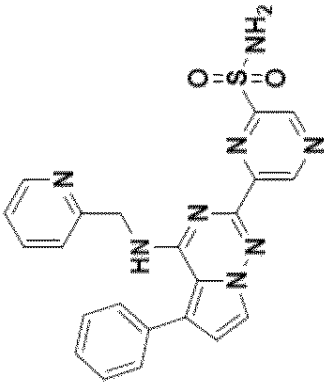
10

20

30

40

【表 2 - 3 3】

125		4-(ベンジルアミノ)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-カルボキシアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.75 (s, 3 H), 3.80 (s, 3 H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 4.78 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.48 (dd, J = 8.5 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 6.67 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.08 (d, J = 8.5 Hz, 1 H), 7.21-7.41 (m, 6 H), 7.42-7.54 (m, 4 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.76 (t, J = 6.3 Hz, 1 H).	2.19 B-79 493.6
126		5-フェニル-2-(1H-ピラゾール-3-イル)-N-(ピリジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.97 (br s, 2 H), 6.77 (br s, 1 H), 6.81 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.17 (br s, 1 H), 7.29 (dd, J = 6.7 Hz, J = 5.1 Hz, 1 H), 7.41-7.48 (m, 2 H), 7.50-7.55 (m, 2 H), 7.56-7.58 (m, 2 H), 7.58-7.60 (m, 1 H), 7.74-7.84 (m, 2 H), 8.39 (d, J = 4.1 Hz, 1 H), 13.52 (br s, 1 H).	2.27 B-34 368.0
127		6-(5-フェニル-4-(ピリジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピラジン-2-スルホニアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, J = 4.6 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.30 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 7.43-7.64 (m, 7 H), 7.79 (dd, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.90 (s, 2 H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.35-8.44 (m, 1 H), 9.23 (d, J = 0.4 Hz, 1 H), 9.68 (d, J = 0.4 Hz, 1 H).	2.23 B-34 459.0

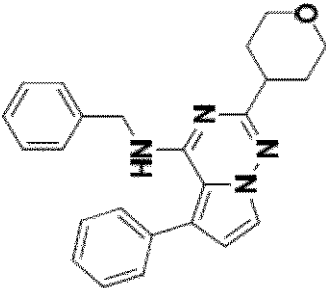
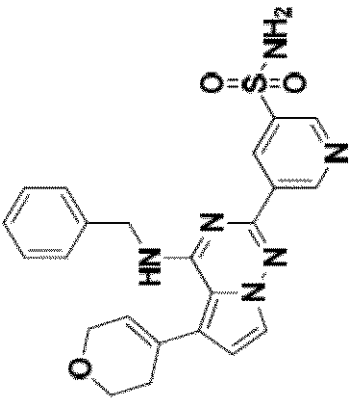
10

20

30

40

【表 2 - 3 4】

128		N-ベンジル-5-フェニル-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.76-1.84 (m, 4 H), 2.78 (s, 1 H), 3.39-3.48 (m, 2 H), 3.92 (dt, J = 11.0 Hz, J = 3.1 Hz, 2 H), 4.68 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.34 (s, 1 H), 6.68 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 6.1 Hz, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.29-7.39 (m, 5 H), 7.41-7.51 (m, 4 H), 7.71 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).	2.52 B-82 385.0
129		5-(4-(ベンジル-5-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)スルホニルアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.49-2.50 (obscured, 2 H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2 H), 4.18 (d, J = 2.6 Hz, 2 H), 4.92 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 5.86 (s, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24-7.32 (m, 2 H), 7.35-7.41 (m, 2 H), 7.48 (d, J = 7.0 Hz, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.92 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H).	2.13 B-82 463.0

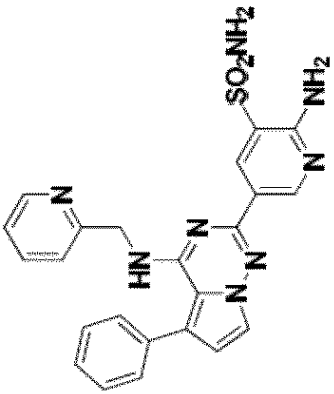
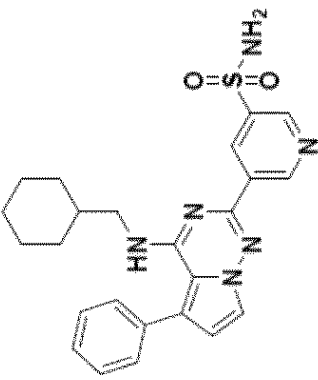
10

20

30

40

【表 2 - 3 5】

130		2-アミノ-5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, J = 4.7 Hz, 2 H), 6.76 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.89 (br s, 2 H), 7.23 (t, J = 4.7 Hz, 1 H), 7.26-7.30 (m, 1 H), 7.43-7.48 (m, 2 H), 7.49-7.55 (m, 2 H), 7.56-7.60 (m, 4 H), 7.78 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 2.70 Hz, 1 H), 8.37-8.41 (m, 1 H), 8.69 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.00 (d, J = 2.3 Hz, 1 H).	1.77 B-79 473.0
131		5-(4-((シクロヘキシルメチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 0.81-1.04 (m, 2 H), 1.06-1.29 (m, 3 H), 1.48-1.76 (m, 6 H), 3.49 (t, J = 5.8 Hz, 2 H), 6.04 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.42-7.60 (m, 5 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.92 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.89-8.97 (m, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.26 B-85 462.9

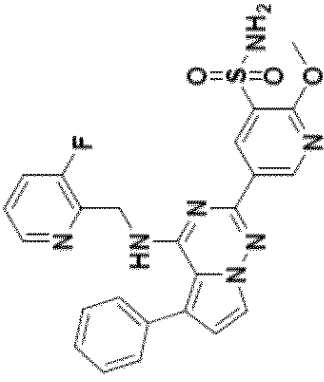
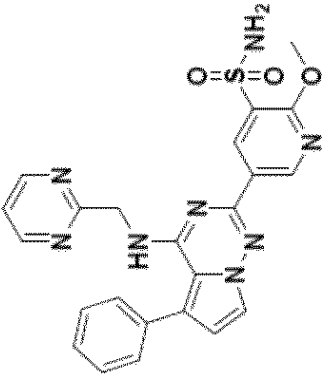
10

20

30

40

【表 2 - 3 6】

132		5-(4-(((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.71 (s, 3 H), 4.98 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.76-6.80 (m, 1 H), 7.08 (br s, 2 H), 7.28 (s, 1 H), 7.40-7.62 (m, 6 H), 7.77 (t, J = 9.0 Hz, 1 H), 7.87-7.91 (m, 1 H), 8.25 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 8.79 (s, 1 H), 8.89 (s, 1 H).	2.13 B-82 506.2
133		2-メトキシ-5-(5-フェニル-4-((ピリミジン-2-イル)メチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.70 (s, 3 H), 5.01 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.07 (br s, 2 H), 7.23 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.40-7.50 (m, 2 H), 7.52-7.64 (m, 4 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 8.72-8.78 (m, 3 H), 8.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).	1.90 B-13 489.2

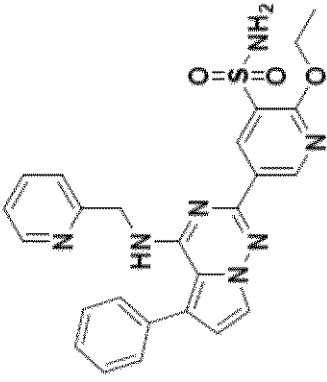
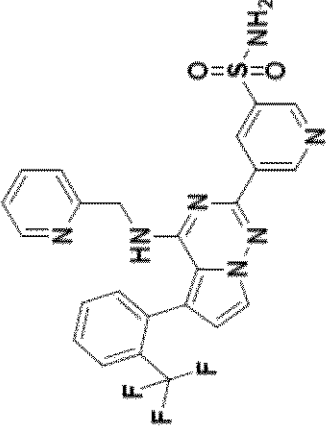
10

20

30

40

【表 2 - 3 7】

134		2-エトキシ-5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.35 (t, J = 7.0 Hz, 3 H), 4.17 (q, J = 7.0 Hz, 2 H), 4.94 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 6.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (s, 2 H), 7.26 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.36-7.42 (m, 1 H), 7.43-7.49 (m, 1 H), 7.50-7.62 (m, 5 H), 7.87-7.94 (m, 2 H), 8.47 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).	1.95 B-78 502.2
135		5-(4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-5-(2-(トリフルオロメチル)フェニル)ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.75-4.90 (m, 2 H), 6.78 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.01 (t, J = 4.3 Hz, 1 H), 7.26 (ddd, J = 6.9 Hz, J = 5.7 Hz, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.39 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.60-7.69 (m, 1 H), 7.71-7.86 (m, 5 H), 7.92-8.02 (m, 2 H), 8.20-8.25 (m, 1 H), 8.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.31 B-81 526.0

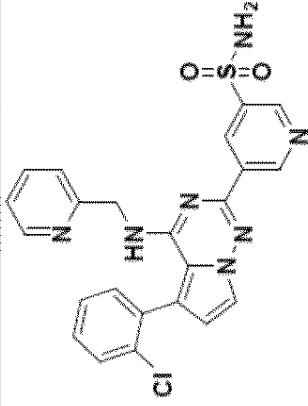
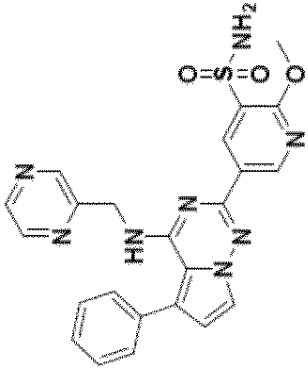
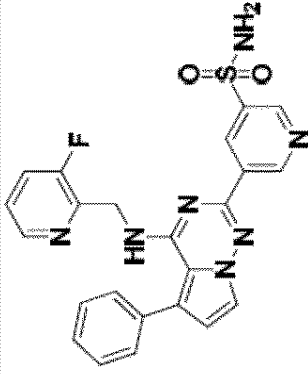
10

20

30

40

【表 2 - 3 8】

136		5-(5-(2-クロロフェニル)-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, J = 4.0 Hz, 2 H), 6.81 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.21-7.31 (m, 2 H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.47-7.54 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.66-7.81 (m, 4 H), 7.97 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.28 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.27 B-81 492.0
137		2-メトキシ-5-(5-フェニル-4-((ピラジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.68 (s, 3 H), 4.99 (d, J = 3.5 Hz, 2 H), 6.76-6.79 (m, 1 H), 7.06 (br s, 3 H), 7.42-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.54 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.87-7.90 (m, 1 H), 8.52-8.55 (m, 2 H), 8.73 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.76 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.79 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).	2.05 B-78 489.2
138		5-(4-(((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.01 (d, J = 3.6 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.35-7.47 (m, 2 H), 7.47-7.67 (m, 5 H), 7.72-7.82 (m, 3 H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.24 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.95 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.23 B-80 476.0

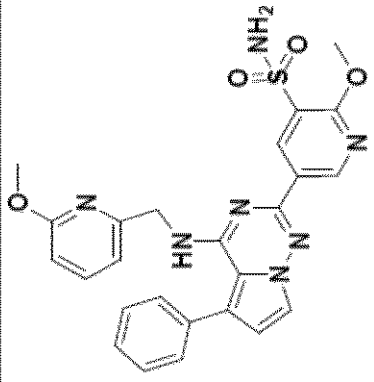
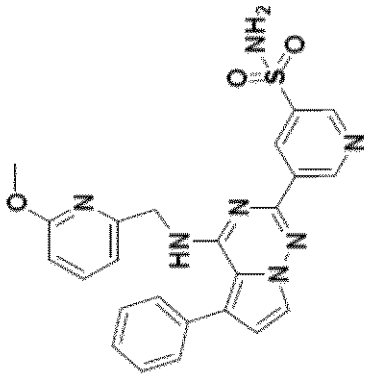
10

20

30

40

【表 2 - 3 9】

139		2-メトキシ-5-(4-(((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.55 (s, 3 H), 3.70 (s, 3 H), 4.88 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 6.69 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.75-6.82 (m, 2 H), 7.03-7.10 (m, 3 H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1 H), 7.44-7.51 (m, 2 H), 7.55-7.60 (m, 2 H), 7.69 (dd, J = 8.2 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.86 (d, J = 2.6 Hz, 1 H).	1.89 B-79 518.0
140		5-(4-(((6-メトキシピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.56 (s, 3 H), 4.90 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 6.68 (d, J = 8.2 Hz, 1 H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.38-7.45 (m, 1 H), 7.46-7.53 (m, 2 H), 7.58-7.63 (m, 2 H), 7.68 (dd, J = 8.2 Hz, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.75 (s, 2 H), 7.97 (d, J = 2.70 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.08 B-86 488.2

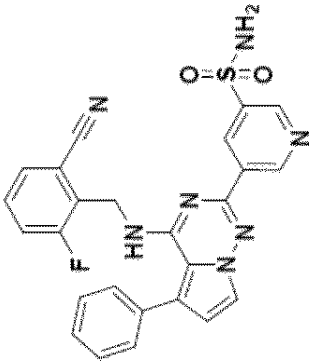
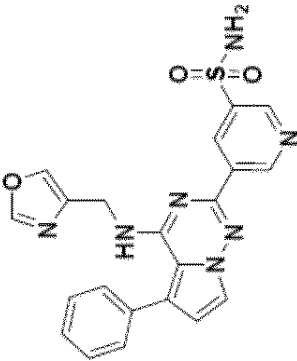
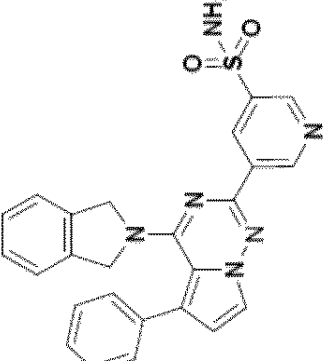
10

20

30

40

【表 2 - 4 0】

141		5-(4-((2-シアノ-6-フル オロペンジル)アミノ)- 5-フェニルピロロ[2,1- f][1,2,4]トリアジン-2- イル)ピリジン-3-スル ホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.85-6.89 (m, 2 H), 7.41 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.44-7.50 (m, 2 H), 7.54-7.61 (m, 4 H), 7.68-7.77 (m, 3 H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.88 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.86 B-83 500.0
142		5-(4-((オキサゾール-4- イルメチル)アミノ)-5- フェニルピロロ[2,1-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)ピリジン-3-スルホ ンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.78 (d, J = 3.4 Hz, 2 H), 6.60 (br s, 1 H), 6.85 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.50 (t, J = 7.5 Hz, 2 H), 7.53-7.58 (m, 2 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.97 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.06 (s, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.95 (s, 1 H).	2.59 B-87 448.0
143		5-(4-(イソインドリン- 2-イル)-5-フェニルピ ロロ[2,1-f][1,2,4]トリ アジン-2-イル)ピリジ ン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.737 (br s, 4 H), 6.89 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.12 (br s, 2 H), 7.24 (dd, J = 5.52 Hz, J = 3.2 Hz, 2 H), 7.37-7.57 (m, 5 H), 7.78 (s, 2 H), 8.04 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.97 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.66 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.31 B-80 469.0

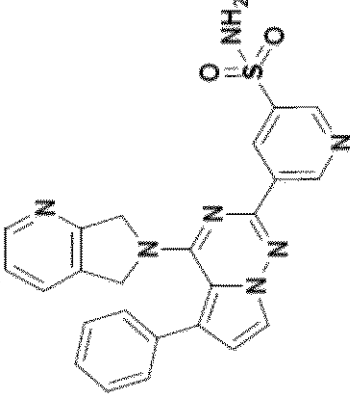
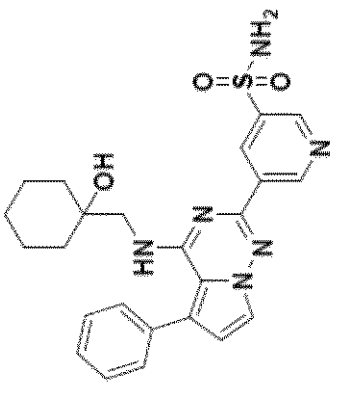
10

20

30

40

【表 2 - 4 1】

144		5-(4-(5,7-ジヒドロ-6H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6-イル)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.55 (s, 2 H), 4.97 (s, 2 H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.26 (dd, J = 7.6 Hz, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.48 (t, J = 7.4 Hz, 2 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.672 (s, 1 H), 7.78 (s, 2 H), 8.06 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.37 (d, J = 4.7 Hz, 1 H), 8.98 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.66 (d, J = 1.9 Hz, 1 H).	2.10 B-80 470.0
145		5-(4-((1-ヒドロキシシクロヘキシル)メチルアミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.21-1.46 (m, 8 H), 1.54 (t, J = 8.8 Hz, 2 H), 3.63 (d, J = 5.2 Hz, 2 H), 4.40 (s, 1 H), 6.28 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 7.49-7.60 (m, 4 H), 7.75 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.29 B-80 479.2

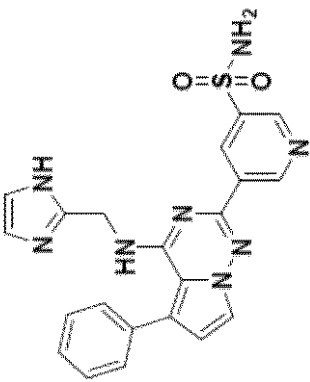
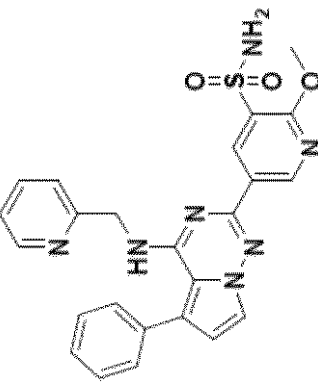
10

20

30

40

【表 2 - 4 2】

146		5-(4-((1H-イミダゾール-2-イル)メチル)アミノ)-5-フエニルピリジン-[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.87 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 6.80-7.00 (m, 4 H), 7.38-7.44 (m, 1 H), 7.46-7.52 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.74 (s, 2 H), 7.98 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 11.94 (br s, 1 H).	1.92 B-80 447.2
147		2-メトキシ-5-(5-フエニル-4-(ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピリジン-[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.70 (s, 3 H), 4.92 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 6.77 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.08 (br s, 2 H), 7.29 (td, J = 7.8 Hz, J = 5.0 Hz, 2 H), 7.43-7.63 (m, 6 H), 7.80 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.88 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.78 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.87 (d, J = 2.51 Hz, 1 H).	2.02 B-82 488.2

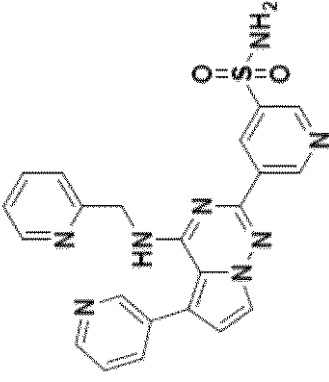
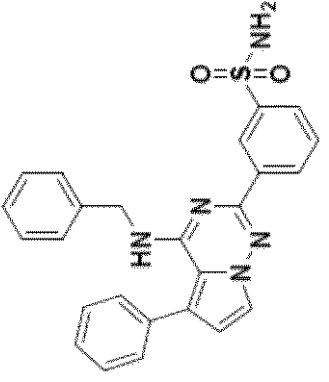
10

20

30

40

【表 2 - 4 3】

148		5-(4-(ピリジン-2-イルメチル)アミノ)-5-(ピリジン-3-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.93 (d, J = 3.0 Hz, 2 H), 6.94 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.29 (dd, J = 6.5 Hz, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.46-7.59 (m, 3 H), 7.69-7.82 (m, 3 H), 7.99-8.04 (m, 2 H), 8.38-8.41 (m, 1 H), 8.67 (dd, J = 4.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.80-8.82 (m, 1 H), 8.91-8.94 (m, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.95 B-39 459.8
149		3-(4-(ベンジルアミノ)-5-フェニルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.83 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.63 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 6.78-6.83 (m, 1 H), 7.21-7.29 (m, 1 H), 7.32-7.43 (m, 5 H), 7.43-7.48 (m, 4 H), 7.50-7.56 (m, 2 H), 7.69 (t, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.89-7.95 (m, 2 H), 8.45 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.75 (t, J = 1.8 Hz, 1 H).	2.47 B-34 456.0

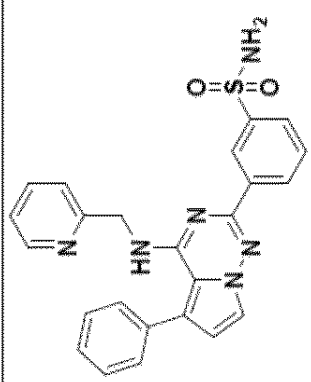
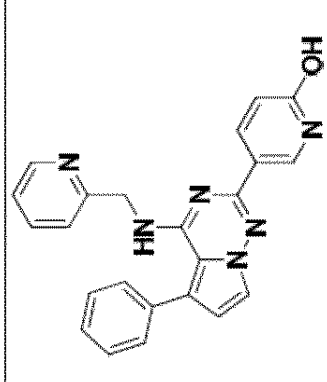
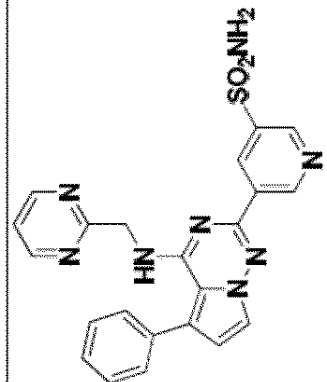
10

20

30

40

【表 2 - 4 4】

150		3-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.93 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 6.82 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.25-7.34 (m, 2 H), 7.43-7.56 (m, 6 H), 7.56-7.62 (m, 2 H), 7.71 (t, J = 7.8 Hz, 1 H), 7.79 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.90-7.96 (m, 2 H), 8.36-8.40 (m, 1 H), 8.48 (dt, J = 7.9 Hz, J = 1.3 Hz, 1 H), 8.74 (t, J = 1.5 Hz, 1 H).	2.35 B-34 457.0
151		5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.84 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.42 (d, J = 7.6 Hz, 1 H), 6.73 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.22-7.57 (m, 8 H), 7.75-7.79 (m, 2 H), 8.16-8.19 (m, 2 H), 8.38 (d, J = 4.4 Hz, 1 H), 11.88 (s, 1 H).	2.12 B-80 395.0
152		5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.31 (t, J = 4.4 Hz, 1 H), 7.41-7.64 (m, 6 H), 7.74 (s, 2 H), 7.97 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 8.91 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.51 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.27 B-81 459.2

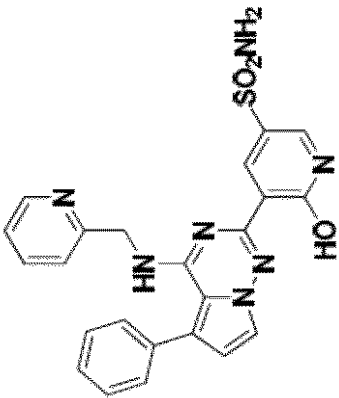
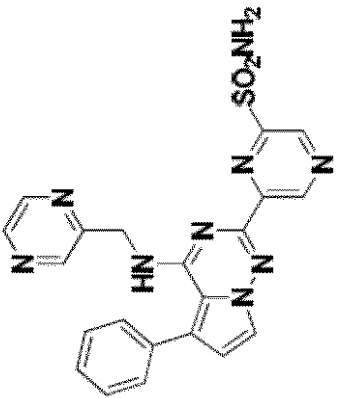
10

20

30

40

【表 2 - 4 5】

153		6-ヒドロキシ-5-(5-フ エニル-4-((ピリジン- 2-イルメチル)アミノ) ピロロ[2,1-f][1,2,4]ト リアジン-2-イル)ピリ ジン-3-スルホンアミ ド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.79 (s, 2 H), 6.80 (s, 1 H), 7.22-7.58 (m, 10 H), 7.75-7.89 (m, 3 H), 8.19 (s, 1 H), 8.35 (d, J = 4.8 Hz, 1 H), 12.28 (s, 1 H).	1.47 B-79 474.0
154		6-(5-フエニル-4-((ピラ ジン-2-イルメチル)ア ミノ)ピロロ[2,1-f] [1,2,4]トリアジン-2-イ ル)ピラジン-2-スルホ ンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.02 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.24 (t, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.44-7.62 (m, 5 H), 7.86 (br s, 2 H), 8.00 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.51-8.54 (m, 2 H), 8.84 (d, J = 1.6 Hz, 1 H), 9.21 (s, 1 H), 9.61 (s, 1 H).	2.00 B-78 460.2

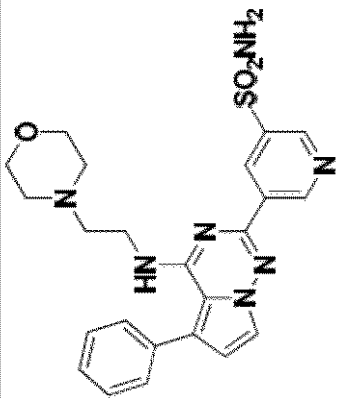
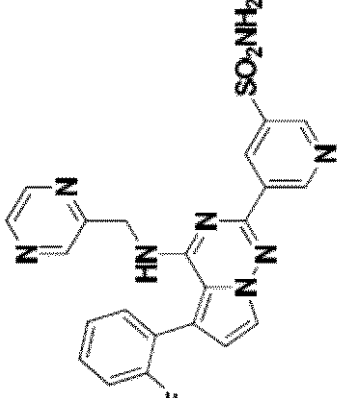
10

20

30

40

【表 2 - 4 6】

155		5-(4-((2-モルホリノエチル) アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.28 (br s, 4 H), 2.52 (q, J = 6.0 Hz, 2 H), 3.35 (br s, 4 H), 3.73 (q, J = 5.2 Hz, 2 H), 6.47 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 6.80 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.43-7.56 (m, 5 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.92 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.65 B-79 480.0
156		5-(5-(2-フルオロフェニル)-4-((ピラジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (s, 2 H), 6.85 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.23 (br s, 1 H), 7.33-7.41 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.71 (br s, 2 H), 7.99 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.49 (t, J = 1.6 Hz, 1 H), 8.53 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.50 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.18 B-81 477.0

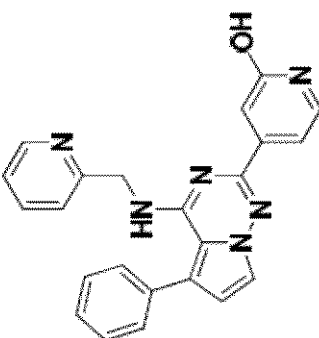
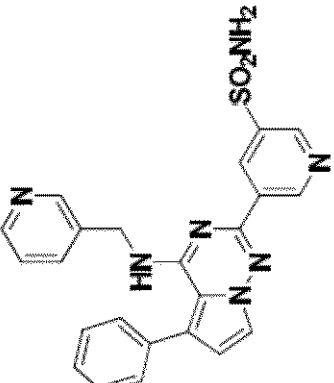
10

20

30

40

【表 2 - 4 7】

157		4-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-2-オール	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.89 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.94 (dd, J = 1.6 Hz, J = 5.2 Hz, 1 H), 7.22 (d, J = 1.2 Hz, 1 H), 7.27-7.30 (m, 1 H), 7.34 (t, J = 4.8 Hz, 1 H), 7.43-7.59 (m, 7 H), 7.78 (dt, J = 2.0 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.90 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J = 0.8 Hz, J = 3.2 Hz, 1 H), 11.73 (br s, 1 H).	2.10 B-80 393.0 [M-1]
158		5-(5-フェニル-4-((ピリジン-3-イルメチル)アミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.86 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.81-6.86 (m, 1 H), 6.96 (t, J = 5.8 Hz, 1 H), 7.34-7.43 (m, 2 H), 7.45-7.62 (m, 4 H), 7.69-7.79 (m, 2 H), 7.80-7.85 (m, 1 H), 7.93-8.02 (m, 1 H), 8.46 (dd, J = 4.8 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.65 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.86-8.98 (m, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.01 B-78 458.0

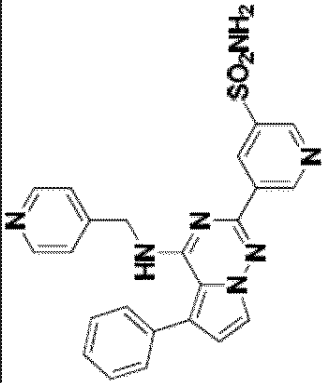
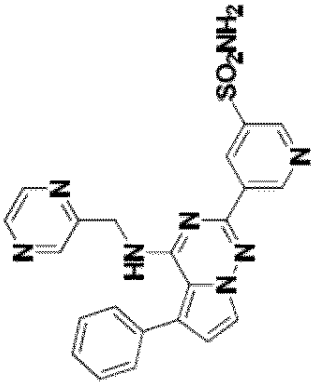
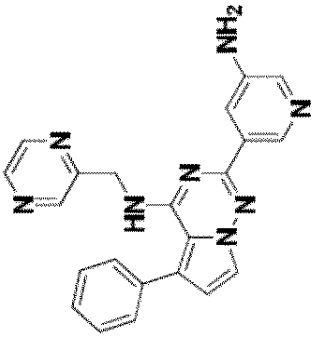
10

20

30

40

【表 2 - 4 8】

159		3-(5-フェニル-4-(ピリジン-4-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.85 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.80-6.87 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 6.0 Hz, 1 H), 7.35-7.44 (m, 3 H), 7.45-7.53 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.93-8.00 (m, 1 H), 8.44-8.55 (m, 2 H), 8.84-8.90 (m, 1 H), 9.00-9.08 (m, 1 H), 9.43 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.98 B-78 458.0
160		5-(5-フェニル-4-(ピラジン-2-イルメチルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.03 (d, J = 5.0 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.21 (t, J = 5.0 Hz, 1 H), 7.43-7.48 (m, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 7.58-7.64 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.98 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.49-8.56 (m, 2 H), 8.78 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.89-8.92 (m, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.52 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.56 B-79 459.0
161		2-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピラジン-2-イルメチル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.98 (s, 2 H), 5.45 (s, 2 H), 6.75-6.84 (m, 1 H), 7.03 (t, J = 5.3 Hz, 1 H), 7.39-7.47 (m, 1 H), 7.49-7.56 (m, 2 H), 7.57-7.62 (m, 2 H), 7.69-7.74 (m, 1 H), 7.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.00 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.47-8.57 (m, 3 H), 8.73-8.81 (m, 1 H).	1.54 B-79 395.0

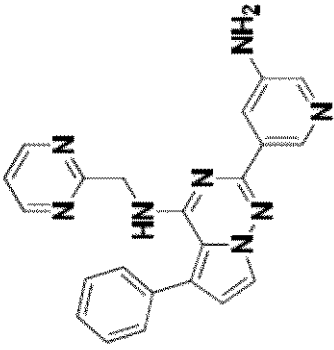
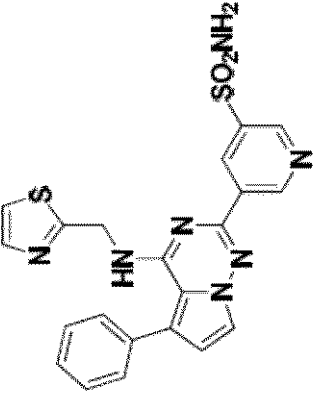
10

20

30

40

【表 2 - 4 9】

162		2-(5-アミノピリジン-3-イル)-5-フェニル-N-(ピリミジン-2-イルメチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.00 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 5.47 (br s, 2 H), 6.78-6.85 (m, 1 H), 7.16 (t, J = 4.5 Hz, 1 H), 7.39-7.50 (m, 2 H), 7.51-7.59 (m, 2 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.83-7.90 (m, 1 H), 8.00 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 8.55 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.74 (d, J = 5.0 Hz, 2 H).	1.34 B-83 395.0
163		5-(5-フェニル-4-((チアゾール-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.16 (s, 2 H), 6.88 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.42 (s, 1 H), 7.50-7.54 (m, 1 H), 7.55-7.60 (m, 4 H), 7.62 (d, J = 3.3 Hz, 1 H), 7.74 (d, J = 3.3 Hz, 3 H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.2 Hz, 1 H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.18 B-81 464.0

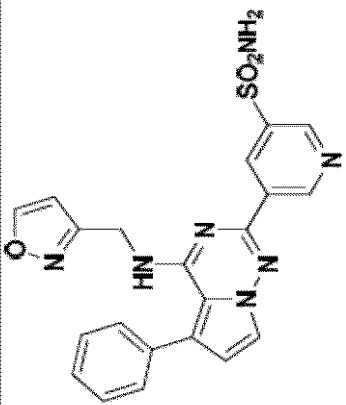
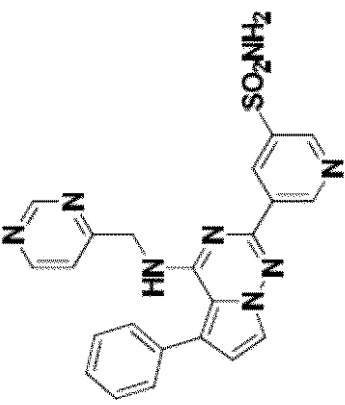
10

20

30

40

【表 2 - 5 0】

164		5-(4-((オキサゾール-4-イルメチル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.94 (br s, 2 H), 6.61 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 6.86 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.96 (br s, 1 H), 7.39-7.46 (m, 1 H), 7.48-7.59 (m, 4 H), 7.71 (br s, 2 H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.84 (d, J = 1.8 Hz, 1 H), 8.91 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.54 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.16 B-81 448.0
165		5-(5-フェニル-4-((ピリミジン-4-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.95 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.88 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.27 (s, 1 H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 1 H), 7.52-7.64 (m, 5 H), 7.72 (br s, 2 H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.73 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 8.86 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.05 (dd, J = 4.9 Hz, J = 1.8 Hz, 2 H), 9.46 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.07 B-81 459.2

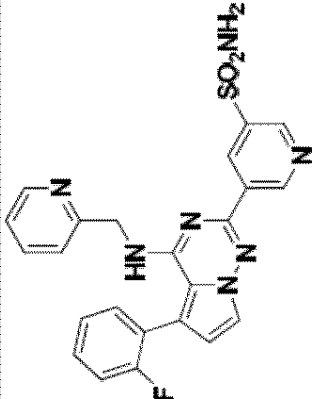
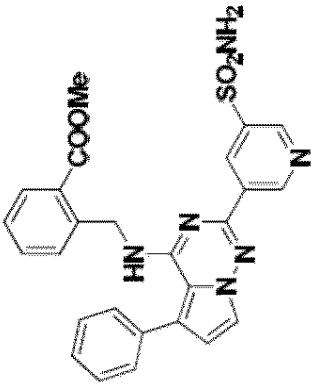
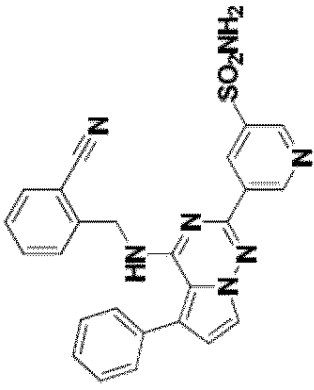
10

20

30

40

【表 2 - 5 1】

166		5-(5-(2-フルオロフェニル)-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (d, J = 4.3 Hz, 2 H), 6.85 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 7.28 (d, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.34-7.48 (m, 4 H), 7.55-7.61 (m, 2 H), 7.68-7.84 (m, 3 H), 7.98 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.32-8.36 (m, 1 H), 8.93 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.22 B-81 476.0
167		2-(((5-フェニル-2-(5-スルファモイルピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル)安息香酸メチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.73 (s, 3 H), 5.09 (d, J = 6.5 Hz, 2 H), 6.80 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 6.93-6.94 (m, 1 H), 7.40-7.53 (m, 6 H), 7.60 (td, J = 7.5 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 7.71 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.77 (s, 2 H), 7.91-7.96 (m, 2 H), 8.97-9.01 (m, 1 H), 9.09 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.02 B-79 515.0
168		5-(4-((2-シアノベンジル)アミノ)-5-フルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.00 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 6.87 (s, 1 H), 7.09-7.00 (m, 1 H), 7.43-7.36 (m, 1 H), 7.52-7.45 (m, 3 H), 7.62-7.57 (m, 2 H), 7.74-7.63 (m, 4 H), 7.86 (d, J = 7.0 Hz, 1 H), 7.99 (s, 1 H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.45 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.26 B-81 482.0

10

20

30

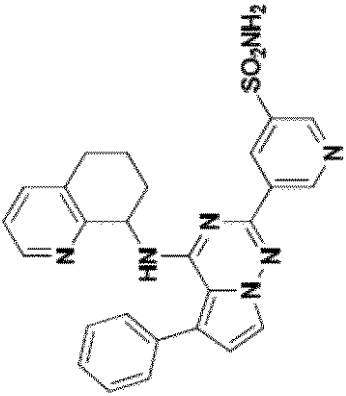
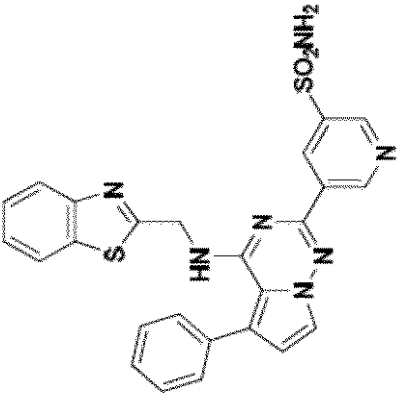
40

【表 2 - 5 2】

169		<p>2-(((5-フェニル-2-(5-スルフアモイルピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル)ベンズアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, MD ₃ OD) δ ppm: 5.02 (s, 2 H), 6.74 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 7.31-7.42 (m, 2 H), 7.46-7.53 (m, 5 H), 7.55-7.65 (m, 2 H), 7.75 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 9.09 (s, 1 H), 9.15 (s, 1 H), 9.60 (s, 1 H).	1.52 B-79 500.0
170		<p>5-(5-フェニル-4-((5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.64-1.75 (m, 1 H), 1.86-2.09 (m, 2 H), 2.72-2.89 (m, 3 H), 5.27-5.43 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.25-7.28 (m, 2 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 3 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.97 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.67 B-81 498.0 キラル HPLC: (B-105 7.90 分)

エナンチオマー-1

【表 2 - 5 3】

171	 <p>エナンチオマラー2</p>	5-(5-ブエニル-4- ((5,6,7,8-テトラヒドロ キノリン-8-イル)アミ ノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4] トリアジン-2-イル)ピ リジン-3-スルホンア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.64- 1.75 (m, 1 H), 1.86-2.09 (m, 2 H), 2.72-2.89 (m, 3 H), 5.27-5.43 (m, 1 H), 6.85 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.07 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.25- 7.28 (m, 2 H), 7.31-7.39 (m, 2 H), 7.42-7.50 (m, 3 H), 7.55-7.63 (m, 2 H), 7.98 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J = 4.6 Hz, J = 1.5 Hz, 1 H), 8.97 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.61 B-81 498.0 キラル HPLC: (B-106 15.5 分)
172		5-(4-((ベンゾ[d]チアゾ ール-2-イルメチル)ア ミノ)-5-ブエニルピロ ロ[2,1-f][1,2,4]トリア ジン-2-イル)ピリジン- 3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 5.29 (d, J = 5.7 Hz, 2 H), 6.91 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 7.38-7.56 (m, 6 H), 7.59-7.65 (m, 2 H), 7.73 (s, 2 H), 7.92-7.98 (m, 1 H), 8.03-8.10 (m, 2 H), 8.94 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.05 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.93 B-79 514.0

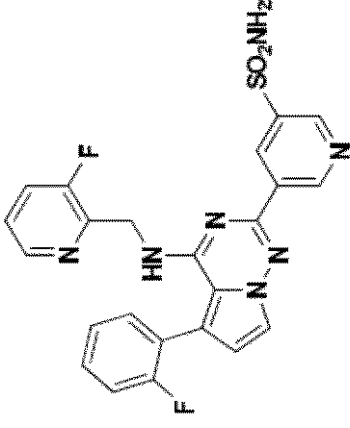
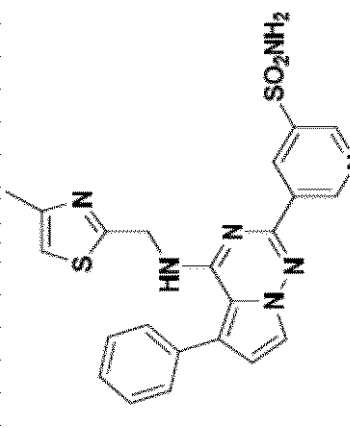
10

20

30

40

【表 2 - 5 4】

173		5-(5-(2-フルオロフェニル)-4-(((3-フルオロピリジン-2-イル)メチル)アミノ)ピロリジン-2-yl)[1,2,4]トリアジン-3-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.96 (d, J = 3.8 Hz, 2 H), 6.87 (dd, J = 2.7 Hz, J = 0.7 Hz, 1 H), 7.28-7.49 (m, 4 H), 7.56-7.64 (m, 2 H), 7.71-7.82 (m, 3 H), 8.00 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.18 (dt, J = 4.7 Hz, J = 1.4 Hz, 1 H), 8.95 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.09 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.60 (d, J = 1.9 Hz, 1 H).	1.75 B-79 494.0
174		5-(4-(((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)アミノ)-5-フェニルピロリジン-2-yl)[1,2,4]トリアジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 5.10 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.87 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 7.22 (s, 1 H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.48-7.61 (m, 4 H), 7.74 (s, 2 H), 8.00 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.94 (t, J = 2.1 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.58 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.66 B-83 478.0

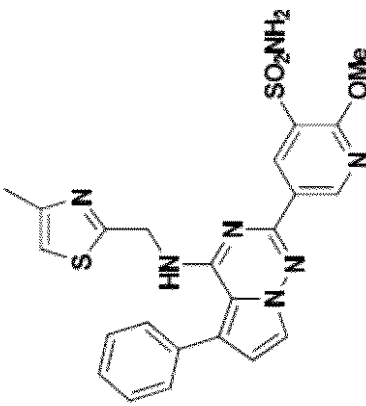
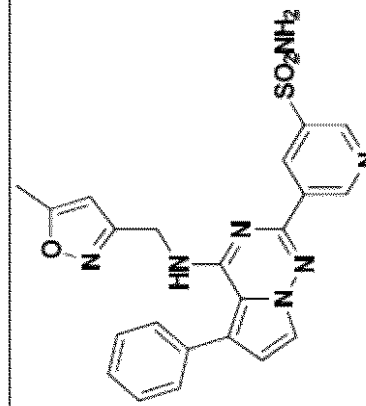
10

20

30

40

【表 2 - 5 5】

175		2-メトキシ-5-(4-(((4-メチルチアゾール-2-イル)メチル)アミノ)-5-フエニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.34 (d, J = 1.0 Hz, 3 H), 3.69 (s, 3 H), 5.10 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.79 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 6.94-7.23 (m, 4 H), 7.43 (d, J = 7.2 Hz, 1 H), 7.45-7.62 (m, 4 H), 7.92 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.77 (d, J = 2.6 Hz, 1 H), 8.90 (d, J = 2.5 Hz, 1 H).	1.63 B-79 509.0
176		5-(4-(((5-メチルイソキサゾール-3-イル)メチル)アミノ)-5-フエニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.37 (s, 3 H), 4.87 (d, J = 5.5 Hz, 2 H), 6.25 (d, J = 1.0 Hz, 1 H), 6.87 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 6.91 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.40-7.46 (m, 1 H), 7.49-7.59 (m, 4 H), 7.74 (s, 2 H), 7.99 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.91-8.95 (m, 1 H), 9.07 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.98 B-86 462.2

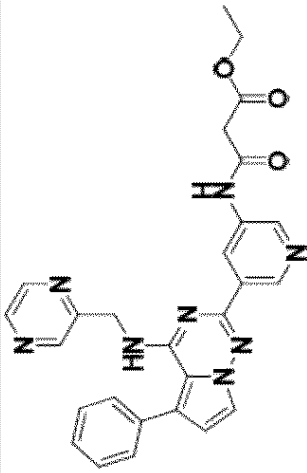
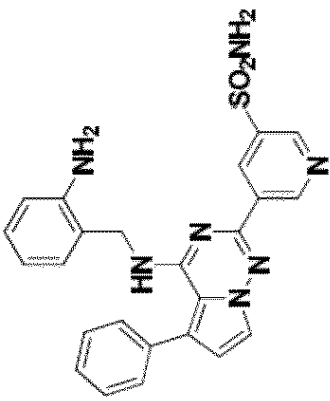
10

20

30

40

【表 2 - 5 6】

177		3-オキソ-3-((5-(5-フェニル-4-((ピラジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)プロパン酸エチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3 H), 3.55 (s, 2 H), 4.16 (q, J = 7.1 Hz, 2 H), 5.00 (d, J = 5.1 Hz, 2 H), 6.84 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (s, 1 H), 7.42-7.49 (m, 1 H), 7.51-7.65 (m, 4 H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1 H), 8.49-8.58 (m, 2 H), 8.72-8.88 (m, 3 H), 9.07 (d, J = 1.3 Hz, 1 H), 10.57 (s, 1 H).	1.71 B-79 509.0
178		5-(4-((2-アミノベンジル)アミノ)-5-フェニルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.72 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 5.13 (s, 2 H), 6.49-6.54 (m, 2 H), 6.66 (dd, J = 0.8 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 6.98 (dt, J = 1.6 Hz, J = 8.8 Hz, 1 H), 7.11 (dd, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.35-7.53 (m, 5 H), 7.50 (s, 2 H), 7.93 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.99 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.08 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.63 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.81 B-79 472.0

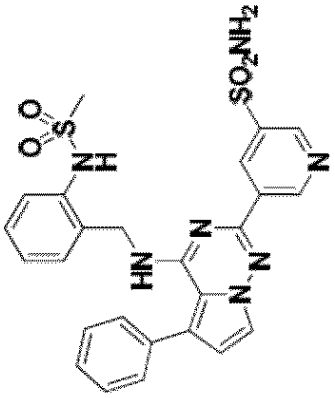
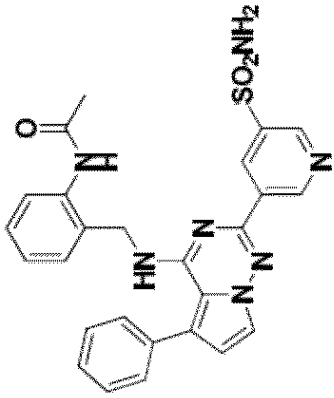
10

20

30

40

【表 2 - 5 7】

179		5-(4-((2-(メチルスルホ ンアミド) ペンジル) アミノ)-5-フエニルピ ロロ[2,1-f][1,2,4]トリ アジン-2-イル)ピリジ ン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 2.95 (s, 3 H), 4.99 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.67 (t, J = 5.6 Hz, 1 H), 6.83 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.23-7.38 (m, 4 H), 7.42-7.53 (m, 5 H), 7.72 (s, 2 H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.93 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.25 (br s, 1 H), 9.55 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.72 B-79 550.0
180		N-(2-(((5-フエニル-2- (5-スルファモイルピ リジン-3-イル)ピロロ [2,1-f][1,2,4]トリアジ ン-4-イル)アミノ)メチ ル)フエニル)アセトア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 1.94 (s, 3 H), 4.85 (d, J = 5.6 Hz, 2 H), 6.61 (dd, J = 5.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.15-7.27 (m, 2 H), 7.35- 7.52 (m, 7 H), 7.73 (br s, 2 H), 7.95 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.51 (s, 1 H), 9.57 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.64 B-79 514.0

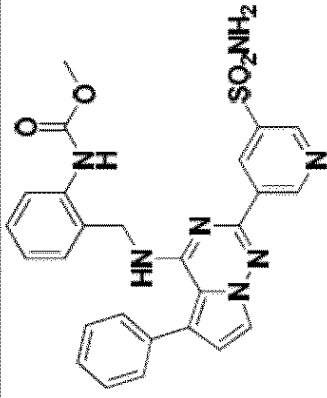
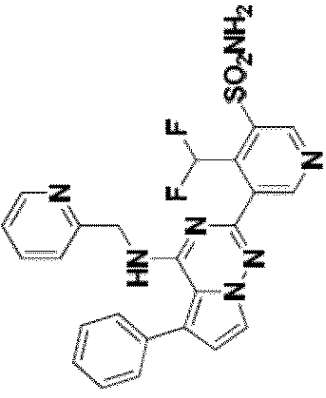
10

20

30

40

【表 2 - 5 8】

181		(2-(((5-フェニル-2-(5-スルファモイルピリジン-3-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル)カルバミン酸メチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 3.53 (s, 3 H), 4.88 (d, J = 6.0 Hz, 2 H), 6.62 (dd, J = 5.6 Hz, J = 6.0 Hz, 1 H), 6.82 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.13 (dt, J = 1.2 Hz, J = 7.6 Hz, 1 H), 7.26 (dt, J = 1.2 Hz, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.35-7.50 (m, 7 H), 7.73 (s, 2 H), 7.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 8.95 (t, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.06 (d, J = 2.0 Hz, 1 H), 9.10 (s, 1 H), 9.59 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	1.81 B-79 530.0
182		4-(ジフルオロピロメチル)-5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.76 (d, J = 4.8 Hz, 2 H), 6.83 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.26-7.78 (m, 10 H), 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 7.95-8.03 (br s, 2 H), 8.33-8.35 (m, 1 H), 9.06 (s, 1 H), 9.25 (s, 1 H).	2.20 B-78 508.2

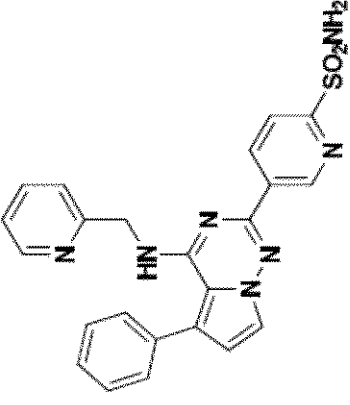
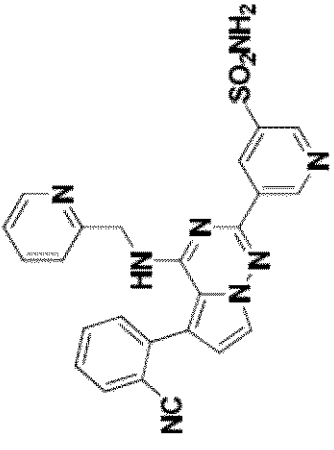
10

20

30

40

【表 2 - 5 9】

183		5-(5-フェニル-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.95 (d, J = 4.5 Hz, 2 H), 6.86 (d, J = 2.5 Hz, 1 H), 7.26-7.34 (m, 1 H), 7.40 (br s, 1 H), 7.45-7.63 (m, 8 H), 7.80 (td, J = 7.7 Hz, J = 1.8 Hz, 1 H), 7.96 (d, J = 3.0 Hz, 1 H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1 H), 8.40 (d, J = 4.0 Hz, 1 H), 8.80 (dd, J = 8.3 Hz, J = 2.3 Hz, 1 H), 9.46 (d, J = 1.5 Hz, 1 H).	1.77 B-79 458.0
184		5-(5-(2-シアノフェニル)-4-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-2-スルホンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 4.90 (br s, 2 H), 6.96 (d, J = 2.8 Hz, 1 H), 7.26-7.29 (m, 1 H), 7.36 (br s, 1 H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 7.69-7.87 (m, 6 H), 8.02-8.05 (m, 2 H), 8.31-8.33 (m, 1 H), 8.93 (dd, J = 2.0 Hz, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.07 (d, J = 2.4 Hz, 1 H), 9.56 (d, J = 2.0 Hz, 1 H).	2.20 B-81 483.0

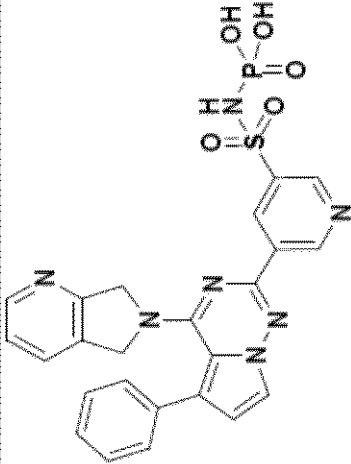
10

20

30

40

【表 2 - 6 0】

185		5-(5-フエニル-4-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピリジン-3-イルスルホニルホスホン酸	¹ H NMR (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 4.84 (s, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 6.86 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 2 H), 7.25 (dd, <i>J</i> = 7.6 Hz, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2 H), 7.39-7.54 (m, 6 H), 7.55 (d, <i>J</i> = 1.6 Hz, 1 H), 8.04 (d, <i>J</i> = 2.7 Hz, 1 H), 8.35 (d, <i>J</i> = 4.7 Hz, 1 H), 8.94-8.98 (m, 1 H), 9.09 (d, <i>J</i> = 1.8 Hz, 1 H), 9.48 (d, <i>J</i> = 1.9 Hz, 1 H).	1.93 B-81 550.2
-----	---	---	---	-----------------------

有用性

一般に、上記の実施例に開示される具体的な化合物等の本発明の化合物は、（例えば、以下に示されるアッセイなどの、一のアッセイにて0.3マイクロモルの濃度で、 $\geq 14\%$ の、好ましくは $\geq 30\%$ の、より好ましくは $\geq 40\%$ の、その上より好ましくは $\geq 50\%$ の阻害%の値を示すことで）電位開口型 K^+ チャネルの K_v1 サブファミリーを阻害することが明らかにされた。電位開口型 K^+ チャネルの K_v1 サブファミリーの阻害剤としての活性を示すことにより、本発明の化合物は、電位開口型 K^+ チャネルの K_v1 サブファミリーと関連するヒト疾患の治療で有用であると考えられる。

【0556】

化合物の、 $I_{K_{ur}}$ 阻害剤としての活性度を測定するアッセイは当該分野にて周知であり、J.Gen.Physiol., 101(4):513-543 (Apr. 1993)、およびBr.J.Pharmacol., 115(2):267-274 (May 1995)等の文献に記載される。

10

【0557】

化合物の、 K_v サブファミリーの他のメンバーの阻害剤としての活性度を測定するアッセイも当該分野にて周知である。例えば、 $K_v1.1$ 、 $K_v1.2$ および $K_v1.3$ の阻害は、Grissmer,S.ら、Mol.Pharmacol., 45(6):1227-1234 (Jun. 1994)に記載の操作を用いて測定することができ； $K_v1.4$ の阻害は、Petersen,K.R.ら、Pflugers Arch., 437(3):381-392 (Feb. 1999)に記載の操作を用いて測定することができ； $K_v1.6$ の阻害は、Bowlby,M.R.ら、J.Neurophysiol. 73(6):2221-2229 (Jun. 1995)に記載の操作を用いて測定することができ；および $K_v1.7$ の阻害は、Kalman,K.ら、J.Biol.Chem., 273(10):5851-5857 (Mar. 6, 1998)に記載の操作を用いて測定することができる。

20

【0558】

表2に示される実施例の化合物を、ヒト $K_v1.5$ mRNAと一緒に注入し、（下記の文献にて記載されるように） $I_{K_{ur}}$ 蛋白を安定して発現する、パッチクランプされた哺乳動物のL-929細胞における $I_{K_{ur}}$ 電流の遮断についてアッセイした。実施例の化合物が0.3mM濃度での阻害データを表2に示す。

【0559】

1.Synders,D.J.ら、「A rapidly activating and slowly inactivating potassium channel cloned from human heart: functional analysis after stable mammalian cell culture expression」, J.Gen.Physiol., 101:513-543 (1993) ;

30

【0560】

2.Zhou,Z.ら、「Block of HERG potassium channels by the antihistamine astemizole and its metabolites desmethylastemizole and norastemizole」, J.Cardiovasc.Electrophysiol., 10(6):836-843 (1999)

【0561】

【表 3 - 1】

表 2

実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%	実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%
1	96.51	95	98.08
2	98.51	96	95.70
3	94.07	97	96.86
4	97.34	98	55.34
5	98.46	99	92.22
6	91.69	100	96.93
7	97.77	101	93.63
8	97.49	102	98.89
8	95.79	103	72.17
9	98.44	104	95.68
10	85.97	105	89.34
11	93.42	106	15.97
12	88.20	107	15.60
13	95.89	108	71.95
14	95.03	109	98.22
14	90.60	110	81.42
15	95.51	111	97.02
16	91.10	112	98.95
17	92.44	113	88.42
18	40.90	114	35.18
18	47.37	115	90.00
19	91.34	116	89.40
20	96.56	117	86.58
21	93.21	118	45.03
21	96.63	119	67.53
22	95.08	120	48.96

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

表 2

実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%	実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%
23	91.59	121	38.74
24	63.49	122	75.78
25	96.85	123	63.55
26	94.45	124	86.43
27	93.18	125	88.67
28	97.52	126	98.54
30	96.31	127	99.27
31	98.59	128	95.43
32	99.28	129	93.80
33	87.82	130	97.64
33	95.01	131	83.91
34	97.27	134	95.04
35	92.85	135	98.49
36	46.01	136	98.67
37	98.60	137	82.88
38	97.45	138	96.17
39	97.08	139	98.54
40	40.39	140	99.13
41	95.08	141	87.71
42	99.37	142	97.20
43	98.58	143	93.80
44	98.77	144	98.98
45	90.13	145	62.46
46	(プロドラッグ)	146	78.73
47	94.85	147	97.31
48	96.58	148	84.81
49	84.92	149	95.84
50	97.75	150	97.48

10

20

30

40

【表 3 - 3】

表 2

実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%	実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける K _v 1.5 の阻害%
51	88.19	151	94.23
52	96.12	152	97.26
53	98.09	153	79.91
54	90.24	154	89.47
55	20.62	155	30.16
56	93.75	156	98.45
57	95.45	157	94.46
58	96.07	158	92.01
59	96.97	159	89.98
60	97.63	160	94.65
61	89.95	161	97.94
62	97.90	162	95.58
63	97.75	163	97.55
64	97.57	164	96.45
65	97.73	165	90.30
66	89.17	166	97.96
67	97.79	167	89.85
68	28.12	168	86.75
69	80.28	169	62.17
70	85.44	170	96.42
71	89.08	171	97.64
72	95.51	172	84.33
73	88.31	173	98.68
74	96.72	174	97.20
75	90.89	175	97.07
76	93.76	176	96.05
77	95.70	177	96.72
78	22.89	178	99.16

10

20

30

40

【表 3 - 4】

表 2

実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける $K_v 1.5$ の阻害%	実施例番号	0.3 μ Mでの L929 おける $K_v 1.5$ の阻害%
79	95.98	179	90.06
80	96.88	180	36.93
81	96.97	181	96.01
82	17.63	182	93.74
83	89.79	183	97.83
84	85.88	184	80.90
85	96.35	185	プロドラッグ
86	86.29		
87	90.96		
88	27.22		
89	97.02		
90	96.05		
91	61.67		
92	88.19		
93	41.02		
94	95.75		

【0562】

実施例 46 および 185 はプロドラッグである。記載に従って調製されたプロドラッグは pH 7 での溶解性を有意に増大させ、pH 依存の溶解性に関する特性が改善されることを明らかにした。プロドラッグは経口投与で $K_v 1.5$ 活性のある個々の親化合物に切断されると考えられる。従って、実施例 46 および 185、ならびに他のプロドラッグは、カリウムチャネル機能を阻害するのに有用であり、不整脈、 $I_{K_{ur}}$ 関連性障害、ならびにイオンチャネル機能が介在する他の障害（カリウムチャネル機能の阻害剤であることが明らかにされている活性な化合物を提供することで治療される他の障害）の治療および予防にて有用である。

【0563】

本発明の範囲内にある化合物は、電位開口型 K^+ チャネルの $K_v 1$ サブファミリーを阻害し、それ自体が、種々の疾患：心律動異常（上室性不整脈、心房性不整脈、心房粗動、心房細動、心臓虚血の合併症を含む）；狭心症（プリンツメタル型症候群、血管攣縮性症候群および変形症候群の軽減を含む）；胃腸障害（逆流性食道炎、機能性消化不良、自動運動性障害（便秘および下痢を含む）、および過敏性大腸症候群を含む）；血管および内臓平滑筋の障害（喘息、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、末梢血管性疾患（間欠

性跛行を含む)、静脈不全、勃起不全、脳性および冠攣縮およびレイノー病を含む);炎症性および免疫性疾患(炎症性腸疾患、関節リウマチ、移植片拒絶反応、喘息、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性線維症およびアテローム性動脈硬化症を含む);細胞増殖性障害(再狭窄および癌(白血病を含む)を含む);聴覚系障害;黄斑変性症および白内障を含む視覚系障害;糖尿病性網膜症、糖尿病性腎障害および糖尿病性神経障害を含む糖尿病;筋緊張症および筋肉の萎縮を含む筋疾患;末梢神経障害;認知障害;片頭痛;アルツハイマー病および認知症を含む記憶障害;パーキンソン病および運動失調症を含むCNS介在性運動機能不全;てんかん;および他のイオン介在性障害の治療および/または予防において、ならびに正常洞調律の維持を含む心拍数の調整剤として用いるのに有用であると考えられる。

10

【0564】

電位開口型 K^+ チャネルの K_v1 サブファミリーの阻害剤としての本発明の化合物は、臓器または組織の移植による耐性、骨髄移植により生じる対宿主移植片疾患、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、I型糖尿病、ブドウ膜炎、若年性または再発性真性糖尿病、後部ブドウ膜炎、アレルギー性脳脊髄炎、糸球体腎炎、病原菌により惹起される感染症、炎症性および過増殖性皮膚疾患、乾癬、アトピー性皮膚炎、接触性皮膚炎、湿疹性皮膚炎、脂漏性皮膚炎、扁平苔癬、天疱瘡、水疱類天疱瘡、表皮水疱症、蕁麻疹、血管性浮腫、血管炎、紅斑、皮膚好酸球増加症、エリトマトーゼス、ざ瘡、円形脱毛症、角結膜炎、春季カタル、ベーチェット病に付随するブドウ膜炎、角膜炎、疱疹性角膜炎、円錐角膜、角膜上皮ジストロフィー、角膜白斑、眼天疱瘡、モーレン潰瘍強膜炎、グレーブス眼症、フォークト・小柳・原田症候群、サルコイドーシス、花粉アレルギー、可逆性閉塞性気道、気管支喘息、アレルギー性喘息、内因性喘息、外因性喘息、塵埃喘息、慢性または常習性喘息、遅発型喘息および気道過敏反応症、気管支炎、胃潰瘍、虚血性疾患および血栓症により惹起される血管損傷、虚血性腸疾患、炎症性腸疾患、壊死性小腸大腸炎、熱損傷およびロイコトリエン B_4 介在性疾患に付随する腸病変、コイライアス(Coeliac)疾患、直腸炎、好酸球性胃腸炎、肥満細胞症、クローン病、潰瘍性大腸炎、片頭痛、鼻炎、湿疹、間質性腎炎、グッドパスチャー症候群、溶血性尿毒性症候群、糖尿病性腎障害、多発筋炎、ギランバレー症候群、メニエール病、多発神経炎、多発性神経筋炎、単神経炎、神経根疾患、甲状腺機能亢進症、バセドウ疾患、純赤血球無形成症、再生不良性貧血、形成不全性貧血、突発性血小板減少性紫斑病、自己免疫溶血性貧血、無顆粒球症、悪性貧血、巨赤眼球性貧血、赤血球形成不全症、骨粗鬆症、サルコイドーシス、肺類線維腫、突発性間質性肺炎、皮膚筋炎、尋常性白斑、尋常性鱗癬、光アレルギー性過敏症、皮膚T細胞リンパ腫、動脈硬化症、アテローム性動脈硬化症、大動脈炎症候群、結節性多発動脈炎、心筋症、強皮症、ヴェグナー肉芽腫、シェーグレン症候群、脂肪過多症、好酸球性筋膜炎、歯肉、歯周組織、歯槽骨、および歯のセメント質の病変、糸球体腎炎、脱毛を防止するか、または発毛を提供および/または発毛および育毛を促進することによる男性型脱毛症あるいは老人性脱毛症、筋ジストロフィー;膿皮症およびセザリイ症候群、アジソン病、臓器の保存、移植または虚血性疾患の際に生じる虚血-再灌流傷害、エンドトキシンショック、偽膜性大腸炎、薬物または放射線照射により惹起される大腸炎、虚血性急性腎不全、慢性腎不全、肺-酸素または薬物により惹起される中毒症、肺癌、肺気腫、白内障、鉄沈着症、網膜炎、色素変性症(pigmentosa)、老人性黄斑変性症、硝子体瘢痕化、角膜アルカリ熱傷、皮膚炎紅斑多形、リニアIgA水疱性皮膚炎およびセメント皮膚炎、歯肉炎、歯周炎、敗血症、脾炎、環境汚染により惹起される疾患、老化、発癌(carcinogenesis)、癌転移および高山病、ヒスタミンまたはロイコトリエン C_4 の放出により惹起される疾患、ベーチェット病、自己免疫肝炎、原発性胆汁性肝硬変、硬化性胆管炎、肝臓部分的切除、急性肝臓壊死、トキシンにより惹起される壊死、ウイルス性肝炎、発作または無酸素症、B型ウイルス肝炎、非A/非B型肝炎、硬変症、アルコール性肝硬変、肝不全、劇症肝不全、遅発型肝不全、「アキュート-オン-クロニック」肝不全、化学療法作用の促進(augmentation)、サイトメガロウイルス感染、HCMV感染、AIDS、癌、老人性痴呆、トラウマ、および慢性細菌性感染を含む、さ

20

30

40

50

らなる種々の障害を治療するのに有用であると思われる。

【0565】

本発明の化合物は、不整脈の予防および治療（部分的な軽減または治癒を含む）において有用である抗不整脈薬であると考えられる。 $K_v 1.5$ の阻害剤としての本発明の範囲内にある化合物は、心房細動および心房粗動などの上室性不整脈の選択的予防および治療にて特に有用である。「上室性不整脈の選択的予防および治療」とは、心房の効果的な不応性期間の延長の、心室の効果的な不応性期間の延長に対する割合が1:1よりも大きい、上室性不整脈の予防または治療を意味する。この割合はまた、4:1よりも大きく、さらには10:1よりも大きくすることができる。加えて、この割合は、心房の効果的な不応性期間の延長が検出可能な心室の効果的な不応性期間の有意な延長を伴うことなく、達成されるようにしてもよい。

10

【0566】

加えて、本発明の範囲内にある化合物は $I_{K_{ur}}$ を遮断し、かくしてあらゆる $I_{K_{ur}}$ 関連症状の予防および治療にて有用であり得る。「 $I_{K_{ur}}$ 関連症状」とは、 $I_{K_{ur}}$ 遮断薬の投与により予防、部分的に軽減、または治癒され得る障害である。 $K_v 1.5$ 遺伝子は、胃組織、腸/結腸組織、肺動脈、および膵臓ベータ細胞にて発現されることが知られている。かくして、 $I_{K_{ur}}$ 遮断剤の投与は、逆流性食道炎、機能性消化不良、便秘、喘息および糖尿病などの障害において有用な治療作用を提供しうる。加えて、 $K_v 1.5$ は脳下垂体前葉中で発現することも知られている。よって、 $I_{K_{ur}}$ 遮断剤の投与は成長ホルモンの分泌を刺激し得る。 $I_{K_{ur}}$ 阻害剤はさらに、白血病などの細胞増殖性障害、および関節リウマチおよび移植片拒絶反応などの自己免疫疾患において有用であり得る。

20

【0567】

かくして、本発明は、上記される1または複数の障害の予防または治療方法であって、その予防または治療を必要とする対象に、有効量の式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例で説明される化合物を少なくとも一つ投与する工程を含む、方法を提供する。下記の治療剤などの他の治療薬を本発明の方法にて本発明の化合物と一緒に利用してもよい。本発明の方法にて、かかる他の治療薬は、本発明の化合物を投与する前に、同時に、あるいはその後投与してもよい。

【0568】

投与量および製剤化

30

本発明はまた、上記した1または複数の障害の予防または治療能を有する少なくとも1の式(I)または(Ia)の化合物、または実施例にて説明される化合物、あるいはその塩をそのために有効量にて含み、さらに医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含む、医薬組成物を提供する。本発明の組成物は、下記の他の治療薬を有してもよく、例えば、通常の固体または液体ベヒクルまたは希釈剤、ならびに所望の投与経路に適する型の医薬用添加剤（例えば、賦形剤、結合剤、保存剤、安定化剤、矯味矯臭剤等））を利用することで、製薬の分野にて周知の方法に従って、処方されてもよい。

【0569】

式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例にて説明される化合物は、錠剤、カプセル、顆粒または散剤の形態のようないずれか適当な手段により、例えば経口的に；舌下の；パッカルの；皮下、静脈内、筋肉内または胸骨内注射または注入技法（例えば、滅菌注射用水性または非水性溶液または懸濁液等）によるように非経口的に；吸入スプレーによるように経鼻的に；クリームまたは軟膏の形態のように局所的に；坐剤の形態のように経直腸的に；非毒性の医薬的に許容されるベヒクルまたは希釈剤を含む用量単位製剤にて、投与されてもよい。本発明の化合物は、例えば、即時放出または長期放出に適する形態にて投与されてもよい。即時放出または長期放出は、本発明の化合物を含む適当な医薬組成物の使用により達成されてもよく、あるいは特に長期放出の場合は、皮下用インプラントまたは浸透圧性ポンプなどの装置の使用により達成されてもよい。式(I)または(Ia)の化合物、あるいは実施例にて説明される化合物が不整脈の予防または治療に投与される場合には、該化合物は正常な洞調律への化学的変換を達成するために投与され

40

50

てもよく、あるいは所望により電氣的除細動 (electrical cardioconversion) と組み合わせ使用されてもよい。

【 0 5 7 0 】

経口投与用の典型的な組成物として、懸濁液 (例えば、バルクを分け与えるための微結晶セルロース、沈殿防止剤としてのアルギン酸またはアルギン酸ナトリウム、増粘剤としてのメチルセルロース、および甘味剤または香料 (当該分野にて知られている甘味剤または香料等) を含有してもよい) ; および即放性錠剤 (例えば、微結晶セルロース、リン酸ジカルシウム、デンプン、ステアリン酸マグネシウムおよび / または乳糖 および / または他の賦形剤、結合剤、増量剤、崩壊剤、希釈剤、および滑沢剤 (当該分野にて知られているもの等) を含有してもよい) が挙げられる。式 (I) または (I a) の化合物、あるいは実施例にて説明される化合物はまた、舌下および / またはバッカル投与により口腔を通して送達されてもよい。成型錠、圧縮錠または凍結乾燥錠は使用され得る典型的な形態である。典型的な組成物として、本発明の化合物を急速溶解希釈剤 (マンニトール、乳糖、ショ糖および / またはシクロデキストリンなど) と一緒に処方した組成物が挙げられる。そのような製剤にはまた、セルロース (アビセル (登録商標)) またはポリエチレングリコール (P E G) などの高分子量賦形剤が含まれてもよい。かかる製剤はまた、粘膜接着を助けるための賦形剤 (例えば、ヒドロキシプロピルセルロース (H P C)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C)、ナトリウムカルボキシメチルセルロース (S C M C)、無水マレイン酸コポリマー (例えば、ガントレッツ (Gantrez)) 等)、および放出を調整するための試剤 (例えば、ポリアクリル酸コポリマー (例えば、カルボポール (Carbopol) 9 3 4) 等) を含んでもよい。滑沢剤、流動促進剤、芳香剤、着色剤、および安定化剤も、製造および使用を容易にするために添加されてもよい。

【 0 5 7 1 】

経鼻用エアロゾルまたは吸入投与のための典型低な組成物として、例えば、ベンジルアルコールまたは他の適当な保存剤、バイオアベイラビリティを増大するための吸収促進剤、および / または他の可溶化剤もしくは分散剤 (当該分野にて知られるもの等) が挙げられる。

【 0 5 7 2 】

非経口投与用の典型的な組成物として、注射用溶液または懸濁液が挙げられ、それは、例えば、非毒性の非経口的に許容し得る希釈剤または溶媒 (マンニトール、1, 3 - ブタンジオール、水、リンガー溶液、等張性塩化ナトリウム溶液等)、あるいは他の適当な分散剤または湿潤剤および沈殿防止剤 (合成モノ - またはジ - グリセリド、および脂肪酸 (オレイン酸を含む)) を含んでもよい。

【 0 5 7 3 】

経直腸投与のための典型的な組成物として、例えば、適切な非刺激性賦形剤 (常温で固体であるが、直腸腔で液化および / または溶解して薬物を放出する、カカオ脂、合成グリセリドエステルまたはポリエチレングリコール等) を含有してもよい坐剤が挙げられる。

【 0 5 7 4 】

局所投与のための典型的な組成物は、プラスチベース (Plastibase) (ポリエチレンでゲル化された鉱油) などの局所用担体を含む。

【 0 5 7 5 】

本発明の化合物の有効量は、当業者であれば決定することができ、成人では典型的な投与量として、活性化合物が一日当たり約 0 . 0 0 1 ないし 1 0 0 m g / 体重 k g であり、これを単回投与で、または個別に分割された投与の形態で (1 日当たり 1 ないし 4 回等で) 投与されてもよい。どの特定の対象の具体的な用量レベルおよび投与頻度も変更可能であり、それは種々の因子 (使用する具体的な化合物の活性、その化合物の代謝安定性および作用期間、対象の種類、年齢、体重、一般的な健康、性別および食餌、投与の様式および時間、排泄の割合、薬物の組み合わせ、および特定の病態の重篤度) に依存すると理解される。治療するのに好ましい対象として、上記した障害に罹患している動物が、最も好ましくはヒトなどの哺乳動物の種類、およびイヌ、ネコ等などの家庭内の動物が挙げられ

る。

【 0 5 7 6 】

本発明の化合物は、単独で、または相互に組み合わせて、および／または上記した障害または他の障害の治療に有用な他の適切な治療剤と組み合わせて利用されてもよく、その他の適切な治療剤として、他の抗不整脈薬（クラスⅠ薬（例えば、プロパフェノン）、クラスⅡ薬（例えば、カルバジオールおよびプロプラノロール）、クラスⅢ薬（例えば、ソタロール、ドフェチリド、アミオダロン、アジミライドおよびイブチリド）、クラスⅣ薬（例えば、ジルチアゼムおよびベラパミル）、5-HTアンタゴニスト（例えば、スラムセロド、セラリンおよびトロプセトロン）およびドロネダロン等）；カルシウムチャンネル遮断薬（Ⅰ型およびⅡ型の両方）（ジルチアゼム、ベラパミル、ニフェジピン、アムロジピン、およびミベフラジル等）；シクロオキシゲナーゼ阻害剤（すなわち、COX-1および／またはCOX-2阻害剤）（アスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ピロキシカム、ナプロキセン、セレブレックス（登録商標）、ピオックス（登録商標）およびNSAID等）；抗血小板薬（GPIIb/IIIa遮断薬（例えば、アブシキシマブ、エプチフィバチドおよびチロフィバン）、P2Y₁₂アンタゴニスト（例えば、クロピドグレル、カングレロール、チクロピジンおよびCS-747）、P2Y₁アンタゴニスト、トロンボキサン受容体アンタゴニスト（例えば、イフェトロバン）、アスピリン、およびアスピリンを含むまたは含まないPDE-Ⅲ阻害剤（例えば、ジピリダモール）等）；利尿薬（クロロチアジド、ヒドロクロロチアジド、フルメチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンドロフルメチアジド、メチルクロロチアジド、トリクロロメチアジド、ポリチアジド、ベンズチアジド、エタクリン酸トリクリナフェン、クロルサリドン、フロセミド、ムソリミン、ブメタニド、トリアムトレネン、アミロライド、およびスピロノラクトン等）；降圧剤（アルファアドレナリン作動性遮断薬、ベータアドレナリン作動性遮断薬、カルシウムチャンネル遮断薬、利尿薬、レニン阻害剤、ACE阻害剤（例えば、カプトプリル、ソフェノプリル、フォシノプリル、エナラプリル、セラノプリル、シラゾプリル、デラプリル、ベントプリル、キナプリル、ラミプリル、リシノプリル）、AⅡアンタゴニスト（例えば、ロサルタン、イルベサルタン、バルサルタン）、ETアンタゴニスト（例えば、シタキシセンタン、アトルセンタン、および米国特許第5,612,359号および第6,043,265号に開示の化合物）、デュアルET/AⅡアンタゴニスト（例えば、WO00/01389に開示の化合物）、中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害剤、バソペプチダーゼ阻害剤（デュアルNEP-ACE阻害剤）（例えば、オマパトリラトおよびゲモパトリラト）、硝酸塩、およびかかる降圧薬の組み合わせ等）；抗血栓薬／血栓溶解薬（組織プラスミノゲンアクチベーター（tPA）、組換えtPA、テネクテプラーゼ（TNK）、ラノテプラーゼ（nPA）、第ⅤⅢa因子阻害剤、第Ⅹa因子阻害剤（ラザキサバン等）、第ⅩⅢa因子阻害剤、トロンビン阻害剤（例えば、ヒルジンおよびアルガトロバン）、PAI-1阻害剤（すなわち、組織プラスミノゲンアクチベーター阻害剤の失活剤）、2-抗プラスミン阻害剤、ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、プロウロキナーゼ、アニソイル化プラスミノゲンストレプトキナーゼ活性化剤複合体、および動物または唾液腺プラスミノゲンアクチベーター等）；抗凝血剤（ワルファリンおよびヘパリン等（未分画および低分子量ヘパリン（エノキサパリンおよびダルテパリン等）を含む）；HMG-CoA還元酵素阻害剤（プラバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、シンバスタチン、NK-104（別名：イタバスタチン、ニスバスタチンまたはニスバスタチン）およびZD-4522（別名：ロスバスタチン、アタバスタチンまたはピサスタチン）等）；他のコレステロール／脂質低下薬（スクアレン合成酵素阻害剤、フィブラート、および胆汁酸金属イオン封鎖剤（例えば、ケストラン（登録商標））等）；抗増殖性薬（サイクロスポリンA、タキソール（登録商標）、FK506、およびアドリアマイシン等）；抗腫瘍薬（タキソール（登録商標）、アドリアマイシン、エボシロン、シスプラチンおよびカルボプラチン等）；抗糖尿病性薬（ビッグアナイド（例えば、メトホルミン）、グルコシダーゼ阻害剤（例えば、アカルボース）、インスリン、メグリチナイド（例えば、レパグリニド）、スルホニル尿素（例えば、グリメピリ

10

20

30

40

50

ド、グリブリドおよびグリビジド)、ピグアナイド/グリブリドの併用薬(すなわち、グルコバンス(登録商標))、チオゾリジンジオン(例えば、トログリタゾン、ロシグリタゾンおよびピオグリタゾン)、PPAR-ガンマアゴニスト、ap2阻害剤、およびDP4阻害剤等);甲状腺模倣薬(甲状腺受容体アンタゴニストを含む)(例えば、サイトロロピン、ポリチロイド、KB-130015、およびドロネダロン);鉍質コルチコイド受容体アンタゴニスト(スピロノラクトンおよびエピレリノン等);成長ホルモン分泌促進物質;抗骨粗鬆症薬(例えば、アレンドロネートおよびラロキシフェン);ホルモン補充治療薬(エストロゲン(プレマリン中結合型エストロゲンを含む)およびエストラジオール等);抗うつ薬(ネファゾドンおよびセルトラリン等);抗不安薬(ジアゼパム、ロラゼパム、ブスピロン、およびヒドロキシジン・パモ酸塩等);経口避妊薬;抗潰瘍および胃食道逆流症薬(ファモチジン、ラニチジン、およびオメプラゾール等);抗肥満薬(オーリスタット等);強心性配糖体(ジギタリスおよびウワバインを含む);ホスホジエステラーゼ阻害剤(PDEIII阻害剤(例えば、シロスタゾール)、およびPDEV阻害剤(例えば、シルデナフィル)等);タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤;ステロイド系抗炎症薬(プレドニゾンおよびデキサメタゾン等);および他の抗炎症薬(エンブレル(登録商標)等)が挙げられる。併用薬は一緒に処方することも、あるいは共投与するための適切な投与量を提供するのにパッケージしたキットの形態とすることもできる。

10

【0577】

上記した他の治療薬が、本発明の化合物と組み合わせて用いられる場合、該治療薬は、例えば、Physicians' Desk Reference(PDR)に記載の用量で使用されてもよく、さもなければ当業者が決定してもよい。

20

【0578】

特許および特許出願に限定されるものではないが、本明細書中に引用される刊行物および参考文献は、たとえ個々の各刊行物および参考文献が十分に記載されている場合に出版明示によりその明細書の一部とすると記載するとしても、その内容すべてを出典を明示することで本明細書に組み込まれるものとする。

【0579】

本発明が特定の実施態様を強調して記載されとしても、特定の化合物および方法における変形を用いてもよく、本発明が明細書に具体的に記載される以外の態様で実施されるものとするのは当業者に明らかである。従って、本発明は、添付する特許請求の範囲により限定される発明の精神および範囲内に含まれるすべての修飾を包含するものである。

30

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I
A 6 1 K 31/5377

- (72)発明者 ヘザー・フィンレイ
アメリカ合衆国 0 8 5 3 4 ニュージャージー州ペニントン、ペニントン - ロッキー・ヒル・ロード
3 1 1 番、プリストル - マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
- (72)発明者 アショク・クマール・アディセチャン
インド 6 0 5 0 0 7 ボンディシェリ、プールナクッパム・ポスト、ドラウパティ・アンマン・コイル・ストリート 7 0 番
- (72)発明者 ナヴィーン・クマール・ドンディ
インド 5 0 0 0 1 7 シカンダラーバード、アンドラ・プラデシュ、タルナカ、ナガルジュナ・ナガル、ナンバー 1 2 - 1 3 - 4 8 5 / 7、ピヌートゥナ・レジデンシー・ハウス、フラット・ナンバー・ジー 2
- (72)発明者 ゴピンドラジュル・カピタ
インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 プラシャンタ・グナガ
インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内
- (72)発明者 ジョン・ロイド
アメリカ合衆国 1 9 0 6 7 ペンシルベニア州ヤードリー、ヤードリー・ロード 1 7 0 2 番
- (72)発明者 ボトゥカヌリ・スリニバス
インド 5 6 0 0 9 9 カルナタカ、バンガロール、ジガニ・リンク・ロード、ボマサンドラ・フォース・フェイズ、ピオコン・パーク、プロット・ナンバーズ 2 アンド 3、シンジーン・インターナショナル・リミテッド内

審査官 村守 宏文

- (56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 3 6 7 9 6 (J P , A)
特表 2 0 1 3 - 5 0 3 8 7 5 (J P , A)
特表 2 0 0 4 - 5 2 2 7 1 3 (J P , A)
特表 2 0 0 3 - 5 0 0 3 5 9 (J P , A)
特表 2 0 1 1 - 5 0 0 8 5 9 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 1 8 8 9 4 (W O , A 1)
特表 2 0 0 6 - 5 0 9 8 2 6 (J P , A)
特許第 6 2 3 4 4 5 0 (J P , B 2)

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)