

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7556604号
(P7556604)

(45)発行日 令和6年9月26日(2024.9.26)

(24)登録日 令和6年9月17日(2024.9.17)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/53 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 C S P

A 6 1 K 31/5383(2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 1/00 (2006.01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 1/04 (2006.01)

A 6 1 K 31/5383

請求項の数 6 (全93頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-501631(P2023-501631)

(86)(22)出願日 令和3年7月9日(2021.7.9)

(65)公表番号 特表2023-533771(P2023-533771
A)

(43)公表日 令和5年8月4日(2023.8.4)

(86)国際出願番号 PCT/CN2021/105385

(87)国際公開番号 WO2022/007921

(87)国際公開日 令和4年1月13日(2022.1.13)

審査請求日 令和5年3月6日(2023.3.6)

(31)優先権主張番号 202010662669.2

(32)優先日 令和2年7月10日(2020.7.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)

(73)特許権者 523009850

範恩柯爾生物科技(中山)有限公司
中華人民共和國 広東省中山市火炬開發
区健康路1号十三樓13-024室

(74)代理人 100166729

弁理士 武田 幸子

(72)発明者 シー ニン

中華人民共和國 ベイジン ベイジン エ
コノミック アンド テクノロジカル デ
ィベロップメント ゾーン ケチュアン
6番 ストリート ナンバー 88 ビルデ
ィング 2 ルーム 502

(72)発明者 シュー シーミン

中華人民共和國 ベイジン ベイジン エ
コノミック アンド テクノロジカル デ
最終頁に続く

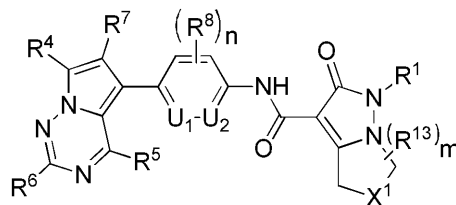
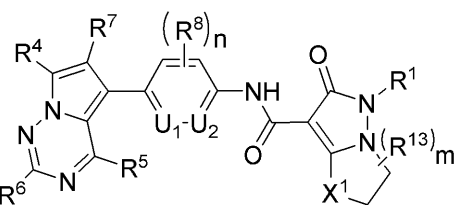
(54)【発明の名称】 トリアジン系化合物およびその組成物と用途

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

下記一般式(II)または(IIa)で表される構造、またはその立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を有する化合物。

【化1】

(II), または R⁶

10

(ここで、

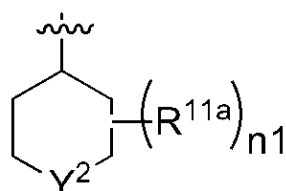
U₁は -CH-、U₂は -N- または -CH- であり、R⁵は -NH₂ であり、R⁶およびR⁷はそれぞれ独立して、HまたはDであり、R⁸はF、ClまたはBrであり、R¹³は -OH であり、

20

n は 0 または 1 であり、
 X^1 は $-(CH_2)_{t1}-$ または $-X^2-(CH_2)_{t1}-$ であり、
 前記 $-(CH_2)_{t1}-$ における $t1$ は 1 または 2 であり、前記 $-X^2-(CH_2)_{t1}-$ における $t1$ は 1 であり、
 X^2 は O または S であり、
 m は 0 または 1 であり、
 R^{11} はフェニル、ピリジン基、ピリダジン基、ピラジン基、ピリミジン基、またはピラゾール基であり、ただし、前記各フェニル、ピリジン基、ピリダジン基、ピラジン基、ピリミジン基、及びピラゾール基は独立して任意に 0 または 1 個の R^{11} で置換され、
 R^{11} は F、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-6} アルコキシ基であり、
 R^4 は、

10

【化 2】



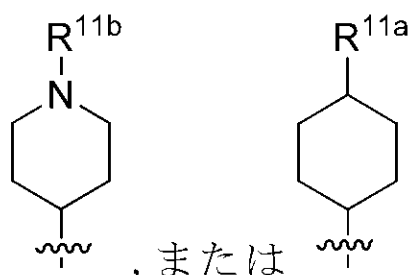
であり、
 Y^2 は $-CH_2-$ または $-N(R^{11b})-$ であり、
 R^{11a} は H、D または $-OH$ であり、
 R^{11b} は H、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、または $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル基であり、
 $n1$ は 0、1 または 2 である。）

20

【請求項 2】

 R^4 は、

【化 3】



30

である、請求項 1 に記載の化合物。

(ここで、 R^{11b} はそれぞれ独立して H、 $Boc-$ 、 $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)CHC(=O)-$ 、 $t-Bu-C(=O)-$ 、 $n-Bu-C(=O)-$ 、 $i-Bu-C(=O)-$ 、 $s-Bu-C(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)CFC(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)C(OH)C(=O)-$ 、シクロプロピル- $C(=O)-$ 、シクロブチル- $C(=O)-$ 、またはシクロペンチル- $C(=O)-$ である。)

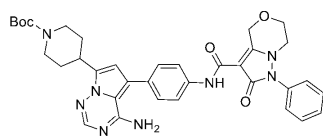
40

【請求項 3】

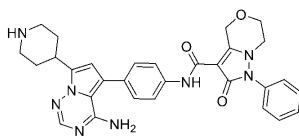
下記構造のうちの 1 つ、またはその立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を有する請求項 1 に記載の化合物。

50

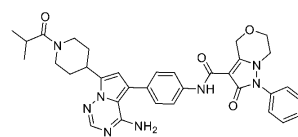
【化 4】



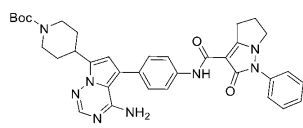
(1),



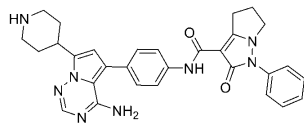
(2),



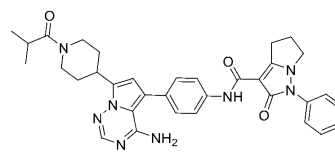
(3),



(4),

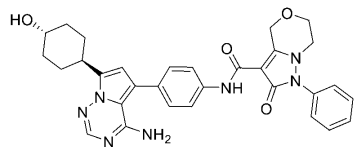


(5),

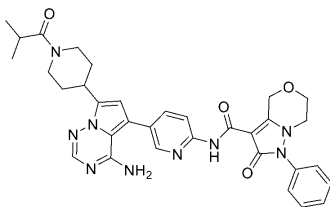


(6),

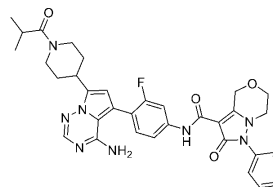
10



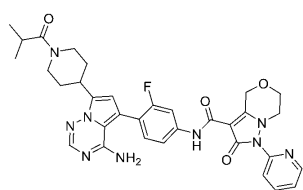
(7),



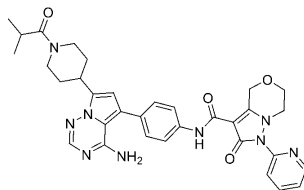
(8),



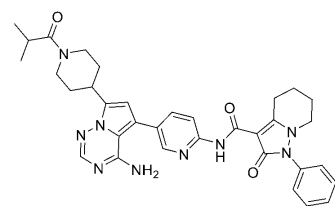
(9),



(10),

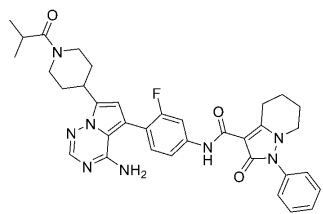


(11),

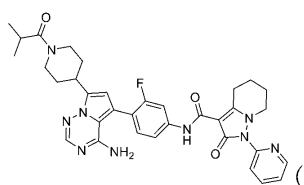


(12),

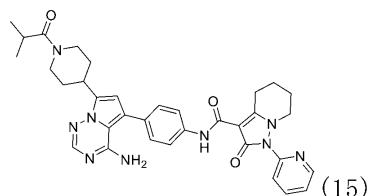
20



(13),



(14),



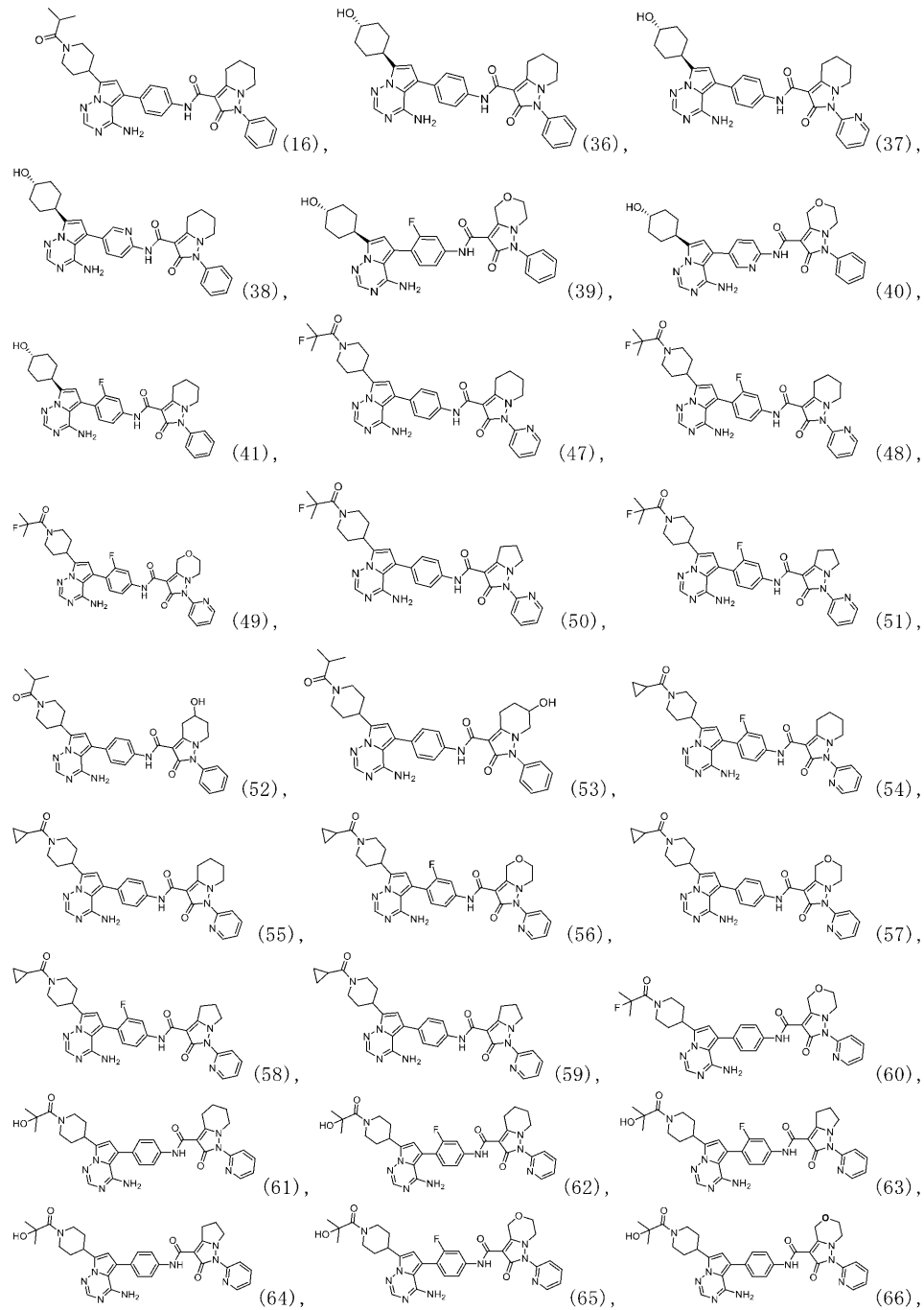
(15),

30

40

50

【化 5】



10

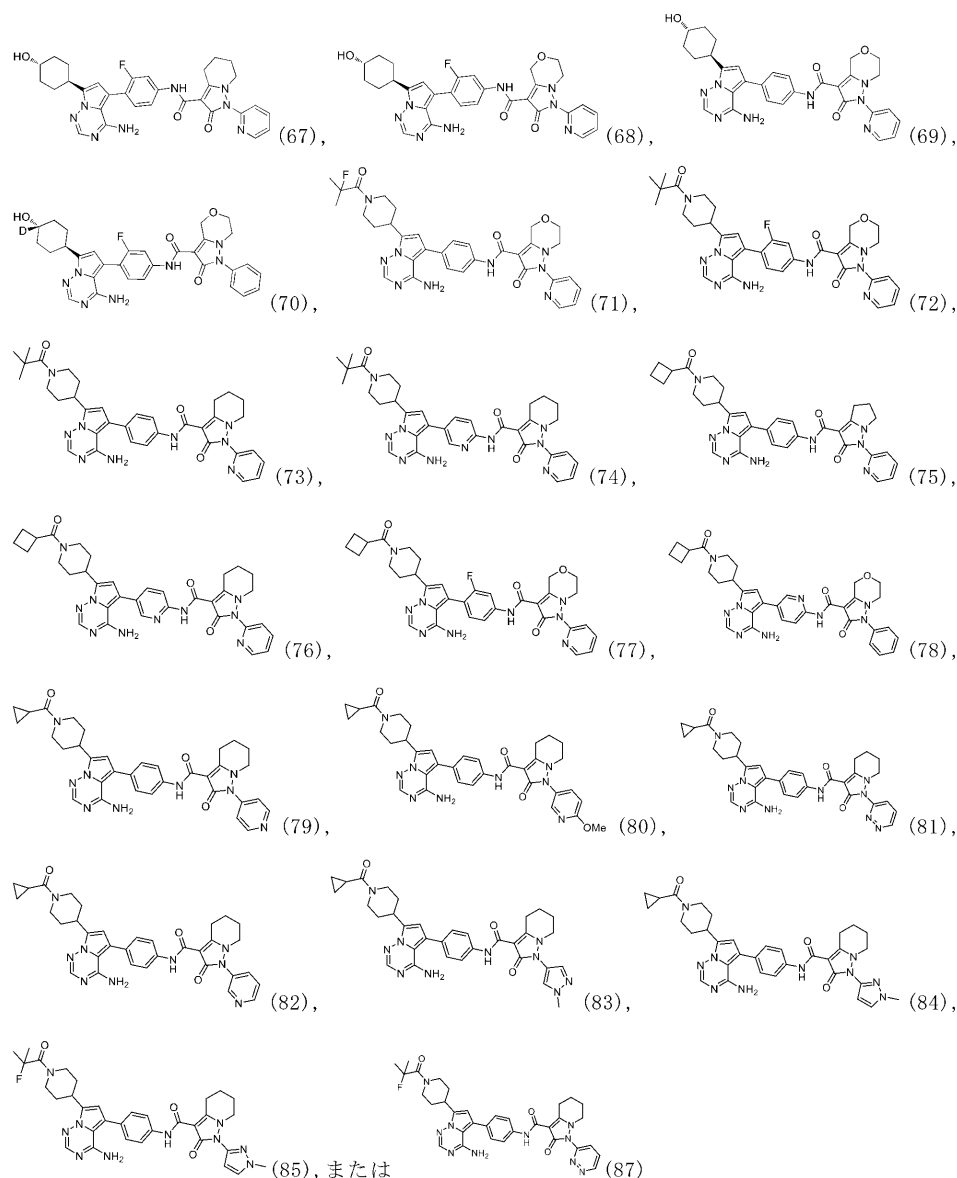
20

30

40

50

【化 6】



10

20

30

【請求項 4】

請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物またはその立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩、および薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体、またはそれらの組み合わせを含む薬物組成物。

【請求項 5】

A X L キナーゼ媒介性疾患および / または症状を予防および / または治療するための薬物の製造における、請求項 1 - 3 のいずれか一項に記載の化合物または請求項 4 に記載の薬物組成物の使用。

40

【請求項 6】

前記疾患および / または症状は、がん、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、急性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、骨髄線維症、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、慢性閉塞性肺疾患、哮喘、全身性エリテマトーデス、皮膚型エリテマトーデス、狼瘡性腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、1 型糖尿病、気道アレルギー性疾患、副鼻腔炎、湿疹、麻疹、食物アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸疾患、クローン病、関節リウマチ、若年型関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶、組織移植拒絶、細胞移植拒絶、インフルエンザ、コロナウイルス感染、新型コロナウイルス感染、デング熱ウイルス感染、ジカウイルス感染、エボラウイルス感染、呼吸器合胞体ウイルス

50

感染、またはHBVから選択される請求項5に記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は薬物分野に属し、特に、新規なトリアジン化合物、その薬学的に許容される塩、前記化合物を含む薬物組成物、および哺乳動物の増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶、がん、ウイルス感染性疾患または他の疾患を治療するための薬物の製造における前記化合物とその薬物組成物の用途に関する。より具体的には、本発明に記載の化合物は、AXLキナーゼの活性を調節し、さらに細胞内外のシグナル伝達を調節することができる。

10

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼファミリーは、細胞内の各種のシグナル伝達過程を制御し、標的タンパク質基質のリン酸化を触媒する主なカテゴリの構造関連酵素を含む。多くの疾患はプロテインキナーゼを介したイベントによる異常細胞応答と関係がある。これらの疾患は、良性および悪性増殖性疾患、免疫系の不適切な活性化に起因する疾患、同種移植片拒絶反応、移植片対宿主病、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経疾患および神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病およびホルモン関連疾患を含む。したがって、薬物分野では、前記疾患を治療するのに有効なプロテインキナーゼ阻害剤が開発されている。

20

【0003】

キナーゼは、リン酸化された基質によって複数のファミリー（例えば、タンパク質 - チロシン、タンパク質 - セリン/トレオニン、脂質など）に分類される。チロシンリン酸化は細胞増殖、遷移、分化と生存などの各種の生物学的過程を調節する中心的なイベントの一つである。複数のファミリーの受容体および非受容体チロシンキナーゼは、ATPから特定の細胞タンパク質標的のチロシン基へのリン酸を触媒するように制御する。現在、上記の各キナーゼファミリーに一般的に対応するモチーフが確認されている（Hanks et al., FASEB J., 1995, 9, 576-596; Knighton et al., Science, 1991, 253, 407-414; Garcia-Bustos et al., EMBO J., 1994, 13: 2352-2361）。プロテインキナーゼファミリーにおけるキナーゼの例にはAurora、Axl、abl、Akt、bcr-abl、Blk、Brk、Btk、c-Met、c-src、c-fms、CDK1、CDK2、CDK3、CDK4、CDK5、CDK6、CDK7、CDK8、CDK9、CDK10、cRaf1、CSF1R、CSK、EGFR、ErbB2、ErbB3、ErbB4、Erk、Flt-3、Fak、fes、FGFR1、FGFR2、FGFR3、FGFR4、FGFR5、Fgr、Fyn、AXL、IGF-1R、INS-R、KDR、Lck、Lyn、MEK、Mer、p38、PDGFR、PIK、PKC、PYK2、ros、Tie、Tie-2、TRK、Yes、Tyro3およびZap70等（Robinson, D. R.; Wu, Y. M.; Lin, S. F. The protein tyrosine kinase family of the human genome. Oncogene 2000, 19, 5548-5557）が含まれるが、これらに限定されるものではない。

30

40

【0004】

がん（および他の過剰増殖性疾患）は、制御されない細胞増殖によって特徴付けられる。人体腫瘍における多くのプロテインキナーゼの活性は正常組織と比べ上昇し、しかもこのように上昇した活性は、キナーゼレベルの上昇、共活性化剤または阻害タンパク質の変異発現等を含む多くの要素に起因する可能性がある。

【0005】

AXLは膜結合受容体チロシンキナーゼであり、TAM（Tyro3, AXL, Mer）ファミリーに属し、それらの2つの免疫グロブリン様ドメインおよびその細胞外ドメイ

50

ンにおける二つのフィブロネクチンⅢⅢ型(FNⅢⅢ)ドメインおよびその細胞質ドメインにおける関連チロシンのキナーゼドメインを特徴とする。(Linger, R. M. et al., TAM receptor tyrosine kinases: biologic functions, signaling, and potential therapeutic targeting in human cancer. Advances in cancer research 2008, 100, 35-83.)。TAM受容体チロシンキナーゼを介した細胞シグナル伝達は多種の正常細胞において細胞の成長、遷移、凝集とアポトーシスなどの過程に参与する。TAMファミリーには2種類の既知のリガンドGas6(成長停滞特異性6)とプロテインSがある。Gas6のAXLへの結合は、受容体二量化およびAXL自己リン酸化をもたらす。(Stitt, T. N. et al., The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. Cell 1995, 80(4), 661-70.)。AXLは、上皮細胞株、間葉系と造血幹細胞(HSC)、および未分化細胞を含む様々な臓器および細胞に存在する。

【0006】

AXLキナーゼは、卵巣がん、メラノーマ、腎細胞がん、子宮平滑筋腫、子宮内膜がん、甲状腺がん、胃がん、乳がん、NSCLC、CML、AML、結腸がん、前立腺がん、各種のリンパ腫、および食道がんを含む様々ながんにおいて過剰発現または活性化が存在する。最近の研究によると、化学療法と受容体チロシンキナーゼ阻害剤(TKI)による治療後に薬剤耐性を発生するがん細胞において、AXLの過剰発現現象は特に深刻であり、薬剤耐性を発生する重要な原因の一つであることが明らかになった。(Zhang, Z.; Lee, J. C.; Lin, L.; et al. Activation of the AXL kinase causes resistance to EGFR-targeted therapy in lung cancer. Nat. Genet. 2012, 44, 852-860)。現在、がん患者における薬剤耐性は依然としてがん治療中の難しさであり、AXL活性を抑制すると、化学療法の感度を増強し、薬剤耐性の発生を遅らせることができるため、AXL癌原遺伝子は新しい治療剤の発見と開発に極めて魅力的で価値のある標的である。(Feneyrolles C, Spenlinhauer A, Guillet L, et al. Axl Kinase as a Key Target for Oncology: Focus on Small Molecule Inhibitors. Mol Cancer Ther, 2014, 13(9): 2141-2148)。複数のヒト悪性腫瘍における関与に基づいて、がんおよびAXLキナーゼを介しおよび/またはそれに関連する他の疾患または症状を治療するために、特異的および選択的阻害剤を設計する必要がある。本発明は、これらの必要性を満たし、他の関連利益を提供する。

【0007】

免疫療法は生体の低下または亢進した免疫状態に対して、疾患の治療目的を達成するように人為的に生体の免疫機能を増強或いは抑制する治療方法である。免疫治療の方法は多く、多様な疾患の治療に適している。腫瘍の免疫治療はヒト免疫システムを活性化し、自己免疫機能によってがん細胞と腫瘍組織を死滅させることを目的としている。(Myers et al. Molecular Cancer, 2019, 18: 94)。従来の手術、化学療法、放射線治療と標的治療と異なるのは、免疫治療にかかる標的が腫瘍細胞と組織ではなく、人体自身の免疫系であるということである。

【0008】

プロテインキナーゼ阻害剤は新しい免疫調節、抗炎症作用薬と抗がん薬として多くの関心を集めている。したがって、AXLキナーゼなどのプロテインキナーゼを阻害する新しい薬剤または改善剤は、臓器移植の免疫調節剤、抗腫瘍剤、鎮痛剤、抗臓器線維化薬として使用することができ、AXLキナーゼの新しい薬剤または改善剤は、過剰活性化炎症反

10

20

30

40

50

応に関連する疾患（例えば、湿疹）、アレルギー、慢性閉塞性肺疾患（COPD）、気管支炎、線維化（fibroblast）、がん（例えば、胃がん、肝臓がん、肺がん、結腸・直腸がん、前立腺がん、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、白血病、多発性骨髄腫）、および他の治療によって引き起こされる免疫反応（例えば、皮疹、接触皮膚炎または下痢）、がん、外科手術、骨折、腫瘍転移による骨の痛み、骨関節炎、乾癬性関節炎（PsA）、関節リウマチ、間質性膀胱炎、慢性膵炎、内臓痛、片頭痛、慢性腰痛、膀胱痛症候群または神経障害性疼痛に関連する慢性疼痛および急性疼痛などに関わる、自己免疫疾患（例えば、多発性硬化症、乾癬、関節リウマチ、喘息、1型糖尿病、炎症性腸疾患、クローン病（Crohn's Disease）、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髄線維症、自己免疫性甲状腺症、アルツハイマー病）の予防および/または治療にも使用することができる。

10

【0009】

TAM受容体チロシンキナーゼTyro 3、Axl、Merおよびその相同リガンド蛋白S（Protein S）とGas 6は免疫、神経と生殖系におけるアポトーシス細胞の食作用クリアランスを促進する。それらはToll様受容体（TLR）とI型インターフェロンシグナル伝達経路を介した宿主自然免疫応答をダウンレギュレートする重要な負帰還回路を同時に駆動する。TAM受容体-リガンドの相互作用もエンベロープウイルスの細胞侵入を促進することと関係があり、感染抵抗性細胞株への1種以上のTAM受容体の異所性導入は、フィロウイルスとレンチウイルスの感染を増強できることが発見された。TAMリガンドタンパク質SおよびGas 6は、カルボキシル末端ドメインを介してTAM受容体に結合するほか、そのアミノ末端に、アポトーシス細胞および膜で被覆されたウイルス粒子表面に晒されたホスファチジルセリン（PtdSer）に結合するグルタミン酸に富むGlaドメインを含む。（G. Lemke, C. V. Rothlin, Nat Rev Immunol 8, 327 (May, 2008)、G. Lemke, T. Burstyn-Cohen, Ann N Y Acad Sci 1209, 23 (Oct, 2010).）

20

【0010】

エンベロープウイルスは、その表面に高レベルのPtdSerを含み、PtdSer-Glaドメイン相互作用によりTAMリガンド蛋白SとGas 6に結合する。エンベロープウイルス感染中、TAM受容体-リガンド相互作用の機能は、ウイルスと標的細胞との結合を促進してウイルス感染を促進することに限られていると考えられる。膜結合TAMリガンドはTAM受容体シグナル伝達を活性化する上で遊離リガンドよりも有意に有効であり、TAMリガンドがそのglaドメインのPtdSer結合を介してリガンドのTAMシグナル伝達への影響を変化させることが示された。AXLキナーゼ阻害剤は、膜中のAXLリガンドとホスファチジルセリン（PtdSer）との間の相互作用を遮断することができる。したがって、AXLキナーゼなどの新規または改変されたプロテインキナーゼ阻害剤は、例えば抗ジカウイルス（iScience, 2019, 13, 339-350）、コロナウイルス、新型コロナウイルス（例えばcovid-19など）とB型肝炎ウイルス（HBV）（Journal of Hepatology 2015 vol. 63 j670-678）などのウイルス感染性疾患の治療薬および/または予防薬として使用することができる。

30

40

【0011】

本発明に記載された化合物、組成物、および方法は、上述したこれらの必要性および他の目的に直接対応する。具体的には、本発明は、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、疼痛、線維症、移植片拒絶反応、またはウイルス感染性疾患またはそれらの合併症の治療および/または予防のためのAXLキナーゼ活性を阻害、調節および/またはコントロールする化合物を提供する。本発明の化合物は、既存の同種化合物と比較して、より良好な薬理活性を有し、具体的には、本発明の化合物は、標的キナーゼに対して優れた阻害活性およびキナーゼ選択性を示す。また、本発明化合物は、優れた透膜特性を有し、動物体内で優れた薬物動態特性を示す。また、本発明化合物は肝ミクロソー

50

ム系で良好な安定性を示し、C P Y 450 酵素の抑制や誘導はほとんどなかった。したがって、本発明化合物は非常に良好な開発見通しを有する。

【発明の概要】

【0012】

用語定義

以下、本発明のいくつかの実施形態について詳細に説明し、その例を添付の構造式および化学式で説明する。本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれるすべての代替、修正、およびこれらの同じ技術形態をカバーすることを意図する。当業者は、本発明と同様または同等の多くの方法および材料を本発明の実施に使用することができることを認識するものとする。本発明は、少なくとも本発明に記載された方法および材料に限定されない。結合された文献、特許、および同様の材料の1つまたは複数が本明細書と異なるまたは矛盾する場合（定義された用語、用語アプリケーション、記載された技術などを含むが、これらに限定されない）、本願に準拠する。

10

【0013】

「立体異性体」とは、同じ化学構造を有するが、原子または基が空間的に異なる配列を有する化合物を意味する。立体異性体には、鏡像異性体、ジアステレオマー、立体配座異性体（回転異性体）、幾何異性体（シス・トランス）異性体、アトロプ異性体などがある。

【0014】

本発明に記載されたように、本発明の化合物は、本発明の一般式化合物、または実施形態のような特別な例、サブクラス、および本発明に含まれる化合物のように、1つまたは複数の置換基で任意に置換されていてもよい。

20

【0015】

用語「任意に置換された」は、用語「置換または非置換」と交換して使用することができることが認識されるべきである。一般に、用語「置換された」は、与えられた構造中の1つまたは複数の水素原子が特定の置換基で置換されていることを表す。「任意に」他の態様が示されない限り、1つの任意の置換基は、基の各置換可能な位置で置換されてもよい。与えられた構造式において、1つの位置だけが特定の基から選択される1つまたは複数の置換基によって置換可能である場合、置換基は同じまたは異なる様々な位置で置換されてもよい。

【0016】

30

用語「任意に...で置換された」は、用語「非置換または...で置換されている」と交換して使用することができる。すなわち、前記構造が未置換であるか、または本発明に記載された1つまたは複数の置換基で置換されており、本発明に記載された置換基はH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、-S(=O)₀₋₂R⁹、-OS(=O)₁₋₂R⁹、-S(=O)₁₋₂OR^{9a}、-N(R^{10a})C(=O)R¹⁰、-C(=O)NR^{10a}R¹⁰、-OC(=O)NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})S(=O)₁₋₂R¹⁰、-S(=O)₁₋₂NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})C(=O)NR^{10a}R¹⁰、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆アミノアルキル基、C₁₋₆シアノアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、またはC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基を含むが、これらに限定されない。ここで、前記C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基C₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基は各々独立して任意にH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基の基からなるグループで独立して選択される0、1、2、3または4個の置換基などで置換される

40

50

。ここで R^c 、 R^d 、 R^9 、 R^{9a} 、 R^{10} および R^{10a} は本発明に記載の意味を持つ。

【0017】

本明細書の各部分において、本発明に開示される化合物の置換基は、基の種類または範囲で開示される。特に、本発明は、これらの基の種類および範囲の各メンバーの各独立した二次組み合わせを含む。例えば、用語「 $C_1 - C_6$ アルキル基」は、特に独立して開示されているメチル基、エチル基、 C_3 アルキル基、 C_4 アルキル基、 C_5 アルキル基および C_6 アルキル基を意味する。

【0018】

本発明に使用される用語「アルキル」または「アルキル基」は、1～20個の炭素原子を含む飽和直鎖または分枝鎖の一個炭化水素基を表し、前記アルキル基は、任意に本発明に記載の1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。アルキル基は、さらに詳細に説明しない限り、1～20個の炭素原子を含む。一実施形態では、アルキル基は1～12個の炭素原子を含み、別の実施形態では、アルキル基は1～6個の炭素原子を含み、さらに別の実施形態では、アルキル基は1～4個の炭素原子を含み、また一実施形態では、アルキル基は1～3個の炭素原子を含む。前記アルキル基は、本発明に記載の1つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

【0019】

アルキル基の例としては、メチル(Me 、 $-CH_3$)、エチル(Et 、 $-CH_2CH_3$)、 N -プロピル($n-Pr$ 、 $-CH_2CH_2CH_3$)、イソプロピル($i-Pr$ 、 $-CH(CH_3)_2$)、 N -ブチル($n-Bu$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_3$)、イソブチル($i-Bu$ 、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)、 Sec -ブチル($s-Bu$ 、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、 $Tert$ -ブチル($t-Bu$ 、 $-C(CH_3)_3$)、 N -ペンチル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ブチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3-メチル-1-ブチル($-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル($-CH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、 N -ヘキシル($-CH_2CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2-ヘキシル($-CH(CH_3)CH_2CH_2CH_2CH_3$)、3-ヘキシル($-CH(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)$)、2-メチル-2-ペンチル($-C(CH_3)_2CH_2CH_2CH_3$)、3-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2CH_3$)、4-メチル-2-ペンチル($-CH(CH_3)CH_2CH(CH_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル($-C(CH_3)(CH_2CH_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル($-CH(CH_2CH_3)CH(CH_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル($-C(CH_3)_2CH(CH_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル($-CH(CH_3)C(CH_3)_3$)、 N -ヘプチル基、 N -オクチル基などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0020】

用語「アルケニル」は、少なくとも1つの不飽和部位を有し、即ち1つの炭素-炭素 sp^2 二重結合を有し、「シス」および「トランス」配置、または「 E 」および「 Z 」配置を備える2～12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の一個炭化水素基を表す。一実施形態では、アルケニル基は2～8個の炭素原子を含み、別の実施形態では、アルケニル基は2～6個の炭素原子を含み、さらに別の実施形態では、アルケニル基は2～4個の炭素原子を含む。アルケニル基の例としては、ビニル($-CH=CH_2$)、アリル($-CH_2CH=CH_2$)などを含むが、これらに限定されるものではない。前記アルケニル基は本発明に記載された1つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

【0021】

用語「アルキニル」は、少なくとも1つの不飽和部位を有し、即ち1つの炭素-炭素 sp 三重結合を有する2～12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖の一個炭化水素基を表す。一実施形態では、アルキニル基は2～8個炭素原子を含み、別の実施形態では、アルキニル基は2～6個の炭素原子を含み、さらに別の実施形態では、アルキニル基は2

10

20

30

40

50

- 4 個の炭素原子を含む。アルキニル基の例としては、エチニル基 ($-C \equiv CH$)、プロパルギル基 ($-CH_2C \equiv CH$)、1 - プロピニル基 ($-C \equiv C-CH_3$) などを含むが、これらに限定されるものではない。前記アルキニル基は本発明に記載された 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

【0022】

用語「アルコキシ」は、酸素原子を介して分子の残りの部分に、本発明で説明したような定義を有するアルキル基が結合していることを表す。アルコキシ基は、さらに詳細に説明されない限り、1 ~ 12 個の炭素原子を含む。一実施形態では、アルコキシ基は 1 ~ 6 個の炭素原子を含み、別の実施形態では、アルコキシ基は 1 ~ 4 個の炭素原子を含み、さらに別の実施形態では、アルコキシ基は 1 ~ 3 個の炭素原子を含む。前記アルコキシ基は、本発明に記載された 1 つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

10

【0023】

アルコキシ基の例としては、メトキシ (MeO 、 $-OCH_3$)、エトキシ (EtO 、 $-OCH_2CH_3$)、1 - プロポキシ ($n-PrO$ 、 n - プロポキシ、 $-OCH_2CH_2CH_3$)、2 - プロポキシ ($i-PrO$ 、 i - プロポキシ、 $-OCH(CH_3)_2$)、1 - ブトキシ ($n-BuO$ 、 n - ブトキシ、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - メチル - 1 - プロポキシ ($i-BuO$ 、 i - ブトキシ、 $-OCH_2CH(CH_3)_2$)、2 - ブトキシ ($s-BuO$ 、 s - ブトキシ、 $-OCH(CH_3)CH_2CH_3$)、2 - メチル - 2 - プロポキシ ($t-BuO$ 、 t - ブトキシ、 $-OC(CH_3)_3$)、1 - ペンチルオキシ (n - ペンチルオキシ、 $-OCH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$)、2 - ペンチルオキシ ($-OCH(CH_3)CH_2CH_2CH_3$)、3 - ペンチルオキシ ($-OCH(CH_2CH_3)_2$)、2 - メチル - 2 - ブトキシ ($-OC(CH_3)_2CH_2CH_3$)、3 - メチル - 2 - ブトキシ ($-OCH(CH_3)CH(CH_3)_2$)、3 - メチル - 1 - ブトキシ ($-OCH_2CH_2CH(CH_3)_2$)、2 - メチル - 1 - ブトキシ ($-OCH_2CH(CH_3)CH_2CH_3$)、などを含むが、これらに限定されるものではない。

20

【0024】

用語「ハロアルキル」または「ハロアルコキシ」は、アルキル基またはアルコキシ基が 1 つまたは複数のハロゲン原子で置換されていることを表すが、そのような例としては、トリフルオロメチル基 ($-CF_3$)、トリフルオロメトキシ基 ($-OCF_3$)、ジフルオロエチル基 ($-CH_2CHF_2$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_2F$)、トリフルオロエチル基 ($-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2F$ 、 $-CFHCHF_2$)、 $-CF(CH_3)_2$ などを含むが、これらに限定されるものではない。

30

【0025】

用語「ヒドロキシアルキル」または「ヒドロキシ置換アルキル」および「ヒドロキシアルコキシ」または「ヒドロキシ置換アルコキシ」は、場合によっては 1 つまたは複数のヒドロキシル基で置換されたアルキル基またはアルコキシ基をそれぞれ表し、「ヒドロキシアルキル」と「ヒドロキシ - アルキル」とを交換して使用することができるが、このような例としては、ヒドロキシメチル基 ($-CH_2OH$)、2 - ヒドロキシエチル基 ($-CH_2CH_2OH$)、1 - ヒドロキシエチル基 ($-CH(OH)CH_3$)、2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ($-COH(CH_3)_2$)、2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロピル ($-CH_2COH(CH_3)_2$)、3 - ヒドロキシプロピル ($-CH_2CH_2CH_2OH$)、2 - ヒドロキシプロピル ($-CH_2CH(OH)CH_3$)、2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル ($-CH_2CH(OH)(CH_3)CH_3$)、ヒドロキシメトキシ ($-OCH_2OH$) を含むが、これらに限定されるものではない。

40

【0026】

用語「シアノ置換アルキル」または「シアノアルキル」は、1 つまたは複数のシアノ基で置換された $C_1 \sim 10$ 直鎖または分枝鎖アルキル基を含む。いくつかの実施形態では、シアノアルキル基は、1 つまたは複数のシアノ基で置換された $C_1 \sim 6$ 「低級シアノアルキル」であり、他の実施形態では、シアノアルキル基は、1 つまたは複数のシアノ基で置換された $C_1 \sim 4$ 「低級シアノアルキル基」であり、そのような例は、 $CNCH_2-$ 、 $CNCH$

50

2CH_2- 、 $\text{CNCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $\text{CNCH}_2\text{CHCNCH}_2-$ などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0027】

用語「アルキルアミノ」は、「N-アルキルアミノ」および「N,N-ジアルキルアミノ」を含み、アミノ基は、それぞれ独立して1つまたは2つのアルキル基で置換されている。いくつかの実施形態では、アルキルアミノは、窒素原子に結合した1つまたは2つの C_{1-6} アルキル基を持つ低級アルキルアミノ基である。さらにいくつかの実施形態では、アルキルアミノ基は、 C_{1-3} の低級アルキルアミノ基である。適切なアルキルアミノ基は、モノアルキルアミノ基またはジアルキルアミノ基であってもよく、そのような例としては、N-メチルアミノ基、N-エチルアミノ基、N,N-ジメチルアミノ基、N,N-ジエチルアミノ基などが含まれるが、これらに限定されるものではない。

10

【0028】

用語「アミノアルキル」は、1つまたは複数のアミノ基で置換された C_{1-10} 直鎖または分枝鎖アルキル基を含む。いくつかの実施形態では、アミノアルキルは、1つまたは複数のアミノ基で置換された C_{1-6} 「低級アミノアルキル基」であり、他の実施形態では、アミノアルキルは、1つまたは複数のアミノ基で置換された C_{1-4} 「低級アミノアルキル基」であり、これらの例は、アミノメチル基、アミノエチル基、アミノプロピル基、アミノブチル基およびアミノヘキシル基を含むが、これらに限定されるものではない。

【0029】

用語「シクロアルキル」は、3~12個の炭素原子を含む、一価または多価の飽和単環、二環または三環式環系を表す。二環式シクロアルキルは、スピロビシクロアルキル基、縮合ビシクロアルキル基、および架橋ビシクロアルキル基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は3~12個の炭素原子を含み、別の実施形態では、シクロアルキル基は3~10個の炭素原子を含み、別の実施形態では、シクロアルキル基は3~8個の炭素原子を含み、別の実施形態では、シクロアルキル基は3~7個の炭素原子を含み、別の実施形態では、シクロアルキル基は3~6個の炭素原子を含む。また、いくつかの実施形態では、シクロアルキルは C_7-C_{12} シクロアルキル基であり、 C_7-C_{12} 単環アルキル基、 C_7-C_{12} 二環アルキル基（例えば C_7-C_{12} スピロビシクロアルキル基、 C_7-C_{12} 縮合ビシクロアルキル基および C_7-C_{12} 架橋ビシクロアルキル基）または C_7-C_{12} 三環アルキル基を含む。前記シクロアルキル基は独立して非置換または本発明に記載された1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。用語「単環式シクロアルキル」または「単環式アルキル」は、単環式環系のシクロアルキルを表し、前記シクロアルキル基は前述したような定義を有し、前記単環式シクロアルキル基は独立して非置換または本発明に記載された1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。シクロアルキル基の例は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンチル-1-エニル、1-シクロペンチル-2-エニル、1-シクロペンチル-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキシル-1-エニル、1-シクロヘキシル-2-エニル、1-シクロヘキシル-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

20

30

40

【0030】

用語「シクロアルキルアルキル」は、シクロアルキル置換アルキル基を含む。いくつかの実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、「低級シクロアルキルアルキル基」、すなわちシクロアルキル基が C_{1-6} のアルキル基に結合していることを意味する。別の実施形態では、シクロアルキルアルキル基は、 C_{1-3} のアルキル基を含む「フェニルアルキレン」を意味する。その具体例としては、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。シクロアルキルアルキル基のシクロアルキル基は、本発明に記載された1つまたは複数の置換基でさらに置換されていてもよい。

50

【 0 0 3 1 】

用語「複素環基」および「複素環」は、本明細書で交換可能に使用され、いずれも、3～12個の環原子を含む、一価または多価、飽和または部分不飽和、非芳香族単環、二環または三環系を意味し、少なくとも1つの環原子が、窒素、硫黄および酸素原子からなる群から選択される。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は、4～12個の環原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は、5～12個の環原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は、4～8個の環原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は、3～8個の環原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は、3～6個の環原子を含む。いくつかの実施形態では、複素環基または複素環は4～7個の環原子を含む。さらに説明されない限り、複素環基は炭素基または窒素基であってもよく、且つ $-CH_2-$ 基は $-C(=O)-$ で任意に置換されてもよく、環の硫黄原子は任意にS-酸化物に酸化されてもよく、環の窒素原子は、任意にN-酸素化合物に酸化されてもよい。複素環基は、飽和複素環基（ヘテロシクロアルキル）および部分の不飽和複素環基を含む。前記複素環基は、1つまたは複数の結合点を有し、分子の残りの部分に結合している。複素環基の例は、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チセタニル、ピロリジン基、ピロリン基、ピラゾリン基、ピラゾリジン基、イミダゾリン基、イミダゾリジン基、テトラヒドロフラン基、ジヒドロフラン基、テトラヒドロチオフェン基、ジヒドロチオフェン基、1,3-ジオキサラン基、ジチオラン基（dithiolane）、テトラヒドロピラン基、ジヒドロピラン基、2H-ピラン基、4H-ピラン基、テトラヒドロ-2H-チオピラン、ピペリジン基、モルホリン基、チオモルホリン基、ピペラジン基、1,4-ジオキササン基、1,3-ジチアン、1,4-チオキサン、ホモピペラジン基、ホモピペリジン基、オキセパン基、チエパン基、アザシクロヘプタン基、オキサゼピン基（例えば1,4-オキサゼピン基、1,2-オキサゼピン基）、ジアゼピン基（例えば1,4-ジアゼピン基、1,2-ジアゼピン基）、ジオキセピン基（dioxepiny l）（例えば、1,4-ジオキセピン基、1,2-ジオキセピン基）、チアゼピン基（例えば、1,4-チアゼピン基、1,2-チアゼピン基）、インドリン基、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンテトラヒドロイソキノリン基、1,3-ベンゾジオキソール、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-イル、2-アザスピロ[4.4]ノニル、1,6-ジオキサスピロ[4.4]ノニル、2-アザスピロ[4.5]デカン、8-アザスピロ[4.5]デカン、7-アザスピロ[4.5]デカン、3-アザスピロ[5.5]ウンデシル、2-アザスピロ[5.5]ウンデシル、オクタヒドロ-1H-イソインドール、オクタヒドロシクロペンタン[c]ピロール、ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン基、ヘキサヒドロフラン[3,2-b]フラン基およびドデカヒドロイソキノリン基などを含むが、これらに限定されるものではない。複素環基において、 $-CH_2-$ 基が $-C(=O)-$ で置換される例は、2-オキソピロリジン基、オキソ-1,3-チアゾリジン基、2-ピペリジノン基および3,5-ジオキソピペリジン基を含むが、これらに限定されるものではない。複素環基において、酸化された硫黄原子の例としては、スルホラン基、1,1-ジオキソチオモルホリン基を含むが、これらに限定されるものではない。前記複素環基は本発明に記載された1つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

【 0 0 3 2 】

また、一実施形態において、複素環基は、4～7個の環原子を含む一価または多価の、飽和または部分的に不飽和の非芳香族単環または二環を意味し、少なくとも1つの環原子は、窒素、硫黄および酸素原子から選択される、4～7個の原子からなる、複素環式基である。さらに説明しない限り、4～7個の原子からなる複素環基は、炭素基または窒素基であってもよく、 $-CH_2-$ 基は、任意に $-C(=O)-$ で置換されていてもよい。環の硫黄原子はS-酸化物に任意に酸化されてもよい。環の窒素原子はN-酸素化合物に任意に酸化されてもよい。前記4～7個の原子からなる複素環基は分子の残りの部分への結合点を1つまたは複数有する。ここで、4～7個の原子からなる単環式複素環基の例は、アゼチジン基、オキセタン基、チエタン基、ピロリジン基、ピロリン基、ピラゾリン基、ピラ

ゾリジン基、イミダゾリン基、イミダゾリジン基、テトラヒドロフラン基、ジヒドロフラン基、テトラヒドロチオフェン基、ジヒドロチオフェン基、テトラヒドロピラン基、ジヒドロピラン基、2H-ピラン基、4H-ピラン基、テトラヒドロチオピラン基、ピペリジン基、モルホリン基、チオモルホリン基、ピペラジン基、ジオキサソ基、ジチアソ基、チオキサソ基、1,2-オキサジン基、1,2-チアジン基、ヘキサヒドロピリダジン基、ホモピペラジン基、ホモピペリジン基、オキソシクロヘプタン基、チエパン基、オキサゼピン基(1,4-オキサゼピン基、1,2-オキサゼピン基)、ジアゼパン基(1,4-ジアゼパン基、1,2-ジアゼパン基)およびチアゼピン基(1,4-チアゼピン基、1,2-チアゼピン基)などを含むが、これらに限定されるものではない。4-7個の原子からなる二環式複素環基の例は、3-アザビシクロ[3,2,0]ヘプタン、3-オキソビシクロ[3,2,0]ヘプタンなどを含むが、これらに限定されるものではない。4-7個の原子からなる複素環基において、 $-CH_2-$ 基が $-C(=O)-$ に置換される例は、2-オキソピロリジン基、オキソ-1,3-チアゾリジン基、ピペリジン-2-オン基および3,5-ジオキソピペリジン基などを含むが、これらに限定されるものではない。4-7個の原子からなる複素環基において、酸化された硫黄原子の例は、スルホラン基、1,1-ジオキソテトラヒドロチオフェン、1,1-ジオキソテトラヒドロチオピラン、1,1-ジオキソチオモルホリン基などを含むが、これらに限定されるものではない。前記4-7個の原子からなる複素環基は本発明に記載された1つまたは複数の置換基で任意に置換されてもよい。

10

【0033】

20

用語「複素環アルキル」は複素環基アルキルで置換されたアルキルを含み、複素環基とアルキルの両方が本発明で説明されるような意味を有する。そのような例は、テトラヒドロフラニルメチル、ピロール-2-イルメチル、モルホリン-4-イルエチル、ピペラジン-4-イルエチル、ピペリジン-4-イルエチルなどを含むが、これらに限定されるものではない。

【0034】

用語「アリール」は、6~14個の環原子、または6~12個の環原子、または6~10個の環原子を含む単環、二環および三環を含む炭素環系を表し、少なくとも1つの環系は芳香族であり、各環系は3~7個の原子からなる環を含み、1つまたは複数の結合点が分子の残りの部分に結合している。用語「アリール」は、用語「芳香環」と交換して使用することができる。アリール基の例としては、フェニル基、ナフチル基、およびアントラセン基が挙げられる。前記アリール基は、本発明に記載された1つまたは複数の置換基で独立して任意に置換されていてもよい。

30

【0035】

用語「アリールアルキル」または「アラルキル」はアリール置換アルキル基を含む。いくつかの実施形態では、アリールアルキルは、「低級アリールアルキル基」、すなわちアリール基が C_{1-6} のアルキル基に結合していることを意味する。別の実施形態では、アリールアルキルは、 C_{1-3} のアルキル基を含む「フェニルアルキレン」を意味する。その具体例としては、ベンジル基、ジフェニルメチル基、フェニルエチル基などを含むが、これらに限定されない。アリールアルキル基のアリール基は、さらに本発明に記載された1つまたは複数の置換基で置換されていてもよい。

40

【0036】

用語「ヘテロアリール」は5~12個の環原子、または5~10個の環原子、または5~6個の環原子を含む単環、二環および三環系を表し、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つの芳香環が1つまたは複数のヘテロ原子を含み、各環系が5~7個の原子からなる環を含み、1つまたは複数の結合点が分子の残りの部分に結合している。用語「ヘテロアリール基」は、用語「ヘテロアリール環」または「ヘテロ芳香族化合物」と交換して使用することができる。一実施形態において、ヘテロアリールは、O、SおよびNから独立して選択される1,2,3または4個のヘテロ原子を含む5~12個の原子からなるヘテロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、O、SおよびN

50

から独立して選択される 1, 2, 3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 10 個の原子からなるヘテロアリール基である。別の実施形態では、ヘテロアリールは、O、S および N から独立して選択される 1, 2, 3 または 4 個のヘテロ原子を含む 5 ~ 6 個の原子からなるヘテロアリール基である。前記ヘテロアリール基は、本発明に記載された 1 つまたは複数の置換基によって任意に置換されていてもよい。

【0037】

ヘテロアリール基の例としては、2 - フラン基、3 - フラン基、N - イミダゾ - ル基、2 - イミダゾ - ル基、4 - イミダゾ - ル基、5 - イミダゾ - ル基、3 - イソオキサゾリル基、4 - イソオキサゾリル基、5 - イソオキサゾリル基、2 - オキサゾリル基、4 - オキサゾリル基、5 - オキサゾリル基、N - ピロール基、2 - ピロール基、3 - ピロール基、2 - プリジン基、3 - プリジン基、4 - プリジン基、2 - プリミジン基、4 - プリミジン基、5 - プリミジン基、ピリダジン基（例えば 3 - ピリダジン基）、2 - チアゾール基、4 - チアゾール基、5 - チアゾール基、テトラゾリル基（例えば 5 - テトラゾリル基）、トリアゾール基（例えば 2 - トリアゾール基および 5 - トリアゾール基）、2 - チオフェン基、3 - チオフェン基、ピラゾール基（例えば 2 - ピラゾール基）、イソチアゾール基、1, 2, 3 - オキサジアゾール基、1, 2, 5 - オキサジアゾール基、1, 2, 4 - オキサジアゾール基、1, 2, 3 - トリアゾール基、1, 2, 3 - チオジアゾール基、1, 3, 4 - チオジアゾール基、1, 2, 5 - チオジアゾール基、ピラジン基、1, 3, 5 - トリアジン基などを含むが、これらに限定されるものではない。また、ベンゾイミダゾ - ル基、ベンゾフラン基、ベンゾチオフェン基、インドール基（例えば 2 - インドール基）、プリン基、キノリン基（例えば 2 - キノリン基、3 - キノリン基、4 - キノリン基）、イソキノリン基（例えば 1 - イソキノリン基、3 - イソキノリン基または 4 - イソキノリン基）、イミダゾ [1, 2 - a] プリジン基、ピラゾ [1, 5 - a] プリジン基、ピラゾ [1, 5 - a] プリミジン基、イミダゾ [1, 2 - b] ピリダジン基、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3 - b] ピリダジン基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] プリミジン基、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5 - a] プリジン基などの二環も含むが、これらの二環に限定されるものではない。

【0038】

用語「ヘテロアリールアルキル」は、アルキル基が 1 つまたは複数のヘテロアリールで置換されていることを表し、ヘテロアリール基およびアルキル基の両方が本発明に記載された意味を有するが、そのような例は、プリジン - 2 - メチル基、イミダゾール - 2 - メチル、フラン - 2 - エチル基、インドール - 3 - メチル基などを含むが、これらに限定されるものではない。

【0039】

用語「ハロゲン」とは、F、Cl、Br または I を意味する。

【0040】

本発明に使用される「薬学的に許容される塩」とは、本発明の化合物の有機塩および無機塩をいう。薬学的に許容される塩は例えば文献：S. M. Berge et al., describe pharmaceutically acceptable salts in detail in J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 - 19. に記載されたように所属分野で知られている。薬学的に許容される非毒性酸形成塩は、塩酸塩、臭化水素酸塩、リン酸塩、硫酸塩、過塩素酸塩などのアミノ基と反応して形成される無機酸塩、および酢酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、マロン酸塩などの有機酸塩、またはイオン交換法などの書籍文献に記載されている他の方法によって得られるものに限定される前記の塩を含むが、これらに限定されるものではない。他の薬学的に許容される塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパルテート、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ポラート、酪酸塩、カンフル酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンチルプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンソルホナート、ホルマート、フマレート、グルコヘプトン酸塩、グリセロリン酸塩、グルコナート、ヘミスル

ファート、ヘプタノアート、ヘキサノアート、よう化水素酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホナート、ラクチビオナート、乳酸塩、ラウリン酸塩、硫酸ドデシル、リンゴ酸塩、マロネート、メタンスルホン酸塩、2-ナフタレンスルホナート、ニコチネート、ニトラート、油酸塩、パルミタート、パモエート、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸アニオン、ピクラート、ピバレート、プロピオナート、ステアラート、チオシアナート、トシラート、ウンデカノアート、プロピルアセタートを含む。適切な塩基で得られる塩にはアルカリ金属、アルカリ土類金属、アンモニウムと $N^+(C_{1-4}\text{アルキル基})_4$ の塩を含む。本発明はまた、Nの基を含む任意の化合物から形成される第4級アンモニウム塩を考案する。水溶性または油溶性または分散生成物は、四級化作用により得ることができる。アルカリ金属またはアルカリ土類金属塩には、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどが含まれる。薬学的に許容される塩は、適切な非毒性アンモニウム、第4級アンモニウム塩および抗平衡イオン形成アミンカチオン、例えばハロゲン化物、水酸化物、カルボキシル化物、硫酸化物、リン酸化物、硝酸化物、 C_{1-8} スルホン酸化物および芳香スルホン酸化物をさらに含む。

【0041】

本発明の“溶媒和物”とは、1つまたは複数の溶媒分子と本発明の化合物とが形成する会合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒には、水、イソプロピルアルコール、エタノール、メタノール、ジメチルスルホキシド、酢酸エチル、酢酸およびアミノエタノールが含まれるが、これらに限定されない。用語“水和物”とは、溶媒分子が水によって形成される会合体であることを意味する。

【0042】

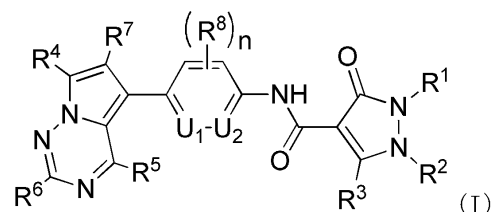
本発明の化合物の説明

本発明は、プロテインキナーゼ活性、特にAXLキナーゼ活性の阻害剤として有用な新規な化合物を開示する。プロテインキナーゼ阻害剤としての化合物は、不適切なプロテインキナーゼ活性、特に不適切なAXLキナーゼ活性に関連する疾患、症状、または状態の治療および/または予防に使用することができる。本発明の化合物は、既存の同種化合物と比較して、より良好な薬理活性を有し、具体的には、本発明の化合物は、標的キナーゼに対して優れた阻害活性およびキナーゼ選択性を示す。また、本発明化合物は、優れた透膜特性を有し、動物体内で優れた薬物動態特性を示す。また、本発明化合物は肝ミクロソーム系で良好な安定性を示し、CYP450酵素の抑制や誘導はほとんどなかった。したがって、本発明化合物は非常に良好な開発将来性を有する。

【0043】

本発明の開示された化合物は、1つまたは複数のプロテインキナーゼに対して強い阻害活性を示すことができる。一態様では、本発明は、下記一般式(I)で表される構造、または、その立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を有する化合物に関する。

【化1】



(ここで、

U_1 と U_2 はそれぞれ独立してNまたは $-C(R^a)-$ であり、

R^1 と R^2 はそれぞれ独立してH、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_2

- 7 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{2-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基および C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基は独立して任意に 0、1、2、3 または 4 個の R^{11} で置換され、

R^4 は H、D、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-10} 複素環基、 C_{2-10} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 -NR^cR^d、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-10} シクロアルキル基、 C_{3-10} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-10} 複素環基、 C_{2-10} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基および C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基は独立して任意に 0、1、2、3、4、または 5 個の R^{11a} で置換され、

各 R^a 、 R^3 、 R^5 、 R^6 、 R^7 および R^8 はそれぞれ独立して H、D、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 -NR^cR^d、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基および C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基は独立して任意に 0、1、2、3 または 4 個の R^{12} で置換され、

または、 R^2 および R^3 が一緒に結合している炭素原子および窒素原子と共に、任意に 4 ~ 12 個の原子からなる複素環を形成し、前記 4 ~ 12 個の原子からなる複素環が、任意に N、O および / または S からなる群から選択される 1、2 または 3 個のヘテロ原子を含み、任意に 0、1、2、3、4 または 5 個の R^{13} で置換され、

各 R^{11} 、 R^{11a} 、 R^{12} および R^{13} はそれぞれ独立して H、D、オキソ (=O)、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、-S(=O)₀₋₂R⁹、-OS(=O)₁₋₂R⁹、-S(=O)₁₋₂OR^{9a}、-N(R^{10a})C(=O)R¹⁰、-C(=O)NR^{10a}R¹⁰、-OC(=O)NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})S(=O)₁₋₂R¹⁰、-S(=O)₁₋₂NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})C(=O)NR^{10a}R¹⁰、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-12} アリール基、 C_{6-12} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 -NR^cR^d、-C

10

20

30

40

50

(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、-S(=O)₀₋₂R⁹、-OS(=O)₁₋₂R⁹、-S(=O)₁₋₂OR^{9a}、-N(R^{10a})C(=O)R¹⁰、-C(=O)NR^{10a}R¹⁰、C₁₋₆アルキル基、C₂₋₆アルケニル基、C₂₋₆アルキニル基、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₁₋₆アミノアルキル基、C₁₋₆シアノアルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルアミノ基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基およびC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される基で置換され、

10

各R^c、R^d、R⁹、R^{9a}、R¹⁰およびR^{10a}はそれぞれ独立してH、D、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、またはC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基であり、ただし、前記各C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆ハロアルキル、C₁₋₆ヒドロキシアルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基およびC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される基で置換され、および

20

【0044】

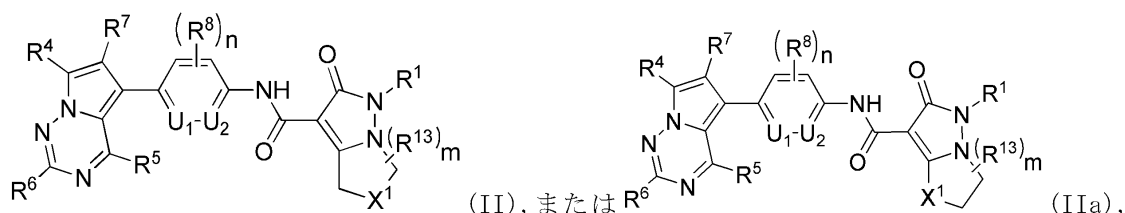
nは0、1、または2である。）

【0045】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は下記一般式(II)または(IIa)で表される構造、または、その立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を有する。

【化2】

30



(ここで、

X¹はO、S、-N(R^{13a})-、-C(=O)-、-(CH₂)_{t1}-、-X²-(CH₂)_{t1}-、または-(CH₂)_{t1}-X²-(CH₂)_{t2}-であり、

40

X²はO、S、-N(R^{13a})-、または-C(=O)-であり、

各R^{13a}はそれぞれ独立してH、C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、C₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₆アルキル基、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、-S(=O)₀₋₂R⁹、-S(=O)₁₋₂OR^{9a}、-S(=O)₁₋₂NR^{10a}R¹⁰、または-C(=O)NR^{10a}R¹⁰であり、ただし、前記各C₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、C₂₋₇複素環基、C₂₋₇複素環C₁₋₆アルキル基、C₆₋₁₂アリール基、C₆₋₁₂アリールC₁₋₆アルキルC

50

- 6 アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリーールおよび C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-6} アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される基で置換され、

各 t_1 と t_2 はそれぞれ独立して0、1、2、3、または4であり、および

【0046】

mは0、1、2、4、または5である。))

【0047】

いくつかの実施形態では、

R^1 は C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル、ピリジン基、ピリダジン基、ピラジン基、ピリミジン基、ピラゾール基、またはトリアゾール基であり、ただし、前記各 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、フェニル、ピリジン基、ピリダジン基、ピラジン基、ピリミジン基、ピラゾール基およびトリアゾール基は独立して任意に0、1、2、3または4個の R^{11} で置換される。

10

【0048】

いくつかの実施形態では、

R^2 はH、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-4} アミノアルキル基、または C_{1-4} シアノアルキル基であり、ただし、前記各 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{2-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{2-4} アミノアルキル基および C_{1-4} シアノアルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の R^{11} で置換され、

20

R^3 はH、D、F、-CN、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、または C_{1-4} シアノアルキル基であり、ただし、前記各 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基および C_{1-4} シアノアルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の R^{12} で置換され、

または R^2 および R^3 が一緒に結合している炭素原子および窒素原子と共に、任意に4〜7個の原子からなる複素環を形成し、前記4〜7個の原子からなる複素環がN、O、および/またはSからなる群から選択される1、2または3個のヘテロ原子を含み、任意に0、1、2、3、4または5個の R^{13} で任意に置換される。

30

【0049】

いくつかの実施形態では、 R^4 はH、D、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} 複素環基、 C_{3-6} 複素環 C_{1-4} アルキル基、 C_{6-10} アリーール基、 C_{6-10} アリーール C_{1-4} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリーール基、または C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-4} アルキル基であり、ただし、前記各-NR^cR^d、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、 C_{1-4} アルキルアミノ基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} 複素環基、 C_{3-6} 複素環 C_{1-4} アルキル基、 C_{6-10} アリーール基、 C_{6-10} アリーール C_{1-4} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリーール基および C_{1-9} ヘテロアリーール C_{1-4} アルキル基は独立して任意に0、1、2、3、4、または5個の R^{11a} で置換される。

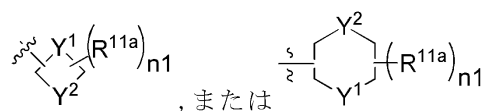
40

【0050】

いくつかの実施形態では、 R^4 は

50

【化 3】



であり、

ここで、 Y^1 と Y^2 はそれぞれ独立して $-(C(R^{11a})_2)_{n2}-$ 、 O 、 S 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{11b})-$ 、または $-N(R^{11b})-$ であり、

10

各 R^{11b} はそれぞれ独立して H 、 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ アルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{1-6}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{3-6}$ シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 $-C(=O)C_{1-6}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-6}$ ヒドロキシアルキル基、 $-OC(=O)C_{1-6}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-6}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{1-6}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{3-6}$ シクロアルキル基、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} ハロアルキル、 C_{1-6} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-6} アミノアルキル基、 C_{1-6} シアノアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-7} 複素環基、 C_{2-7} 複素環 C_{1-6} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-6} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基および C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基が独立して0、1、2、3または4個の、独立して H 、 D 、オキソ($=O$)、 F 、 Cl 、 Br 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される基で任意に置換され、

20

30

$n1$ は0、1、2、または3であり、および

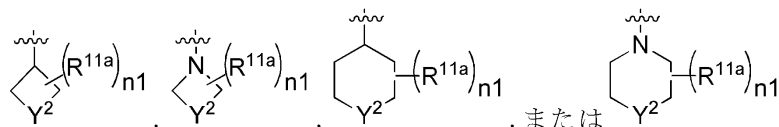
【0051】

$n2$ は1または2である。）

【0052】

いくつかの実施形態では、 R^4 は

【化 4】



40

であり、

(ここで、 Y^2 は $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、 $-CH_2-N(R^{11b})-$ 、 $-CH_2CH_2-N(R^{11b})-$ 、 $-CH_2-N(R^{11b})-CH_2-$ 、 O 、 S 、 $-C(=O)-$ 、 $-C(=O)N(R^{11b})-$ 、または $-N(R^{11b})-$ であり、

各 R^{11b} それぞれ独立して H 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロ

50

アルキル基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{3-6}$ シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} 複素環基、 C_{3-6} 複素環 C_{1-4} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基、または C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基であり、ただし、前記各 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{3-6}$ シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル基、 C_{3-6} シクロアルキル C_{1-4} アルキル基、 C_{3-6} 複素環基、 C_{3-6} 複素環 C_{1-4} アルキル基、 C_{6-10} アリール基、 C_{6-10} アリール C_{1-4} アルキル基、 C_{1-9} ヘテロアリール基および C_{1-9} ヘテロアリール C_{1-6} アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_{1-6} アルキル基および C_{1-6} アルコキシ基からなる群から選択される基で置換され、および

10

【0053】

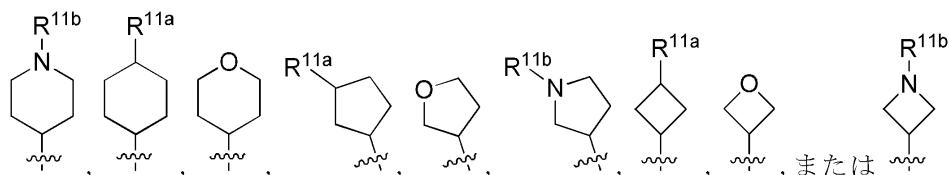
20

n_1 は0、1、2または3である。）

【0054】

いくつかの実施形態では、 R^4 は、

【化5】



30

であり、

(ここで、 R^{11a} と R^{11b} はそれぞれ独立してH、D、F、CN、OH、Boc-、 $CH_3CH_2CH_2C(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)CHC(=O)-$ 、 CH_3O- 、 CH_3CH_2O- 、 $CH_3(CH_3)CHO-$ 、 $t-Bu-C(=O)-$ 、 $n-Bu-C(=O)-$ 、 $i-Bu-C(=O)-$ 、 $s-Bu-C(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)CFC(=O)-$ 、 $CH_3(CH_3)C(OH)C(=O)-$ 、シクロプロピル- $C(=O)-$ 、シクロブチル- $C(=O)-$ 、またはシクロペンチル- $C(=O)-$ である。)

【0055】

いくつかの実施形態では、各 R^{11a} はそれぞれ独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{1-4}$ アルキル基、 $-S(=O)_{1-2}C_{3-6}$ シクロアルキル基、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{2-4} アルキニル基、 C_{1-4} ハロアルキル、 C_{1-4} ヒドロキシアルキル基、 C_{1-4} アミノアルキル基、 C_{1-4} シアノアルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、または C_{1-4} アルキルアミノ基であり、ただし、前記各 $-NR^cR^d$ 、 $-C(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)C_{1-4}$ ハロアルキル、 $-C(=O)C_{1-4}$ ヒドロキシアルキル基、 $-C(=O)C_{3-6}$ シクロアルキル基、 $-OC(=O)C_{1-4}$ アルキル基、 $-C(=O)O-C_{1-4}$ アルキル基、

40

50

S(=O)₁₋₂C₁₋₄アルキル基、-S(=O)₁₋₂C₃₋₆シクロアルキル基、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、C₁₋₄アミノアルキル基、C₁₋₄シアノアルキル基、C₁₋₄アルコキシ基およびC₁₋₄アルキルアミノ基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₄アルキル基およびC₁₋₄アルコキシ基からなる群から選択される基で置換される。

【0056】

いくつかの実施形態では、

各R^a、R³、R⁵、R⁶、R⁷およびR⁸はそれぞれ独立してH、D、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NH₂、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、C₁₋₄アミノアルキル基、C₁₋₄シアノアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₆複素環基、C₃₋₆複素環C₁₋₄アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、またはC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基であり、ただし、前記各C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、C₁₋₄アミノアルキル基、C₁₋₄シアノアルキル基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₆複素環基、C₃₋₆複素環C₁₋₄アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基およびC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個のR¹²で置換される。

【0057】

いくつかの実施形態では、R⁵はNH₂である。

【0058】

いくつかの実施形態では、

各R¹¹、R¹²およびR¹³はそれぞれ独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、-NR^cR^d、-C(=O)R⁹、-OC(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、-S(=O)₀₋₂R⁹、-OS(=O)₁₋₂R⁹、-S(=O)₁₋₂OR^{9a}、-N(R^{10a})C(=O)R¹⁰、-C(=O)NR^{10a}R¹⁰、-OC(=O)NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})S(=O)₁₋₂R¹⁰、-S(=O)₁₋₂NR^{10a}R¹⁰、-N(R^{10a})C(=O)NR^{10a}R¹⁰、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、C₁₋₄アミノアルキル基、C₁₋₄シアノアルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₆複素環基、C₃₋₆複素環C₁₋₄アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基、またはC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基であり、ただし、前記各-NR^cR^d、-C(=O)R⁹、-C(=O)OR^{9a}、C₁₋₄アルキル基、C₂₋₄アルケニル基、C₂₋₄アルキニル基、C₁₋₄ハロアルキル、C₁₋₄ヒドロキシアルキル基、C₁₋₄アミノアルキル基、C₁₋₄シアノアルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、C₁₋₄アルキルアミノ基、C₃₋₆シクロアルキル基、C₃₋₆シクロアルキルC₁₋₄アルキル基、C₃₋₆複素環基、C₃₋₆複素環C₁₋₄アルキル基、C₆₋₁₀アリール基、C₆₋₁₀アリールC₁₋₄アルキル基、C₁₋₉ヘテロアリール基およびC₁₋₉ヘテロアリールC₁₋₄アルキル基は独立して任意に0、1、2、3または4個の、独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-NH₂、-CN、-NO₂、C₁₋₆アルキル基およびC₁₋₆アルコキシ基からなる群から選択される基で置換される。

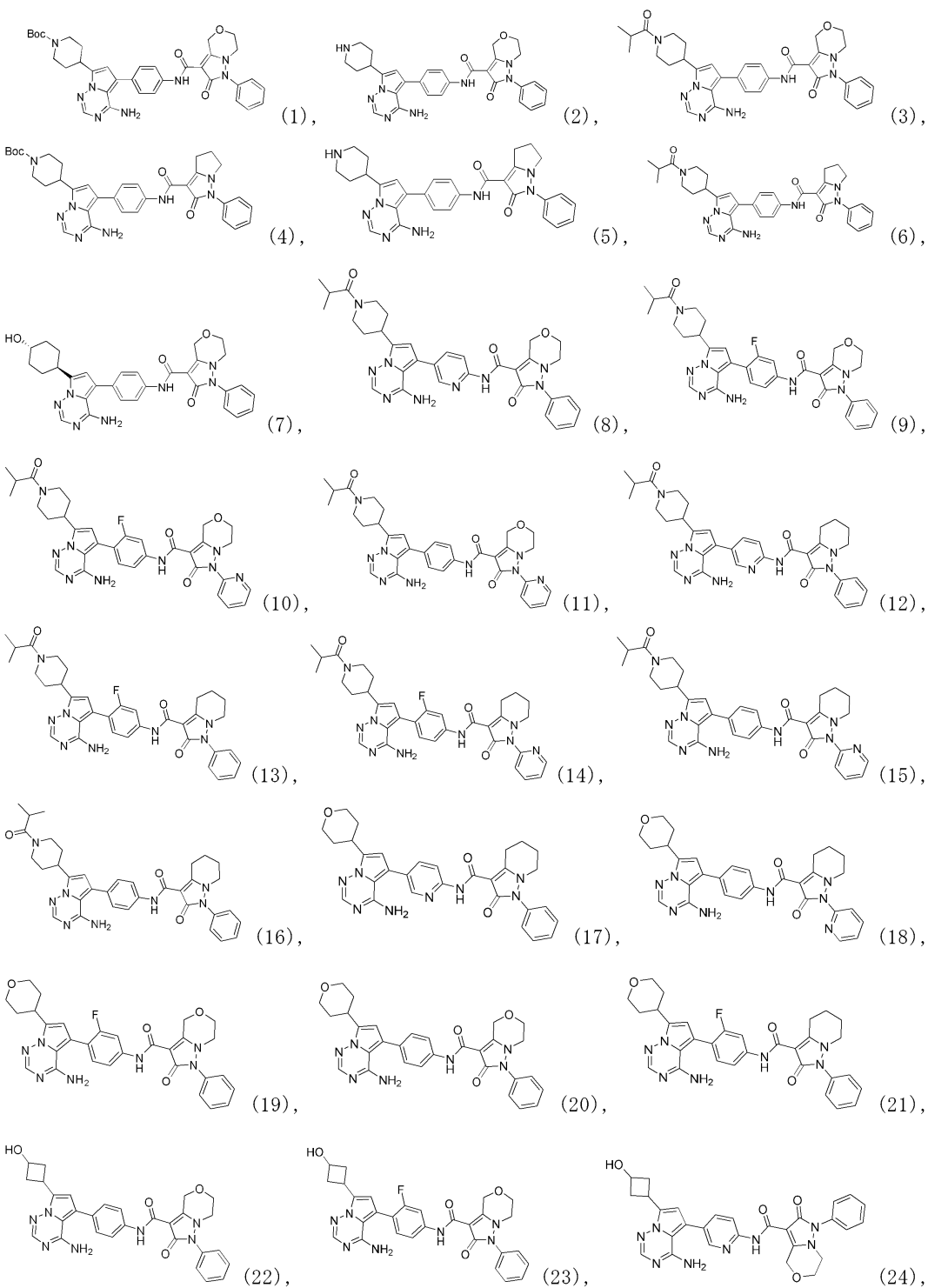
【0059】

いくつかの実施形態では、各R¹¹、R¹²およびR¹³はそれぞれ独立してH、D、オキソ(=O)、F、Cl、Br、-OH、-CN、-NO₂、メチル基、エチル基、プロピル、イソプロピル、Tert-ブチル、メトキシ基、またはエトキシ基である。

【 0 0 6 0 】

いくつかの実施形態では、本発明の化合物は下記構造のうちの 1 つ、またはその立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、または薬学的に許容される塩を有する。

【化 6】



10

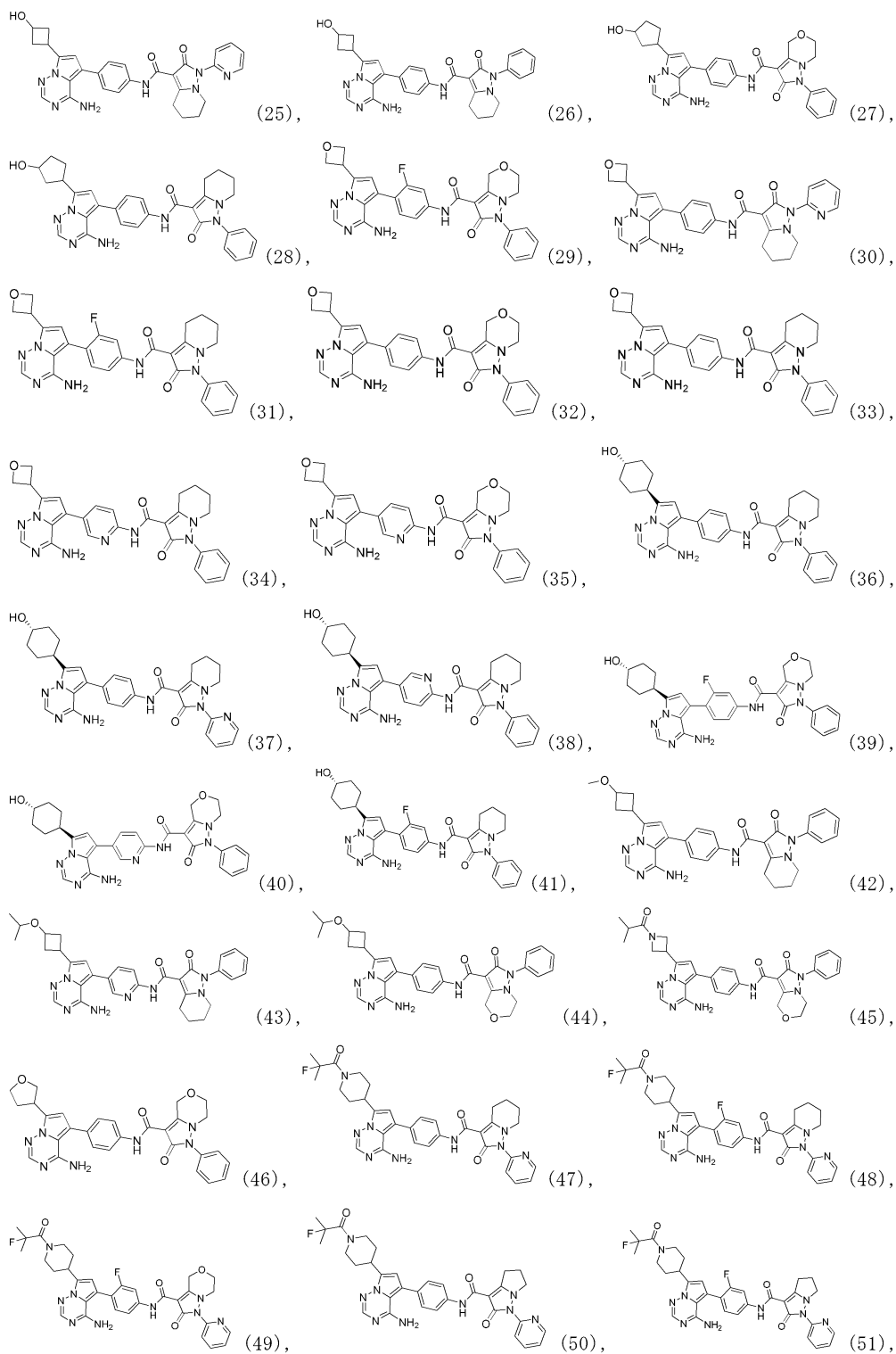
20

30

40

50

【化 7】



10

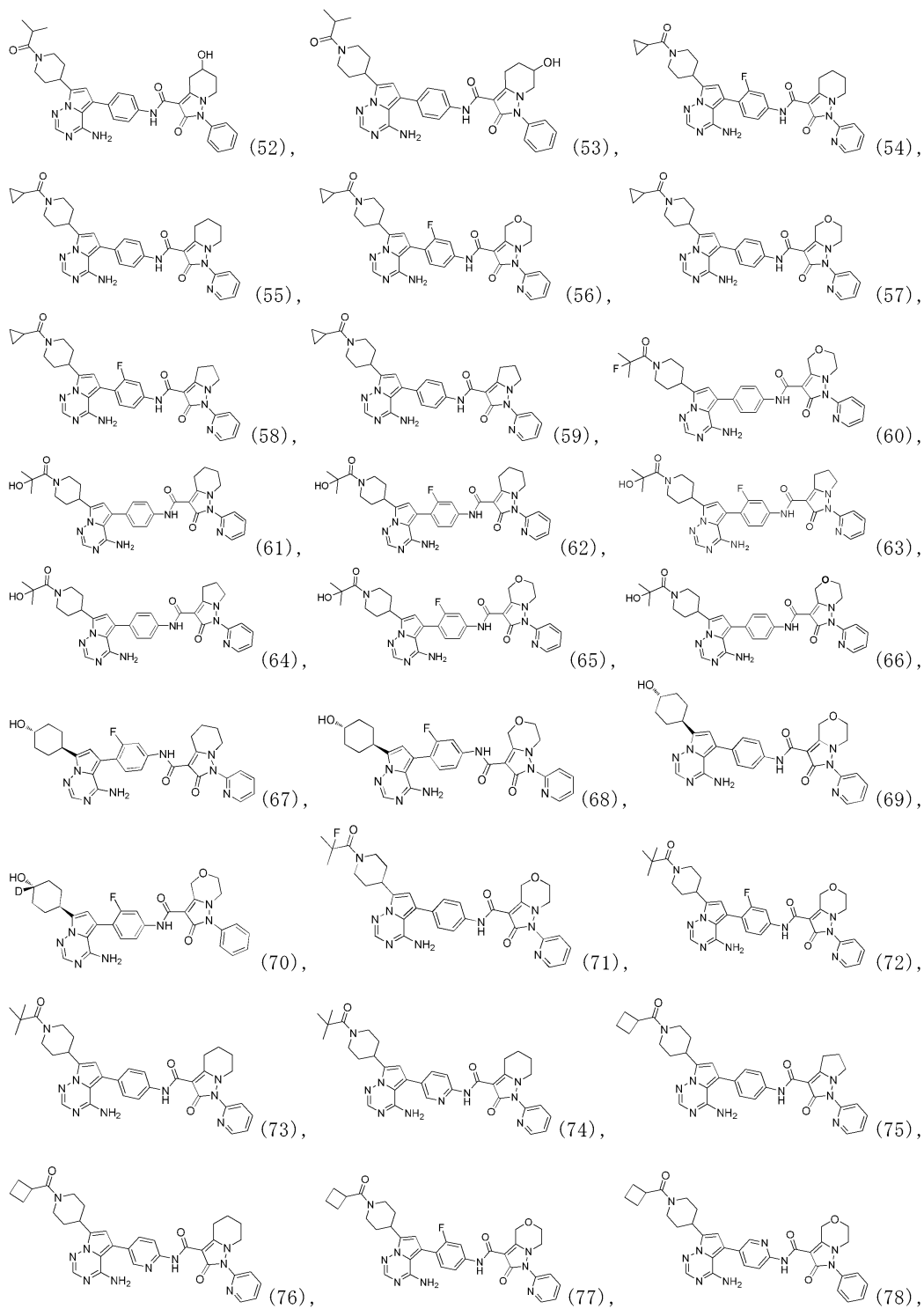
20

30

40

50

【化 8】



10

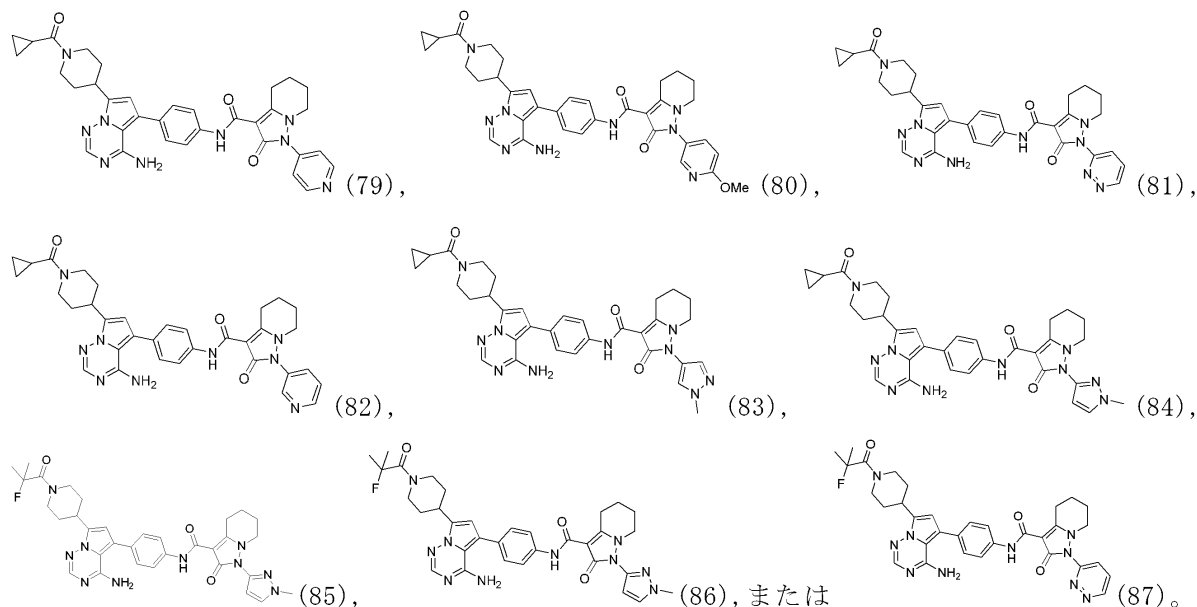
20

30

40

50

【化 9】



10

特に説明されない限り、一般式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物の立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝産物または薬学的に許容される塩は本発明の範囲に含まれる。

20

【0061】

本発明に開示された化合物は、不斉またはキラル中心を含むことができるので、異なる立体異性体形態で存在してもよい。本発明は、一般式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物のすべての立体異性体形態を本発明の構成要素となることを意図しており、前記化合物のすべての立体異性体形態は、ジアステレオマー、鏡像異性体、アトロプ異性体、および幾何学的（またはコンホメーション）異性体、ならびにラセミ混合物などのそれらの混合物を含むが、これらに限定されない。

【0062】

本発明に開示された構造において、任意の特定の不斉原子の立体化学が指定されていない場合、その構造の全ての立体異性体は、本発明内に考慮され、本発明に開示された化合物として本発明に含まれる。立体化学が特定の配置を表す実楔線 (Solid Wedge) や破線で指定されている場合、その構造の立体異性体はこれで明確に定義される。

30

【0063】

一般式 (I)、(II) または (IIa) で表される化合物は塩の形態で存在してもよい。一実施形態では、前記塩は、薬学的に許容される塩を意味する。用語“薬学的に許容される”とは、物質または組成物が、製剤を含む他の成分および/またはそれで治療される哺乳動物と化学的および/または毒性学的に適合しなければならないことを意味する。別の実施形態では、前記塩は、必ずしも薬学的に許容される塩ではなく、一般式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物を製造および/または精製するための中間体であってもよく、および/または式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物のエナンチオマーを分離するための中間体であってもよい。

40

【0064】

一方、本発明は、一般式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物を製造する中間体に関する。

【0065】

一方、本発明は、一般式 (I)、(II) または (IIa) で示される化合物の製造、分離および精製のための方法に関する。

【0066】

一方、本発明は、本発明の化合物を含む薬物組成物を提供する。一実施形態において、

50

本発明の前記薬物組成物は、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤または担体、またはそれらの組み合わせをさらに含む。別の実施形態では、薬物組成物は、液体、固体、半固体、ゲルまたはスプレーフォームであってもよい。

【0067】

いくつかの実施形態では、本発明の薬物組成物は、付加治療剤をさらに含む。

【0068】

一方、本発明は、A X L プロテインキナーゼ媒介性疾患および/または症状の予防および/または治療のための薬物の製造における、本発明に記載の化合物または本発明に記載の薬物組成物の用途に関する。

【0069】

いくつかの実施形態では、疾患および/または症状は、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶、またはウイルス感染性疾患からなる群から選択される。

【0070】

いくつかの実施形態では、前記疾患および/または症状は、シグナル経路に関連するA X L キナーゼ、媒介性疾患の治療および/または予防からなる群から選択される。このような疾患および/または症状は、増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、移植拒絶、およびそれらの合併症を含む。特に、本発明の化合物は、がん（固形腫瘍および血液がんを含む）、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髓線維症、急性骨髓性白血病、急性リンパ性白血病、慢性骨髓性白血病（C M L）、慢性閉塞性肺疾患（C O P D）、喘息、全身性エリテマトーデス、皮膚型エリテマトーデス、狼瘡性腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、1型糖尿病、気道アレルギー性疾患、副鼻腔炎、湿疹、麻疹、食物アレルギー、昆虫毒アレルギー、炎症性腸疾患、クローン病、関節リウマチ、若年型関節炎、乾癬性関節炎、臓器移植拒絶、組織移植拒絶、細胞移植拒絶、インフルエンザ、コロナウイルス感染、新型コロナウイルス感染、デング熱ウイルス感染、ジカウイルス感染、エボラウイルス感染、呼吸器合胞体ウイルス感染、或いはH B Vを含む疾患および/または症状を治療および/または予防するために使用することができるが、これらに限定されない。

【0071】

本発明の化合物の薬物組成物、製剤および投与

本発明は、本発明に開示された化合物、または実施例に列挙された化合物、またはその立体異性体、互変異性体、窒素酸化物、溶媒和物、代謝生成物または薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤、希釈剤、担体、溶媒、またはそれらの組み合わせとを含む薬物組成物を提供する。本発明に開示される薬物組成物中の化合物の量は、生物学的試料または患者の体内のプロテインキナーゼの阻害を検出するのに有効な量である。

【0072】

本発明のいくつかの化合物は、治療のために遊離形態で存在してもよく、または適切であれば、その薬学的に許容される誘導体の形態で存在してもよいことも認識されるべきである。薬学的に許容される誘導体のいくつかの非限定的な実施形態は、薬学的に許容される塩、エステル、これらのエステルの塩、またはそれを必要とする患者に投与する際に、本発明の前記化合物またはその代謝産物または残渣を直接または間接的に提供可能な任意の追加の付加物もしくは誘導体を含む。

【0073】

Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st edition, 2005, ed. D. B. Troy, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, and Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, eds. J. Swarbrick and J. C. Boylan, 1988 - 1999, Marcel Dekker, New Yorkなどの文献には、薬学的に許容される組成物を構成するための様々な担体、およびその製造のための公知の技術が

10

20

30

40

50

開示されており、これらの文献のそれぞれの内容は、参照によって本発明に組み込まれている。任意の望ましくない生物作用を生み出すこと、または有害な方法で薬学的に許容される組成物中の任意の他の成分と相互作用することによって、本発明の開示された化合物と適合しないような任意の一般的な担体を除いて、その適用が本発明の範囲に属することに注目する。

【0074】

本発明によって提供される薬物組成物は、予期される治療作用を損なわない他の活性成分と協働して調製することができ、または予期される作用を補充する物質と協働して調製することができる。

【0075】

本発明の化合物および組成物の使用

【0076】

本発明は、本発明に開示された化合物および薬物組成物を用いて、A X Lキナーゼ挙動が媒介または他の方法で影響する疾患または症状、またはA X Lキナーゼ挙動によって媒介または他の方法で影響される疾患または症状の1つまたは複数の症状を治療、予防、または改善する方法を提供する。

【0077】

いくつかの実施形態では、本発明は、不適切なA X Lキナーゼ挙動によって媒介されるか、または他の方法で影響する疾患または症状、または不適切なA X Lキナーゼ挙動によって媒介されるか、または他の方法で影響する疾患または症状の1つまたは複数の症状を治療、予防または改善するための、本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物を提供する。

【0078】

「不適切なA X Lキナーゼ挙動」とは、特定の患者において正常なA X Lキナーゼ挙動から逸脱したA X Lキナーゼ挙動を意味する。不適切なA X Lキナーゼ挙動は、例えば、活性の異常な増加、またはA X Lキナーゼ挙動の時点および制御上の偏差の形態として表現することができる。このような不適切なキナーゼ挙動は、例えば、プロテインキナーゼの過剰発現または突然変異による不適切または制御不能な行動に起因する。したがって、本発明は、これらの疾患および症状を治療する方法を提供する。

【0079】

上記の説明と一致して、そのような疾患または症状は、真性赤血球増加症（PCV）、特発性血小板増加症、特発性骨髄線維症（IMF）などの骨髄増殖性疾患、慢性骨髄性白血病（CML）、イマチニブ耐性CML形式、急性骨髄性白血病（AML）とAMLの亜型、急性巨核球性白血病（AMKL）を含む骨髄性白血病などの白血病、急性リンパ性白血病（ALL）と骨髄腫などのリンパ増殖性疾患、頭頸部がん、前立腺がん、乳がん、卵巣がん、黒色腫、肺がん、脳腫瘍、膵臓がん、尿路上皮がん、肝臓がん、胃がんと腎臓がんなどのがん、免疫機能障害、免疫不全、免疫調節に関連する炎症性疾患または症状、自己免疫疾患、組織移植拒絶、移植片対宿主病、創傷治癒、腎症、多発性硬化症、甲状腺炎、1型糖尿病、サルコイドーシス、乾癬、アレルギー性鼻炎、クローン病および潰瘍性大腸炎（UC）を含む炎症性腸疾患、全身性エリテマトーデス（SLE）、関節炎、骨関節炎、関節リウマチ、骨粗鬆症、喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）およびドライアイ症候群（或いは乾燥性角膜結膜炎（KCS））を含むが、これらに限定されない。

【0080】

一態様では、本発明は、哺乳動物（ヒトを含む）の増殖性疾患、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、炎症性疾患、または移植拒絶を予防および/または治療するための、本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物を提供する。

【0081】

別の態様では、本発明は、本発明に開示された疾患に罹患しているか、または罹患するリスクがある哺乳動物を治療する方法を提供し、前記方法は、本発明に開示される疾患を治療するのに有効な量または疾患を予防するのに有効な量の1つまたは複数の本発明に開

10

20

30

40

50

示される薬物組成物または化合物を投与することを含む。

【0082】

特定の実施形態において、増殖性疾患は、結腸がん、悪性グリオーマ、子宮内膜がん、肝臓がん、肺がん、黒色腫、腎臓がん、甲状腺がん、リンパ腫、リンパ増殖性障害、小細胞肺癌、扁平上皮肺癌、グリオーマ、乳がん、前立腺がん、卵巣がん、子宮頸がんなどのがん、急性骨髄性白血病（AML）、脊髄発育異常症候群（MDS）、骨髄増殖症（MPD）、慢性骨髄性白血病（CML）、T細胞急性リンパ球性白血病（T-ALL）、B細胞急性リンパ球性白血病（B-ALL）、非ホジキンリンパ腫（NHL）、B細胞リンパ腫などの悪性血液病、真性赤血球増加症、原発性血小板血症、骨髄線維症、多発性骨髄腫からなる群から選択される。

10

【0083】

別の態様では、本発明は、自己免疫疾患に罹患しているまたは罹患しやすい哺乳動物を治療および／または予防する方法を提供し、前記方法は、有効な治療量または有効な予防量の1つまたは複数の本発明に開示される薬物組成物または化合物を投与することを含む。

【0084】

特定の実施形態において、自己免疫疾患は、COPD、喘息、全身性エリテマトーデス、皮膚型エリテマトーデス、狼瘡性腎炎、皮膚筋炎、シェーグレン症候群、乾癬、1型糖尿病および炎症性腸疾患からなる群から選択される。

【0085】

別の態様では、本発明は、アレルギー性疾患に罹患しているか、または罹患しやすい哺乳動物を治療および／または予防する方法を提供し、前記方法は、有効な治療量または有効な予防量の1つまたは複数の本発明に開示される薬物組成物または化合物を投与することを含む。特定の実施形態では、アレルギー性疾患は、気道アレルギー性疾患、副鼻腔炎、湿疹および麻疹、食物アレルギーおよび昆虫毒アレルギーからなる群から選択される。

20

【0086】

特定の実施形態では、アレルギー性疾患は、気道アレルギー性疾患、副鼻腔炎、湿疹および麻疹、食物アレルギーおよび昆虫毒アレルギーからなる群から選択される。

【0087】

別の態様では、本発明は、炎症性疾患に罹患しているか、または罹患しやすい哺乳動物を治療および／または予防する方法を提供し、前記方法は、有効な治療量または有効な予防量の1つまたは複数の本発明に開示される薬物組成物または化合物を投与することを含む。

30

【0088】

別の態様では、本発明は、ウイルス感染性疾患に罹患しているか、または罹患しやすい哺乳動物を治療および／または予防する方法を提供し、前記方法は、有効な治療量または有効な予防量の1つまたは複数の本発明に開示される薬物組成物または化合物を投与することを含む。

【0089】

特定の実施形態において、ウイルス感染性疾患は、インフルエンザ、コロナウイルス感染、新型コロナウイルス感染、デング熱ウイルス感染、ジカウイルス感染、エボラウイルス感染、呼吸器合胞体ウイルス感染、またはHBVからなる群から選択される。

40

【0090】

別の態様では、本発明は、特に、本発明の前記疾患および／または症状を治療および／または予防するための薬物として使用されるような本発明に開示された化合物を提供する。本発明は、本発明に開示された化合物を使用して、本発明の前記疾患および／または症状を治療および／または予防するための薬物をさらに提供する。

【0091】

共同治療

本発明の化合物は、個別の活性薬剤として投与することができ、または同じまたは同様の治療活性を有し、そのような併用投与に対して安全かつ有効であると決定された他の化

50

合物を含む他の治療剤と組み合わせて投与することができる。

【0092】

一態様では、本発明は、本発明に開示された化合物と1種以上の治療活性剤とを含む安全で有効な量の併用薬を投与することを含む、疾患または症状を治療、予防または改善する方法を提供する。いくつかの実施形態では、併用薬は、1つまたは2つの他の治療剤を含む。

【0093】

他の治療薬の例は、化学療法剤および抗増殖剤を含む抗がん剤、抗炎症剤、および免疫調節剤または免疫抑制剤を含むが、これらに限定されない。

【0094】

一方、本発明は、治療において同時に、別々に、または連続的に投与される組み合わせとして製造可能な、本発明の化合物および少なくとも1つの他の治療剤を含む製品を提供する。いくつかの実施形態では、治療は、AXLキナーゼまたはNTRKキナーゼなどの1つまたは複数のプロテインキナーゼの活性によって媒介される疾患または症状に対する治療である。共同調製によって提供される製品は、同一の薬物組成物中に存在し、本発明に開示された化合物および他の治療剤を含む組成物、または異なる形態で存在する本発明に開示された化合物および他の治療剤、例えばキットを含む。

【0095】

一方、本発明は、本発明に開示された化合物および他の1つまたは複数の治療剤を含む薬物組成物を提供する。いくつかの実施形態では、薬物組成物は、上述したような薬学的に許容される賦形剤を含むことができる。

【0096】

一方、本発明は、2種または2種以上の個別の薬物組成物を含むキットを提供し、少なくとも1種の薬物組成物が本発明の開示化合物を含む、キットを提供する。いくつかの実施形態では、キットは、容器、別個のボトル、または別個の箔カートリッジのような組成物を個別に保持する手段を含む。このようなキットの例は、錠剤、カプセル剤などを包装するために一般的に使用されるブリスターパッケージである。

【0097】

本発明に開示された化合物は、単一の活性成分として投与されてもよく、または例えばアジュバントとして、他の治療剤と同時投与されてもよい。

【0098】

いくつかの実施形態では、前記他の治療薬は、化学療法剤および/または抗増殖剤を含む。既知の化学療法薬は、本発明の化合物と併用可能な他の療法や抗がん剤、手術、放射線療法(いくつかの例として、 γ 放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、近距離放射線療法および系放射性同位体療法)、内分泌療法、タキサン類(タクソール(taxol)、ドセタキセル(taxotere)など)、白金誘導体(シスプラチン(Cisplatin)、カルボプラチン(Carboplatin))、生物反応調節剤(インターフェロン、インターロイキン)、腫瘍壊死因子(TNF、TRAIL受容体標的物)、過熱と凍結療法、任意の副作用を軽減する薬剤(例えば制吐薬)、他の認められた化学療法薬を含むが、これらに限定されない。前記の他の認められた化学療法薬は、アルキル化薬(ナイトロジェンマスタード(Mechlorethamine)、クロラムブシル(Chlorambucil)、シクロホスファミド(Cyclophosphamide)、メルファラン(Melphalan)、イホマイド(Ifosfamide))、代謝拮抗薬(メトトレキサート(Methotrexate)、ペメトレキセド(Pemetrexed)など)、プリン拮抗薬とピリミジン拮抗薬(6-メルカプトプリン(6-mercaptopurine)、5-フルオロウラシル(5-fluorouracil)、アグリコシド(Cytarabine)、ゲムシタビン(Gemcitabine))、紡錘体阻害剤(ビンブラスチン(Vinblastine)、ビンクリスチン(Vincristine)、ビノレルビン(Vinorelbine))、ポドフィロトキシン(エトポシド(Etoposide)、イリノテカン(

10

20

30

40

50

Irinotecan)、トポテカン(Topotecan)、抗生物質(ドキシソルビシン(Doxorubicin)、ブレオマイシン(Bleomycin)、マイトマイシン(Mitomycin)、ニトロソウレア(カルムスチン(Carmustine)、ロモスタチン(Lomustine)、細胞分裂周期阻害剤(KSPまたは有糸分裂キネシン阻害剤、CENP-EとCDK阻害剤)、酵素(アスパラギナーゼ(asparaginase)、ホルモン(タモキシフェン(Tamoxifen)、リュープロレリン(Leuprolide)、フルタミド(Flutamide)、メゲストロール(Megestrol)、デキサメタゾン(Dexamethasone)など)、抗血管新生試薬(アバスティン(Avastin)など)、モノクロナル抗体(ベリムマブ(Belimumab)、ブレンツキシマブ(brentuximab)、セツキシマブ(Cetuximab)、ギツズマブ(Gemtuzumab)、イピリムマブ(Ipilimumab)、オファツムマブ(ofatumumab)、パニツマブ(Panitumab)、ラニビズマブ(Ranibizumab)、リツキシマブ(Rituximab)、トシモノマブ(Tositumomab)、トラツズマブ(Trastuzumab)、キナーゼ阻害剤(イマチニブ(Imatinib)、スニチニブ(Sunitinib)、ソラフィニブ(Sorafenib)、エルロチニブ(Erlotinib)、ゲフィチニブ(Gefitinib)、ダザチニブ(Dasatinib)、ニロチニブ(Nilotinib)、ラパチニブ(Lapatinib)、クリゾチニブ(Crizotinib)、ルキシソリチニブ(Ruxolitinib)、ベムラフェニブ(Vemurafenib)、バンデタニブ(Vandetanib)、パゾパニブ(pazopanib))などを含むが、これらに限定されない。薬物ががんを抑制或いは活性化する経路は、例えばmTOR、HIF(酸欠誘導因子)経路およびその他がある。

【0099】

本発明に開示される化合物はまた、他の治療プロセスと組み合わせて、治療効果を向上させることができる。例えば、ホルモン治療または特殊な放射線治療が投与される。本発明に開示される化合物は、特に放射線増感剤として使用され、特に放射線治療に対する感受性の弱い腫瘍治療のために使用される。

【0100】

「併用」は、単一の用量単位形態における固定結合または併用投与のための部分のためのキットを表し、本発明に開示される化合物および併用パートナーは、同じ時間に独立して投与することができ、または一定の時間間隔で別々に投与することができ、特に併用パートナーに協働、例えば相乗作用を示すことができる。本発明で使用される用語「共通投与」または「併用投与」などは、選択された併用パートナーを、それを必要とする個々の個体(例えば患者)に投与することを意図しており、物質が同じ投与経路でまたは同時に投与される必要がない治療レジメンを含むことが意図されている。

【0101】

治療法

いくつかの実施形態では、本発明に開示される治療方法は、安全で有効な量の本発明の化合物または本発明の化合物を含む薬物組成物を、それを必要とする患者に投与することを含む。本発明に開示された様々な実施形態は、安全で有効な量の本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物を、それを必要とする患者に投与することによって、本発明の前記疾患または症状を治療する方法を含む。

【0102】

いくつかの実施形態では、本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物は、一度に投与することができ、または投与レジメンに従って、指定された期間にわたって異なる時間間隔で複数回投与することができる。例えば、1日1回、2回、3回、4回投与する。その1つの実施形態では、1日1回投与される。また別の実施形態では、1日2回投与されている。所望の治療効果が達成されるまで投与したり、所望の治療効果を無期限に維持したりすることができる。本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物の適切な投与レジメンは、希釈、分布および

10

20

30

40

50

半減期などの前記化合物の薬物動態学的特性に依存し、これらは技術者によって測定されてもよい。また、本発明に開示される化合物または本発明に開示される化合物を含む薬物組成物の適切な投与レジメンは、当該レジメンを実行する継続時間も含め、被治療疾患、被治療疾患の重症度、被治療患者の年齢および身体状態、被治療患者の医療歴、同時療法の性質、所望の治療効果などの技術者の知識および経験の範囲内の要因に依存する。当業者であれば、投与レジメンに対する個体患者の反応、または時間の経過とともに個体患者が変化する必要がある場合には、適切な投与レジメンの調整が要求され得ることを理解する必要がある。

【0103】

本発明に開示される化合物は、1つまたは複数の他の治療薬と同時に、またはその前または後に投与することができる。本発明の化合物は、他の治療剤と同じまたは異なる投与経路で別々に投与されてもよく、または同一の薬物組成物の形態で投与されてもよい。

10

【0104】

一般合成案

本発明を説明するために、実施形態を以下に示す。しかしながら、本発明は、これらの実施形態に限定されるものではなく、本発明を実施する方法を提供するだけであることを理解されたい。

【0105】

一般に、本発明の化合物は、さらなる説明がない限り、本発明に記載された方法によって製造することができ、置換基の定義は、一般式(I)、(II)または(IIa)に示される。以下の反応スキームおよび実施形態は、本発明の内容をさらに例示するために使用される。

20

【0106】

以下に説明する実施例は、他の説明がない限り、すべての温度が摂氏度に設定されている。試薬は商品仕入先、例えばAldrich Chemical Company、Alfa Chemical Company、上海韶遠試薬有限公司、SAIN化学技術(上海)有限公司、上海バイド製薬技術有限公司、上海浩宏生物医学技術有限公司から購入される。他に説明がない限り、本発明に使用される試薬は更に精製する必要がなく使用できる。常用溶媒是北京海之源偉業科技有限公司などの商品仕入先から購入される。

【0107】

30

無水THF、ジオキサン、DCM、トルエン、DMFはいずれも商品仕入先、例えば安耐吉公司(Energy Chemical Company)やAldrich化学公司から購入された。EtOAc、PE、CH₃CN、NMPおよびDMSOは使用前に無水Na₂SO₄で処理された。

【0108】

以下の反応は、一般に、窒素またはアルゴンガスの正圧下または無水溶媒上に乾燥管をセットし(他の態様で示さない限り)、反応フラスコに適切なゴム栓をつけ、シリンジで基質を注入する。ガラス容器はすべて乾燥されたものである。

【0109】

カラムはシリカゲルカラムを用いる。シリカゲル(300-400目)は青島海洋化学工場から購入される。

40

【0110】

¹H NMRスペクトルおよび¹³C/²DデータはBruker Avance III 400 MHzで収集された。¹H NMRスペクトルはCDCl₃、DMSO-d₆、CD₃ODまたはアセトン-d₆を溶媒(ppm単位)とし、TMS(0 ppm)またはクロロホルム(7.26 ppm)を参照基準とする。多重ピークが発生した場合には、s(singlet、単一ピーク)、d(doublet、二重ピーク)、t(triplet、三重ピーク)、m(multiplet、多重ピーク)、br(broadened、ブロードなピーク)、brs(broadened singlet、ブロードな単一ピーク)、dd(doublet of doublets、2つの二重ピーク)、dt(d

50

doublet of triplets、2つの三重ピーク)を有する。結合定数はヘルツ(Hz)で表される。

【0111】

LC/MSはAgilent 6120/6125質量分析計に結合されたAgilent 1260(バイナリポンプ/DAD検出器)で行われる。

【0112】

方法1:

カラム: HALO C18 2.7 μ m、4.6 mm $\times$ 30 mm、移動相: MeCN (0.05% HCOOH) - Water (0.05% HCOOH)、勾配: 5%から95%までのMeCN、0.8 min溶出し、0.8 min維持する。総運転時間は2.0 min、流速: 1.8 mL/min、カラム温度: 45 $^{\circ}$ C。

10

【0113】

方法2:

カラム: HALO C18 2.7 μ m、4.6 mm $\times$ 50 mm、移動相: MeCN (0.025% トリフルオロ酢酸) - 水 (0.025% トリフルオロ酢酸)、勾配: 5%から95%までのMeCN、1.0 min溶出し、1.0 min維持する。総運転時間は2.5 min、流速: 1.8 mL/min、カラム温度: 45 $^{\circ}$ C。

【0114】

RP-HPLCによる純度試験:

RP-HPLCで化合物純度試験をする(Shimadzu 2010/2030)

20

【0115】

方法1:

カラム: Gemini 4.6 $\times$ 150 mm 5 μ m、移動相: H₂O (0.05% トリフルオロ酢酸) - MeCN (0.05% トリフルオロ酢酸)。勾配: 10%から100%までのMeCN、8分間溶出し、2分間維持する。流速: 1.2 mL/min、カラム温度: 35 $^{\circ}$ C / 40 $^{\circ}$ C。

【0116】

方法2:

カラム: XBRIDGE 2.1 $\times$ 50 mm、3.5 μ m、移動相: H₂O (0.05% トリフルオロ酢酸) - MeCN (0.05% トリフルオロ酢酸)。勾配: 10%から100%までのMeCN、7分間溶出し、1分間維持する。流速: 0.8 mL/min、カラム温度: 35 $^{\circ}$ C / 40 $^{\circ}$ C。

30

【0117】

SFCによる化合物精製:

UV検出器を備えたThar P80でSFC精製を行った。

【0118】

方法: カラム CHIRALPAK AD-H 250 mm、20 mm、5 μ m、改質剤: 30% EtOH (0.2% NH₄OH)。

【0119】

RP-HPLCによる化合物精製:

RP-HPLC精製はGilson精製システム(322または306ポンプおよびGX-281留分収集器)、Shimadzu LC20ApおよびWaters MSTリガー精製システムで行われる。

40

【0120】

方法1:

カラム Gemini C18 21 $\times$ 150 mm、5 μ m Xbridge C18 19 $\times$ 150 mm、5 μ m、Spartan C18 20 $\times$ 150 mmおよびUltimate AQ-C18 30 $\times$ 250 mm、10 μ m

【0121】

移動相:

50

1、MeCNの水溶液（0.1% HCOOH）、流速：20 ml/min、50 ml/min、カラム30×250 mm、10 μm、波長：210 - 400 nm。試料をDMSO（+任意のギ酸および水）に注入し、10%から95%までのMeCNの線形勾配から10分間溶出した。

【0122】

2、MeCNの水溶液（0.1% トリフルオロ酢酸）、流速：20 ml/min、50 ml/min、カラム30×250 mm、10 μm、波長：210 - 400 nm。試料をDMSO（+任意のギ酸および水）に注入し、10%から95%までのMeCNの線形勾配から10分間溶出した。

【0123】

3、MeCNの水溶液（0.1% NH₃ - H₂O / 10 mM NH₄AC）、流速：20 ml/min、50 ml/min、カラム30×250 mm、10 μm、波長：210 - 400 nm。試料をDMSO（+任意のギ酸および水）に注入し、10%から95%までのMeCNの線形勾配から10分間溶出した。

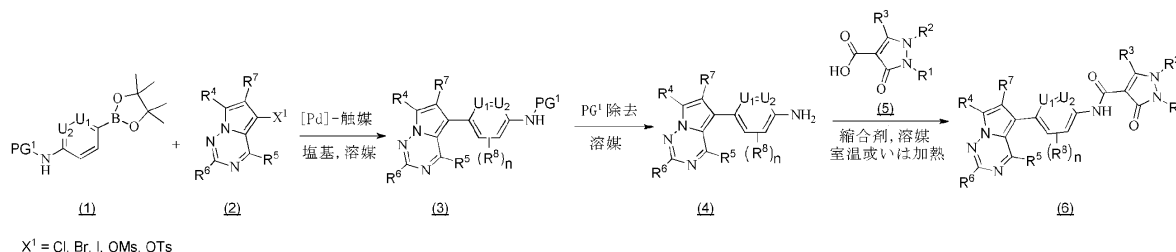
【0124】

本発明に開示される化合物を調製する典型的な合成工程は、以下の合成スキーム1～2に示す。さらに説明しない限り、各R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、U₁、U₂およびnは本発明で説明したような定義を有し、PG¹とPG²は保護基である。

【0125】

合成案1：

【化10】



一般式（6）に示すような構造を有する本発明化合物は、合成案1に記載の一般合成方法により製造することができ、具体的な手順は実施例を参照することができる。合成案1では、塩基性条件下でホウ素エステル誘導体（1）を適切な塩基（例えば炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）、および適切なPd触媒（例えばPd(OAc)₂、Pd(Dppf)₂Cl₂またはPd₂(dba)₃など）の作用下でピロールトリアジン系化合物（2）とカップリング反応させて化合物（3）を得た。保護原子PG¹を除去してから芳香族アミン誘導体（4）を得た。カルボン酸誘導体（5）は、縮合剤（例えばEDCIまたはHATU）の存在下で化合物（4）と縮合して目的キナーゼ阻害剤（6）を得る。

【0126】

カルボン酸誘導体（5）は文献（例えば「Practical synthesis of bicyclic pyrazol-5-one derivatives.」Xuejin Feng, Michael A. Xi, Yanjun Wu, Xiaogan Wang, Ning Xi Tetrahedron Lett. 2017, 58, 46-49、Facile synthesis of bicyclic 1-aryl pyrazol-5-ones.」Wu, Y.; Wang, K.; Li, Z.; Bai, X.; Xi, N. Tetrahedron Lett. 2014, 55, 142-147参照）で記載された合成方法で得られる。

【0127】

合成案2：

10

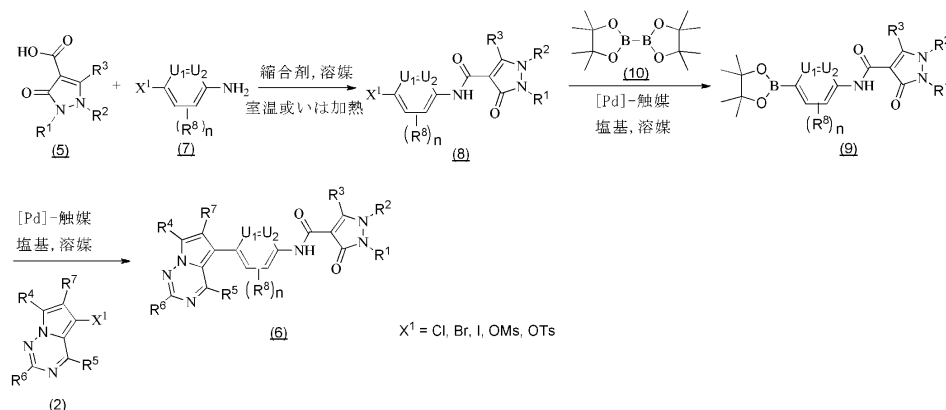
20

30

40

50

【化 1 1】



10

一般式(6)に示す構造を有する本発明の化合物は、合成案2に記載の一般的な合成方法で製造することもでき、具体的なステップは、実施形態を参照することができる。合成案2において、アリールまたはヘテロアリール化合物(7)を、縮合剤(例えばEDCIまたはHATUなどの存在下で化合物(5)と縮合して化合物(8)を得る。塩基性条件下で、ホウ素エステル誘導体(10)は、適切な塩基(例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)、および適切なPd触媒(例えば、Pd(OAc)₂、Pd(dppf)₂Cl₂またはPd₂(dba)₃など)の作用下で、置換したテロアリール化合物(8)と結合反応して化合物(9)を得る。塩基性条件下で、ホウ素エステル誘導体(9)は、適切な塩基(例えば、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど)、および適切なPd触媒(例えば、Pd(OAc)₂、Pd(dppf)₂Cl₂またはPd₂(dba)₃など)の作用下で、ピロロトリアジン系化合物(2)とカップリング反応して標的キナーゼ阻害剤(6)を得る。

20

【実施例】

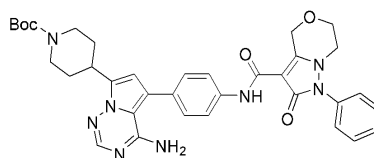
【0128】

実施例1

4-(4-アミノ-5-(4-(2-オキソ-1-フェニル-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

30

【化 1 2】



40

ステップ1) 4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル

【0129】

7-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(300mg, 1.41mmol)のジオキサン/H₂O(10mL/2mL)混合物に、TERT-ブチル4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル(524.9mg, 1.69mmol)、炭酸ナトリウム(299mg, 2.82mmol)およびPd(PPh₃)₄(81.5mg, 0.07mmol)を加える。得られた混合物を窒素ガス雰囲気下で維持し、80℃で6h撹拌する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮

50

した。得られた残渣を酢酸エチル (150 mL) に溶解し、塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。得られた生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$)、得られた4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル(400 mg, 90%)は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 315.9 [M+H]⁺。

【0130】

ステップ2) 4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

【0131】

4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル(400 mg, 1.26 mmol)およびPd/C(40 mg)のMeOH/THF(15 mL/5 mL)混合物を室温で H_2 バルーンで16 h 攪拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 10/1$)、得られた4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(390 mg, 82.35%)は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 318.0 [M+H]⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 7.82 (s, 1H), 7.55-7.52 (m, 2H), 6.82 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.45 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.08 (dd, $J = 23.6, 8.0$ Hz, 4H), 3.28-3.21 (m, 1H), 1.98-1.90 (m, 2H), 1.51 (td, $J = 12.5, 4.0$ Hz, 2H), 1.44-1.38 (m, 9H)。

【0132】

ステップ3) 4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

【0133】

-20 で4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(390 mg, 1.22 mmol)のDCM(20 mL)溶液にNBS(173.7 mg, 0.98 mmol)を加える。混合物を-20 で3時間攪拌した。そして、得られた混合物を水(10 mL)で希釈し、DCM(20 mL $\times$ 2)で抽出した。合併した有機層は塩水(10 mL $\times$ 2)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し ($\text{DCM}/\text{MeOH} = 20/1$)、得られた4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(227 mg, 46.61%)は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 395.7 [M+H]⁺。

【0134】

ステップ4) 4-(4-アミノ-5-(4-アミノフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

【0135】

4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(227 mg, 0.57 mmol)のジオキサン/ H_2O (10 mL/2 mL)の溶液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(150 mg, 0.68 mmol)、炭酸ナトリウム(121 mg, 1.14 mmol)およびPd(PPh_3)₄(32.9 mg, 0.03 mmol)を加える。得られた混合物を窒素ガス雰囲気下、80 で6 h 攪拌する。冷却後、混合物は減圧濃縮、EA(50 mL $\times$ 3)で抽出した。合併した有機層は塩水(50 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し ($\text{PE}/\text{EA} = 1/1$)、得られた4-(4-アミ

10

20

30

40

50

ノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (1 5 0 m g , 5 4 . 6 3 %) は黄色い固体である。MS (E S I) m/z 4 0 8 . 9 [M + H] ⁺。¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 0 9 (d , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 6 . 6 5 (d , J = 7 . 2 H z , 2 H) , 6 . 4 3 (s , 1 H) , 5 . 2 5 (s , 2 H) , 4 . 0 4 (s , 2 H) , 3 . 2 9 - 3 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 8 8 (s , 2 H) , 1 . 9 7 (d , J = 1 1 . 2 H z , 2 H) , 1 . 5 4 (d , J = 1 0 . 8 H z , 2 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H)。

【 0 1 3 6 】

ステップ 5) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル

10

【 0 1 3 7 】

室温で、4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (1 5 0 m g , 0 . 3 7 m m o l)、2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (9 6 . 3 m g , 0 . 3 7 m m o l)、H O A T (7 6 . 0 m g , 0 . 5 6 m m o l) および D I E A (1 4 3 . 2 m g , 1 . 1 1 m m o l) の D C M (2 0 m L) 混合物に E D C I (1 0 6 . 4 m g , 0 . 5 6 m m o l) を加える。混合物は 4 0 で 1 6 h 攪拌する。冷却後、混合物を H₂O (1 0 m L) で希釈し、D C M (3 0 m L × 2) で抽出した。合併した有機層を塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣に M e O H (5 m L) を加え、室温で 1 h 攪拌する。混合物を濾過し、濾ケーキを収集し、得られた 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (1 2 0 m g , 4 7 . 2 7 %) は白い固体である。MS (E S I) m/z 6 5 1 . 2 [M + H] ⁺。¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 6 3 - 7 . 5 8 (m , 2 H) , 7 . 5 6 - 7 . 4 9 (m , 3 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (s , 2 H) , 4 . 1 4 - 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 6 9 (t , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 3 . 3 1 - 3 . 2 6 (m , 1 H) , 2 . 9 9 - 2 . 7 8 (m , 3 H) , 1 . 9 9 (d , J = 1 2 . 7 H z , 2 H) , 1 . 6 3 - 1 . 4 8 (m , 3 H) , 1 . 4 1 (s , 9 H)。

20

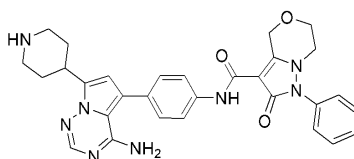
30

【 0 1 3 8 】

実施例 2 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

40

【 化 1 3 】



4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 -

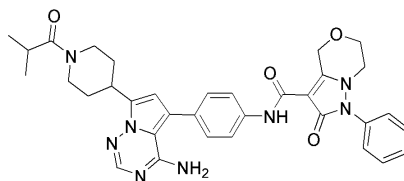
50

カルボン酸 T E R T - ブチル (8 0 m g , 0 . 1 2 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) 混合物に H C l のジオキサン溶液 (4 M , 1 0 m L) を加える。混合物は室温で 1 6 h 攪拌し、減圧濃縮した。得られた残渣は分取 H P L C で精製し (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 x 2 1 . 2 m m , 5 u m . A C N - - H ₂ O (0 . 1 % F A) = 1 0 - 3 0) 、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (6 5 m g , 9 8 . 1 7 %) は白い固体である。MS (E S I) m / z 5 5 0 . 8 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 4 4 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 6 . 8 , 4 . 5 H z , 3 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H) , 5 . 1 3 (s , 2 H) , 4 . 1 0 (t , J = 5 . 0 H z , 2 H) , 3 . 7 0 (t , J = 4 . 9 H z , 2 H) , 3 . 2 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 3 H) , 2 . 9 0 (t , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 0 9 (d , J = 1 2 . 9 H z , 2 H) , 1 . 7 5 (d d , J = 2 1 . 7 , 1 2 . 3 H z , 2 H) .

【 0 1 3 9 】

実施例 3 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【 化 1 4 】



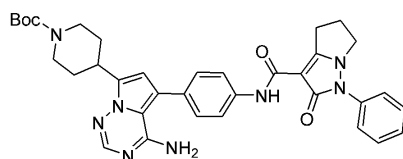
N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (4 0 m g , 0 . 0 7 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に D I E A (2 7 . 1 m g , 0 . 2 1 m m o l) およびイソ酪酸クロリド (1 5 m g , 0 . 1 4 m m o l) を加える。混合物は 0 で 3 h 攪拌する。そして、得られた混合物は H ₂ O (1 0 m L) で希釈し、D C M (3 0 m L x 2) で抽出した。有機層は塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は分取 H P L C で精製し (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 x 2 1 . 2 m m , 5 u m . A C N - - H ₂ O (0 . 1 % T F A) = 2 5 - 5 0) 、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (8 . 7 m g , 1 9 . 8 6 %) は白い固体である。MS (E S I) m / z 6 2 0 . 7 [M + H] ⁺ . ¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 4 3 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 7 0 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 6 4 - 7 . 5 7 (m , 2 H) , 7 . 5 3 (d d , J = 6 . 9 , 3 . 7 H z , 3 H) , 7 . 4 1 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 5 . 1 2 (s , 2 H) , 4 . 5 4 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 4 . 1 3 - 4 . 0 7 (m , 2 H) , 3 . 6 9 (t , J = 4 . 8 H z , 2 H) , 3 . 2 4 - 3 . 1 6 (m , 1 H) , 2 . 9 1 (d t , J = 1 3 . 4 , 6 . 7 H z , 1 H) , 2 . 7 1 - 2 . 6 5 (m , 1 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 5 (m , 3 H) , 1 . 6 8 - 1 . 4 3 (m , 3 H) , 1 . 0 1 (t , J = 6 . 8 H

z, 6 H)。

【0140】

実施例4 4-(4-アミノ-5-(4-(2-オキソ-1-フェニル-2,4,5,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

【化15】



10

室温で、4-(4-アミノ-5-(4-アミノフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(235 mg, 0.57 mmol, 実施例1にかかる製造によって得る)のDCM(20 mL)混合物に2-オキソ-1-フェニル-2,4,5,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボン酸(139.2 mg, 0.57 mmol)、EDCI(218.5 mg, 1.14 mmol)、HOAT(156.2 mg, 1.14 mmol)およびDIEA(220.6 mg, 1.71 mmol)を加える。反応混合物は40で16 h 攪拌する。冷却後、混合物はH₂O(10 mL)で希釈し、DCM(30 mL × 2)で抽出した。合併した有機層は塩水(50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣にMeOH(5 mL)を加え、室温で1 h 攪拌する。混合物を濾過し、濾ケーキを収集し、得られた4-(4-アミノ-5-(4-(2-オキソ-1-フェニル-2,4,5,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(330 mg, 77.40%)は白い固体である。MS(ESI)m/z 634.7[M+H]⁺。¹H NMR:(400 MHz, DMSO) δ 10.28(s, 1H), 7.89(s, 1H), 7.73(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.59-7.52(m, 4H), 7.42(t, J = 7.9 Hz, 3H), 6.57(s, 1H), 4.12-4.02(m, 3H), 3.80(t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.29(d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.17(dd, J = 10.0, 4.8 Hz, 2H), 2.89(s, 2H), 2.45-2.42(m, 1H), 1.99(d, J = 11.0 Hz, 2H), 1.63-1.49(m, 3H), 1.41(s, 9H)。

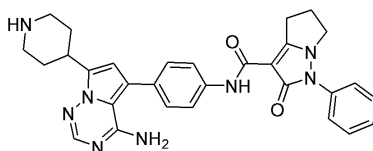
20

30

【0141】

実施例5 N-(4-(4-アミノ-7-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-2,4,5,6-テトラヒドロ-1H-ピロロ[1,2-b]ピラゾール-3-カルボキサミド

【化16】



40

4-(4-アミノ-5-(4-(2-オキソ-1-フェニル-2,4,5,6-テトラ

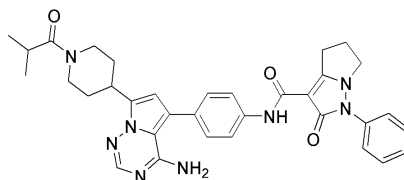
50

ヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (1 6 0 m g , 0 . 2 5 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) 混合物に 4 N H C l のジオキサン溶液 (1 0 m L) を加える。混合物は室温で 1 6 h 撹拌する。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取 H P L C で精製し (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 × 2 1 . 2 m m , 5 μ m . A C N - H ₂O (0 . 1 % F A) = 1 0 - 4 0) 、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (1 3 0 m g , 9 6 . 7 6 %) は白い固体である。MS (E S I) m / z 5 3 4 . 8 [M + H] ⁺ 。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 2 9 (s , 1 H) , 8 . 3 6 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 9 - 7 . 4 9 (m , 4 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 9 (m , 3 H) , 6 . 5 4 (s , 1 H) , 3 . 8 1 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 4 1 - 3 . 3 3 (m , 1 H) , 3 . 2 6 (d , J = 1 2 . 2 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (t , J = 7 . 3 H z , 2 H) , 2 . 9 3 (t , J = 1 1 . 4 H z , 2 H) , 2 . 4 6 - 2 . 4 1 (m , 2 H) , 2 . 1 1 (d , J = 1 2 . 3 H z , 2 H) , 1 . 8 4 - 1 . 7 2 (m , 2 H) 。

【 0 1 4 2 】

実施例 6 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - カルボキサミド

【 化 1 7 】



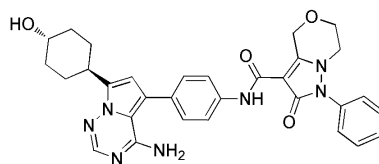
N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (6 5 m g , 0 . 1 2 m m o l) の D C M (1 0 m L) 溶液に D I E A (4 6 . 5 m g , 0 . 3 6 m m o l) とイソ酪酸クロリド (1 5 . 3 m g , 0 . 1 4 m m o l) を加える。混合物は 0 で 3 h 撹拌する。そして、得られた混合物を H ₂O (1 0 m L) で希釈し、D C M (3 0 m L × 2) で抽出した。有機層は塩水 (1 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣を分取 H P L C で精製し (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 × 2 1 . 2 m m , 5 μ m . A C N - H ₂O (0 . 1 % T F A) = 3 5 - 6 5) 、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロ - 1 H - ピロロ [1 , 2 - b] ピラゾール - 3 - カルボキサミド (1 2 . 4 m g , 1 7 . 0 8 %) は白い固体である。MS (E S I) m / z 6 0 4 . 7 [M + H] ⁺ 。 ¹ H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 2 8 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d , J = 8 . 6 H z , 2 H) , 7 . 5 4 (d t , J = 8 . 6 , 7 . 7 H z , 4 H) , 7 . 4 2 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (d , J = 1 0 . 9 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (d , J = 1 2 . 9 H z , 1 H) , 3 . 8 0 (t , J = 6 . 9 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (t , J = 7 . 5 H z , 3 H) , 2 . 9 1 (d t , J = 1 3 . 6 , 6 . 8 H z , 1 H) , 2 . 6 8 (d , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 4 6 - 2 . 3 9 (m , 2 H) , 2 . 1 1 - 1 . 9 9 (m , 2

H), 1.70 - 1.41 (m, 3H), 1.01 (t, J = 6.8 Hz, 6H)。

【0143】

実施例7 N-(4-(4-アミノ-7-(1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)フェニル)-2-オキソ-1-フェニル-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-3-カルボキサミド

【化18】



10

ステップ1) 7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-エン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0144】

7-プロモピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(300mg, 1.41mmol)、2-[1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-エン-8-イル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン(450mg, 1.69mmol)と炭酸ナトリウム(299mg, 2.82mmol)のジオキサン(16mL)およびH₂O(4mL)の混合物にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(81mg, 0.07mmol)。混合物は、窒素ガス雰囲気下、80℃で16h加熱する。反応混合物は水(40mL)で希釈し、EtOAc(20mL×3)で抽出した。合併した有機層は塩水(30mL×2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はEt₂O(20mL)で処理、濾過し、濾ケーキを真空乾燥し、得られた7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-エン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(300mg, 74%収率)は褐色固体である。MS(ESI): 273.2 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 7.86(s, 1H), 7.67(s, 2H), 6.89-6.86(m, 2H), 6.65-6.63(m, 1H), 3.92(s, 4H), 2.66-2.62(m, 2H), 2.42(s, 2H), 1.81(t, J = 6.6 Hz, 2H)。

20

30

【0145】

ステップ2) 7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0146】

7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-7-エン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(300mg, 1.1mmol)と10%Pd/C(30mg)のMeOH(20mL)混合物をH₂バルーンで20℃で16時間水素化する。混合物を濾過し、濾液を真空濃縮し、得られた7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン(300mg, 94.3%収率)は黄色い固体である。MS(ESI): 275.1 [M+H]⁺。¹H NMR(300MHz, DMSO) δ 7.81(s, 1H), 7.58(s, 2H), 6.80(d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.41(d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.88(s, 4H), 3.14-3.05(m, 1H), 2.02-1.96(m, 2H), 1.78-1.59(m, 6H)。

40

【0147】

ステップ3) 5-プロモ-7-(1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-4-アミン

【0148】

50

- 20 で 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (250 mg , 0 . 91 mmol) の THF (30 mL) 溶液にジブロモヒダントイン (130 mg , 0 . 45 mmol) を加える。得られた混合物は - 10 で 1 h 攪拌する。LCMS は生成物の形成を示し、反応混合物は Na_2SO_3 水溶液 (10 mL) でクエンチした。混合物は EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (20 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は Et_2O (10 mL) で処理、濾過し、濾ケーキは Et_2O (5 mL) で洗浄して真空乾燥した。得られた 5 - ブロモ - 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (300 mg , 84 % 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) : 353 . 0 [M + H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz , DMSO) δ 7 . 85 (s , 1 H) , 6 . 61 (s , 1 H) , 3 . 88 (s , 4 H) , 3 . 10 (s , 1 H) , 1 . 99 - 1 . 94 (m , 2 H) , 1 . 77 - 1 . 73 (m , 2 H) , 1 . 67 - 1 . 60 (m , 4 H) 。

【 0149 】

ステップ 4) 5 - (4 - アミノフェニル) - 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 0150 】

5 - ブロモ - 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (280 mg , 0 . 79 mmol) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (191 mg , 0 . 87 mmol) と炭酸ナトリウム (168 mg , 1 . 58 mmol) のジオキサン (32 mL) と H_2O (8 mL) の混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (45 . 8 mg , 0 . 04 mmol) を加える。得られた混合物は、窒素ガス雰囲気下、80 で 16 時間加熱する。室温まで冷却した後、混合物は水 (40 mL) で希釈し、 EtOAc (30 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (40 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーで精製した (DCM / MeOH = 20 / 1) 。得られた 5 - (4 - アミノフェニル) - 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (300 mg , 93 % 収率) は褐色固体である。MS (ESI) : 366 . 2 [M + H]⁺。 ^1H NMR (300 MHz , DMSO) δ 7 . 83 (s , 1 H) , 7 . 58 (s , 1 H) , 7 . 09 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 6 . 64 (d , J = 8 . 4 Hz , 2 H) , 6 . 37 (s , 1 H) , 5 . 25 (s , 2 H) , 3 . 88 (s , 4 H) , 3 . 12 (s , 1 H) , 2 . 03 - 1 . 99 (m , 2 H) , 1 . 75 - 1 . 64 (m , 6 H) 。

【 0151 】

ステップ 5) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール

【 0152 】

5 - (4 - アミノフェニル) - 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (280 mg , 0 . 77 mmol) の THF (5 mL) 溶液に 1 N HCl (5 mL) を加える。得られた混合物は 20 で 3 h 攪拌する。0 に冷却した後、ナトリウムボロハイドライド (58 mg , 1 . 54 mmol) を加える。混合物は 20 で 1 時間攪拌する。混合物を真空濃縮し、残渣は水 (10 mL) で希釈した。混合物は NaHCO_3 水溶液 (10 mL) で中和し、 EtOAc (20 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (30 mL $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィーで精製し (DCM / MeOH = 15 / 1) 、得られた 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オール (90 mg , 32 . 5 % 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) : 324 . 3 [M + H]⁺。 ^1H NMR (400 MHz , DMSO) δ 7 . 82 (s , 1 H)

10

20

30

40

50

, 7.08 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.36 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 4.61 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.49 - 3.42 (m, 1H), 3.03 - 2.97 (m, 1H), 2.03 - 1.91 (m, 4H), 1.52 - 1.42 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H)。

【0153】

ステップ6) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

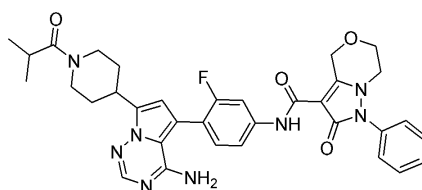
【0154】

2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボン酸 (39 mg, 0.15 mmol)、4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シクロヘキサン - 1 - オール (50 mg, 0.15 mmol)、HOAt (24.7 mg, 0.18 mmol) と DIEA (58.1 mg, 0.45 mmol) の DCM (20 mL) 溶液に N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (43 mg, 0.22 mmol) を加える。得られた混合物は 40 で 16 h 加熱反応する。室温まで冷却した後、混合物を DCM (30 mL) で希釈し、塩水 (20 mL × 2) で洗浄した。分離した有機層は Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は MeOH (3 mL) で再結晶して、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピロロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド (34.5 mg, 39.07% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 566.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.43 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.56 - 7.51 (m, 3H), 7.40 (d, J = 8 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 4.4 Hz, 2H), 3.50 - 3.43 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 10 Hz, 2H), 1.54 - 1.44 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)。

【0155】

実施例 8 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

【化19】



ステップ1) 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキシ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル

【0156】

10

20

30

40

50

室温で4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸TERT - ブチル(194 mg, 0.45 mmol)、2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボン酸(129.9 mg, 0.50 mmol)、HOAT(93.3 mg, 0.68 mmol)およびDIEA(175.6 mg, 1.36 mmol)のDCM(30 mL)混合物にEDCI(130.5 mg, 1.36 mmol)を加える。混合物は45 で16時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物はH₂O(20 mL)で希釈し、DCM(30 mL x 3)で抽出した。合併した有機層は塩水(50 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣はカラムクロマトグラフィー(MeOH/DCM = 5/95)で精製した。得られた4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸TERT - ブチル(288 mg, 80.54%収率)は黄色い固体である。LCMS: t_R = 1.203 min, カラム(HALO C184.6*50 mm, 2.7 μm), MS(ESI)m/z 669.0 [M+H]⁺。

【0157】

ステップ2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

【0158】

4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド)フェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸TERT - ブチル(288 mg, 0.43 mmol)のジオキサン(10 mL)混合物にHClのジオキサン(4 M, 10 mL)溶液を加える。混合物は室温で6時間攪拌する。混合物を減圧濃縮し、得られたN - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド(240 mg, 83.44%収率)は白い固体である。LCMS: t_R = 0.952 min, カラム(HALO C184.6*50 mm, 2.7 μm), MS(ESI)m/z 568.7 [M+H]⁺。

【0159】

ステップ3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

【0160】

N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド(212 mg, 0.37 mmol)およびDIEA(342 mg, 2.65 mmol)のDCM(20 mL)溶液にイソ酪酸クロリド(31.8 mg, 0.30 mmol)を加える。混合物は0 で3時間攪拌し、混合物はH₂O(20 mL)で希釈し、DCM(30 mL x 2)で抽出した。合併した有機層は塩水で(30 mL x 2)洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣は分取 HPLC(Gemini - C18150 x 21.2 mm, 5 μm, ACN - H₂O(0.1% T

10

20

30

40

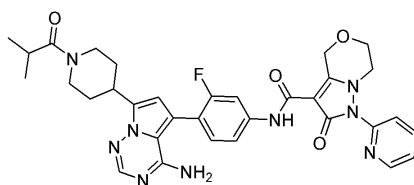
50

FA) = 30% - 50%) で精製した。得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (42.2 mg , 17.25%) は白い固体である。LCMS : $t_R = 1.107 \text{ min}$, カラム (HALO C184.6 * 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 639.0 [M+H]⁺。 ¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10.55 (s , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.85 - 7.80 (m , 1 H) , 7.64 - 7.58 (m , 2 H) , 7.56 - 7.50 (m , 3 H) , 7.37 - 7.29 (m , 2 H) , 6.54 (s , 1 H) , 5.12 (s , 2 H) , 4.54 (d , J = 11.7 Hz , 1 H) , 4.09 (dd , J = 16.5 , 11.3 Hz , 3 H) , 3.70 (t , J = 5.0 Hz , 2 H) , 3.44 - 3.37 (m , 1 H) , 3.20 (t , J = 12.3 Hz , 1 H) , 2.95 - 2.85 (m , 1 H) , 2.68 (t , J = 11.5 Hz , 1 H) , 2.14 - 1.98 (m , 2 H) , 1.64 - 1.43 (m , 2 H) , 1.01 (t , J = 6.6 Hz , 6 H)。

【0161】

実施例 9 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【化20】



ステップ 1) 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ[2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル

【0162】

室温で 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ[2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル (132 mg , 0.31 mmol) 、 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (80.7 mg , 0.31 mmol) 、 HOAt (63.5 mg , 0.46 mmol) および DIEA (119.5 mg , 0.93 mmol) の DCM (30 mL) 混合物に EDCI (88.8 mg , 0.46 mmol) を加える。混合物は 45 で 16 時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物は H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (30 mL x 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (50 mL x 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣はカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 5 / 95) で精製した。得られた 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ[5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ[2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル (203 mg , 78.4% 収率) は黄色い固体である。LCMS : $t_R = 1.189 \text{ min}$, カラム (HALO C184.6 * 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 670.1 [M+H]⁺。

【0163】

ステップ2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【0164】

4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (218 mg , 0.325 mmol) のジオキサン (10 mL) 混合物に H C l のジオキサン (4 M , 10 mL) 溶液を加える。混合物は室温で6時間攪拌する。混合物を減圧濃縮し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (180 mg , 82.65% 収率) は白い固体である。L C M S : $t_R = 0.936 \text{ min}$, カラム (H A L O C 184.6 * 50 mm , 2.7 μm) , M S (E S I) m/z 570.0 [M + H] ⁺。

10

【0165】

ステップ3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

20

【0166】

N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (210 mg , 0.37 mmol) および T E A (149 mg , 1.47 mmol) の D C M (20 mL) 溶液にイソ酪酸クロリド (31.4 mg , 0.29 mmol) を加える。混合物は0 で3時間攪拌し、混合物は H₂O (20 mL) で希釈し、D C M (30 mL x 2) で抽出した。合併した有機層は塩水で洗浄し (20 mL x 2) 、無水 N a₂S O₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣は分取 H P L C (G e m i n i - C 18150 x 21.2 mm , 5 μm . A C N - - H₂O (0.1% T F A) = 30% - 50%) で精製した。得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (46.5 mg , 19.34% 収率) は白い固体である。L C M S : $t_R = 1.145 \text{ min}$, カラム (H A L O C 184.6 * 50 mm , 2.7 μm) , M S (E S I) m/z 640.1 [M + H] ⁺。 ¹ H N M R : (400 M H z , D M S O) δ 10.37 (s , 1 H) , 8.60 (d d , J = 4.9 , 1.1 H z , 1 H) , 8.14 - 8.06 (m , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.86 - 7.80 (m , 2 H) , 7.52 - 7.45 (m , 1 H) , 7.39 - 7.30 (m , 2 H) , 6.54 (s , 1 H) , 5.17 (s , 2 H) , 4.54 (d , J = 13.5 H z , 1 H) , 4.08 (t , J = 11.5 H z , 5 H) , 3.41 (d , J = 11.8 H z , 1 H) , 3.20 (t , J = 12.2 H z , 1 H) , 2.96 - 2.85 (m , 1 H) , 2.68 (t , J = 11.7 H z , 1 H) , 2.12 - 1.98 (m , 2 H) , 1.65 - 1.40 (m , 2 H) , 1.01 (t , J = 6.6 H z , 6 H) 。

30

40

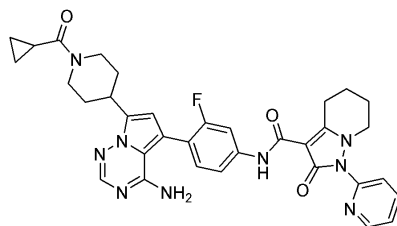
【0167】

実施例10 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペ

50

リジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 1】



10

ステップ 1) (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

【 0 1 6 8】

5 - ブロモ - 7 - (1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (3 0 0 m g , 0 . 8 2 m m o l)、3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (2 9 3 m g , 1 . 2 3 m m o l) および炭酸ナトリウム (1 7 5 m g , 1 . 6 4 m m o l) のジオキサン (4 0 m L) および H_2O (1 0 m L) 溶液にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (9 5 m g , 0 . 0 8 m m o l) を加え、混合物は 9 0 で 1 6 h 加熱する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮した。残渣は水 (3 0 m L) で希釈し、 $EtOAc$ (3 0 m L $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (4 0 m L $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 3 0 / 1) で精製し、得られた (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (3 0 0 m g , 8 3 % 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) : 3 1 4 . 2 [M + H] $^+$ 。

20

30

【 0 1 6 9】

ステップ 2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 1 7 0】

5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (1 - シクロプロパンカルボニルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (5 0 m g , 0 . 1 3 m m o l)、2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 4 H , 5 H , 6 H , 7 H - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 2 . 9 m g , 0 . 1 3 m m o l)、1 - ヒドロキシルベンゾトリアゾール (2 0 . 5 6 m g , 0 . 1 5 m m o l) および DIEA (4 9 m g , 0 . 3 . 8 m m o l) の DCM (2 0 m L) 溶液に N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド・塩酸塩 (3 6 . 5 m g , 0 . 1 9 m m o l) を加える。混合物は 4 0 で 1 6 時間加熱する。室温まで冷却した後、混合物は DCM (3 0 m L) で希釈し、塩水 (3 0 m L) で洗浄し、分離した有機層は Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。得られた残渣は MeOH (5 m L) で再結晶し、濾過し、濾ケーキは MeOH (2 m L) で洗浄し、真空乾燥した。得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [

40

50

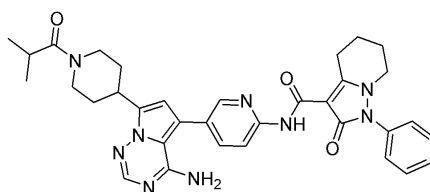
1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (30.2 mg, 36% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 636.4 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.60 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.10 - 8.05 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.84 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.49 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.52 - 4.36 (m, 2H), 3.94 - 3.91 (m, 2H), 3.45 - 3.36 (m, 2H), 3.30 - 3.24 (m, 2H), 2.76 - 2.67 (m, 1H), 2.10 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.04 - 1.96 (m, 4H), 1.87 - 1.82 (m, 2H), 1.68 - 1.46 (m, 2H), 0.76 - 0.68 (m, 4H)。

10

【0171】

実施例 11 N - (5 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 22】



20

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (75 mg, 0.20 mmol) のジオキサン/H₂O (20 mL / 4 mL) 溶液に (6 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (93 mg, 0.25 mmol)、炭酸ナトリウム (33 mg, 0.30 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (24 mg, 0.02 mmol) を加える。得られた混合物は窒素ガスで且つ 80 ° で 6 時間攪拌する。冷却した後、混合物を減圧濃縮して有機物を除去し、DCM (50 mL × 2) と H₂O (50 mL) で抽出した。有機層は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。そして、得られた残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm, 5 μm, ACN - H₂O (0.1% FA) 15% - 40%) で精製し、得られた N - (5 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチルピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (28.7 mg, 25%) は白い固体である。

30

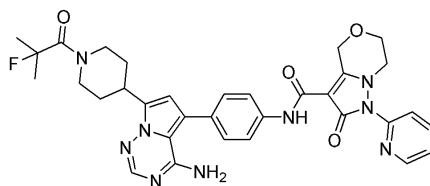
LCMS: t_R = 1.125 min、カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI) m/z 620.1 [M+H]⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 11.04 (s, 1H), 8.31 (dd, J = 18.5, 5.2 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 7.60 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.54 - 7.46 (m, 3H), 6.63 (s, 1H), 4.54 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.07 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 3.58 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.46 - 3.37 (m, 2H), 3.22 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.93 - 2.88 (m, 1H), 2.75 - 2.68 (m, 1H), 2.10 - 1.96 (m, 4H), 1.85 - 1.79 (m, 2H), 1.62 - 1.47 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.7 Hz, 6H)。

40

【0172】

50

実施例 12 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 3】



10

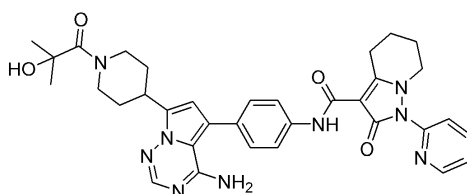
1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (60 mg , 0.15 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (48 mg , 0.18 mmol) 、 EDCI (44 mg , 0.22 mmol) 、 HOAT (32 mg , 0.22 mmol) および DIEA (59 mg , 0.45 mmol) を加える。そして混合物は 50 で 16 h 攪拌する。反応混合物は DCM (30 mL × 2) と H₂O (30 mL) で抽出した。有機層は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm , 5 μm , ACN - - H₂O (0.1% FA) 15% - 40%) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (67.4 mg , 68%) は白い固体である。LCMS : t_R = 1.134 min , カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 640.1 [M + H]⁺。¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10.27 (s , 1 H) , 8.59 (d , J = 3.9 Hz , 1 H) , 8.12 - 8.07 (m , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.83 (d , J = 8.1 Hz , 1 H) , 7.72 (d , J = 8.6 Hz , 2 H) , 7.50 - 7.45 (m , 1 H) , 7.41 (d , J = 8.5 Hz , 2 H) , 6.59 (s , 1 H) , 5.18 (s , 2 H) , 4.49 - 4.39 (m , 2 H) , 4.13 - 4.05 (m , 4 H) , 3.49 - 3.42 (m , 1 H) , 3.29 - 3.20 (m , 1 H) , 2.88 - 2.78 (m , 1 H) , 2.11 - 2.05 (m , 2 H) , 1.59 (s , 5 H) , 1.54 (s , 3 H) 。

20

30

【 0 1 7 3 】

実施例 13 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド
【化 2 4】



40

50

ステップ1) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【 0 1 7 4 】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (4 4 0 m g , 1 . 1 5 m m o l) のジオキサノ / H₂O (2 0 m L / 5 m L) 溶液に 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (3 8 0 m g , 1 . 7 2 m m o l) 、 Na₂CO₃ (1 8 4 m g , 1 . 7 2 m m o l) および Pd (PPh₃)₄ (1 3 4 m g , 0 . 1 1 5 m m o l) を加える。得られた混合物は窒素ガスで維持し、80 で6時間攪拌する。混合物を濃縮して有機物を除去し、DCM (5 0 m L × 2) とH₂O (3 0 m L) で抽出した。有機層は塩水 (6 0 m L) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過、濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (DCM / MeOH = 2 0 / 1) で精製し、得られた1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (3 3 0 m g , 6 6 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 0 . 9 2 1 m i n , カラム (HALO C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , MS (ESI) m / z 3 9 5 . 1 [M + H]⁺。

10

【 0 1 7 5 】

ステップ2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロピオンアミド) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【 0 1 7 6 】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (6 0 m g , 0 . 1 5 m m o l) のDCM (1 0 m L) 混合物に2 - オキシ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (4 8 m g , 0 . 1 8 m m o l) 、 EDCI (4 4 m g , 0 . 2 2 m m o l) 、 HOAT (3 2 m g , 0 . 2 2 m m o l) およびDIEA (5 9 m g , 0 . 4 5 m m o l) を加える。そして、混合物は50 で16h攪拌する。反応混合物はDCM (3 0 m L × 2) とH₂O (3 0 m L) で抽出した。有機層は塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣は分取 HPLC (Gemini - C 1 8 1 5 0 × 2 1 . 2 m m , 5 μ m , ACN - - H₂O (0 . 1 % FA) 1 5 % - 4 0 %) で精製し、得られたN - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロピオンアミド) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 2 . 1 m g , 3 3 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 1 . 0 7 2 m i n , カラム (HALO C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , MS (ESI) m / z 6 3 6 . 1 [M + H]⁺。 ¹H NMR : (4 0 0 M H z , DMSO) δ 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (d , J = 4 . 6 H z , 1 H) , 8 . 1 0 - 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 7 3 (d d , J = 1 7 . 5 , 8 . 3 H z , 3 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 4 H z , 2 H) , 6 . 5 5 (s , 1 H) , 5 . 4 0 (s , 1 H) , 4 . 9 9 - 4 . 8 8 (m , 1 H) , 4 . 6 1 - 4 . 4 9 (m , 1 H) , 4 . 1 6 - 4 . 0 6 (m , 1 H) , 3 . 9 2 (t , J = 5 . 8 H z , 2 H) , 3 . 4 4 - 3 . 3 8 (m , 1 H) , 3 . 2 6 (t , J = 6 . 3 H z , 2 H) , 3 . 1 7 (d , J = 5 . 1 H z , 1 H) , 2 . 0 7 - 1 . 9 7 (m , 4 H) , 1 . 8 8 - 1 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 6 7 - 1 . 5 4 (m , 2 H) , 1 . 3 3 (s , 6 H) 。

30

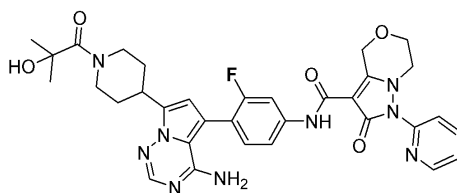
40

50

【 0 1 7 7 】

実施例 14 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【 化 2 5 】



10

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (62 mg , 0.15 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (48 mg , 0.18 mmol) 、 EDCI (44 mg , 0.22 mmol) 、 HOAT (32 mg , 0.22 mmol) および DIEA (59 mg , 0.45 mmol) を加える。そして、混合物は 50 で 16 h 撹拌する。反応混合物は DCM (30 mL × 2) と H₂O (30 mL) で抽出した。有機層は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm , 5 μm , ACN - H₂O (0.1% FA) 15% - 40%) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (31.0 mg , 32%) は白い固体である。LCMS : t_R = 1.077 min , カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 656.0 [M + H]⁺。 ¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10.37 (s , 1 H) , 8.60 (d , J = 3.6 Hz , 1 H) , 8.12 - 8.07 (m , 1 H) , 7.91 (s , 1 H) , 7.85 - 7.79 (m , 2 H) , 7.50 - 7.46 (m , 1 H) , 7.35 (d , J = 5.4 Hz , 2 H) , 6.52 (s , 1 H) , 5.41 (s , 1 H) , 5.18 (s , 2 H) , 4.97 - 4.86 (m , 1 H) , 4.60 - 4.48 (m , 1 H) , 4.13 - 4.08 (m , 4 H) , 3.44 - 3.38 (m , 1 H) , 3.17 (d , J = 5.0 Hz , 2 H) , 2.07 - 2.01 (m , 2 H) , 1.65 - 1.52 (m , 2 H) , 1.33 (s , 6 H) 。

20

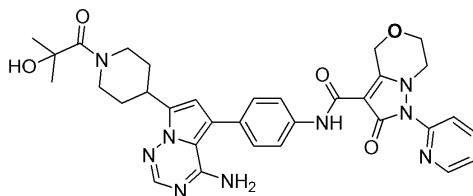
30

【 0 1 7 8 】

実施例 15 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

40

【化 2 6】

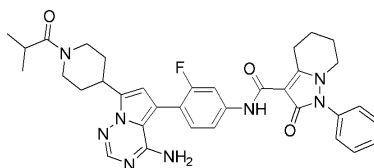


1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチル
 プロパン - 1 - オン (60 mg, 0.15 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に 2 -
 オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ
 [5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボン酸 (48 mg, 0.18 mmol)
 、 EDCI (44 mg, 0.22 mmol)、HOAT (32 mg, 0.22 mmol)
 および DIEA (59 mg, 0.45 mmol) を加える。そして、混合物は 50 で 1
 6 h 攪拌する。反応混合物は DCM (30 mL × 2) と H₂O (30 mL) で抽出した
 。有機層は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮した。
 残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm, 5 μm, ACN -
 - H₂O (0.1% FA) 15% - 40%) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ
 - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル)ピペリジン - 4 - イル)ピ
 ロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1
 - (ピリジン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 -
 c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド (41.1 mg, 40%) は白い固体で
 ある。LCMS: t_R = 1.051 min、カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm
 , 2.7 μm), MS (ESI) m/z 638.1 [M+H]⁺。¹H NMR: (40
 0 MHz, DMSO) δ 10.27 (s, 1H), 8.59 (d, J = 3.8 Hz, 1
 H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8
 .1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.50 - 7.45 (m,
 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.55 (s, 1H), 5.40 (s
 , 1H), 5.18 (s, 2H), 4.99 - 4.85 (m, 1H), 4.60 - 4.4
 5 (m, 1H), 4.12 - 4.07 (m, 4H), 3.44 - 3.38 (m, 1H),
 3.17 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 2.07 - 2.01 (m, 2H), 1.66 -
 1.52 (m, 2H), 1.33 (s, 6H)。

【0179】

実施例 16 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)
)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル
) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1,
 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 2 7】



ステップ 1) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2,
 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT -
 ブチル

【0180】

4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 -

イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (3 0 0 m g , 0 . 8 3 m m o l) のジオキサンと水 (2 5 m L / 5 m L) の混合溶液に 3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (2 9 5 . 2 m g , 1 . 2 5 m m o l) 、炭酸ナトリウム (2 6 4 m g , 2 . 4 9 m m o l) および P d (P P h ₃)₄ (9 6 m g , 0 . 0 8 m m o l) を加える。混合物は、窒素ガス雰囲気下、90 で 6 h 撹拌する。室温まで冷却した後、減圧濃縮した。残渣は適量の水で溶解し、酢酸エチル (5 0 m L x 3) で抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (5 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー (P E / E A = 1 / 1) で精製し、得られた生成物 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (4 7 0 m g , 9 9 . 3 % 収率) は黄色い固体である。M S (E S I) m / z 4 2 7 . 2 [M + H]⁺。

【 0 1 8 1 】

ステップ 2) 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル

【 0 1 8 2 】

室温で、4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (4 7 0 m g , 1 . 1 m m o l) 、2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (3 1 2 . 5 m g , 1 . 2 1 m m o l) 、H O A T (2 5 6 . 2 m g , 1 . 8 7 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (4 2 5 . 7 m g , 3 . 3 m m o l) のジクロロメタン (3 0 m L) 溶液に E D C I (3 5 8 . 5 m g , 1 . 8 7 m m o l) を加える。混合物は 4 5 で 1 6 h 撹拌する。室温まで冷却した後、混合物は水 H₂O (2 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 0 m L x 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (5 0 m L x 2) で洗浄し、無水 N a₂S O₄ で乾燥し、吸引ろ過し、濾液は濃縮した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離し (M e O H / D C M = 5 / 9 5) 、得られた生成物 4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (6 4 7 m g , 7 0 . 4 6 % 収率) は黄色い固体である。M S (E S I) m / z 6 6 6 . 7 [M + H]⁺。

【 0 1 8 3 】

ステップ 3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 1 8 4 】

4 - (4 - アミノ - 5 - (2 - フルオロ - 4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (6 4 7 m g , 0 . 9 7 m m o l) のジオキサン溶液 (1 0 m L) に塩酸のジオキサン溶液 (4 M , 1 0 m L) を加える。混合物は室温で 6 h 撹拌後、減圧濃縮した。得られた生成物 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (5 0 0 m g , 6 3 . 6 8 % 収率) は白い固体

10

20

30

40

50

である。MS (ESI) m/z 566.7 [M+H]⁺。

【0185】

ステップ4) N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

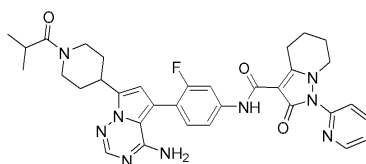
【0186】

N-(4-(4-アミノ-7-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(500mg, 0.88mmol)とDIEA(342mg, 2.65mmol)のジクロロメタン溶液(20mL)にイソ酪酸クロリド(94mg, 0.88mmol)を加える。混合物は0 で3h攪拌し、水(20mL)で希釈し、ジクロロメタン(30mL x 2)で2回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水(20mL x 2)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、吸引ろ過し、濾液を濃縮した。得られた残渣は分取HPLCで精製し(Gemini-C18150x 21.2mm, 5um, ACN-H₂O(0.1%TFA)=30%-50%)、得られた生成物N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-フェニル-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(8mg, 1.43%)は白い固体である。LCMS: t_R =1.108min, カラム(HALO C184.6*50mm, 2.7μm), MS(ESI) m/z 636.6 [M+H]⁺。(400MHz, DMSO) δ 10.83(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.84(d, J=12.1Hz, 1H), 7.59(t, J=7.5Hz, 2H), 7.54-7.45(m, 3H), 7.36-7.24(m, 2H), 6.53(s, 1H), 4.54(d, J=11.7Hz, 1H), 4.06(d, J=12.0Hz, 1H), 3.57(d, J=5.3Hz, 2H), 3.20(t, J=10.9Hz, 3H), 2.94-2.86(m, 1H), 2.74-2.63(m, 1H), 2.13-1.92(m, 4H), 1.87-1.77(m, 2H), 1.67-1.40(m, 3H), 1.01(t, J=6.4Hz, 6H)。

【0187】

実施例17 N-(4-(4-アミノ-7-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド

【化28】



ステップ1) 4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル

【0188】

7-ブromoピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(4.0g, 18.8mmol)のジオキサンと水(40mL/10mL)の混合溶液に4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-1-カルボン酸TERT-ブチル(8.75g, 28.2mmol)、炭酸ナトリウム(2.99g, 28.2mmol)およびPd(PPh₃)₄(

2.18 g, 1.8 mmol)を加える。混合物は、窒素ガス雰囲気下、80℃で6 h 攪拌する。室温まで冷却した後、濃縮して溶媒を除去し、水(100 mL)を加える。ジクロロメタンで2回抽出し(100 mL × 2)、合併した有機相は飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残渣はカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で分離し、得られた4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチル(7.0 g, 83%)は白い固体である。MS(ESI)m/z 316.1[M+H]⁺。

【0189】

ステップ2) 4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

10

【0190】

4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸TERT-ブチルのメタノール溶液(200 mL)にPd/C(10% Pd, 54.55% H₂O, 0.47 g)を加える。混合物は、水素ガス雰囲気下(0.4 MPa)、室温で16 h 攪拌した後、混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣はカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で分離し、生成物4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(2.7 g, 37%)は白い固体である。MS(ESI)m/z 318.1[M+H]⁺。¹H NMR:(300 MHz, DMSO) δ 7.79(s, 1H), 7.59(s, 2H), 6.79(d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.42(d, J = 4.5 Hz, 1H), 4.03(d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.25-3.17(m, 1H), 2.94-2.76(m, 2H), 1.93(d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.51-1.43(m, 2H), 1.39(s, 9H)。

20

【0191】

ステップ3) 4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル

【0192】

20℃で、4-(4-アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(1.2 g, 3.8 mmol)のジクロロメタン(40 mL)にNBS(0.61 g, 3.4 mmol)を加える。混合物は2 h 攪拌する。得られた混合物に水(50 mL)を加えて、ジクロロメタン(50 mL × 2)で2回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧して溶媒を除去し、残渣はカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で分離、精製した。得られた生成物4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(1.16 g, 74%)は白い固体である。MS(ESI)m/z 395.7[M+H]⁺。

30

【0193】

ステップ4) 5-プロモ-7-(ピペリジン-4-イル)ピロール[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

40

【0194】

室温で、4-(4-アミノ-5-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-カルボン酸TERT-ブチル(610 mg, 1.53 mmol)のジオキサン(10 mL)溶液に塩酸溶液(1.91 mL, 7.67 mmol, 4 Mのジオキサン溶液)を加え、混合物は2 h 攪拌し続ける。減圧して溶媒を除去し、濃縮した。得られた生成物5-プロモ-7-(ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(455 mg, 96%)は白い固体である。MS(ESI)m/z 296.0[M+H]⁺。

50

【0195】

ステップ5) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【0196】

5 - ブロモ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン(455 mg, 1.53 mmol)のジクロロメタン(10 mL)にトリエチルアミン(467 mg, 4.66 mmol)とtert - ブチルアセチルクロリド(163 mg, 1.53 mmol)を加える。混合物は室温で2 h 攪拌する。混合物に水H₂O(30 mL)を加え、ジクロロメタン(30 mL × 2)で2回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で分離し、得られた生成物1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン(330 mg, 56%)は白い固体である。MS(E SI)m/z 366.0[M + H]⁺。

10

【0197】

ステップ6) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【0198】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン(300 mg, 0.80 mmol)のジオキサンと水(10 mL/2 mL)の混合溶液に3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル)アニリン(233 mg, 0.99 mmol)、炭酸ナトリウム(131 mg, 1.23 mmol)およびPd(PPh₃)₄(95 mg, 0.083 mmol)を加える。窒素ガス雰囲気下、混合物は80 °Cで6 h 攪拌する。混合物は室温まで冷却した後、減圧して溶媒を除去し、水(50 mL)を加え、ジクロロメタン(50 mL × 2)で2回抽出した。有機相は飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH = 20/1)で分離し、得られた生成物1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン(230 mg, 68%)は白い固体である。MS(E SI)m/z 397.1[M + H]⁺。

20

30

【0199】

ステップ7) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0200】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン(230 mg, 0.58 mmol)のジクロロメタン(20 mL)混合物に2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸(151 mg, 0.58 mmol)、EDCI(167 mg, 0.87 mmol)、HOAT(119 mg, 0.87 mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(225 mg, 1.74 mmol)を加える。混合物は50 °Cで16 h 攪拌する。室温まで冷却した後、水(30 mL)を加え、ジクロロメタン(30 mL × 2)で2回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水(50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮し、溶媒を除去し、残渣はカラムクロマ

40

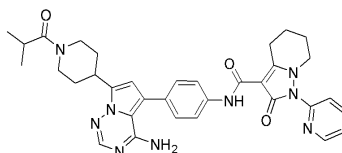
50

トグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) で分離し、再結晶 (MeOH) した。得られた生成物 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (147.5 mg, 40%) は白い固体である。LCMS: $t_R = 1.144 \text{ min}$, カラム (HALO C18 4.6 * 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI) m/z 638.1 [M+H]⁺. ¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.65 (s, 1H), 8.61 - 8.58 (m, 1H), 8.10 - 8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.86 - 7.82 (m, 1H), 7.74 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.36 - 7.30 (m, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.54 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.06 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.22 - 3.14 (m, 1H), 2.94 - 2.87 (m, 1H), 2.70 - 2.65 (m, 1H), 2.10 - 1.98 (m, 4H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.01 (t, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0201】

実施例 18 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化29】



ステップ 1) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド)フェニル)ピラゾロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル

【0202】

室温で、4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル (205 mg, 0.50 mmol)、2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸 (103.8 mg, 0.40 mmol)、HOAt (103 mg, 0.75 mmol) および DIEA (194 mg, 1.5 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 溶液に EDCI (144 mg, 0.75 mmol) を加える。混合物は 45 °C まで昇温して 16 h 攪拌する。室温まで冷却した後、水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL x 3) で 3 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL x 2) で 2 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィーで分離し (MeOH/DCM = 5/95)、得られた生成物 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド)フェニル)ピラゾロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)ピペリジン - 1 - カルボン酸 TERT - ブチル (250 mg, 61.39% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 649.7 [M+H]⁺。

【0203】

ステップ 2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル)ピロロ[2, 1

- f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 0 4 】

4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピラゾロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (2 5 0 m g , 0 . 3 8 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) に塩酸のジオキサン (4 M , 1 0 m L) を加える。混合物は室温で 6 h 攪拌する。減圧して溶媒を除去し、得られた生成物 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 8 0 m g , 6 8 . 1 9 % 収率) は白い固体である。MS (E S I) m / z 5 5 0 . 3 [M + H] ⁺。

10

【 0 2 0 5 】

ステップ 3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 0 6 】

20

N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (3 0 0 m g , 0 . 5 5 m m o l) とトリエチルアミン (2 7 5 . 6 m g , 2 . 7 3 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液にイソ酪酸クロリド (4 6 . 5 m g , 0 . 4 3 m m o l) を加える。混合物は 0 で 3 h 攪拌し、水 (2 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン D C M (3 0 m L x 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (3 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧して溶媒を除去した。残渣は分取 H P L C (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 x 2 1 . 2 m m , 5 u m , A C N - - H ₂ O (0 . 1 % F A) = 3 0 % - 5 0 %) で分離し、得られた生成物 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (7 8 . 5 m g , 2 3 . 1 8 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 1 . 0 7 3 m i n , カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 u m) , MS (E S I) m / z 6 1 9 . 7 [M + H] ⁺。 ¹ H NMR : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 5 4 (s , 1 H) , 8 . 5 9 (d , J = 4 H z , 1 H) , 8 . 0 8 (t , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 7 1 (d , J = 8 H z , 1 H) , 7 . 5 0 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 H z , 1 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (d , J = 1 2 . 0 H z , 1 H) , 4 . 0 6 (d , J = 1 2 . 4 H z , 1 H) , 3 . 9 2 (t , J = 5 . 2 H z , 2 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 9 (m , 1 H) , 3 . 2 6 (t , J = 5 . 6 H z , 2 H) , 3 . 2 1 - 3 . 1 7 (m , 1 H) , 2 . 9 4 - 2 . 8 7 (m , 1 H) , 2 . 7 2 - 2 . 6 8 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 7 (m , 4 H) , 1 . 8 6 - 1 . 8 1 (m , 2 H) , 1 . 6 3 - 1 . 5 9 (m , 1 H) , 1 . 5 3 - 1 . 4 7 (m , 1 H) , 1 . 0 1 (t , J = 6 . 4 H z , 6 H) 。

30

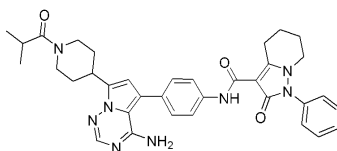
40

【 0 2 0 7 】

実施例 1 9 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 3 0】



ステップ 1) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル
【0208】

10

4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (330 mg, 0.83 mmol) のジオキサソランと水 (25 mL / 5 mL) の混合溶液に 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (273.8 mg, 1.25 mmol)、炭酸ナトリウム (264 mg, 2.49 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (96 mg, 0.08 mmol) を加える。窒素ガス雰囲気下、混合物を 90 °C まで昇温して 6 h 撹拌した。混合物を室温まで冷却した後、減圧して溶媒を除去し、残渣は水 (30 mL) で希釈し、酢酸エチル (50 mL × 3) で抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィーで分離し (PE / EA = 1 / 1)、得られた生成物は 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (422 mg, 99.3% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 408.9 [M + H]⁺。

20

【0209】

ステップ 2) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル

【0210】

室温で、4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (422 mg, 1.03 mmol)、2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (293 mg, 1.13 mmol)、HOAt (240 mg, 1.75 mmol) および DIEA (399 mg, 3.1 mmol) のジクロロメタン (30 mL) に EDCI (335.7 mg, 1.75 mmol) を加える。混合物は 45 °C まで昇温して 16 h 撹拌する。室温まで冷却した後、混合物は水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL × 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 5 / 95) で分離し、得られた生成物は 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (564 mg, 67.42% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI) m/z 648.7 [M + H]⁺。

30

40

【0211】

ステップ 3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0212】

50

4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド) フェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - カルボン酸 T E R T - ブチル (5 6 4 m g , 0 . 8 7 m m o l) のジオキサン (1 0 m L) 溶液に塩酸のジオキサン溶液 (4 M , 1 0 m L) を加える。混合物は室温で 6 h 撹拌する。減圧濃縮し、得られた生成物は N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (4 0 0 m g , 6 2 . 8 5 % 収率) は白い固体である。M S (E S I) m / z 5 4 8 . 8 [M + H] ⁺。

10

【 0 2 1 3 】

ステップ 4) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 1 4 】

0 で N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (4 8 4 m g , 0 . 8 8 m m o l) およびトリエチルアミン (2 6 7 . 3 m g , 2 . 6 5 m m o l) のジクロロメタン (2 0 m L) 溶液にイソ酪酸クロリド (9 4 m g , 0 . 8 8 m m o l) を加え、混合物は 3 h 撹拌し続ける。混合物は水 (3 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 0 m L x 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (3 0 m L x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して溶媒を除去し、残渣は分取 H P L C で分離し (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 x 2 1 . 2 m m , 5 u m . A C N - - H ₂O (0 . 1 % F A) = 2 5 % - 5 0 %) 、得られた生成物 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (1 4 8 m g , 2 6 . 2 0 % 収率) は白い固体である。L C M S : t_R = 1 . 1 0 4 m i n , カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , M S (E S I) m / z 6 1 8 . 7 [M + H] ⁺。 ¹H N M R : (4 0 0 M H z , D M S O) δ 1 0 . 7 0 (s , 1 H) , 7 . 9 0 (s , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 9 (t , J = 7 . 5 H z , 2 H) , 7 . 5 5 - 7 . 4 4 (m , 3 H) , 7 . 4 0 (d , J = 8 . 5 H z , 2 H) , 6 . 5 6 (s , 1 H) , 4 . 5 4 (d , J = 1 2 . 6 H z , 1 H) , 4 . 0 7 (d , J = 1 2 . 3 H z , 1 H) , 3 . 5 7 (t , J = 5 . 7 H z , 2 H) , 3 . 4 1 (d , J = 1 1 . 6 H z , 1 H) , 3 . 2 0 (d d , J = 1 4 . 6 , 8 . 4 H z , 3 H) , 2 . 9 5 - 2 . 8 6 (m , 1 H) , 2 . 7 5 - 2 . 6 4 (m , 1 H) , 2 . 1 2 - 1 . 9 3 (m , 4 H) , 1 . 8 6 - 1 . 7 5 (m , 2 H) , 1 . 6 8 - 1 . 4 3 (m , 2 H) , 1 . 0 1 (t , J = 6 . 8 H z , 6 H) 。

20

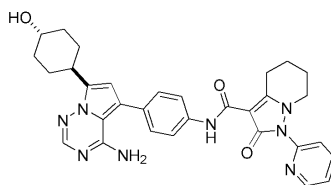
30

40

【 0 2 1 5 】

実施例 2 0 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピロール [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 1】

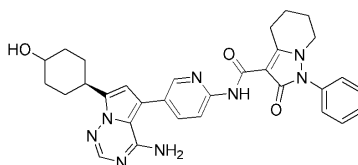


室温で、(1s, 4s) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シクロヘキシルアルキル - 1 - オール (65 mg, 0.20 mmol), 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸 (62.5 mg, 0.24 mmol), HOAT (41.1 mg, 0.30 mmol) および DIEA (77.8 mg, 0.60 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 混合物に EDCI (57.8 mg, 0.30 mmol) を加える。混合物は 45 で 16 h 撹拌する。室温まで冷却した後、水 (10 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL x 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧して溶媒を除去し、残渣は分取 HPLC で分離し (Gemini - C18 150 x 21.2 mm, 5 μm, ACN - H₂O (0.1% FA) = 25% - 50%)、得られた生成物は N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド (49.9 mg, 43.9% 収率) は白い固体である。LCMS: t_R = 1.028 min, カラム (HALO C18 4.6 * 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI) m/z 564.7 [M + H]⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.53 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 8.07 (td, J = 7.9, 1.9 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 19.3, 8.4 Hz, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.26 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.09 - 2.98 (m, 1H), 2.07 - 1.79 (m, 8H), 1.49 (dd, J = 25.2, 10.5 Hz, 2H), 1.30 (dt, J = 27.6, 13.8 Hz, 2H)。

【0216】

実施例 21 N - (5 - (4 - アミノ - 7 - (4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 2】



(6 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド)ピリジン - 3 - イル)ボロン酸 (73 mg, 0.20 mmol) のジオキサンおよび水 (20 mL / 4 mL) の混合溶液に 4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シク

ロヘキサン - 1 - オール (51 mg , 0.16 mmol)、炭酸ナトリウム (26 mg , 0.24 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (19 mg , 0.016 mmol) を加える。混合物は窒素ガス雰囲気下、80 で 6 h 攪拌する。室温まで冷却した後、混合物は減圧して溶媒を除去し、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタン (50 mL × 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm , 5 μm , ACN - H₂O (0.1% FA) 15% - 40%) で分離し、得られた生成物は N - (5 - (4 - アミノ - 7 - (4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a]

ピリジン - 3 - カルボキサミド (14.0 mg , 16%) は白い固体である。LCMS : t_R = 1.077 min , カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 565.1 [M + H]⁺。¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 11.04 (s , 1 H) , 8.33 - 8.27 (m , 2 H) , 7.90 (s , 1 H) , 7.81 (dd , J = 8.6 , 2.3 Hz , 1 H) , 7.60 (t , J = 7.5 Hz , 2 H) , 7.53 - 7.46 (m , 3 H) , 6.56 (s , 1 H) , 4.62 (s , 1 H) , 3.58 (t , J = 6.0 Hz , 2 H) , 3.47 (s , 1 H) , 3.22 (t , J = 6.2 Hz , 2 H) , 3.05 - 3.01 (m , 1 H) , 2.05 - 1.91 (m , 6 H) , 1.85 - 1.80 (m , 2 H) , 1.53 - 1.45 (m , 2 H) , 1.36 - 1.29 (m , 2 H)。

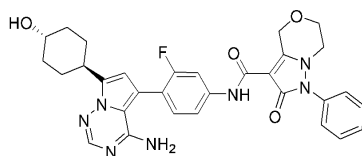
10

20

【 0217 】

実施例 22 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシシクロヘキシル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【 化 33 】



30

ステップ 1) 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 7 - エン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン

【 0218 】

4 - アミノ - 7 - ブロモピロロ [2 , 1 - F] [1 , 2 , 4] トリアジン (1.5 g , 7 mmol)、4,4,5,5 - テトラメチル - 2 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 , 5] デシル - 7 - エン - 8 - イル) - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン (2.24 g , 8.4 mmol) および炭酸ナトリウム (1.5 g , 14 mmol) のジオキサン (32 mL) および水 (8 mL) の混合溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0.4 g , 0.3 mmol) を加える。混合物は、窒素ガス雰囲気下、80 で 16 h 攪拌する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮して溶媒を除去し、残渣は酢酸エチル (40 mL) で希釈し、飽和食塩水 (20 mL × 2) で洗浄した。分液して有機相は無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮し、残渣はエーテル (30 mL) で希釈し、濾過し、濾液は乾燥し、得られた生成物は 7 - (1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 7 - エン - 8 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (1.5 g , 74% 収率) はグレー固体である。MS (ESI) : 380.0 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz , CDCl₃) δ 8.62 (s , 1 H) , 7.58 (s , 1 H) , 5.66 (q , J = 7.2 Hz , 1 H) , 4.22 (qd , J = 7.2 , 1.6 Hz , 2 H) , 1.80 (d , J = 7.2 Hz , 3 H) , 1.26 (t , J = 7.2 Hz , 3 H)。

40

50

【0219】

ステップ2) 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン

【0220】

20 で 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 7 - エン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1.5 g, 5.5 mmol)、10% Pd(OH)₂ (150 mg) のメタノール (30 mL) およびジクロロメタン (30 mL) 混合物に水素ガスを流し、16 h 撹拌する。吸引ろ過し、濾液を濃縮し、得られた生成物は 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1.1 g, 69.1% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 375.2 [M + H]⁺。

10

【0221】

ステップ3) 5 - ブロモ - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン

【0222】

- 15 で、7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1.1 g, 4 mmol) のテトラヒドロフラン (30 mL) 混合物に DBNPA (573 mg, 2 mmol) を加え、混合物は - 10 まで昇温して 1 h 撹拌した。混合物は Na₂SO₃ の飽和溶液 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (30 mL x 3) で抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣はエーテル (20 mL) で希釈し、吸引ろ過し、濾ケーキはエーテル (15 mL) で洗浄し、乾燥し、得られた生成物は 5 - ブロモ - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1 g, 63% 収率) はグレー固体である。MS (ESI): 353.1, 355.1 [M + H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.09 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.20 - 3.06 (m, 1H), 2.00 - 1.94 (m, 2H), 1.76 - 1.60 (m, 6H)。

20

【0223】

ステップ4) 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン

30

【0224】

5 - ブロモ - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (200 mg, 0.57 mmol)、3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボリン - 2 - イル) アニリン (148 mg, 0.62 mmol) および炭酸ナトリウム (120 mg, 1.1 mmol) のジオキサンおよび水 (v/v = 4/1, 40 mL) の混合溶液にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (32.7 mg, 0.03 mmol) を加え、混合物を 80 まで昇温して 16 h 撹拌する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮して溶媒を除去し、残渣は水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (20 mL x 3) で 3 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (40 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 30/1) で分離し、得られた生成物は 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (200 mg, 64% 収率) はブラウン固体である。MS (ESI): 384.0 [M + H]⁺。

40

【0225】

ステップ5) 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキシル - 1 - オール

50

【0226】

5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) - 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (200 mg, 0.55 mmol) のテトラヒドロフラニル溶液 (5 mL) に 1 M HCl (5 mL) を加え、混合物は 20 で 3 h 撹拌した。0 に温度を下げて、ナトリウムボロハイドライド (62 mg, 1.64 mmol) を加え、混合物を 20 まで昇温して 1 h 撹拌する。減圧濃縮して溶媒を除去し、残渣は水 (10 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム溶液 (10 mL) で pH 値を 7 にし、酢酸エチル (20 mL x 3) で 3 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (30 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 15/1) で分離し、得られた生成物は 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シクロヘキシル - 1 - オール (60 mg, 30.5% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 342.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.14 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 - 6.48 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.75 - 3.68 (m, 1H), 3.20 - 3.14 (m, 1H), 2.23 - 2.04 (m, 4H), 1.55 - 1.50 (m, 4H)。

10

【0227】

ステップ 6) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

20

【0228】

4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シクロヘキシル - 1 - オール (51 mg, 0.15 mmol)、2 - オキソ - 1 - フェニル - 4H, 6H, 7H - ピラゾロ[3, 2-c]モルホリン - 3 - カルボン酸 (39 mg, 0.15 mmol)、HOAt (24.7 mg, 0.18 mmol) および DIEA (57.1 mg, 0.45 mmol) のジクロロメタン (20 mL) 混合物に EDCI (43 mg, 0.22 mmol) を加え、混合物は 40 まで昇温して 16 h 撹拌する。室温まで冷却した後、混合物はジクロロメタン (30 mL) で希釈し、飽和食塩水 (40 mL x 3) で洗浄した。分液して、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。残渣にメタノール (3 mL) を滴下し、固体を析出させ、濾過する。得られた生成物は N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド (40.6 mg, 45.93% 収率) は白い固体である。LCMS: t_R = 1.051 min, カラム (HALO C18 4.6 * 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI): 584.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.64 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.35 - 7.30 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.62 (s, 1H), 4.13 - 4.07 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 2H), 3.48 - 3.45 (m, 1H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.03 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.93 (d, J = 10 Hz, 2H), 1.54 - 1.43 (m, 2H), 1.36 - 1.26 (m, 2H)。

30

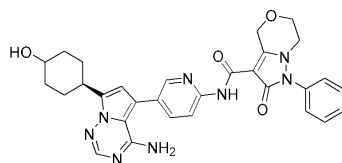
40

【0229】

実施例 23 N - (5 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル) - 7H - ピロロ[2, 3-d]トリアジン - 5 - イル)ピリジン - 2 - イル

50

) - 2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド
【化 3 4】



ステップ 1) N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

10

【 0 2 3 0】

2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (2 6 0 m g , 1 . 0 m m o l) をチオニルクロリド (1 0 m L) で溶解し、混合物は 6 0 まで昇温して、4 h 攪拌した。減圧して溶媒を除去し、残渣はジクロロメタン (1 0 m L) に溶解し、5 - ブロモピリジン - 2 - アミン (1 7 4 m g , 1 . 0 m m o l) とトリエチルアミン (3 0 4 m g , 3 . 0 m m o l) を加える。混合物は室温で 2 4 h 攪拌する。混合物は水 (3 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (3 0 m L × 2) で 2 回抽出した。有機相は飽和食塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残渣はクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) で分離し、得られた生成物は N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (2 7 0 m g , 6 2 %) は白い固体である。MS (E S I) m / z 4 1 4 . 9 [M + H] ⁺。

20

【 0 2 3 1】

ステップ 2) (6 - (2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸

【 0 2 3 2】

30

N - (5 - ブロモピリジン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (2 7 0 m g , 0 . 6 5 m m o l) のジオキサン (2 0 m L) 混合物に 4 , 4 , 4 ' , 4 ' , 5 , 5 , 5 ' , 5 ' - オクタメチル - 2 , 2 ' - ジ (1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン) (2 4 8 m g , 0 . 9 8 m m o l) 、酢酸カリウム (1 9 2 m g , 1 . 9 5 m m o l) および P d (d p p f) C l ₂ * D C M (5 4 m g , 0 . 0 6 5 m m o l) を加える。混合物は窒素ガス雰囲気下で 1 0 0 まで昇温して 6 h 攪拌する。室温まで冷却した後、減圧して溶媒を除去し、水 (5 0 m L) で希釈し、ジクロロメタン (5 0 m L) で洗浄する。水相を濃縮して、得られた生成物は (6 - (2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (7 5 m g , 2 9 %) は黄色い固体である。MS (E S I) m / z 3 8 1 . 0 [M + H] ⁺。

40

【 0 2 3 3】

ステップ 3) N - (5 - (4 - アミノ - 7 - ((1 r , 4 r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル) - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 3 4】

(6 - (2 - オキシ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ボロン

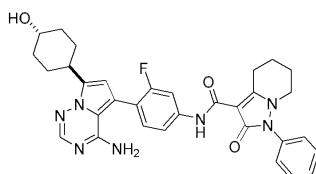
50

酸 (73 mg , 0 . 19 mmol) のジオキサン / 水 (20 mL / 4 mL) 混合溶液に 4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキシル - 1 - オール (50 mg , 0 . 16 mmol) 、炭酸ナトリウム (26 mg , 0 . 24 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (19 mg , 0 . 016 mmol) を加える。混合物は、窒素ガス雰囲気下、 80 °C で 6 h 撹拌する。常温まで冷却し、混合物は減圧して溶媒を除去し、水 (50 mL) で希釈し、ジクロロメタンで 2 回抽出した (50 mL × 2) 。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残渣は分取 HPLC で分離し (Gemini - C18 150 × 21 . 2 mm , 5 μm , ACN - - H₂O (0 . 1 % FA) 15 % - 40 %) 、得られた生成物は N - (5 - (4 - アミノ - 7 - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル) - 7H - ピロロ [2 , 3 - d] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (15 . 8 mg , 18 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 1 . 028 min , カラム (HALO C18 4 . 6 * 50 mm , 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 567 . 1 [M + H]⁺ . ¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10 . 78 (s , 1H) , 8 . 34 (d , J = 1 . 8 Hz , 1H) , 8 . 26 (d , J = 8 . 5 Hz , 1H) , 7 . 91 (s , 1H) , 7 . 83 (dd , J = 8 . 5 , 2 . 4 Hz , 1H) , 7 . 63 - 7 . 59 (m , 2H) , 7 . 56 - 7 . 52 (m , 3H) , 6 . 56 (s , 1H) , 5 . 14 (s , 2H) , 4 . 63 (d , J = 4 . 0 Hz , 1H) , 4 . 10 (t , J = 5 . 0 Hz , 2H) , 3 . 70 (t , J = 4 . 9 Hz , 2H) , 3 . 50 - 3 . 45 (m , 1H) , 3 . 07 - 3 . 01 (m , 1H) , 2 . 06 - 2 . 00 (m , 2H) , 1 . 97 - 1 . 90 (m , 2H) , 1 . 53 - 1 . 45 (m , 2H) , 1 . 38 - 1 . 28 (m , 2H) 。

【 0235 】

実施例 24 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル) ピロール [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 化 35 】



室温で、(1r , 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキシル - 1 - オール (135 mg , 0 . 40 mmol) 、 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (102 . 2 mg , 0 . 40 mmol) 、HOAT (81 . 3 mg , 0 . 59 mmol) および DIEA (153 . 1 mg , 0 . 19 mmol) のジクロロメタン (30 mL) 混合物に EDCI (113 . 7 mg , 0 . 59 mmol) を加える。混合物は 45 °C まで昇温して 16 h 撹拌する。室温まで冷却した後、混合物は水 (20 mL) で希釈し、ジクロロメタン (30 mL × 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮し、残渣は分取 HPLC で分離し (Gemini - C18 150 × 21 . 2 mm , 5 μm , ACN - - H₂O (0 . 1 % FA) = 30 % - 50 %) 、得られた生成物は N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r , 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (6

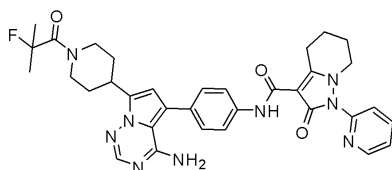
5 . 2 m g , 28 . 22 % 収率) は白い固体である。LCMS : $t_R = 1.054 \text{ min}$, カラム (HALO C184 . 6 * 50 mm , 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 581 . 7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10 . 82 (s , 1 H) , 7 . 89 (s , 1 H) , 7 . 83 (dd , $J = 12.5$, 1 . 8 Hz , 1 H) , 7 . 59 (t , $J = 7.5$ Hz , 2 H) , 7 . 55 - 7 . 44 (m , 3 H) , 7 . 36 - 7 . 24 (m , 2 H) , 6 . 48 (s , 1 H) , 4 . 62 (s , 1 H) , 3 . 58 (t , $J = 5.7$ Hz , 2 H) , 3 . 52 - 3 . 42 (m , 1 H) , 3 . 20 (dd , $J = 13.5$, 7 . 2 Hz , 2 H) , 3 . 07 - 2 . 97 (m , 1 H) , 2 . 10 - 1 . 88 (m , 6 H) , 1 . 87 - 1 . 75 (m , 2 H) , 1 . 48 (dd , $J = 25.2$, 10 . 6 Hz , 2 H) , 1 . 37 - 1 . 21 (m , 2 H) 。

10

【0236】

実施例 25 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化36】



20

ステップ 1) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【0237】

室温で、5 - ブロモ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (1 . 0 g , 3 . 4 mmol) 、 2 - フルオロ - 2 - メチルプロピオン酸 (470 mg , 4 . 42 mmol) 、 HOAT (690 mg , 5 . 1 mmol) および DIEA (2 . 19 g , 17 . 0 mmol) の DMF (50 mL) の混合物に EDCI (980 mg , 5 . 1 mmol) を加える。混合物は室温で 8 時間攪拌する。混合物は H_2O (150 mL) で希釈し、EtOAc (100 mL $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (50 mL $\times$ 3) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 5 / 95) で精製し、得られた 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (460 mg , 32 . 35 % 収率) は黄色い固体である。LCMS : $t_R = 1.372 \text{ min}$, カラム (HALO C184 . 6 * 50 mm , 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 383 . 8 $[M+H]^+$ 。

30

【0238】

ステップ 2) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

40

【0239】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (150 mg , 0 . 39 mmol) 、 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (111 . 2 mg , 0 . 51 mmol) および炭酸ナトリウム (124 . 2 mg , 1 . 17 mmol) のジオキサン (16 mL) および H_2O (4 mL) 混合物に 1 , 1' - ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン - ジクロロバ

50

ラジウム (II) ジクロロメタン錯体 (45.1 mg, 0.039 mmol) を加える。混合物はN₂雰囲気下、80 で10 h加熱する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮した。残渣は水 (30 mL) で希釈し、EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (MeOH / DCM = 20 / 1) で精製し、得られた1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (144 mg, 83.73% 収率) はライトイエロー固体である。LCMS: t_R = 0.974 min, カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI) m/z 396.8 [M + H]⁺。

10

【0240】

ステップ3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【0241】

室温で、1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (68 mg, 0.17 mmol)、2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (71.1 mg, 0.27 mmol)、HOAT (35 mg, 0.26 mmol) およびDIEA (66.4 mg, 0.51 mmol) のDCM (30 mL) 混合物にEDCI (49.3 mg, 0.26 mmol) を加える。混合物は40 で16時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物はH₂O (10 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合併した有機層は塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は分取HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm, 5 μm, ACN - H₂O (0.1% FA) = 30% - 60%) で精製し、得られたN - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (52.4 mg, 47.81% 収率) は白い固体である。LCMS: t_R = 1.123 min, Column (HALO C18 4.6 × 50 mm, 2.7 μm), MS (ESI) m/z 637.7 [M + H]⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.54 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 4.9, 1.1 Hz, 1H), 8.11 - 8.03 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.80 - 7.67 (m, 3H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59 (s, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.92 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 3.26 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.82 (s, 1H), 2.53 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.14 - 1.96 (m, 4H), 1.85 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.54 (s, 3H)。

20

30

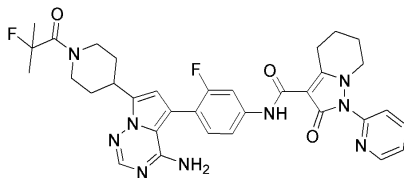
40

【0242】

実施例26 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

50

【化 3 7】

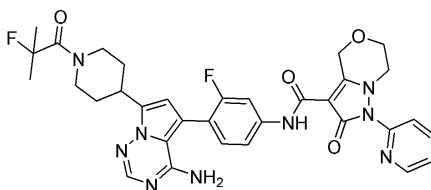


室温で、1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (70 mg , 0 . 17 mmol)、2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (70 . 1 mg , 0 . 21 mmol)、HOAT (34 . 5 mg , 0 . 25 mmol) および DIEA (65 . 4 mg , 0 . 51 mmol) の DCM (30 mL) 混合物に EDCI (48 . 6 mg , 0 . 25 mmol) を加える。混合物は 40 で 16 時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物は H₂O (20 mL) で希釈し、DCM (30 mL × 2) で抽出した。合併した有機層は塩水 (50 mL × 2) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21 . 2 mm , 5 μm , ACN - H₂O (0 . 1 % FA) = 30 % - 60 %) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド (47 . 5 mg , 42 . 8 % 収率) は白い固体である。LCMS : t_R = 1 . 144 min , カラム (HALO C18 4 . 6 * 50 mm , 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 655 . 5 [M + H]⁺ . ¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10 . 65 (s , 1 H) , 8 . 60 (dd , J = 4 . 9 , 1 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 12 - 8 . 04 (m , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 87 - 7 . 80 (m , 1 H) , 7 . 74 (d , J = 8 . 1 Hz , 1 H) , 7 . 50 - 7 . 43 (m , 1 H) , 7 . 37 - 7 . 28 (m , 2 H) , 6 . 56 (s , 1 H) , 4 . 44 (s , 2 H) , 3 . 93 (t , J = 5 . 8 Hz , 2 H) , 3 . 45 (t , J = 11 . 9 Hz , 1 H) , 3 . 25 (t , J = 6 . 3 Hz , 3 H) , 2 . 82 (s , 1 H) , 2 . 54 - 2 . 52 (m , 1 H) , 2 . 13 - 1 . 96 (m , 4 H) , 1 . 89 - 1 . 78 (m , 2 H) , 1 . 71 - 4 . 62 (m , 1 H) , 1 . 59 (s , 3 H) , 1 . 53 (s , 3 H) 。

【 0 2 4 3 】

実施例 27 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【化 3 8】



ステップ 1) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2

- フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【 0 2 4 4 】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (2 9 0 m g , 0 . 7 5 m m o l) 、 3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (2 3 2 . 6 m g , 0 . 9 8 m m o l) および炭酸ナトリウム (2 4 0 m g , 2 . 2 6 m m o l) のジオキサン (1 6 m L) および H_2O (4 m L) 混合物に 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) ジクロロメタン錯体 (8 7 . 2 m g , 0 . 0 7 5 m m o l) を加える。混合物は N_2 雰囲気下、80 で 1 0 h 加熱する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮した。残渣は水 (3 0 m L) で希釈し、 $EtOAc$ (2 0 m L $\times$ 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (2 0 m L $\times$ 2) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー ($MeOH/DCM = 20/1$) で精製し、得られた 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (3 0 5 m g , 8 7 . 7 6 % 収率) はライトイエロー固体である。LCMS : $t_R = 1 . 0 3 1 m i n$, カラム ($HALO C 184 . 6 \times 50 mm$, 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 414 . 7 [$M+H$] $^+$.

10

【 0 2 4 5 】

ステップ 2) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

20

【 0 2 4 6 】

室温で、1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - フルオロ - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (7 0 m g , 0 . 1 7 m m o l) 、 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (5 3 m g , 0 . 2 0 m m o l) 、 $HOAT$ (3 4 . 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) および $DI EA$ (6 5 . 4 m g , 0 . 5 1 m m o l) の DCM (3 0 m L) 混合物に $EDCI$ (4 8 . 6 m g , 0 . 2 5 m m o l) を加える。混合物は 40 で 1 6 時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物は H_2O (1 0 m L) で希釈し、 DCM (3 0 m L $\times$ 2) で抽出した。合併した有機層は塩水 (5 0 m L $\times$ 2) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は分取 $HPLC$ で ($Gemini - C18150 \times 21 . 2 mm$, 5 μm . $ACN - H_2O$ (0 . 1 % FA) = 3 0 % - 6 0 %) 精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - フルオロ - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (4 6 . 7 m g , 4 1 . 8 0 % 収率) は白い固体である。LCMS : $t_R = 1 . 1 2 5 m i n$, カラム ($HALO C 184 . 6 \times 50 mm$, 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 657 . 5 [$M+H$] $^+$. 1H NMR : (4 0 0 MHz , $DMSO$) δ 10 . 3 8 (s , 1 H) , 8 . 6 0 (dd , $J = 4 . 9$, 1 . 0 Hz , 1 H) , 8 . 1 4 - 8 . 0 5 (m , 1 H) , 7 . 9 3 (s , 1 H) , 7 . 8 6 - 7 . 8 0 (m , 2 H) , 7 . 5 2 - 7 . 4 5 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 6 . 5 7 (s , 1 H) , 5 . 1 7 (s , 2 H) , 4 . 4 4 (s , 2 H) , 4 . 1 0 (d , $J = 3 . 1 Hz$, 4 H) , 3 . 5 0 - 3 . 4 0 (m , 2 H) , 2 . 8 2 (s , 1 H) , 2 . 5 5 - 2 . 5 2 (m , 1 H) , 2 . 0 8 (d , $J = 12 . 6 Hz$, 2 H) , 1 . 7 1 - 1 . 6 3 (m , 1 H) , 1 . 5 9 (s , 3 H) , 1 . 5 3 (s , 3 H) .

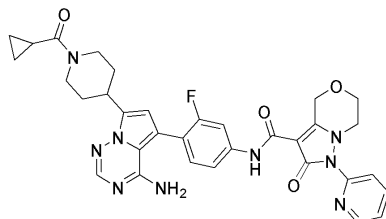
30

40

50

【 0 2 4 7 】

実施例 28 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド
【 化 3 9 】



10

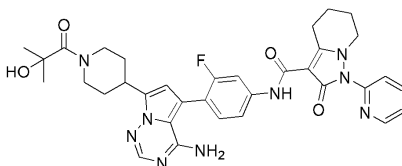
(4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (60 mg , 0.15 mmol) の DCM (10 mL) 混合物に 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボン酸 (40 mg , 0.15 mmol) 、 EDCI (44 mg , 0.22 mmol) 、 HOAT (32 mg , 0.22 mmol) および DIEA (59 mg , 0.45 mmol) を加える。そして、混合物は 50 で 16 h 撹拌する。混合物は DCM (30 mL × 2) と H₂O (30 mL) で抽出した。有機層は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21.2 mm , 5 μm , ACN - H₂O (0.1 % FA) 15 % - 40 %) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (30.8 mg , 32 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 1.110 min , カラム (HALO C18 4.6 × 50 mm , 2.7 μm) , MS (ESI) m/z 638.1 [M+H]⁺。¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10.38 (s , 1H) , 8.60 (d , J = 3.7 Hz , 1H) , 8.12 - 8.07 (m , 1H) , 7.92 (s , 1H) , 7.85 - 7.81 (m , 2H) , 7.50 - 7.47 (m , 1H) , 7.37 - 7.32 (m , 2H) , 6.55 (s , 1H) , 5.18 (s , 2H) , 4.53 - 4.48 (m , 1H) , 4.40 - 4.35 (m , 1H) , 4.10 (d , J = 3.2 Hz , 4H) , 3.46 - 3.40 (m , 1H) , 2.76 - 2.70 (m , 1H) , 2.16 - 1.97 (m , 4H) , 1.65 - 1.50 (m , 2H) , 0.76 - 0.67 (m , 4H) 。

20

30

【 0 2 4 8 】

実施例 29 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド
【 化 4 0 】



40

50

ステップ1) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

【 0 2 4 9 】

5 - ブロモ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (3 0 0 m g , 1 . 0 m m o l) の D M F (1 0 m L) 混合物に 2 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピオン酸 (1 0 6 m g , 1 . 0 m m o l) 、 E D C I (2 9 2 m g , 1 . 5 m m o l) 、 H O A T (2 0 7 m g , 1 . 5 m m o l) および D I E A (3 9 3 m g , 3 . 0 m m o l) を加える。そして、混合物は室温で 1 6 h 攪拌する。混合物は D C M (3 0 m L × 2) と H₂O (3 0 m L) で抽出した。有機層は塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣はカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) で精製し、得られた 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (1 2 0 m g , 3 0 %) は白い固体である。L C M S : t_R = 1 . 0 0 9 m i n , カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , M S (E S I) m / z 3 8 1 . 9 [M + H]⁺。

10

【 0 2 5 0 】

ステップ2) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン

20

【 0 2 5 1 】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (1 2 0 m g , 0 . 3 1 m m o l) のジオキサソ / H₂O (2 0 m L / 5 m L) 溶液に 3 - フルオロ - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (9 0 m g , 0 . 3 8 m m o l) 、 K₂CO₃ (6 6 m g , 0 . 4 8 m m o l) および Pd (P P h₃)₄ (3 7 m g , 0 . 0 3 m m o l) を加える。得られた混合物は窒素ガス下で維持し、8 0 °C で 6 時間攪拌する。冷却後、混合物を減圧濃縮して有機物を除去し、D C M (5 0 m L × 2) と H₂O (3 0 m L) で抽出した。有機層は塩水 (6 0 m L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) で精製し、得られた 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (9 5 m g , 6 6 %) は白い固体である。L C M S : t_R = 0 . 9 6 7 m i n , カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , M S (E S I) m / z 4 1 3 . 1 [M + H]⁺。

30

【 0 2 5 2 】

ステップ3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

40

【 0 2 5 3 】

1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (9 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) の D C M (2 0 m L) 混合物に 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (6 5 m g , 0 . 2 5 m m o l) 、 E D C I (7 2 m g , 0 . 3 7 m m o l) 、 H O A T (5 1 m g , 0 . 3 7 m m o l) および D I E A (9 7 g , 0 . 7 5 m m o l) を加える。そして、混合物は 5 0 °C で 1 6 h 攪拌する。冷却後、混合物は D C M (3 0 m L × 2) と H₂O (3 0 m L) で抽出

50

した。有機層は塩水（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣は分取 HPLC（Gemini - C18 150 x 21.2 mm, 5 μm , ACN - H_2O （0.1% FA））で精製し、得られた N -（4 -（4 - アミノ - 7 -（1 -（2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル）ピペリジン - 4 - イル）ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル） - 3 - フルオロフェニル） - 2 - オキソ - 1 -（ピリジン - 2 - イル） - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド（81.4 mg, 50%）は白い固体である。LCMS: $t_R = 1.096 \text{ min}$, カラム（HALO C18 4.6 * 50 mm, 2.7 μm ）, MS（ESI） m/z 654.1 [M+H]⁺。¹H NMR:（400 MHz, DMSO） δ 10.65（s, 1H）, 8.60（dd, $J = 4.9, 1.1 \text{ Hz}$, 1H）, 8.10 - 8.06（m, 1H）, 7.91（s, 1H）, 7.86 - 7.82（m, 1H）, 7.74（d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H）, 7.49 - 7.46（m, 1H）, 7.36 - 7.30（m, 2H）, 6.52（s, 1H）, 5.40（s, 1H）, 4.98 - 4.83（m, 1H）, 4.60 - 4.45（m, 1H）, 3.93（t, $J = 5.7 \text{ Hz}$, 2H）, 3.45 - 3.38（m, 1H）, 3.25（t, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 2H）, 2.55 - 2.52（m, 2H）, 2.06 - 1.98（m, 4H）, 1.87 - 1.81（m, 2H）, 1.65 - 1.51（m, 2H）, 1.33（s, 6H）。

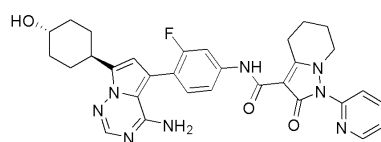
10

【0254】

実施例 30 N -（4 -（4 - アミノ - 7 -（（1r, 4r） - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル）ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル） - 3 - フルオロフェニル） - 2 - オキソ - 1 -（ピリジン - 2 - イル） - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド

20

【化 41】



30

4 -（4 - アミノ - 5 -（4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル）ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル）シクロヘキサン - 1 - オール（60 mg, 0.17 mmol）の DCM（10 mL）混合物に 2 - オキソ - 1 -（ピリジン - 2 - イル） - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボン酸（46 mg, 0.17 mmol）、EDCI（51 mg, 0.27 mmol）、HOAT（36 mg, 0.27 mmol）および DIEA（69 mg, 0.53 mmol）を加える。そして、混合物は 50 で 16 h 攪拌する。冷却した後、混合物は DCM（30 mL x 2）と H_2O （30 mL）で抽出した。有機層は塩水（50 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣は分取 HPLC（Gemini - C18 150 x 21.2 mm, 5 μm , ACN - H_2O （0.1% FA））で精製し、得られた N -（4 -（4 - アミノ - 7 -（（1r, 4r） - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル）ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル） - 3 - フルオロフェニル） - 2 - オキソ - 1 -（ピリジン - 2 - イル） - 1, 2, 4, 5, 6, 7 - ヘキサヒドロピラゾロ[1, 5 - a]ピリジン - 3 - カルボキサミド（49.8 mg, 48%）は白い固体である。LCMS: $t_R = 1.089 \text{ min}$, カラム（HALO C18 4.6 * 50 mm, 2.7 μm ）, MS（ESI） m/z 583.1 [M+H]⁺。¹H NMR:（400 MHz, DMSO） δ 10.65（s, 1H）, 8.60（dd, $J = 4.9, 1.1 \text{ Hz}$, 1H）, 8.10 - 8.05（m, 1H）, 7.90（s, 1H）, 7.86 - 7.81（m, 1H）, 7.74（d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 1H）, 7.48（dd, $J = 7.0, 5.3 \text{ Hz}$, 1H）, 7.35 - 7.29（m, 2H）, 6.48（

40

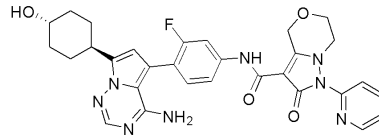
50

s, 1H), 4.63 (s, 1H), 3.93 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.49 - 3.44 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 1H), 2.04 - 1.82 (m, 8H), 1.53 - 1.43 (m, 2H), 1.35 - 1.26 (m, 2H)。

【0255】

実施例31 N-(4-(4-アミノ-7-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-3-カルボキサミド
【化42】

10



4-(4-アミノ-5-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-7-イル)シクロヘキサン-1-オール(60mg, 0.17mmol)のDCM(10mL)混合物に2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-3-カルボン酸(46mg, 0.17mmol)、EDCI(51mg, 0.27mmol)、HOAT(36mg, 0.27mmol)およびDIEA(69mg, 0.53mmol)を加える。そして、混合物は50℃で16h攪拌する。冷却した後、混合物はDCM(30mL × 2)とH₂O(30mL)で抽出した。有機層は塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣は分取HPLC(Gemini-C18150 × 21.2mm, 5μm, ACN-H₂O(0.1%FA))で精製し、得られたN-(4-(4-アミノ-7-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)-3-フルオロフェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-3-カルボキサミド(52.0mg, 50%)は白い固体である。LCMS: t_R = 1.047min, カラム(HALO C184.6 × 50mm, 2.7μm), MS(ESI)m/z 585.0 [M+H]⁺. ¹H NMR: (400MHz, DMSO) δ 10.37 (s, 1H), 8.60 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.12 - 8.07 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 6.48 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.63 (s, 1H), 4.10 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.07 - 1.99 (m, 2H), 1.96 - 1.90 (m, 2H), 1.52 - 1.43 (m, 2H), 1.36 - 1.27 (m, 2H)。

20

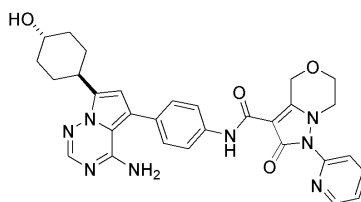
30

40

【0256】

実施例32 N-(4-(4-アミノ-7-((1r, 4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)ピロロ[2, 1-f][1, 2, 4]トリアジン-5-イル)フェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2, 4, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-3-カルボキサミド

【化 4 3】

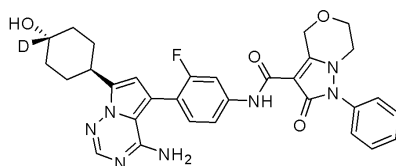


室温で、(1s, 4s) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 7 - イル)シクロヘキサン - 1 - オール(65 mg, 0.20 mmol)、2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボン酸(57.8 mg, 0.22 mmol)、HOAT(41.1 mg, 0.30 mmol)およびDIEA(77.8 mg, 0.60 mmol)のDCM(30 mL)混合物にEDCI(57.8 mg, 0.30 mmol)を加える。混合物は45℃で16時間攪拌する。室温まで冷却した後、混合物はH₂O(10 mL)で希釈し、DCM(30 mL x 2)で抽出した。有機層は塩水(50 mL x 2)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣は分取HPLC(Gemini - C18150 x 21.2 mm, 5 μm, ACN - H₂O(0.1%FA) = 25% - 50%)で精製し、得られたN - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1R, 4R) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド(25.8 mg, 18.5%収率)は白い固体である。LCMS: t_R = 1.018 min, カラム(HALO C184.6 * 50 mm, 2.7 μm), MS(ESI)m/z 566.7 [M+H]⁺。¹H NMR: (400 MHz, DMSO) δ 10.27(s, 1H), 8.59(d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.09(td, J = 8.0, 1.8 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.83(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.71(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47(dd, J = 7.0, 5.3 Hz, 1H), 7.40(d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.50(s, 1H), 5.18(s, 2H), 4.63(s, 1H), 4.14 - 4.05(m, 4H), 3.47(s, 1H), 3.03(t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.03(d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.94(d, J = 9.6 Hz, 2H), 1.49(dd, J = 25.4, 10.8 Hz, 2H), 1.32(dd, J = 23.3, 10.2 Hz, 2H)。

【0257】

実施例33 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1R, 4R) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル - 4 - d)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1H - ピラゾロ[5, 1 - c][1, 4]オキサジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 4】



ステップ1) 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ[4.5]デカン - 8 - イル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン

【0258】

7 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカ - 7 - エン - 8 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (600 mg, 2.2 mmol) と 10% Pd(OH)₂ (24 mg) の MeOH (30 mL) と DCM (30 mL) 混合物を 20、H₂ バルーンで 16 時間水素化する。混合物を濾過し、濾液を減圧濃縮した。得られた 7 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (1.1 g, 69.1% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 275.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.90 (s, 1H), 6.96 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.50 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.15 - 3.08 (m, 1H), 1.98 - 1.95 (m, 2H), 1.79 - 1.61 (m, 6H)。

10

【0259】

ステップ 2) 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オン

【0260】

7 - (1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (600 mg, 2.2 mmol) の THF (10 mL) 溶液に 1N HCl (10 mL) を加え、混合物は 25 で 16 h 撹拌する。そして、混合物は減圧濃縮した。残渣は NaHCO₃ (10 mL) 水溶液で希釈した。混合物は EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (20 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オン (400 mg, 71.4% 収率) はブラウン固体である。MS (ESI): 231.0 [M+H]⁺。¹H NMR (300 MHz, DMSO) δ 7.85 (s, 1H), 7.63 (s, 2H), 6.82 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.59 (t, J = 12 Hz, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.32 - 2.24 (m, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 2H)。

20

【0261】

ステップ 3) (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール

30

【0262】

0 で 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - オン (200 mg, 0.86 mmol) の THF (30 mL) 溶液に LiAlD₄ (54.7 mg, 1.3 mmol) を加え、混合物は 0 で 1 h 撹拌する。反応混合物は NH₄Cl 水溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物は EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥し、減圧濃縮した。得られた (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (100 mg, 42% 収率) はブラウン固体である。MS (ESI): 234.2 [M+H]⁺。

40

【0263】

ステップ 4) (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール

【0264】

- 10 で、(1r, 4r) - 4 - (4 - アミノピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (90 mg, 0.38 mmol) の THF (20 mL) 溶液に 1, 3 - ジブロモ - 5, 5 - ジメチルヒダントイン (DBH) (55 mg, 0.19 mmol) を加える。混合物は - 10 で 2 h 撹拌する。そして、反応混合物は Na₂SO₃ 水溶液 (10 mL) でクエンチし、混合物は EtOAc (20 mL × 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (30 mL × 2) で洗浄し、Na

50

2 SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) で精製し、得られた (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (90 mg, 71% 収率) は灰白色固体である。MS (ESI): 311.9, 313.9 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.84 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.60 (s, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 1.96 - 1.88 (m, 4H), 1.46 - 1.35 (m, 2H), 1.30 - 1.22 (m, 2H)。

【0265】

ステップ5) (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール

10

【0266】

(1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (90 mg, 0.29 mmol)、3 - フルオロ - 4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (75 mg, 0.32 mmol) および炭酸ナトリウム (61 mg, 0.58 mmol) のジオキサン/H₂O = 4/1 (30 mL) 混合物にテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (16.7 mg, 0.014 mmol) を加える。混合物はN₂、80 °Cで16 h加熱する。室温まで冷却した後、混合物は減圧濃縮した。残渣は水 (30 mL) で希釈した。混合物はEtOAc (30 mL x 3) で抽出した。合併した有機層は塩水 (40 mL x 2) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はシリカゲルクロマトグラフィー (DCM/MeOH = 20/1) で精製し、得られた (1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (60 mg, 57.8% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 343.0 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.88 (s, 1H), 7.13 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.55 - 6.46 (m, 2H), 5.94 - 5.73 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.21 - 3.13 (m, 1H), 2.12 - 2.11 (m, 4H), 1.58 - 1.51 (m, 4H)。

20

30

【0267】

ステップ6) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル - 4 - d) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド

【0268】

(1r, 4r) - 4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノ - 2 - フルオロフェニル) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 7 - イル) シクロヘキサン - 1 - d - 1 - オール (40 mg, 0.11 mmol)、2 - オキソ - 1 - フェニル - 4 H, 6 H, 7 H - ピラゾロ [3, 2 - c] モルホリン - 3 - カルボン酸 (30 mg, 0.11 mmol)、HOAt (19 mg, 0.14 mmol) およびDIEA (44.7 mg, 0.34 mmol) のDCM (30 mL) 溶液にEDCI (33 mg, 0.17 mmol) を加える。混合物は40 °Cで16時間加熱する。室温まで冷却した後、混合物はDCM (30 mL) で希釈し、塩水 (40 mL x 3) で洗浄した。分離した有機層はNa₂SO₄で乾燥し、減圧濃縮した。残渣はMeOH (3 mL) で再結晶し、得られたN - (4 - (4 - アミノ - 7 - ((1r, 4r) - 4 - ヒドロキシルシクロヘキシル - 4 - d) ピロロ [2, 1 - f] [1, 2, 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2, 4, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5, 1 - c] [1, 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (17.9 mg, 26% 収率) は黄色い固体である。MS (ESI): 585.3 [M + H]⁺。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1

40

50

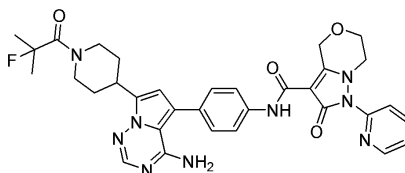
0.54 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.82 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.58 (m, 2H), 7.55 - 7.51 (m, 3H), 7.36 - 7.28 (m, 2H), 6.47 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.10 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.03 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 12 Hz, 2H), 1.42 - 1.43 (m, 2H), 1.33 - 1.27 (m, 2H)。

【0269】

実施例34 N-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)フェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボキサミド

10

【化45】



20

1-(4-(4-アミノ-5-(4-アミノフェニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-7-イル)ピペリジン-1-イル)-2-フルオロ-2-メチルプロパン-1-オン(60mg, 0.15mmol)のDCM(10mL)混合物に2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボン酸(48mg, 0.18mmol)、EDCI(44mg, 0.22mmol)、HOAT(32mg, 0.22mmol)およびDIEA(59mg, 0.45mmol)を加える。そして混合物は50℃で16h撹拌する。混合物はDCM(30mL × 2)とH₂O(30mL)で抽出した。有機層は塩水(50mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣は分取HPLC(Gemini-C18150 × 21.2mm, 5μm, ACN-H₂O(0.1%FA)15%-40%)で精製し、得られたN-(4-(4-アミノ-7-(1-(2-フルオロ-2-メチルプロパノイル)ピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)フェニル)-2-オキソ-1-(ピリジン-2-イル)-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボキサミド(67.4mg, 68%)は白い固体である。LCMS: t_R = 1.134min, カラム(HALO C184.6 × 50mm, 2.7μm), MS(ESI)m/z 640.1[M+H]⁺。¹H NMR:(400MHz, DMSO)δ 10.27(s, 1H), 8.59(d, J = 3.9 Hz, 1H), 8.12 - 8.07(m, 1H), 7.91(s, 1H), 7.83(d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72(d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.50 - 7.45(m, 1H), 7.41(d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.59(s, 1H), 5.18(s, 2H), 4.49 - 4.39(m, 2H), 4.13 - 4.05(m, 4H), 3.49 - 3.42(m, 1H), 3.29 - 3.20(m, 1H), 2.88 - 2.78(m, 1H), 2.11 - 2.05(m, 2H), 1.59(s, 5H), 1.54(s, 3H)。

30

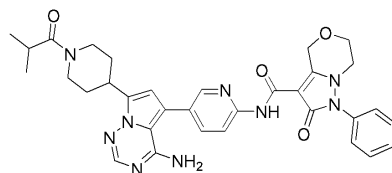
40

【0270】

実施例35 N-(5-(4-アミノ-7-(1-イソブチリルピペリジン-4-イル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)ピリジン-2-イル)-2-オキソ-1-フェニル-2,4,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[5,1-c][1,4]オキサジン-3-カルボキサミド

50

【化 4 6】

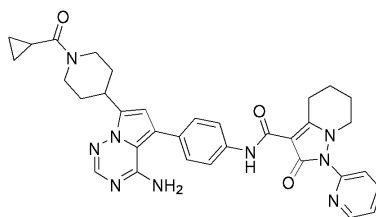


1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) - 2 - メチルプロパン - 1 - オン (75 mg , 0 . 20 mmol) のジオキサン / H₂O (20 mL / 4 mL) の混合物に (6 - (2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド) ピリジン - 3 - イル) ボロン酸 (93 mg , 0 . 25 mmol) 、炭酸ナトリウム (33 mg , 0 . 30 mmol) および Pd (PPh₃)₄ (24 mg , 0 . 02 mmol) を加える。混合物は 80 °C まで昇温して、6 h 攪拌する。室温まで冷却した後、減圧して溶媒を除去し、混合物は H₂O (50 mL) で希釈し、DCM (50 mL × 2) で 2 回抽出した。合併した有機相は塩水 (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し、濃縮し、残渣は分取 HPLC (Gemini - C18 150 × 21 . 2 mm , 5 μm , ACN - H₂O (0 . 1 % FA) 15 % - 40 %) で精製し、得られた N - (5 - (4 - アミノ - 7 - (1 - イソブチリルピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 , 4 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [5 , 1 - c] [1 , 4] オキサジン - 3 - カルボキサミド (38 . 6 mg , 31 %) は白い固体である。LCMS : t_R = 1 . 134 min , カラム (HALO C18 4 . 6 × 50 mm , 2 . 7 μm) , MS (ESI) m/z 622 . 1 [M + H]⁺。¹H NMR : (400 MHz , DMSO) δ 10 . 78 (s , 1 H) , 8 . 34 (d , J = 2 . 1 Hz , 1 H) , 8 . 26 (d , J = 8 . 2 Hz , 1 H) , 7 . 92 (s , 1 H) , 7 . 83 (dd , J = 8 . 6 , 2 . 4 Hz , 1 H) , 7 . 63 - 7 . 59 (m , 2 H) , 7 . 56 - 7 . 51 (m , 3 H) , 6 . 64 (s , 1 H) , 5 . 13 (s , 2 H) , 4 . 57 - 4 . 50 (m , 1 H) , 4 . 10 (t , J = 5 . 0 Hz , 2 H) , 3 . 70 (t , J = 4 . 9 Hz , 2 H) , 3 . 42 - 3 . 39 (m , 1 H) , 3 . 22 - 3 . 18 (m , 1 H) , 2 . 92 - 2 . 88 (m , 1 H) , 2 . 12 - 1 . 98 (m , 2 H) , 1 . 66 - 1 . 46 (m , 4 H) , 1 . 01 (t , J = 6 . 4 Hz , 6 H) 。

【 0 2 7 1 】

実施例 36 N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【化 4 7】



ステップ 1) 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

【 0 2 7 2 】

室温で、5 - ブロモ - 7 - (ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - アミン (7 0 0 m g , 2 . 3 6 m m o l) の D C M (5 0 m L) 溶液に T E A (1 . 2 0 g , 1 1 . 8 2 m m o l) とシクロプロパンカルボン酸クロリド (3 2 1 . 2 m g , 3 . 0 7 m m o l) を加える。混合物は 4 h 撹拌する。水 (3 0 m L) で希釈し、混合物は D C M (3 0 m L × 3) で 3 回抽出した。合併した有機相は飽和食塩水で洗浄し (4 0 m L × 2) 、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して溶媒を除去し、残渣はカラムクロマトグラフィー (M e O H / D C M = 5 / 9 5) で精製し、得られた 1 - (4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (4 5 0 m g , 4 9 . 6 6 %) は黄色い固体である。L C M S : $t_R = 1 . 0 8 6 \text{ min}$, カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , M S (E S I) m/z 3 6 3 . 7 [M + H] $^+$ 。

10

【 0 2 7 3 】

ステップ 2) (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン

【 0 2 7 4 】

(4 - (4 - アミノ - 5 - ブロモピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (1 5 0 m g , 0 . 4 1 m m o l) のジオキサン / H ₂ O (1 6 m L / 4 m L) 溶液に 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - 1 , 3 , 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) アニリン (1 3 5 . 3 m g , 0 . 6 2 m m o l) 、 N a ₂ C O ₃ (1 3 1 m g , 1 . 2 3 m m o l) および P d (d p p f ₂) C l ₂ (3 7 m g , 0 . 0 3 m m o l) を加える。得られた混合物は窒素ガスで維持し、8 0 ° で 1 0 時間撹拌する。冷却した後、混合物を減圧濃縮し、有機物を除去し、H ₂ O (3 0 m L) を加え、D C M (5 0 m L × 2) で抽出した。有機層は塩水 (2 0 m L × 2) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣はカラムクロマトグラフィー (D C M / M e O H = 2 0 / 1) で精製し、得られた (4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (1 4 0 m g , 8 1 . 2 8 %) は白い固体である。L C M S : $t_R = 0 . 9 9 1 \text{ min}$, カラム (H A L O C 1 8 4 . 6 * 5 0 m m , 2 . 7 μ m) , M S (E S I) m/z 3 7 6 . 9 [M + H] $^+$ 。

20

30

【 0 2 7 5 】

ステップ 3) N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (シクロプロパンカルボニル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) フェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボキサミド

【 0 2 7 6 】

(4 - (4 - アミノ - 5 - (4 - アミノフェニル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 7 - イル) ピペリジン - 1 - イル) (シクロプロピル) メタノン (7 0 m g , 0 . 1 9 m m o l) の D C M (3 0 m L) 溶液に 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 , 4 , 5 , 6 , 7 - ヘキサヒドロピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 3 - カルボン酸 (6 2 . 7 m g , 0 . 2 4 m m o l) 、 E D C I (5 3 . 5 m g , 0 . 2 8 m m o l) 、 H O A T (3 7 . 9 m g , 0 . 2 8 m m o l) および D I E A (1 2 0 m g , 0 . 9 3 m m o l) を加える。そして、混合物は 4 0 ° で 1 6 h 撹拌する。冷却した後、混合物は D C M (3 0 m L × 2) と H ₂ O (3 0 m L) で抽出した。有機層は塩水 (5 0 m L) で洗浄し、無水 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濾過し、減圧濃縮した。残渣は分取 H P L C (G e m i n i - C 1 8 1 5 0 x 2 1 . 2 m m , 5 μ m , A C N - H ₂ O (0 . 1 % F A)) で精製し、得られた N - (4 - (4 - アミノ - 7 - (1 - (2 - ヒドロキシル - 2 - メチルプロパノイル) ピペリジン - 4 - イル) ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 5 - イル) - 3 - フルオロフェニル) - 2 - オキソ - 1 - (ピリジン - 2

40

50

-イル)-1,2,4,5,6,7-ヘキサヒドロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-カルボキサミド(50.0mg, 43.46%)は白い固体である。LCMS: t_R = 1.150min, カラム(HALO C18 4.6*50mm, 2.7 μ m), MS(ESI) m/z 654.1[M+H]⁺。¹H NMR:(400MHz, DMSO)(400MHz, DMSO) δ 10.54(s, 1H), 8.59(d, J=3.9Hz, 1H), 8.07(t, J=7.4Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.73(dd, J=17.0, 8.1Hz, 3H), 7.52-7.31(m, 3H), 6.57(s, 1H), 4.60-4.30(m, 2H), 3.92(s, 2H), 3.48-3.37(m, 1H), 3.28-3.18(m, 3H), 2.74(s, 1H), 2.16-1.91(m, 5H), 1.84(s, 2H), 1.71-1.45(m, 2H), 0.70(d, J=7.5Hz, 4H)。

10

なお、本発明は以下の表に示すような化合物をさらに合成し得る：

【0277】

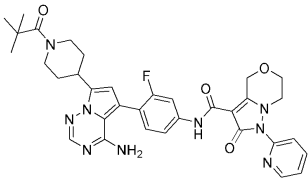
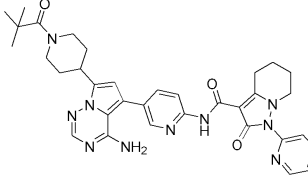
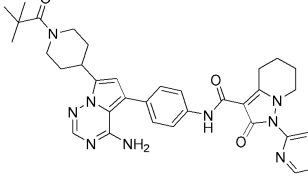
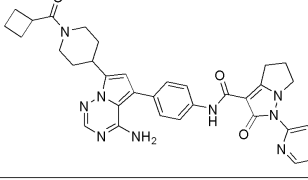
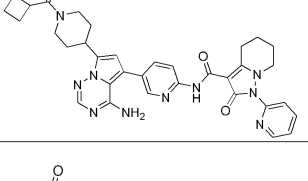
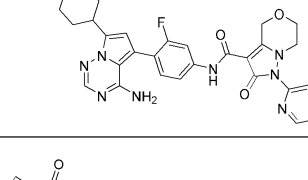
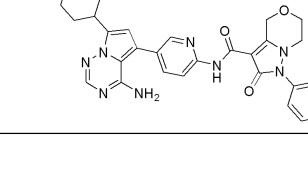
20

30

40

50

【表 1 (1)】

化合物番号#	構造式	MS (M+H)	合成方法
実施例 37		654.3	実施例 14 参照
実施例 38		653.2	実施例 11 参照
実施例 39		634.3	実施例 18 参照
実施例 40		618.3	実施例 18 参照
実施例 41		633.1	実施例 11 参照
実施例 42		652.3	実施例 14 参照
実施例 43		634.3	実施例 11 参照

【 0 2 7 8 】

10

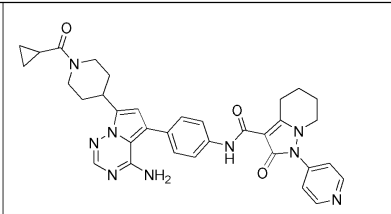
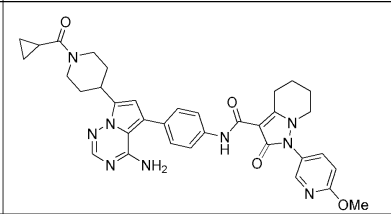
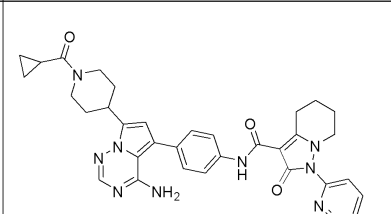
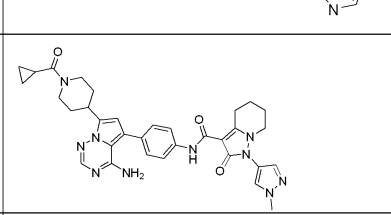
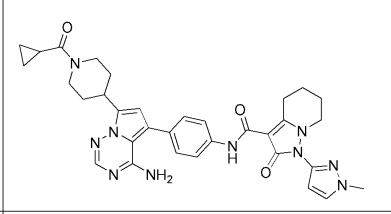
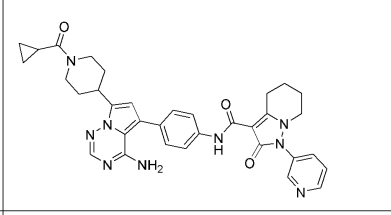
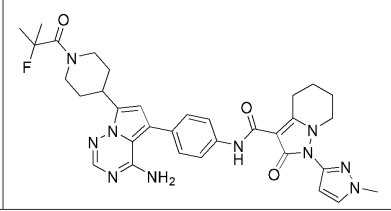
20

30

40

50

【表 1 (2)】

实施例 44		618.3	实施例 36 参照
实施例 45		648.3	实施例 36 参照
实施例 46		619.1	实施例 10 参照
实施例 47		621.3	实施例 36 参照
实施例 48		621.3	实施例 36 参照
实施例 49		618.3	实施例 18 参照
实施例 50		641.3	实施例 36 参照

【 0 2 7 9 】

10

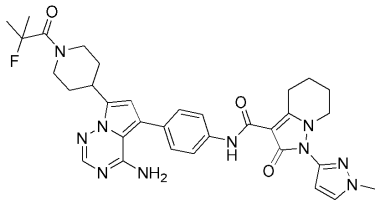
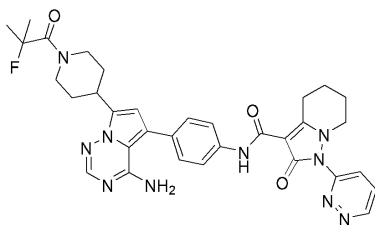
20

30

40

50

【表 1 (3)】

実施例 51		641.3	実施例 34 参 照
実施例 52		639.3	実施例 34 参 照

10

【 0 2 8 0 】

生物試験

分析用の LC / MS / MS システムは Agilent 1200 シリーズ真空脱気炉、
バイナリインジェクションポンプ、オリフィス自動サンプラー、カラム恒温槽、帯電噴霧
イオン化 (ESI) 源の Agilent G 6430 トリプル四重極質量分析計を含む。
定量分析は MRM モードで行い、MRM 変換のパラメータを表 A に示す。

20

【 0 2 8 1 】

【表 A】

表 A

多重反応モニタリング	490.2→383.1
フラグメンテーション電 圧	230V
毛管電圧	55V
乾燥ガス温度	350° C
ネブライザー	0.276MPa
乾燥ガス流速	10L/min

30

【 0 2 8 2 】

分析には Agilent XDB - C18、2.1× 30mm、3.5 μM カラムを用
い、5 μL 試料を注入した。分析条件：移動相 0.1% のギ酸水溶液 (A) と 0.1%
のギ酸メタノール溶液 (B) である。流速は 0.4 mL / min であった。移動相勾配を
表 B に示す。

40

【 0 2 8 3 】

50

【表 B】

表 B

時間	移動相 B の勾配
0.5min	5%
1.0min	95%
2.2min	95%
2.3min	5%
5.0min	終了

10

【0284】

また、分析に用いたのは Agilent 6330 シリーズ LC/MS/MS 分光計であり、G1312A バイナリインジェクションポンプ、G1367A オートサンプラーと G1314C UV 検出器を備え、LC/MS/MS 分光計は ESI 放射源を用いた。標準液を用いて分析物ごとに適切な陽イオンモデル処理と MRM 変換を最適に分析した。分析期間には Capcell MP-C18 カラムを用い、仕様は $100 \times 4.6 \text{ mm I.D.}$ 、 $5 \mu\text{M}$ (Phenomenex, Torrance, California, USA) である。移動相は 5 mM 酢酸アンモニウム、0.1% メタノール水溶液 (A) : 5 mM 酢酸アンモニウム、0.1% メタノールアセトニトリル溶液 (B) (70 : 30, v/v) であり、流速は 0.6 mL/min であり、カラム温度を室温に保持し、 $20 \mu\text{L}$ 試料を注入した。

20

【0285】

実施例 A キナーゼ活性試験

本発明に開示された化合物のプロテインキナーゼ阻害剤としての効用は、以下の試験によって評価することができる。

【0286】

本発明の化合物の AXL (H) キナーゼ活性は、以下の方法を用いてテストした。

【0287】

試験に用いた試薬は AXL (Carna Bioscience, Cat No. : 08-107) と FL Peptide 30 (PerkinElmer, Cat No. : 760430) であった。かかる機器は恒温槽 (Thermo Scientific)、振動器 (QILINBEIER), EZ Reader (PerkinElmer, Cat No. : 122919), 非接触式ステージピペッティングシステム (Labcyte Inc., Cat No. : Echo 550) と非接触式ナノリッターピペッティングシステム (TECAN, Cat No. : EVO200) である。

30

【0288】

試験方法

化合物の希釈 : 1) 化合物を DMSO に溶解して適切な濃度にし、2) TECAN EVO200 を用いて 384 マイクロプレート中で 3 倍勾配で 10 個の濃度を希釈し、最高濃度は 1 mM であり、Echo 550 を用いて希釈プレートから 20 nL 溶液を実験プレートに移した。

40

【0289】

酵素実験方法

1) 以下の表 C に示すように溶液 1 を準備する。

【0290】

50

【表 C】

表 C

試薬名	溶液 1
MgCl ₂	10mM
Brij-35	0.050%
DTT	2mM
BSA	0.05%
EGTA	1mM
HEPE (pH7.5)	50mM
AXL	1.333nM

10

【0291】

2) 実験プレートの各ウェルに15μL 溶液1を加え、室温で30分間インキュベートした。

【0292】

3) 以下の表Dに示すように溶液2を準備する。

【0293】

【表 D】

20

表 D

試薬名	溶液 2
MgCl ₂	10mM
Brij-35	0.050%
DTT	2mM
BSA	0.05%
EGTA	1mM
HEPE (pH7.5)	50mM
FLPeptide	6μM
ATP	400μM

30

【0294】

4) 5μL 溶液2を加えて反応を開始し、最終的に1ウェルあたりの体積は20μLであり、系中の成分は以下のように表Eに示す。

【0295】

40

【表 E】

表 E

試薬名	終濃度
MgCl ₂	10mM
Brij-35	0.050%
DTT	2mM
BSA	0.05%
EGTA	1mM
HEPE (pH7.5)	50mM
FLPeptide	1.5 μ M
ATP	100 μ M
AXL	1nM

10

【0296】

5) 25 で90分間インキュベートし、次いで75 μ Lの停止液(0.5 M EDTAを含む)を添加して反応を終了した。

【0297】

20

6) EZ readerを使用して各ウェルの試料を分析した。

【0298】

データ分析

1) 測定した転化率(CR)により、以下の関数から酵素の残存活性(Remaining Activity(%))を計算する。

【数1】

Remaining Acticity (%) = 100% × $\frac{CR_{cpd} - CR_{LC}}{CR_{HC} - CR_{LC}}$

30

【0299】

2) XLFit(方程式201)ソフトウェアを用いてIC50計算する。

【0300】

上記試験方法は、抑制されたIC50および/または抑制定数Kiを得ることができる。IC50は、試験条件下で50%酵素活性を抑制したときの化合物濃度と定義する。1/2logの希釈倍数を用いて10個の濃度点を含む曲線を作成し、IC50値を推定する(例えば、以下の化合物濃度によって典型的な曲線を作成する。3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M、0.003 μ M、0.001 μ M、0.0003 μ M、0 μ M)、または10 μ M、3 μ M、1 μ M、0.3 μ M、0.1 μ M、0.03 μ M、0.01 μ M、0.003 μ M、0.001 μ M、0 μ M)。

40

【0301】

当業者にとっては、これは多くの検出手法のうちの2つにすぎず、他の手法でもよい。

【0302】

実施例 B 細胞活性試験

本試験は、Ba/F3 AXL細胞株とBa/F3親細胞株の2株の細胞増殖に対する化合物の抑制作用を検出することにより達成した。対数増殖期にある細胞を回収し、血小板カウンタを用いて細胞計数を行い、トリパンブルー拒絶法を用いて細胞生存率を測定し、細胞生存率を90%以上確保し、細胞濃度を調整した。それぞれ90 μ Lの細胞懸濁液を96ウェルプレートに添加し、96ウェルプレート中の細胞を37、5%CO2、95%湿度条件下で一晩培養した。10倍薬物溶液を調製し、最高濃度10 μ M、9個の濃

50

度、3.16倍希釈し、細胞を接種した96ウェルプレートにウェルごとに10 μ Lの薬物溶液を加え、薬剤濃度ごとに3つのウェルを設け、投与された96ウェルプレート中の細胞を37 $^{\circ}$ C、5%CO₂、95%湿度条件下で72時間培養を続けた後、CTG分析を行った。CTG試薬を解凍して細胞板を室温で30分間バランスさせ、ウェルごとに同等の体積のCTG溶液を加え、固定レーンシェーカーで5分間振動させて細胞を溶解させ、細胞板を室温で20分間放置して冷光信号を安定させ、冷光値を読み取った。Graph Pad Prism 5.0ソフトウェアを用いてデータを分析し、非線形S曲線回帰を用いてデータをフィッティングして用量-効果曲線を得、IC₅₀値、細胞生存率(%) = (Lum被験薬 - Lum培養液対照) / (Lum細胞対照 - Lum培養液対照) × 100%を計算した。

10

【0303】

以下の表1に、本発明の化合物のAXL(h)キナーゼ実験結果を提供し、+ : > 100 nM、++ : 50 - 100 nM、+++ : 5 - 50 nM、++++ : < 5 nMである。試験の結果、本発明化合物はAXLキナーゼに対して非常に良好な抑制作用があることが示された。

【0304】

【表1】

表1. AXL(h)キナーゼおよびBa/F3AXL細胞に対する本発明の化合物の阻害活性

試験化合物	AXL キナーゼ IC ₅₀ (nM)	Ba/F3AXL IC ₅₀ (nM)	試験化合物	AXL キナーゼ IC ₅₀ (nM)	Ba/F3AXL IC ₅₀ (nM)
実施例 2	+	++	実施例 3	+++	++++
実施例 5	+	+	実施例 6	NA	++++
実施例 7	++++	NA	実施例 8	+++	++++
実施例 9	+++	+++	実施例 10	NA	++++
実施例 11	NA	++++	実施例 12	NA	+++
実施例 13	+++	+++	実施例 14	++	+++
実施例 15	+++	+++	実施例 16	+++	++++
実施例 17	NA	+++	実施例 18	+++	+++
実施例 19	+++	++++	実施例 20	NA	+++
実施例 21	NA	++++	実施例 22	+++	++++
実施例 23	NA	++++	実施例 24	NA	++++
実施例 25	+++	++++	実施例 26	+++	++++
実施例 27	++	+++	実施例 28	NA	+++
実施例 29	+++	++++	実施例 30	++++	++++
実施例 31	+++	++++	実施例 32	++++	+++
実施例 33	+++	NA	実施例 34	NA	+++
実施例 35	NA	++++	実施例 36	+++	++++
実施例 37	+++	++++	実施例 38	+++	+++
実施例 40	+	NA	実施例 44	++	NA
実施例 47	+++	++++	実施例 49	+++	+++
実施例 52	+++	NA			

20

30

40

【0305】

実施例C ヒト肝細胞CYP450インビトロ誘導試験

1) ヒト肝細胞インキュベーションと処理

50

超低温冷凍ヒト初代肝細胞は液体窒素から取り出して培地で蘇生し、肝細胞を接着培養液で 0.7×10^6 個/mL の生細胞密度に希釈し、I 型コラーゲン 48 ウェルプレートに敷き、37、5% CO₂ 条件下で 4 - 6 時間予備インキュベートした後、接着壁が単層細胞を形成することを確認した。その後、接着培養液を肝細胞培養液に交換して一晚培養を継続した。翌日に 10 μM の被験化合物または陽性誘導剤 (CYP1A2 誘導剤: オメプラゾール (omeprazole)、終濃度 50 μM、CYP2B6 誘導剤: フェノバルピタール、終濃度 1000 μM、CYP3A4 誘導剤: リファンピシン、終濃度 10 μM) を含む培養液を添加した。各群の試料と肝細胞を 37 と 5% CO₂ 条件下で 2 日間培養し、毎日薬含有培養液を交換した。いずれの群も 3 つの平行様であった。連続投与 2 日後、酵素活性と mRNA 発現を検出した。

10

【0306】

2) 酵素活性検出

被験化合物、陽性対照誘導剤と細胞の共培養終了後、培養培地を捨て、プローブ基質 (CYP1A2 基質: フェナセチン、終濃度 100 μM、CYP2B6 基質: プロピオン、終濃度 500 μM、CYP3A4 基質: ミダゾラム、終濃度 25 μM) 溶液を加えて 37、5% CO₂ 条件下で 30 分間インキュベートした。試料を抽出処理した後、LC-MS/MS により代謝産物の生成をそれぞれ定量的に測定し、CYP1A2、2B6 と 3A4 の酵素活性を測定した。

【0307】

3) mRNA 発現解析

20

【0308】

受験化合物、陽性対照誘導剤と細胞の共培養終了後、培地を捨て、メルカプトエタノールを加えて細胞を溶解し、RNA 抽出キットで細胞内のトータル RNA を抽出し、その後 cDNA 逆転写キットで cDNA に転写した。10 μL cDNA テンプレートを採取し、蛍光定量的 PCR キットを用いて蛍光定量的 PCR 装置で分析して Ct 値を得た。

【0309】

遺伝子発現データは内部参照 18S で補正され、相対発現差は蛍光定量的 PCR 実験で一般的に用いられる $\Delta\Delta Ct$ の方法によって決定された。

【0310】

4) データ分析

30

酵素活性の誘導作用:

CYP450 の各サブザイム基質の代謝産物の生成速度を測定することにより、検体の各サブザイムへの誘導作用を判定した。各サブザイムの相対活性は相対ブランク群のパーセンテージで表され、データは次式で計算される。

【0311】

誘導倍数 (fold of induction) = 試料群サブザイム活性 / ブランク群サブザイム活性

相対陽性対照活性 (PC%) = (試料群誘導倍数 - ブランク群誘導倍数) / (陽性対照群誘導倍数 - ブランク群誘導倍数) × 100

【0312】

40

mRNA 発現の誘導作用:

標的遺伝子の ΔCt 、 $\Delta\Delta Ct$ および相対発現差値は、次式で計算される。

【0313】

ΔCt = 標的遺伝子の Ct 値 - 内部参照 18S の Ct 値

【0314】

$\Delta\Delta Ct$ = 実験群または陽性対照群の ΔCt - ブランク対照群の ΔCt

【0315】

相対発現差異 (誘導倍数) = $2^{-\Delta\Delta Ct}$

【0316】

以下の表 2 に本発明の化合物の凍結ヒト肝細胞 CYP450 インビトロ誘導評価実験

50

結果を示す。
【 0 3 1 7 】
【 表 2 】

表 2. 本発明の化合物のヒト肝細胞 CYP450 インビトロ誘導試験における結果

ドナ ー	試験試料 ID	インキュ ベーショ ン濃度(μ M)	酵素活性		遺伝子発現		コメント
			CYP3A4		CYP3A4		
			倍 数 誘 導	陽性対照 の%	倍数誘導	陽 性 対 照 の%	
QBU	0.1%DMSO	－	1.00	－	1.00	－	
	リファンピ シン	10	9.54	100	28.1	100	CYP3A4 の 誘導剤
	実施例 3	10	0.801	-2.33	4.40	12.5	
	実施例 9	10	0.709	-3.69	7.31	6.46	
	実施例 10	10	0.779	-2.81	24.7	3.61	
	実施例 16	10	1.26	4.88	276	87.3	
	実施例 17	10	0.97	-0.455	3.81	1.73	
	実施例 19	10	1.5	9.4	284	89.8	
	実施例 22	10	1.02	0.277	1.31	0.192	
	実施例 25	10	2.69	16.3	4.92	0.261	
	実施例 27	10	1.2	1.88	2.06	0.0702	
	実施例 29	10	1.06	0.735	6.37	0.82	
	実施例 30	10	0.836	-8.31	1.58	1.42	
	実施例 31	10	0.913	-2.00	0.944	-0.276	

【 0 3 1 8 】
実施例 D ヒト肝ミクロソーム C Y P 4 5 0 阻害作用試験

1) 緩衝液の調製
1 1 . 4 g K 2 H P O 4 ・ 3 H 2 O を秤量し、 9 5 0 m L の精製水に溶解し、塩酸で p H を 7 . 4 に調整した後、水を加えて 1 0 0 0 m L にした。 0 . 4 5 μ m のろ過膜でろ過し、ろ過後、溶液を 4 の冷蔵庫に保存した。

【 0 3 1 9 】
2) 被験化合物作業液の調製
被験化合物を D M S O で 1 0 m M のストック液に調製し、 D M S O で 2 m M の作業液に希釈した。

【 0 3 2 0 】
3) インキュベーションプロセス
1 . 1 m L のバイアルに 2 3 8 . 5 μ L の肝ミクロソームの作業液を加えた。

【 0 3 2 1 】
1 . 5 μ L の被検化合物の作業液 / 陽性薬の作業液 / D M S O を加え、手動マルチチャネルピペットで混合した (n = 2) 。

【 0 3 2 2 】
3 7 のウォーターバスで 5 分間予備インキュベートした。 6 0 μ L の N A D P H 作業液を加え、手動マルチチャンネルピペットで混合した。

【 0 3 2 3 】
3 7 のウォーターバスで 1 0 分間インキュベートした。速やかに 3 0 0 μ L の沈殿剤

で不活化し、1 min スクロール混合した。

【0324】

すべての試料を4、4000 rpmで15 min 遠心分離し、上清を取ってLC-MS/MSによりアイソザイムプローブ基質の特異的代謝産物の変化状況を分析した。

【0325】

3) 試料の分析

試験試料は液体クロマトグラフィー(カラム: Atlantis T3 5 μM (2.1 * 50 mm)、移動相: A相: 0.1%ギ酸水溶液、B相: 0.1%ギ酸アセトニトリル溶液、実行時間: 5分間)と質量分析(ESI, positive)で分析した。

【0326】

4) データの分析

プローブ基質代謝産物の相対量(Ci)は、内部標準ピーク面積に対する基質代謝産物ピーク面積の比から得られる。各アイソザイムの相対活性Erelは次式で計算される:

$$E_{rel}(\%) = C_{i(n)} / C_{i(0)} \times 100\%$$

【0327】

式中、Ci(n)は、インキュベーション液に陽性阻害剤または被験薬を添加した後に得られる基質代謝産物の相対量であり、Ci(0)は、陽性阻害剤または被験薬を添加しなくて得られた基質代謝産物の相対量である。CYPアイソザイムに対する陽性阻害剤または被験化合物の阻害率は次式で計算される。

【0328】

阻害率%(Inhibition(%)) = 1 - Erel(%),

陽性対照、1A2: β-ナフタレンフラボノイド(β-Naphthoflavone)、2C9: スルファフェニルピラゾール(Sulfaphenazole)、2C19: 反フェニルシクロプロピルアミン(Tranylcypromine)、2D6: キニジン(Quinidine)、3A4/5: ケトコナゾール(Ketoconazole)。

【0329】

以下の表3に本発明化合物のヒト肝ミクロソームCYP 450 阻害作用評価実験結果を示す。

【0330】

10

20

30

40

50

【表 3】

表 3. ヒト肝ミクロソーム CYP450 阻害作用試験における本発明化合物の結果

試験化合物	試験濃度 (μ M)	阻害率(%)				
		1A2	2C9	2C19	2D6	3A4/5
陽性対照	--	96.2	93.7	91.2	98.8	96.2
実施例 3	10	21.9	65.4	41.6	5.2	阻害なし
実施例 7	10	19.2	66.8	48.7	14.9	阻害なし
実施例 8	10	11.6	48.2	30.6	阻害なし	1.05
実施例 9	10	11.4	47.8	40.1	5.8	16.1
実施例 10	10	0.7	66.3	33.2	1.4	阻害なし
実施例 11	10	13.9	38.3	24.7	阻害なし	阻害なし
実施例 16	10	33.6	62.4	42.7	25.8	阻害なし
実施例 17	10	7.2	58.3	42.2	1.7	阻害なし
実施例 18	10	5.63	73.86	70.49	6.6	-5.04
実施例 20	10	22.0	59.0	54.2	0.0	阻害なし
実施例 21	10	阻害なし	56.7	33.4	阻害なし	阻害なし
実施例 22	10	7.9	63.8	39.8	1.7	阻害なし
実施例 25	10	3.0	74.2	48.7	3.8	阻害なし
実施例 26	10	9.5	50.1	33.4	8.1	阻害なし
実施例 27	10	15.0	21.3	15.2	8.0	11.0
実施例 29	10	1.2	42.7	28.6	10.3	5.8
実施例 30	10	4.7	53.8	41.2	0.4	阻害なし
実施例 31	10	19.0	59.3	32.2	6.2	阻害なし
実施例 36	10	35.6	88.8	74.2	6.7	阻害なし

【0331】

試験により、本発明化合物は肝ミクロソーム系において良好な安定性を示すことが分かった。

【0332】

最後に、本発明を実施するための他の方法があることに留意されたい。したがって、本発明の実施形態は、例示として説明するが、本発明に記載された内容に限定されるものではなく、本発明の範囲内で行われる修正または特許請求の範囲に追加された同等のコンテンツであってもよい。本発明によって参照されるすべての出版物または特許は、本発明の参考文献となる。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 11/16 (2006.01)
A 6 1 P 3/10 (2006.01)
A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)
A 6 1 P 11/02 (2006.01)
A 6 1 P 11/06 (2006.01)
A 6 1 P 17/00 (2006.01)
A 6 1 P 17/06 (2006.01)
A 6 1 P 19/02 (2006.01)
A 6 1 P 29/00 (2006.01)
A 6 1 P 31/14 (2006.01)
A 6 1 P 31/16 (2006.01)
A 6 1 P 31/20 (2006.01)
A 6 1 P 35/00 (2006.01)
A 6 1 P 35/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/02 (2006.01)
A 6 1 P 37/06 (2006.01)
A 6 1 P 37/08 (2006.01)
A 6 1 P 43/00 (2006.01)

F I

A 6 1 P 1/00
A 6 1 P 1/04
A 6 1 P 1/16
A 6 1 P 3/10
A 6 1 P 7/00
A 6 1 P 11/00
A 6 1 P 11/02
A 6 1 P 11/06
A 6 1 P 17/00
A 6 1 P 17/06
A 6 1 P 19/02
A 6 1 P 29/00 1 0 1
A 6 1 P 31/14
A 6 1 P 31/16
A 6 1 P 31/20
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 35/02
A 6 1 P 37/02
A 6 1 P 37/06
A 6 1 P 37/08
A 6 1 P 43/00 1 1 1

ィベロップメント ゾーン ケチュアン 6 番 ストリート ナンバー 8 8 ビルディング 2 ルーム
5 0 2

(72)発明者

ワン ティンジン
中華人民共和国 ベイジン ベイジン エコノミック アンド テクノロジカル ディベロップメント
ゾーン ケチュアン 6 番 ストリート ナンバー 8 8 ビルディング 2 ルーム 5 0 2

審査官 神谷 昌克

(56)参考文献

特表 2 0 1 9 - 5 1 0 0 4 3 (J P , A)
国際公開第 2 0 1 9 / 0 6 7 5 9 4 (W O , A 1)
中国特許出願公開第 1 1 0 6 2 7 7 9 6 (C N , A)
国際公開第 2 0 1 5 / 0 6 8 7 6 7 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 8 / 1 2 1 2 2 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 4 7 5 1 4 (W O , A 1)
特表 2 0 0 9 - 5 1 9 9 0 5 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 8 / 0 8 6 0 1 4 (W O , A 2)

(58)調査した分野

(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)