

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5095626号  
(P5095626)

(45) 発行日 平成24年12月12日(2012.12.12)

(24) 登録日 平成24年9月28日(2012.9.28)

(51) Int. Cl.	F I
<b>C O 7 D 487/04 (2006.01)</b>	C O 7 D 487/04 1 4 0
<b>A 6 1 K 31/53 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/53
<b>A 6 1 K 31/5377 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/5377
<b>A 6 1 K 31/538 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/538
<b>A 6 1 K 45/00 (2006.01)</b>	A 6 1 K 45/00

請求項の数 16 (全 68 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-541376 (P2008-541376)  
 (86) (22) 出願日 平成18年11月17日(2006.11.17)  
 (65) 公表番号 特表2009-515995 (P2009-515995A)  
 (43) 公表日 平成21年4月16日(2009.4.16)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2006/044756  
 (87) 国際公開番号 W02007/061882  
 (87) 国際公開日 平成19年5月31日(2007.5.31)  
 審査請求日 平成21年10月5日(2009.10.5)  
 (31) 優先権主張番号 60/738, 269  
 (32) 優先日 平成17年11月18日(2005.11.18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)  
 (31) 優先権主張番号 11/560, 378  
 (32) 優先日 平成18年11月16日(2006.11.16)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 391015708  
 ブリストル・マイヤーズ スクイブ カン  
 パニー  
 BRISTOL-MYERS SQUIB  
 B COMPANY  
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015  
 4 ニューヨーク パーク アベニュー  
 345  
 (74) 代理人 100068526  
 弁理士 田村 恭生  
 (74) 代理人 100100158  
 弁理士 鮫島 睦  
 (74) 代理人 100126778  
 弁理士 品川 永敏

最終頁に続く

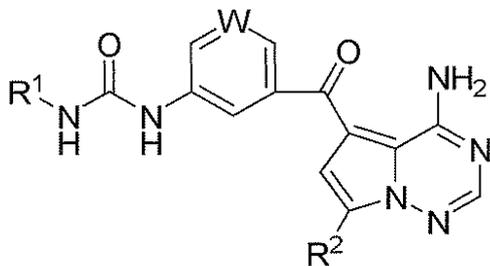
(54) 【発明の名称】 ピロロトリアジンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(II)：

【化1】



(II)

[式中、

Wは、-CR<sup>9</sup>-または-N-であり；

R<sup>1</sup>は、H、C<sub>1</sub>~C<sub>6</sub>アルキル、アリールアルキル、C<sub>3</sub>~C<sub>8</sub>シクロアルキル、C<sub>9</sub>~C<sub>14</sub>ピシクロアルキル、C<sub>6</sub>~C<sub>10</sub>アリール、C<sub>5</sub>~C<sub>13</sub>ヘテロアリール、C<sub>4</sub>~C<sub>12</sub>ヘテロサイクリル、または3~8員ヘテロシクロアルキルであり、該基の各々は適宜、ハロゲン、-OH、-OR<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-S(=O)NHR<sup>7</sup>、-S

$O_2NHR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、アルキル、置換アルキル、 $-CN$ 、 $-NHR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-OCONHR^7$ 、 $-CONHSO_2R^7$ 、 $-NHCONHR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、および置換アリールからなる群から選ばれる1~3個の基で置換され；

$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ であって、これらのうちの2つは、得られる化合物が化学的に安定であるという条件で同じ炭素原子と結合し得て；

$R^2$ は、水素、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリールアルキル、または環上の少なくとも1つの原子は窒素原子もしくは酸素原子から選ばれる $C_4 \sim C_8$ ヘテロサイクリルであり、該 $R^2$ 基の各々は適宜、 $-OH$ 、 $OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-OCONHR^8$ 、 $-CONHSO_2R^8$ 、 $-NHCONHR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、および $-SO_2-NR^8R^9$ からなる群から選ばれる1~3個の基で置換され；

$R^8$ は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または適宜置換されたアリール基もしくはヘテロアリール基であり、該置換アリール基または置換ヘテロアリール基上の該置換基は、1個以上の水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールオキシ、および置換アリールオキシからなる群から選ばれて；

$R^9$ は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるか；あるいは、

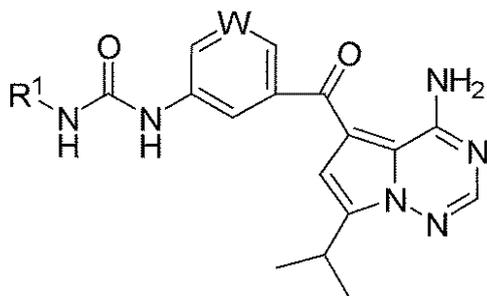
$R^8$ および $R^9$ はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、適宜置換されたヘテロサイクリル環を形成する]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体。

【請求項2】

式(III)：

【化2】



(III)

[式中、

Wは、 $-CR^9-$ または $-N-$ であり；

$R^1$ は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{14}$ ビスシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{13}$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロサイクリル、または3~8員ヘテロシクロアルキルであり、該基の各々は適宜、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-S(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2NHR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、アルキル、置換アルキル、 $-CN$ 、 $-NHR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-OCONHR^7$ 、 $-CONHSO_2R^7$ 、 $-NHCONHR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、および置換アリールからなる群から選ばれる1~3個の基で置換され；

$R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、アリール

10

20

30

40

50

アルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリーロキシ、置換アリーロキシ、  
 - C F<sub>3</sub>、または - O C F<sub>3</sub> であり、これらのうちの2つは、得られる化合物が化学的に  
 安定であるという条件で同じ炭素原子と結合し得る]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体。

【請求項3】

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - [3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア ;

10

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2, 4 - ジフルオロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (4 - クロロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - シアノフェニル)ウレア ;

20

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [1 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア ;

1 - [5 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;

1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - (3 - (ジメチルアミノ)プロパ - 1 - イニル)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

30

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - [3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (4 - プロモフェニル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - プロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

40

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - {3 - シクロプロピル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル}ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - フェニルウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2 - メトキシフェニル)ウレア ;

50

- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - メトキシフェニル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - メチルフェニル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (4 - フルオロフェニル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (4 - フェノキシフェニル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2, 4 - ジメチルフェニル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (1 - ナフチル)ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [4 - (ベンジルオキシ)フェニル]ウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ピリジン - 3 - イルウレア ;
- 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (1, 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2 - ナフチル)ウレア ; および、

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ビフェニル - 2 - イルウレア ;

からなる群から選ばれる化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 4】

1 - (3 - { [4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - ブロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ;

1 - (5 - { [4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]ウレア ;

1 - [3 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル)フェニル] - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ; および、

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]ウレア ;

からなる群から選ばれる化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩。

【請求項 5】

治療学的に有効な量の 1 個以上の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項 6】

治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物および医薬的に許容し得る担体を含有する、処置が必要な哺乳動物における増殖性疾患を処置するための医薬組成物。

【請求項 7】

10

20

30

40

50

増殖性疾患は、癌、乾癬、および関節リウマチからなる群から選ばれる、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 8】

増殖性疾患は癌である、請求項 7 記載の医薬組成物。

【請求項 9】

癌は、前立腺、膵管腺、乳、大腸、肺、卵巣、膵臓および甲状腺の癌腫、並びに神経芽細胞腫、グリア芽細胞腫、髄芽細胞腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、および急性骨髄性白血病 (AML) からなる群から選ばれる、請求項 8 記載の医薬組成物。

【請求項 10】

更に 1 個以上の他の抗癌剤または細胞毒性剤を含有する、請求項 6 ~ 9 のいずれか 1 つに記載の医薬組成物。

10

【請求項 11】

治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物および医薬的に許容し得る担体を含有する、処置が必要な哺乳動物における受容体型チロシンキナーゼ活性を変調するための医薬組成物。

【請求項 12】

該受容体型チロシンキナーゼは Trk A、Trk B、Trk C、または Flt - 3 の 1 個以上である、請求項 11 記載の医薬組成物。

【請求項 13】

治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物と治療学的に有効な量の 1 個以上の他の抗癌剤または細胞毒性剤との組み合わせを含む、処置が必要な哺乳動物における増殖性疾患を処置するための剤。

20

【請求項 14】

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物および他の抗癌剤または細胞毒性剤を該哺乳動物に同時または連続的に投与する、請求項 13 記載の剤。

【請求項 15】

治療学的に有効な量の請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物と治療学的に有効な量の 1 個以上の他の抗癌剤または細胞毒性剤との組み合わせを含む、処置が必要な哺乳動物における受容体型チロシンキナーゼ活性を変調するための剤。

【請求項 16】

30

請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 つに記載の化合物および他の抗癌剤または細胞毒性剤を該哺乳動物に同時または連続的に投与する、請求項 15 記載の剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、抗癌剤として有用な新規なピロロトリアジン化合物に関する。本発明はまた、増殖性疾患の処置において該化合物を用いる方法、および該化合物を含有する医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

40

トロポマイシン (Tropomyosin) 関連キナーゼ (Trk) は、3 個のファミリー要素、Trk A、Trk B、および Trk C から構成される受容体型チロシンキナーゼのファミリーである。該 Trk s は、リガンドのニューロトロフィンファミリー (該プロトタイプ要素は、神経成長因子 (NGF)、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、並びにニューロトロフィン - 3、- 4、および - 5 (NT - 3、NT - 4、および NT - 5) である) と高い結合力で結合し、そしてそれによって誘発されるシグナル伝達経路を媒介する。加えて、全てのニューロトロフィン (Nts) と低い結合力で結合し、そしてニューロトロフィン伝達を調節する、共受容体不足酵素活性、p75 が同定された。中枢および末梢神経系の発生の間の該 Trk s およびそれらのリガンドの重要な役割が、マウスにおける遺伝子分裂研究によって確立されている。特に、Trk A - NGF 相互作用は、疼痛伝達を媒介

50

するのに関与する特定の末梢ニューロン個体群の生存のために必要なものとして示されている。Trkシグナル伝達のこれらの発生学上の結果に加えて、特定の悪性腫瘍におけるこの受容体およびそのシグナル伝達経路の破滅もまた実証されている。ある記事において、NGFおよびTrkA受容体キナーゼの異常発現が、ヒト前立腺癌腫および膵臓癌の発生および進行、急性骨髄性白血病(AML)におけるTrksの活性型クロモソール転移、甲状腺および乳の癌、大腸腫瘍において常時的に活性化すると予想される受容体点変異、に関与するという報告がある。これらの活性化機構に加えて、Trk受容体およびリガンドの上昇はまた、様々な腫瘍のタイプ(例えば、多発性骨髄腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、卵巣および膵臓の癌腫を含む)において報告されている。該ニューロトロフィンおよびそれらの対応するTrk受容体サブタイプはまた、悪性腫瘍細胞上での様々な多面発現性応答(例えば、腫瘍侵襲性および走化性の増大、アポトーシスの活性化、クローン増殖の刺激、および細胞形態の変化を含む)を発揮することが分かっている。これらの効果は、前立腺、乳、甲状腺、大腸の癌腫;および、悪性メラノーマ、肺癌腫、グリア芽細胞腫、膵臓カルチノイド、並びに広範囲な小児科性および神経外胚葉性由来の腫瘍(例えば、ウィルムス腫瘍、神経芽細胞腫、および髄芽細胞腫を含む)において観察されている。ニューロトロフィンおよびそれらの受容体サブタイプは、癌腫細胞並びに周囲の実質組織および間質組織に関与する自己分泌または傍分泌の機構のいずれかによってこれらの癌に関係する。加えて、前立腺癌の転移によって引き起こされる骨の痛みの深刻にまたは有意に弱毒された低下は、抗-NGF抗体の利用によって達成されている。結局、多数の腫瘍タイプにおけるTrkシグナル伝達の発癌性性質は、該Trk受容体シグナル伝達の変調を、異なる悪性腫瘍中での潜在的に魅力ある治療学的な介入点とする。

10

20

#### 【0003】

受容体型チロシンキナーゼ(RTKs)は、細胞の原形質膜を通過する生化学的なシグナルの伝達において重要である。これらの膜貫通型分子は、原形質膜内のセグメントによって細胞内チロシンキナーゼドメインと結合した細胞外リガンド結合ドメインから特徴的に構成される。通常、RTKsは、リガンド誘発性の重合および特異的な細胞内基質(例えば、PLC、PI3キナーゼ、ラス、およびraf/MEK/Erk1)のチロシン自己リン酸化によって活性化される。チロシンキナーゼ活性は、このクラスの受容体によるシグナル伝達にとって絶対に必要なものである。

#### 【0004】

RTKsのTrkファミリーは、肺、乳、膵臓および前立腺の癌、並びに特定のタイプの急性骨髄性白血病および先天性繊維肉腫において発現することが多い。Trkのチロシンキナーゼ活性は、細胞増殖機構の未制御活性化を促進すると考えられる。TrkA、TrkB、またはTrkCキナーゼのいずれかの阻害剤は、個別にまたは組み合わせて、ほとんどの通常の癌(例えば、脳、メラノーマ、多発性骨髄腫、扁平細胞、膀胱、胃、膵臓、乳、頭部、頸部、食道、前立腺、結腸直腸、肺、腎臓、卵巣、婦人科学、および甲状腺の癌、並びに血液学的な悪性腫瘍の特定のタイプ)のいくつかに対して有用性を有すると考えられる。

30

#### 【発明の開示】

#### 【0005】

(発明の概要)

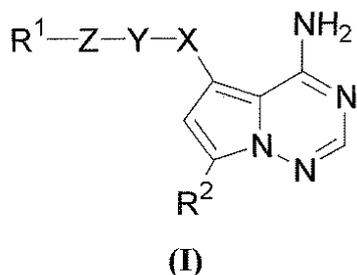
本発明は、式Iの化合物、該化合物を使用する医薬組成物、および該化合物を使用する方法を提供する。

40

#### 【0006】

本発明によれば、式(I)：

## 【化1】



[ 式中、

Xは、直結、 $-C=O-$ 、または $-CH-OH$ であり；

Yは、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、5～13員ヘテロ芳香環、 $C_3 \sim C_8$ アルキル、または4～8員ヘテロアルキル環であり、該Y基の各々は場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、アルキル、置換アルキル、 $-CN$ 、 $-NH_2$ 、 $-CONHR^3$ 、 $-OCONHR^3$ 、 $-CONHSO_2R^3$ 、 $-NHCONHR^3$ 、 $-CH_2OR^3$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールオキシ、置換アリールオキシ、 $-CF_3$ 、および $-OCF_3$ からなる群から選ばれる1～3個の基で置換され、そして、それらのうちの2つは得られる化合物が化学的に安定であるという条件で同じ環内炭素原子と結合し得て；

Zは、 $-(CH_2)_p-$ （ここで、pは0～5個の整数である）、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)_2NR^4-$ 、 $-NR^4-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-NR^4C(=O)-$ 、 $-NR^4C(=O)NR^5-$ 、 $-NR^4C(=NH)NR^5-$ 、 $-NR^4C(=N-CN)NR^5-$ 、 $-NR^4C(=N-OR^6)NR^5-$ 、 $-NR^4S(=O)NR^5-$ 、 $-NR^4SO_2NR^5-$ 、 $-NR^4SO_2CHR^5-$ 、 $-CHR^4SO_2NR^5-$ 、 $-NR^4SO_2-$ 、 $-NR^4C(=O)O-$ 、 $-OC(=O)NR-$ 、 $-CHR^4C(=O)NR^5-$ 、 $-NR^4C(=O)CHR^5-$ 、 $-CHR^4NR^5C(=O)-$ 、 $-C(=O)NR^4CHR^5-$ 、 $-CHR^4NSO_2-$ 、 $-CHR^4C(=N-OR)-$ 、 $-CHR^4C(=N-OR^6)NR^5-$ 、 $-CHR^4SO_2NR^5-$ 、 $-C(=O)-NR^4C(=O)-$ 、 $-CHR^4C(=O)NR^5C(=O)-$ 、または $-NR^4C(=O)NR^5C(=O)-$ であり、

ここで、 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ 基の各々は独立して、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アシル、 $C_6$ -芳香族基、または5もしくは6員ヘテロ芳香族基から選ばれ、該 $R^4$ 、 $R^5$ 、および $R^6$ 基の各々は独立して、場合により1～3個のハロゲン原子、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシで置換され；

$R^1$ は、 $H$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{14}$ ビシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $C_5 \sim C_{13}$ ヘテロアリール、 $C_4 \sim C_{12}$ ヘテロサイクリル、または3～8員ヘテロシクロアルキルであり、該基の各々は場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)OR^7-$ 、 $-S(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2NHR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、アルキル、置換アルキル、 $-CN$ 、 $-NHR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-OCONHR^7$ 、 $-CONHSO_2R^7$ 、 $-NHCONHR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、および置換アリールからなる群から選ばれる1～3個の基で置換され；

ここで、 $R^7$ は、水素、 $C_1 \sim C_4$ アルキル、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、 $-CF_3$ 、または $-OCF_3$ （これらのうちの2つは得られる化合物が化学的に安定であるという条件で同じ炭素原子と結合し得る）であり；

$R^2$ は、 $H$ 、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、アリールアルキル、または環上の少なくとも1つの原子が窒素原子もしくは酸素原子から選ばれる $C_4 \sim C_8$ ヘテロサイクリ

10

20

30

40

50

ルであり、該  $R^2$  基の各々は場合により、 $-OH$ 、 $OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-OCONHR^8$ 、 $-CONHSO_2R^8$ 、 $-NHCONHR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、および  $-SO_2-NR^8R^9$  からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換され；

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、または場合により置換されたアリール基もしくはヘテロアリール基であり、該置換アリール基または置換ヘテロアリール基上の置換基は、1 個以上の水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールオキシ、および置換アリールオキシからなる群から選ばれて；

$R^9$  は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、または  $C_1 \sim C_6$  アルコキシであるか；あるいは、

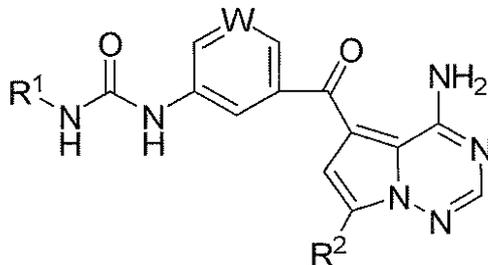
$R^8$  および  $R^9$  はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換されたヘテロサイクリル環を形成し得る]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を開示する。

【0007】

別の実施態様において、本発明は、式 (II)：

【化 2】



(II)

[ 式中、

W は、 $-CR^9$  - または  $-N-$  であり；

$R^1$  は、H、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、アリールアルキル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、 $C_9 \sim C_{14}$  ビシクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$  アリール、 $C_5 \sim C_{13}$  ヘテロアリール、 $C_4 \sim C_{12}$  ヘテロサイクリル、または 3 ~ 8 員ヘテロシクロアルキルであり、該基の各々は場合により、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OR^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-S(=O)NHR^7$ 、 $-SO_2NHR^7$ 、 $-SO_2R^7$ 、アルキル、置換アルキル、 $-CN$ 、 $-NHR^7$ 、 $-CONHR^7$ 、 $-OCONHR^7$ 、 $-CONHSO_2R^7$ 、 $-NHCONHR^7$ 、 $-CH_2OR^7$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、および置換アリールからなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換され；

$R^7$  は、水素、 $C_1 \sim C_4$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、 $-CF_3$ 、または  $-OCF_3$  (これらのうちの 2 つは得られる化合物が化学的に安定であるという条件で同じ炭素原子と結合し得る) であり；

$R^2$  は、H、ハロゲン、 $-NR^8R^9$ 、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_1 \sim C_6$  アルケニル、 $C_1 \sim C_6$  アルキニル、 $C_3 \sim C_8$  シクロアルキル、アリールアルキル、または環上の少なくとも 1 つの原子は窒素原子もしくは酸素原子から選ばれる  $C_4 \sim C_8$  ヘテロサイクリルであり、該  $R^2$  基の各々は場合により、 $-OH$ 、 $OR^8$ 、 $-NH_2$ 、 $-NR^8R^9$ 、 $-CONHR^8$ 、 $-OCONHR^8$ 、 $-CONHSO_2R^8$ 、 $-NHCONHR^8$ 、 $-SR^8$ 、 $-S(=O)R^8$ 、 $-SO_2R^8$ 、および  $-SO_2-NR^8R^9$  からなる群から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換され；

$R^8$  は、 $C_1 \sim C_6$  アルキル、 $C_3 \sim C_6$  シクロアルキル、または場合により置換され

たアリール基もしくはヘテロアリール基であり、該置換アリール基または置換ヘテロアリール基上の該置換基は、1個以上の水素、ハロゲン、アルキル、置換アルキル、アルキニル、置換アルキニル、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、置換アリール、アリールアルキル、置換アリールアルキル、アリールオキシ、および置換アリールオキシからなる群から選ばれて;

R<sup>9</sup> は、水素、ハロゲン、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、または C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルコキシであるか;あるいは、

R<sup>8</sup> および R<sup>9</sup> はそれらが結合する窒素原子と一緒にあって、場合により置換されたヘテロサイクリル環を形成する]

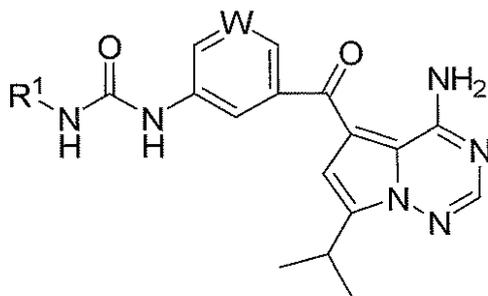
で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を含む。

10

【0008】

別の実施態様において、本発明は、式(III) :

【化3】



(III)

20

[式中、

Wは、-CR<sup>9</sup>-または-N-であり;

R<sup>1</sup> は、H、C<sub>1</sub> ~ C<sub>6</sub> アルキル、アリールアルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>8</sub> シクロアルキル、C<sub>9</sub> ~ C<sub>14</sub> ビシクロアルキル、C<sub>6</sub> ~ C<sub>10</sub> アリール、C<sub>5</sub> ~ C<sub>13</sub> ヘテロアリール、C<sub>4</sub> ~ C<sub>12</sub> ヘテロサイクリル、または3 ~ 8員ヘテロシクロアルキルであり、該基の各々は場合により、ハロゲン、-OH、-OR<sup>7</sup>、-C(=O)OR<sup>7</sup>、-S(=O)NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>NHR<sup>7</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、アルキル、置換アルキル、-CN、-NHR<sup>7</sup>、-CONHR<sup>7</sup>、-OCONHR<sup>7</sup>、-CONHSO<sub>2</sub>R<sup>7</sup>、-NHCONHR<sup>7</sup>、-CH<sub>2</sub>OR<sup>7</sup>、-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OH、アルコキシ、置換アルコキシ、アリール、および置換アリールからなる群から選ばれる1 ~ 3個の基で置換され;

30

R<sup>7</sup> は、水素、C<sub>1</sub> ~ C<sub>4</sub> アルキル、C<sub>3</sub> ~ C<sub>6</sub> シクロアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリール、ヘテロサイクリル、アリールオキシ、置換アリールオキシ、-CF<sub>3</sub>、または-OCF<sub>3</sub> (これらのうちの2つは得られる化合物が化学的に安定であるという条件で同じ炭素原子と結合し得る)である]

で示される化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは立体異性体を提供する。

【0009】

40

本発明の好ましい化合物は、

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレア;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - [3 - (1,1 - ジメチルエチル) - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2,4 - ジフルオロフェニル)ウレア;

50

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - フルオロフェニル)ウレア ;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (4 - クロロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2 - シアノフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [1 - メチル - 3 - (1 - メチルエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア ;

1 - [5 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [2 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;

1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - (3 - (ジメチルアミノ)プロパ - 1 - イニル)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [4 - (トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - [3 - (1, 1 - ジメチルエチル) - 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - イル]ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (4 - プロモフェニル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - プロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - プロモピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - {3 - シクロプロピル - 1 - [2 - (4 - モルホリニル)エチル] - 1 H - ピラゾール - 5 - イル}ウレア ;

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [4 - (ジメチルアミノ)フェニル]ウレア ;

1 - [3 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル)フェニル] - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - フェニルウレア ;

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2, 1 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2 - メトキシフェニル)ウレア ;

10

20

30

40

50

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [ 2 - ( トリフルオロメチル)フェニル]ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 3 - メトキシフェニル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 3 - メチルフェニル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 4 - フルオロフェニル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 4 - フェノキシフェニル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 2 , 4 - ジメチルフェニル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 1 - ナフチル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [ 4 - ( ジメチルアミノ)フェニル]ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - [ 4 - ( ベンジルオキシ)フェニル]ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ピリジン - 3 - イルウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 1 , 3 - ベンゾジオキソール - 5 - イル)ウレア ;

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 2 - ナフチル)ウレア ; および、

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ビフェニル - 2 - イルウレア ;

からなる群から選ばれる化合物、またはそれらの医薬的に許容し得る塩、を含む。

【 0 0 1 0 】

( 発明の詳細な記載 )

以下は、本明細書中で使用することができる用語の定義である。本明細書中の基または用語について提示する最初の定義は、特に断らなければ、個別にまたは別の基の一部として本明細書中の基または用語に適用する。

【 0 0 1 1 】

用語「アルキル」とは、1 ~ 20 個の炭素原子 ( 1 ~ 7 個の炭素原子が好ましい ) の直鎖または分枝の無置換炭化水素基を意味する。表現「低級アルキル」とは、1 ~ 4 個の炭素原子の無置換アルキル基を意味する。

【 0 0 1 2 】

用語「置換アルキル」とは、例えば 1 ~ 4 個の置換基 ( 例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリーロキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ジ置換アミン ( ここで、2 個のアミノ置換基は、アルキル、アリール、またはアリールアルキルから選ばれる )、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アルアルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アルアルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド ( 例えば、 $\text{SO}_2\text{NH}_2$  )、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル ( 例えば、 $\text{CONH}_2$  )、置換カルバミル ( 例えば、 $\text{CONH}$ アルキル、 $\text{CONH}$ アリール、 $\text{CONH}$ アリールアルキル、または該窒素上に 2 個の置換基 ( 例えば、アル

10

20

30

40

50

キル、アリール、またはアリールアルキルから選ばれる)が存在する基)、アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノ、ヘテロサイクリル(例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど)、および置換ヘテロサイクリル)、によって置換されたアルキル基を意味する。該置換基が更に置換されると上記する場合には、それは、アルキル、アルコキシ、アリール、またはアリールアルキルで置換される。

【0013】

用語「ハロゲン」または「ハロ」とは、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。

10

【0014】

用語「アリール」とは、環部分中に6~12個の炭素原子を有する単環または二環の芳香族炭化水素基(例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基、およびジフェニル基)を意味し、それらの各々は置換され得る。

【0015】

用語「アリールアルキル」とは、アルキル基で直結したアリール基または置換アリール基(例えば、ベンジル)を意味する。

【0016】

用語「アリーロキシ」とは、アルコキシ基(例えば、メトキシまたはエトキシ)で直結したアリール基または置換アリール基を意味する。

20

【0017】

用語「置換アリール」とは、例えば1~4個の置換基(例えば、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、アリールアルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アリーロキシ、アリールアルキルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールスルホニルアミン、スルホン酸、アルキルスルホニル、スルホンアミド、アリーロキシなど)、によって置換されたアリール基を意味する。該置換基は更に、ヒドロキシ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、アリール、またはアリールアルキルによって置換され得る。

30

【0018】

用語「ヘテロアリール」とは、少なくとも1つのヘテロ原子および少なくとも1つの炭素原子を含有する環を有する、場合により置換された芳香族基(例えば、これは、4~7員単環、7~11員二環、または10~15員三環である)(例えば、ピリジン、テトラゾール、インダゾール)を意味する。

【0019】

用語「アルケニル」とは、1~4個の二重結合を有する、2~20個の炭素原子(2~15個の炭素原子が好ましく、2~8個の炭素原子が最も好ましい)の直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。

40

【0020】

用語「置換アルケニル」とは、例えば1または2個の置換基(例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノ、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなど)によって置換されたアルケニル基を意味する。

【0021】

用語「アルキニル」とは、1~4個の三重結合を有する、2~20個の炭素原子(2~

50

15個の炭素原子が好ましく、2～8個の炭素原子が最も好ましい)の直鎖または分枝の炭化水素基を意味する。

【0022】

用語「置換アルキニル」とは、例えばハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノ、およびヘテロサイクリル(例えば、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル)などの置換基によって置換されたアルキニル基を意味する。

【0023】

用語「シクロアルキル」とは、1～3個の環および環当たり3～7個の炭素原子を含有することが好ましい、場合により置換された飽和環状炭化水素環式(これは、更に不飽和C<sub>3</sub>～C<sub>7</sub>炭素環と縮合し得る)を意味する。典型的な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルを含む。典型的な置換基は、上記の1個以上のアルキル基、またはアルキル置換基として上記する1個以上の基を含む。

【0024】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環状」、および「ヘテロサイクリル」とは、少なくとも1個の炭素原子を含有する環中に少なくとも1個のヘテロ原子を有する、場合により置換された完全飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の環状基を意味する。ヘテロ原子を含有する該ヘテロ環状基の各環は、窒素原子、酸素原子、および硫黄原子から選ばれる1、2または3個のヘテロ原子を有し得て、ここで、該窒素および硫黄のヘテロ原子はまた場合により酸化され得て、そして該窒素のヘテロ原子はまた場合により4級化され得る。該ヘテロ環状基は、いずれかのヘテロ原子または酸素原子上で結合し得る。

【0025】

典型的な単環ヘテロ環状基は、ピロリジニル、ピロリル、インドリル、ピラゾリル、オキサタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、ホモピペラジニル、2-オキソホモピペラジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキサラン、およびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジオキサニル、イソチアゾリジニル、チエタニル、チイラニル、トリアジニル、およびトリアゾリルなどを含む。

【0026】

典型的な二環ヘテロ環状基は、2,3-ジヒドロ-2-オキソ-1H-インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾキサゾリル、ベンゾチエニル、キヌクリジニル、キノリニル、キノリニル、キノリニル-N-オキシド、テトラヒドロイソキノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾピラニル、インドリジニル、ベンゾフリル、クロマニル、クマリニル、シンノリニル、キノキサリニル、インダゾリル、ピロロピリジル、フロピリジニル(例えば、フロ[2,3-c]ピリジニル、フロ[3,1-b]ピリジニル、またはフロ[2,3-b]ピリジニル)、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル(例えば、3,4-ジヒドロ-4-オキソ-キナゾリニル)、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾピラゾリル、1,3-ベンゾジオキサリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリ

10

20

30

40

50

ニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、チエノチエニルなどを含む。

【 0 0 2 7 】

典型的な置換基は、上記の 1 個以上のアルキル基もしくはアリールアルキル基、またはアルキル置換基として上記する 1 個以上の基を含む。

【 0 0 2 8 】

より小さいヘテロサイクリル（例えば、エポキシドおよびアジリジン）をも含む。

【 0 0 2 9 】

用語「炭素環」または「炭素環式」とは、3 ~ 12 個の原子を含む、安定な飽和、部分的に飽和、または不飽和の単環または二環の炭化水素環を意味する。特に、5 もしくは 6 個の原子を含有する単環、または 9 もしくは 10 個の原子を含有する二環を含む。適当な基は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、ジヒドロインデニル、およびテトラヒドロナフチルを含む。本明細書中の「炭素環」または「炭素環式」に対して言及する場合、用語「場合により置換された」とは、該炭素環が 1 個以上の置換可能な環内位置で 1 個以上の基（これは独立して、アルキル（低級アルキルが好ましい）、アルコキシ（低級アルコキシが好ましい）、ニトロ、モノアルキルアミノ（低級アルキルアミノが好ましい）、ジアルキルアミノ（ジ[低級]アルキルアミノが好ましい）、シアノ、ハロ、ハロアルキル（トリフルオロメチルが好ましい）、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド（低級アルキルアミドが好ましい）、アルコキシアルキル（低級アルコキシ[低級]アルキルが好ましい）、アルコキシカルボニル（低級アルコキシカルボニルが好ましい）、アルキルカルボニルオキシ（低級アルキルカルボニルオキシが好ましい）、およびアリール（フェニルが好ましい）（該アリールは場合によりハロ基、低級アルキル基、および低級アルコキシ基によって置換される）で置換され得る、ことを意味する。

【 0 0 3 0 】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄、および窒素を含む。

【 0 0 3 1 】

式 I の化合物は、塩（これはまた、本発明の範囲内である）を形成し得る。他の塩もまた、例えば本発明の化合物を単離または精製するのに有用であるが、医薬的に許容し得る（すなわち、非毒性の生理学的に許容し得る）塩が好ましい。

【 0 0 3 2 】

式 I の化合物は、アルカリ金属（ナトリウム、カリウム、およびリチウム）、アルカリ土類金属（例えば、カルシウムおよびマグネシウム）、有機塩基（例えば、ジシクロヘキシルアミン、トリブチルアミン、ピリジン、およびアミノ酸（例えば、アルギニンおよびリシン）など、と塩を形成し得る。該塩は、当該分野における当業者によって知られる通り形成し得る。

【 0 0 3 3 】

式 I の化合物は、様々な有機酸および無機酸と一緒に塩を形成し得る。該塩は、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸と形成する塩、および様々なその他の塩（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）を含む。該塩は、当該分野における当業者にとって知られる通り形成し得る。

【 0 0 3 4 】

加えて、双性イオン（「内部塩」）を形成し得る。

【 0 0 3 5 】

本発明の化合物の全ての立体異性体は、混合物としてまたは純粋もしくは実質的に純粋な形態として企図する。本発明の化合物の定義は、全ての可能な立体異性体およびそれらの混合物を包含する。ラセミ形態、および特別な活性を有する単離光学異性体を非常に特

10

20

30

40

50

に包含する。該ラセミ形態は、物理学的な方法（例えば、分別結晶、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマトグラフィーによる分離）によって分割し得る。該個々の光学異性体は、通常の方法（例えば、光学的に活性な酸との塩の形成、続く結晶化）によってラセミ体から得ることができる。

【0036】

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

【0037】

様々な形態のプロドラッグが当該分野においてよく知られる。該プロドラッグ誘導体の例については、以下を参照。

a) Design of Prodrugs, H. Bundgaard編, (Elsevier, 1985) and Methods in Enzymology, 112巻, 頁309-396, K. Widderら編, (Academic Press, 1985);

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

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

【0038】

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

【0039】

(有用性)

本発明は、特定のピロロトリアジンがプロテインキナーゼの阻害剤であるとの発見に基づく。より具体的には、ピロロトリアジン（例えば、本明細書中に記載するもの）は、受容体のTRKファミリーの要素のタンパク質チロシンキナーゼ活性を阻害する。これらの阻害剤は、これら受容体の1個以上によるシグナル伝達に依存する増殖性疾患の処置において有用である。該疾患は、膵臓、前立腺、肺、頭頸部、乳、大腸、卵巣の固形腫瘍、並びに他の腫瘍タイプ（例えば、多発性骨髄腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、グリア芽細胞腫、および急性骨髄性白血病を含む）を含む。本発明は、哺乳動物における過剰増殖障害の処置における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容し得る担体を含有する医薬組成物に関する。特に、該医薬組成物は、それら原発性および再発性の固形腫瘍の増殖および/または転移を阻害すると予期される。ここで、該固形腫瘍は、TrkA、TrkB、TrkC、Flt-3 (Fms-様キナーゼ-3) およびTie-2に関連し、特に、それらの増殖および転移についてTrkA、TrkB、TrkC、Flt-3、Tie-2に有意に依存する腫瘍（例えば、甲状腺、乳、大腸、膵臓の癌、または様々な腫瘍タイプ（例えば、多発性骨髄腫、メラノーマ、神経芽細胞腫、およびグリア芽細胞腫を含む））を挙げられる。

【0040】

従って、本発明の更なる態様によれば、温血動物（例えば、ヒト）における抗増殖性効果の産生において使用するための医薬の製造における、式Iの化合物、またはその医薬的に許容し得る塩の使用を供する。

【0041】

本発明の更なる特徴によれば、処置が必要な温血動物（例えば、ヒト）に、本明細書上に定義する式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る塩の有効量を投与することを含み、処置が必要な該動物において抗増殖性効果を産生するための方法を供する。

【0042】

TrkA、TrkB、TrkC、Flt-3、およびTie-2キナーゼを阻害するそれらの能力によって、本発明の化合物は、増殖性疾患（例えば、癌を含む）の処置のために使用し得る。該TrkA、TrkB、およびTrkC受容体キナーゼは、腫瘍（例えば、甲状腺癌、乳癌、大腸癌を含む）において発現しそして活性化されることが分かってお

10

20

30

40

50

り、そして、T r k 受容体および対応するリガンドの上昇がまた、様々な腫瘍タイプ（例えば、多発性骨髄腫、メラノーマ、膵臓癌瘍、神経芽細胞腫、およびグリア芽細胞腫を含む）において報告されている。従って、T r k A、T r k B、およびT r k Cキナーゼの阻害剤は、該2個の受容体のいずれかまたは両方からのシグナル伝達に依存する腫瘍の処置において効力を有するであろうと予期される。これらの化合物は、単独薬として、あるいは他の化学療法剤（例えば、タキソール（登録商標）、アドリマイシン、およびシスプラチン）と組み合わせて（同時または連続的）、効力を有すると予期される。

#### 【0043】

本明細書中で上記する抗増殖性処置は、単独療法として使用し得て、あるいは本発明の化合物に加えて1個以上の他の物質および/または処置を含み得る。該処置は、該処置の個々の構成成分の同時、連続的、または別個の投与様式によって達成し得る。本発明の化合物はまた、公知の抗癌剤および細胞毒性剤、並びに処置（例えば、放射線を含む）と組み合わせて有用であり得る。固定用量として製剤化する場合には、該複合製品は、以下の用量範囲内の本発明の化合物、およびその承認された用量範囲内の他の医薬的に活性な薬物を使用する。式Iの化合物は、複合製剤が不相当である場合に、公知の抗癌剤または細胞毒性剤および処置（例えば、放射線）を用いて連続的に使用可能である。

#### 【0044】

「抗癌」剤という用語は、以下のものを含む癌の処置に有用なあらゆる公知薬剤を包含する。17 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラク  
20 トン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチル-テストステロン、プレドニ  
ゾロン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグ  
ルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタ  
ミド、トレミフェン、ゾラデックス、マトリックスメタロプロテイナーゼ阻害剤；V E G  
F 阻害剤、例えば抗V E G F 抗体（アバスタチン（登録商標））並びに小分子（例えば、Z  
D 6 4 7 4 およびS U 6 6 6 8）；パタラニブ、B A Y - 4 3 - 9 0 0 6、S U 1 1 2 4 8、  
C P - 5 4 7 6 3 2、およびC E P - 7 0 5 5；抗H e r 2 抗体（ハーセプチン）を含む  
H e r 1 およびH e r 2 阻害剤；E G F R 阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ  
、A B X - E G F、E M D 7 2 0 0 0、1 1 F 8、およびセツキシマブ）；E G 5 阻害剤  
30 （例えば、S B - 7 1 5 9 9 2、S B - 7 4 3 9 2 1、およびM K I - 8 3 3）；全（p  
a n）H e r 阻害剤（例えば、カネルチニブ、E K B - 5 6 9、C I - 1 0 3 3、A E E  
- 7 8 8、X L - 6 4 7、m A b 2 C 4、およびG W - 5 7 2 0 1 6）；S r c 阻害剤  
（例えば、グリベック（登録商標）およびスプリセル（登録商標）（ダサチニブ））；カ  
ソデックス（登録商標）（ピカルタミド、Astra Zeneca）、タモキシフェン；M E K - 1  
キナーゼ阻害剤、M A P K キナーゼ阻害剤、P I 3 阻害剤；P D G F 阻害剤（例えば、イ  
マチニブ）；固形腫瘍への血流を遮断することにより、癌細胞への栄養供給を絶つことで  
癌細胞を静止状態にする抗血管新生剤および抗血管剤；アンドロゲン依存性癌腫を非増殖  
性にする去勢；非受容体型チロシンキナーゼおよび受容体型チロシンキナーゼの阻害剤；  
インテグリンシグナリングの阻害剤；微小管作用性剤（例えば、ビンブラスチン、ピンク  
40 リスチン、ピノレルピン、ピンプルニン（vinflunine）、パクリタキセル、ドセタキセル  
、7 - O - メチルチオメチルパクリタキセル、4 - デスアセチル - 4 - メチルカーボネ  
トパクリタキセル、3' - t e r t - プチル - 3' - N - t e r t - プチルオキシカルボニ  
ル - 4 - デアセチル - 3' - デフェニル - 3' - N - デベンゾイル - 4 - O - メトキシカル  
ボニル - パクリタキセル、C - 4 メチルカーボネートパクリタキセル、エポチロンA、エ  
ポチロンB、エポチロンC、エポチロンD、デスオキシエポチロンA、デスオキシエポチ  
ロンB、[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-7,11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,1  
6-ペンタメチル-3-[1-メチル-2-(2-メチル-4-チアゾリル)エテニル]-4-アザ-17-オキサ  
ピシクロ[14.1.0]ヘプタデカン-5,9-ジオン（イクサベピロン）、[1S-[1R\*,3R\*(E),7R\*,  
10S\*,11R\*,12R\*,16S\*]]-3-[2-[2-(アミノメチル)-4-チアゾリル]-1-メチルエテニル]-7,  
11-ジヒドロキシ-8,8,10,12,16-ペンタメチル-4,17-ジオキサピシクロ[14.1.0]-ヘプタデ  
50

10

20

30

40

50

カン-5,9-ジオン、およびそれら誘導体；CDK阻害剤、抗増殖性細胞周期阻害剤、エピポドフィロトキシン (epidophyllotoxin)、エトポシド、VM-26；抗新生物酵素（例えば、トポイソメラーゼI阻害剤、カンプトテシン、トポテカン、SN-38）；プロカルバジン；ミトキサントロン；白金配位錯体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン、およびオキサリプラチン (oxaliplatin)）；生物学的応答調整物質；成長阻害剤；抗ホルモン治療剤；ロイコボリン；テガフル；代謝拮抗薬（例えば、プリン拮抗薬（例えば、6-チオグアニンおよび6-メルカプトプリン）；グルタミン拮抗薬（例えば、DON (AT-125；d-オキソ-ノルロイシン）；リボヌクレオチド還元酵素阻害剤；mTOR阻害剤；および、造血増殖因子。

【0045】

10

さらなる細胞毒性剤として、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン (mitoxanthrone)、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテバ、シタラビン、イダトレキセート (idatrexate)、トリメトレキセート、ダカルバジン、L-アスパラギナーゼ、ピカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンを含む。

【0046】

医学的な腫瘍学の分野において、癌を有する個々の患者を処置するために、異なる形態の処置の組合せを使用することは通常の治療である。医学的な腫瘍学において、本明細書中に上で定義する抗増殖性処置に加えて、該処置の他の成分は、外科手術、放射線療法、または化学療法であり得る。該化学療法は、以下の治療剤の3個の主要な分類を包含し得る：

20

(i) 本明細書中に上で定義するものとは異なる機構によって機能する抗血管新生薬（例えば、リノミド (linomide)、インテグリン v<sub>3</sub> 機能の阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサ）；

(ii) 細胞分裂停止剤、例えば抗エストロゲン剤（例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン）、黄体ホルモン剤（例えば、酢酸メゲストロール）、アロマターゼ阻害剤（例えば、アナストロゾール、レトロゾール、ボラゾール (bortezomib)、エキセメスタン）、抗ホルモン剤、抗黄体ホルモン剤、抗アンドロゲン薬（例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン）、LHRH作動薬および拮抗薬（例えば、酢酸ゴセレリン、リュプロリド）、テストステロン5 $\alpha$ -ジヒドロリダクターゼの阻害剤（例えば、フィナステリド）、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗侵襲剤（例えば、メタロプロテイナーゼ阻害剤（例えば、マリマスタット (marimastat) およびウロキナーゼプラスミノゲンアクチベーター受容体機能の阻害剤））、および増殖因子機能の阻害剤（該増殖因子は、例えばEGF、FGF、血小板由来増殖因子、および肝細胞増殖因子を含み、該阻害剤は、増殖因子抗体、増殖因子受容体抗体（例えば、アバスチン（登録商標）（ペバシズマブ）およびアービタックス（登録商標）（セツキシマブ））；チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン/トレオニンキナーゼ阻害剤を含む）；および、

30

(iii) 医学的な腫瘍学において使用される抗増殖性剤/抗悪性腫瘍剤およびそれらの組合せ（例えば、代謝拮抗剤（例えば、葉酸代謝拮抗剤（例えば、メトトレキセート、フルオロピリミジン（例えば、5-フルオロウラシル、プリン、およびアデノシンのアナログ、サイトシンアラビノシド）））；介入性抗腫瘍性抗体（例えば、アントラサイクリン（例えば、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、エピルピシン、およびイダルピシン、マイトマシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン））；白金誘導体（例えば、シスプラチン、カルボプラチン）；アルキル化剤（例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロウレア、チオテバ）；抗有糸分裂剤（例えば、ビンクリスチン、ビノレルピン、ビンブラスチン、およびビンフルニン (vinflunine) 様ピンカアルカロイド類）およびタキソイド類（例えば、タキソール（登録商標）（パクリタキセル）、タキソテール（登録商標）（ドセタキセル））、および新規微小管剤（例えば、エポチロンアナログ（イクサベピロン

40

50

)、ディスコデルモライドアナログ、およびエリユテロピンアナログ)；トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エピポドフィロトキシン(例えば、エトポシドおよびテニポシド、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン)；細胞周期阻害剤(例えば、フラボピリドール(flavopyridols)；生物学的応答調整物質、およびプロテアソーム阻害剤(例えば、ベルケイド(登録商標)(ボルテゾミブ)。

【0047】

上記の通り、本発明の式Iの化合物は、それらの抗増殖性効果について関心が持たれる。本発明の該化合物は、広範囲な疾患(例えば、癌、乾癬、および関節リウマチを含む)において有用であると予期される。

【0048】

より具体的には、式Iの化合物は、以下の例示を含む(しかし、これらに限定されない)、様々な癌の処置に有用である：

癌腫(前立腺、膵臓、乳、大腸、肺、卵巣、膵臓、および甲状腺の癌を含む)；

中枢系および末梢系の腫瘍(例えば、神経芽細胞腫、グリア芽細胞腫、および髄芽腫を含む)；および、

他の腫瘍(例えば、メラノーマおよび多発性骨髄腫を含む)。

【0049】

通常細胞増殖の調節におけるキナーゼの重要な役割により、阻害剤は、異常な細胞増殖を特徴とするいずれかの疾患プロセス(例えば、良性の前立腺肥厚化、家族性腺腫症ポリポーシス、神経線維腫症、肺繊維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成術もしくはは血管外科術後の再狭窄、肥厚性瘢痕の形成、および炎症性腸疾患)の処置において有用であり得る、可逆性の細胞分裂停止薬として作用し得る。

【0050】

式Iの化合物は、チロシンキナーゼ活性の高い発生率を有する腫瘍(例えば、前立腺、大腸、脳、甲状腺および膵臓の腫瘍)の処置において特に有用である。本発明の化合物の組成物(または、組み合わせ)の投与によって、哺乳動物宿主における腫瘍の発生を低下する。

【0051】

式Iの化合物はまた、キナーゼ、例えばFlt-3(Fme-様キナーゼ-3(例えば、野生型もしくははいずれかの突然変異型(例えば、Flt-3(ITD))を含む)、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR、およびIGFRキナーゼ、によって機能するシグナル伝達経路に関連し得る他の癌性疾患(例えば、急性骨髄性白血病)の処置において有用であり得る。

【0052】

活性成分を含有する本発明の医薬組成物は、例えば錠剤、トローチ剤、薬用キャンデー、水性もしくは油性の懸濁剤、分散可能な粉末剤もしくは顆粒剤、エマルジョン、硬もしくは軟カプセル剤、またはシロップ剤もしくはエリキシル剤などの、経口使用に適した形態をとることができる。

【0053】

該医薬組成物は、滅菌注射可能な水性液剤の形態であり得る。使用可能な許容し得るピヒクルおよび溶媒としては、水、リンガー溶液、および等張性塩化ナトリウム溶液を挙げられる。

【0054】

本発明の化合物をヒト被験者に投与する場合、1日量は通常、処方医によって決定され、用量は一般に、個々の患者の年齢、体重、性別および応答、並びに患者の症状の重症度に応じて変動する。

【0055】

固定用量として製剤化する場合、上記複合製品には、上述の投与量範囲内の本発明化合物と、それぞれ認可された投与量範囲内の他の医薬活性物質または処置とを使用する。また、複合製剤が不適切である場合には、式Iの化合物を、公知の抗癌剤または細胞毒性剤

10

20

30

40

50

と共に連続的に投与することもできる。本発明では投与順序に制限はなく、式 I の化合物は、公知の抗癌剤または細胞毒性剤を投与する前または後に投与してもよい。

【0056】

該化合物は、約 0.05 ~ 200 mg / kg / 日 (100 mg 未満 / kg / 日が好ましい) の用量範囲で、1 回投与でまたは 2 ~ 4 回の分割投与で投与し得る。

【0057】

生物学的アッセイ

TrkA

TrkA のチロシンキナーゼ活性を阻害する本発明の化合物の能力を、外来性基質、ポリ Glu Tyr (PGT、4 : 1) のリン酸化を阻害する化合物の能力を測定するアッセイにおいて組換え酵素を用いて測定することができる。ヒト TrkA 受容体のキナーゼドメインは、バキュロウイルス発現系を用いてヒスチジン (His) - 融合タンパク質として Sf9 昆虫細胞中で発現する。該タンパク質は、Ni-NTA アフィニティーカラムを用いてこれらの細胞のライセートから精製する。該組換え酵素を精製した後に、そのものを冷 ATP と共にインキュベートすることによって活性化する。該酵素アッセイは、96 - ウェルプレート中で行なう。被験化合物は最初にジメチルスルホキシド (DMSO) 中に溶解し、次いで 96 ウェルプレート中に連続的に希釈する。該連続的に希釈した化合物を 96 ウェルアッセイプレートに移し、その結果、酵素アッセイにおける DMSO の最終濃度を 1.64 % とする。全てのアッセイ成分をリン酸化用緩衝液 (20 mM MOPS、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、0.015 % Brij-35、0.1 mg / mL BSA、0.0025 % ベータ-メルカプトエタノール) 中に希釈する。該組換え酵素を被験化合物を含有するアッセイプレートに加え、そして該反応を、最終濃度が 0.1 mg / mL PGT、30 μM ATP、および 0.008 mCi / mL <sup>33</sup>P - ガンマ ATP (3000 Ci / mmol) を含有する基質溶液を用いて開始する。30 で 1 時間インキュベート後に、該反応液を 10 % TCA を用いて停止し、そして 4 で 1 時間インキュベートする。該反応液を、0.1 M ピロリン酸 Na を用いて予浸したユニフィルター (商標) GF/C (登録商標) フィルタープレート上でろ過する。次いで、マイクロシント (Microscint) - 20 を該乾燥したフィルタープレート上加え、そして該捕捉した <sup>33</sup>P - リン酸化 PGT をマイクロシンチレーションプレート計数器 (Top Count NXT (登録商標)) を用いて定量する。被験化合物によるキナーゼ酵素活性の阻害は、シンチレーションにおける減少によって検出し、そして該シグナルを 50 % だけ阻害するのに必要とされる化合物の濃度を被験化合物についての IC<sub>50</sub> 値として報告する。

【0058】

TrkB

TrkB のチロシンキナーゼ活性を阻害する本発明の化合物の能力を、外来性基質、ポリ Glu Tyr (PGT、4 : 1) のリン酸化を阻害する化合物の能力を測定するアッセイにおいて、組換え酵素を用いて測定することができる。ヒト TrkB 受容体のキナーゼドメイン (アミノ酸 526 - 838) は、ヒスチジン (His) - 融合タンパク質として昆虫細胞中で発現し、そしてこれはインビトロゲン (登録商標) 社から商業的に入手可能である。該酵素アッセイは、96 ウェルプレート中で行なう。被験化合物は最初にジメチルスルホキシド (DMSO) 中に溶解し、次いで 96 ウェルプレート中で連続的に希釈する。該連続的に希釈した化合物を 96 ウェルアッセイプレートに移し、その結果、酵素アッセイにおける DMSO の最終濃度を 1.64 % とした。全てのアッセイ成分をリン酸化緩衝液 (20 mM MOPS、10 mM MgCl<sub>2</sub>、1 mM EDTA、0.015 % Brij-35、0.1 mg / mL BSA、0.0025 % ベータ-メルカプトエタノール) 中に希釈する。該組換え酵素を被験化合物を含有するアッセイプレートに加え、そして該反応を、最終濃度が 0.1 mg / mL PGT、30 μM ATP、および 0.008 mCi / mL <sup>33</sup>P - ガンマ ATP (3000 Ci / mmol) (パーキンエルマー (登録商標)) を含有する基質溶液を用いて開始する。30 で 1 時間インキュベート後に

、該反応液を10% TCAを用いて停止し、そして4 で1時間インキュベートする。該反応液を、0.1 Mピロリン酸Naを用いて予浸したユニフィルタ（商標）GF/C（登録商標）フィルタプレート上でろ過する。次いで、マイクロシント（Microscint）-20を該乾燥したフィルタプレートに加え、そして該捕捉した<sup>33</sup>P-リン酸化PGTをマイクロシンチレーションプレート計数器（TopCount NXT（登録商標））を用いて定量する。被験化合物によるキナーゼ酵素活性の阻害は、シンチレーションにおける減少によって検出し、そして該シグナルを50%だけ阻害するのに必要とされる化合物の濃度を被験化合物についてのIC<sub>50</sub>値として報告する。

【0059】

本発明の化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.001~10 μMの間でTrkAおよびTrkBを阻害する。好ましい化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.001~2.5 μMの間を有する。より好ましい化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.001~0.5 μMの間を有する。最も好ましい化合物は、IC<sub>50</sub>値が0.001~0.1 μMの間を有する。代表的な化合物を、以下の表中に例示する。

10

【表1】

実施例 番号	TrkA IC <sub>50</sub> (μM)	TrkB IC <sub>50</sub> (μM)	実施例 番号	TrkA IC <sub>50</sub> (μM)	TrkB IC <sub>50</sub> (μM)
1	<0.001	0.001	46	<0.001	0.001
9	0.002	<0.001	61	0.021	0.008
33	0.002	0.001	63	0.009	0.015
37	0.017	0.036	67	0.003	0.001

20

【0060】

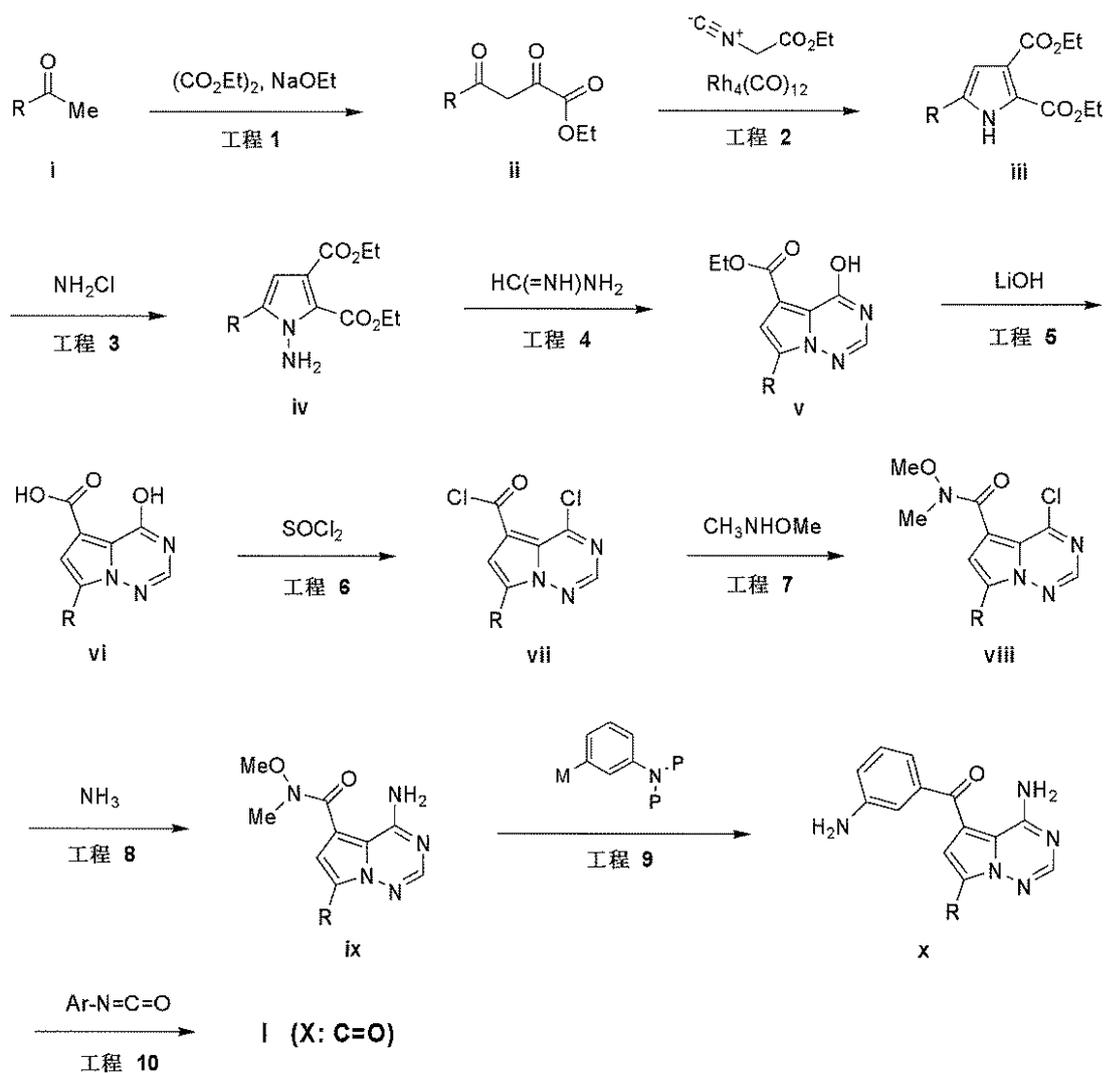
製造方法

式Iの特定の化合物は通常、以下のスキームおよび当該分野における通常の知識に従って製造し得る。

30

## 【化4】

## スキーム1



## 【0061】

化合物 *i i i* は、公知の文献の方法（工程 1、参考文献：US 2004/0220186A1）に従って、商業的に入手可能な化合物 *i* から製造した。化合物 *i i i* を触媒量のロジウムカルボニル錯体、 $Rh_4(CO)_{12}$  の存在下でイソシアノ酢酸エチルを用いて処理することにより、化合物 *i i i* を得た（工程 2、参考文献：Shun-Ichi Murahashi 等、Org. Lett., 2001, 3 (3), 421-424）。化合物 *i i i* の化合物 *i v* への変換は、塩基（例えば、 $NaH$ ）の存在下、化合物 *i i i* をクロロアミンと反応させることによって達成した（工程 3）。化合物 *i v* をホルムアミジンと反応させることにより、化合物 *v* を得た（工程 4）。化合物 *v* を塩基（例えば、 $LiOH$  または  $NaOH$ ）、続いてクロロ化試薬（例えば、塩化チオニル）を用いて処理することにより、化合物 *v i i* を与える（工程 5 および 6）。化合物 *v i i* を *N*-メチル-*N*-メトキシアミンと反応させて、化合物 *v i i i* を得て（工程 7）、そしてこのものをアンモニアを用いて処理して、化合物 *i x* を得た（工程 8）。化合物 *i x* を保護アニリンのアニオンと反応させ、続いて脱保護することにより、化合物 *x* を得た（工程 9）。最後に、化合物 *x* を適当に置換されたアリアルイソシアナートと反応させることにより、化合物 *I*（*X* は、 $C=O$  である）を得た（工程 10、スキーム 1）。

## 【0062】

別法として、化合物 *I* は、スキーム 2 に従って製造し得る。化合物 *x i* および *x i i* は、公知の方法（工程 1、USSN 09/573829）に従って製造し得る。化合物 *x i i* の化合物 *x*

10

20

30

40

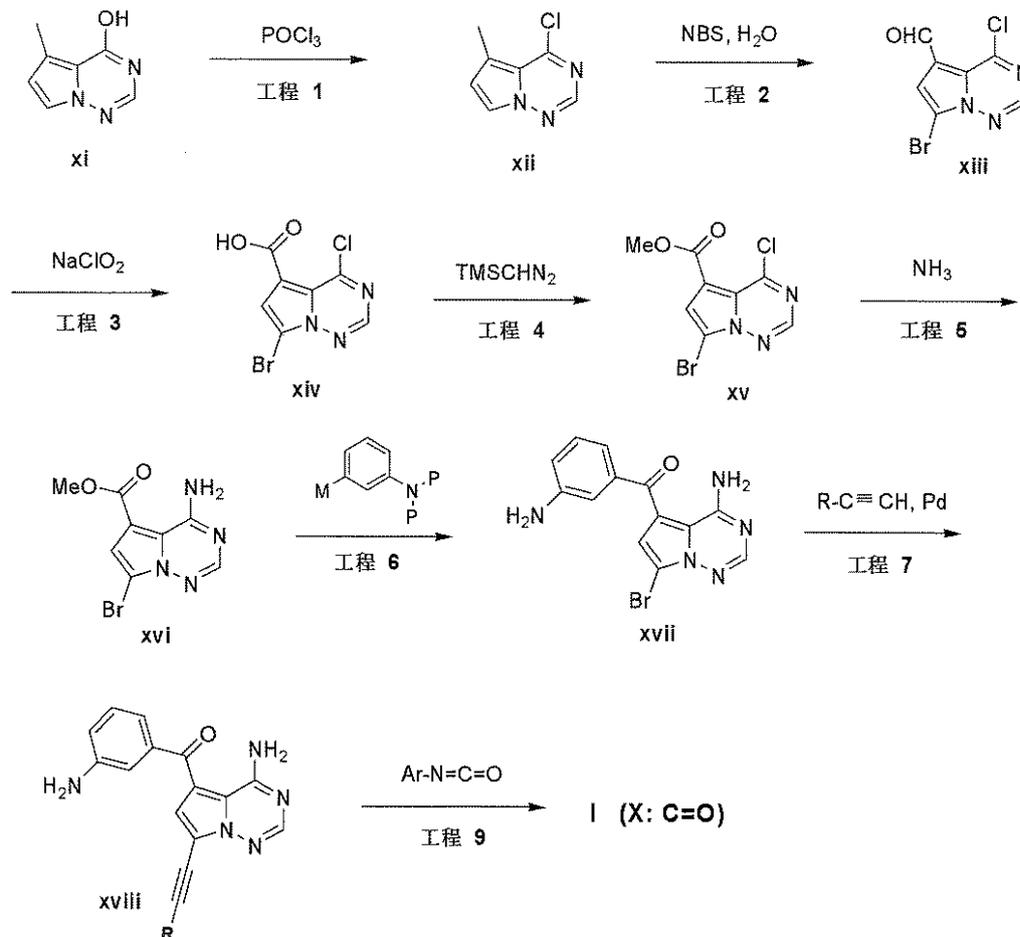
50

iiiへの変換は、ラジカル開始剤（例えば、AIBN、または $BzO_2$ ）の存在下、NBSを用いて処理し、続いて $NaHCO_3$ 水溶液または水を用いて処理することによって達成し得る（工程2）。化合物xiiiの化合物xivへの酸化は、亜塩素酸ナトリウムを用いることによって達成し得る（工程3）。化合物xivの化合物xvへの変換は、化合物xivをジアゾメタンを用いて処理することによって達成し得る（工程4）。化合物xvの化合物xviへの変換は、アンモニアを用いる処理によって達成する（工程5）。工程4および工程5の順序は、最適な収率のために交換し得る。化合物xviの化合物xviiへの変換は、スキーム1中の工程9と同様である。化合物xviiの化合物xviiiへの変換は、パラジウム触媒の存在下でのアセチレンとのカップリングによって、またはパラジウム触媒の存在下での置換ボロン酸とのカップリングによって、達成し得る（工程7）。最後に、化合物xviiiは更に、スキーム1中に例示するのと同様な順序に従って、化合物Iに変換し得る。

【0063】

【化5】

スキーム2



加えて、式Iの他の化合物は、当該分野における当業者によって通常知られる方法を用いて製造し得る。特に、以下の実施例は、本発明の化合物の製造のための別の方法を提示する。

【実施例】

【0064】

本発明は更に、以下の実施例（これは、本発明の好ましい実施態様である）によって記載される。全ての温度は、特に断らなければ摂氏度（ $^{\circ}C$ ）である。「HPLC保持時間」とは、以下の条件下で得られるHPLC保持時間である：カラムの種類および長さ、勾配

10

20

30

40

50

時間 [特に断らなければ、全ての勾配は100%溶媒A(10%MeOH、90%H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で開始し、そして100%溶媒B(90%MeOH、10%H<sub>2</sub>O、0.1%TFA)で終える]、流速(mL/分)。UV検出は、220nmまたは254のいずれかで行なった。これらの実施例は、限定するよりもむしろ例示するものであり、そして特許請求の範囲によって画定する本発明の精神および範囲内にある他の実施態様が存在し得ると理解されるべきである。

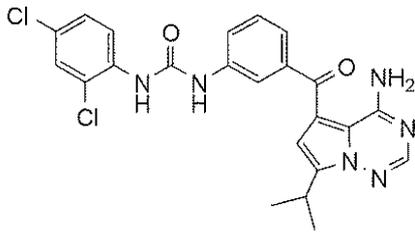
【0065】

(実施例1)

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレア

10

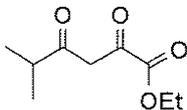
【化6】



1A . 5 - メチル - 2,4 - ジオキソヘキサン酸ジエチルエチルの製造

20

【化7】



(1A)

ナトリウムの小片(3.39g、148mmol)をN<sub>2</sub>下、室温でEtOH(100mL)中に溶解し、そして全てのナトリウム金属が溶解するまで攪拌した。該溶液を室温まで冷却させた後に、3-メチル-2-ブタノン(18.9mL、177mmol)中のシュウ酸ジエチル(20mL、147mmol)溶液を室温で30分間かけて滴下した。次いで、該反応混合物をEtOH(100mL)を用いて希釈し、そしてこのものを75で1.5時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物を氷冷の2NHCl(200mL)中にそそぎ、そしてこのものをエーテル(200mL)、続いてEtOAc(100mL)によって抽出した。該有機抽出物を合わせてMgSO<sub>4</sub>で乾燥し、そして減圧下で濃縮した。該残渣を減圧下で蒸留して明黄色油状物の1A(22.7g、83%)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>) : 6.41(2H, s); 4.36(2H, q, J = 7.14 Hz); 2.67(1H, m); 1.37(3H, t, J = 7.14 Hz); 1.19(6H, d, J = 7.01 Hz)。

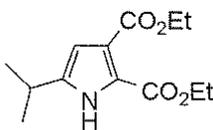
30

【0066】

1B . 5 - イソプロピル - 1H - ピロール - 2,3 - ジカルボン酸ジエチルの製造

40

【化8】



(1B)

トルエン(50mL)中のイソシアノ酢酸エチル(18.5g、163.7mmol)、1A(22.1g、119mmol)、およびRh<sub>4</sub>(CO)<sub>12</sub>(594mg、0.

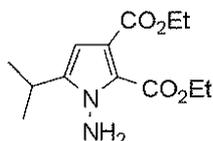
50

795 mmol)の混合物を脱気し、次いでこのものを $N_2$ 下、80 で2.5時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物を濃縮した。該褐色油状物残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc = 2~20%)によって精製して、明黄色油状物の1B(15.8g、52%)を得た。化合物1Bは、分析用HPLC保持時間 = 2.875分(Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有の10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS  $M^+ + 1 = 254^+$ を有した。

【0067】

1C. 1-アミノ-5-イソプロピル-1H-ピロール-2,3-ジカルボン酸ジエチルの製造

【化9】



(1C)

Et<sub>2</sub>O(220 mL)中のNH<sub>4</sub>Cl(6.0g、109.9 mmol)の混合物に-10 で、NH<sub>4</sub>OH(28~30%、9.4 mL)を加え、続いて、クロロックス(Clorox)(144 mL)を-10 で滴下した。該混合物を0 で1時間攪拌した。エーテル層を分離し、そしてCaCl<sub>2</sub>を用いて乾燥した。該ろ過したクロルアミンエーテル溶液を次の反応に直接に使用した。

【0068】

乾燥DMF(40 mL)中の1B(2.53g、10 mmol)の溶液に、NaH(60%、550 mg、13.75 mmol)を1回で加えた。H<sub>2</sub>発生が沈下した後に、エーテル中のNH<sub>2</sub>Cl(85 mL)を滴下ろうとを用いて滴下した。該反応混合物を室温で1時間攪拌した。水を加え、該混合物をエーテル(x3)を用いて抽出し、該エーテル層を合わせてブラインを用いて洗浄し、MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、真空下で濃縮して油状物の1C(2.50g、93%)を得た。化合物1Cは、分析用HPLC保持時間 = 2.893分(Chromolith SpeedRODカラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)、およびLC/MS  $M^+ + 1 = 269^+$ を有した。

【0069】

1D. 4-ヒドロキシ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸エチルの製造

【化10】



(1D)

エタノール(150 mL)中の1C(13g、48.5 mmol)およびホルムアミジン酢酸(30g、0.288 mol)の混合物を85 で終夜加熱した。水を該温かい反応混合物に加え、そして30分間攪拌した。該固体をろ過によって集め、水洗し、乾燥して1D(10.5g、87%)を得た。化合物1Dは、分析用HPLC保持時間 = 2.756分(Chromolith SpeedRODカラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS M

10

20

30

40

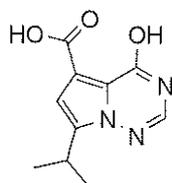
50

$M^{+} + 1 = 250^{+}$  を有した。

【0070】

1E. 4-ヒドロキシ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸の製造

【化11】



(1E)

10

THF - MeOH - H<sub>2</sub>O (50 mL : 50 mL : 25 mL) の混合物中の 1D (9.49 g、38.1 mmol) の溶液に、LiOH · H<sub>2</sub>O (4.8 g、114.3 mmol) を加えた。該反応混合物を 1 時間加熱還流した。室温まで冷却後に、該反応混合物を容量が約 30 mL まで濃縮し、そして 2 N HCl を用いて酸性とした。該固体をろ過によって集め、真空下で乾燥して 1E (8.12 g、96%) を得た。化合物 1E は、分析用 HPLC 保持時間 = 2.13 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^{+} + 1 = 222^{+}$  を有した。

20

【0071】

1F. 4-クロロ-7-イソプロピル-N-メトキシ-N-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミドの製造

【化12】



(1F)

30

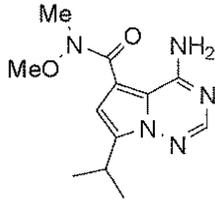
塩化チオニル (60 mL) 中の 1E (8.12 g、36.74 mmol) の混合物に、5 滴の DMF を加えた。該反応混合物を 80 °C で 5 時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物を濃縮し、そして乾燥 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> と共に 2 回共沸蒸発させて固体を得た。該固体を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中に溶解し、N-メチル-N-メトキシアミン塩酸塩 (3.58 g、36.74 mmol) および Et<sub>3</sub>N (15.4 mL、110.2 mmol) を 0 °C で連続して加えた。該反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> で希釈し、冷 10% クエン酸、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液およびブラインを用いて洗浄し、無水 MgSO<sub>4</sub> を用いて乾燥した。ろ過および真空下で濃縮後に、該残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ISCO、ヘキサン / EtOAc 5 ~ 100%) によって精製して、油状物の 1F (7.5 g、72%) を得た。化合物 1F は、分析用 HPLC 保持時間 = 2.375 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^{+} + 1 = 283^{+}$  を有した。

40

【0072】

1G. 4-アミノ-7-イソプロピル-N-メトキシ-N-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミドの製造

## 【化13】



(1G)

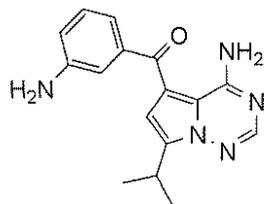
ジオキサン(60 mL)中の1F(5.2 g、18.4 mmol)およびNH<sub>4</sub>OH(60 mL)溶液を、封じた反応容器中、55℃で30分間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物を減圧下で少量まで濃縮して、該明黄色固体をろ過によって集め、水洗し、そして高真空下で乾燥して1G(4.46 g、92%)を得た。化合物1Gは、分析用HPLC保持時間=2.185分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS M<sup>+</sup>+1=264<sup>+</sup>を有した。

10

## 【0073】

1H.(4-アミノ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノフェニル)メタノンの製造

## 【化14】



(1H)

THF(30 mL)中の1G(1.05 g、4 mmol)の溶液に、3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド(THF中の1.0 M、49 mL、49 mmol)を0℃で滴下した。該反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を用いてクエンチした。水を加えて固体を溶解し、そして該有機層を分離し、そして該水相をEtOAc(×2)を用いて抽出した。該有機層を合わせてブラインを用いて洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。該固体残渣をヘキサンを用いてトリチュレートし、白色固体をろ過によって集め、ヘキサンを用いてすすぎ、そして真空下で乾燥して1H(1.16 g、98%)を得た。化合物1Hは、分析用HPLC保持時間=1.963分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS M<sup>+</sup>+1=296<sup>+</sup>を有した。

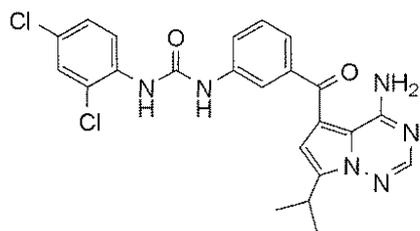
30

## 【0074】

1I.1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレアの製造

40

## 【化 1 5】



(II)

10

化合物 1 H ( 1 . 1 2 g、 3 . 8 0 m m o l ) を T F A ( 1 0 滴 ) 含有の M e O H ( 3 0 m L ) 中に溶解し、そして 5 分間簡易に攪拌し、濃縮し、そして高真空下で乾燥した。該残渣を乾燥アセトニトリル ( 4 0 m L ) 中に溶解し、そして 2 , 6 - ジクロロフェニルイソシアナート ( 7 1 4 m g、 3 . 8 0 m m o l ) を 1 回で加えた。該反応混合物を R T で 3 0 分間攪拌し、そして濃縮して乾固させた。該固体を少量の  $C H _ 2 C l _ 2$  - M e O H を用いてトリチュレートし、そしてろ過によって集め、多量の M e O H、続いてヘキサンを用いてすすぎ、そして高真空下で乾燥して固体の 1 I ( 1 . 3 1 g、 7 2 % ) を得た。化合物 1 I は、分析用 H P L C 保持時間 = 3 . 9 5 6 分 ( Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 5 0 m m、 4 分間かけて 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、 4 m L / 分、 2 2 0 n m で追跡 ) および L C / M S  $M ^ + + 1 = 4 8 3 ^ +$  を有した。

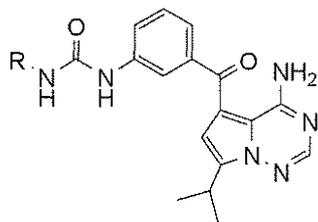
20

## 【 0 0 7 5】

( 実施例 2 ~ 6 3 )

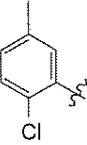
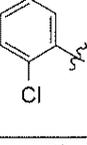
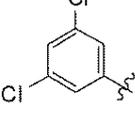
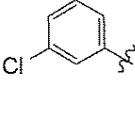
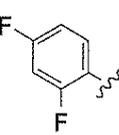
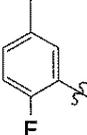
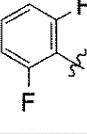
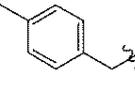
実施例 2 ~ 6 3 は、上記の化合物 1 I についての製法と同じ製法を用いて化合物 1 H および対応するアリールイソシアナートから製造した。最終生成物を、トリチュレート、再結晶またはプレパラティブ H P L C ( C 1 8 逆相、 Y M C O D S S 5、 5 μ m、 2 0 × 1 0 0 m m、 溶出液として  $H _ 2 O$  - M e O H - 0 . 1 % T F A を使用 ) によって精製した。

## 【化 1 6】



30

【表 2】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
2		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-クロロ-5-メチルフェニル)ウレア	463	3.800 <sup>a</sup>
3		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-クロロフェニル)ウレア	449	3.623 <sup>a</sup>
4		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3,5-ジクロロフェニル)ウレア	483	4.01 <sup>a</sup>
5		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-クロロフェニル)ウレア	449	3.64 <sup>a</sup>
6		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア	451	3.52 <sup>a</sup>
7		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)ウレア	447	3.66 <sup>a</sup>
8		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,6-ジフルオロフェニル)ウレア	451	3.05 <sup>a</sup>
9		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-フェニルウレア	415	4.16 <sup>b</sup>
10		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-シクロヘキシルウレア	421	3.58 <sup>b</sup>
11		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-メチルベンジル)ウレア	443	3.64 <sup>b</sup>

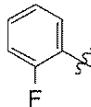
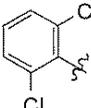
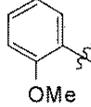
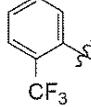
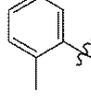
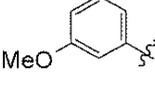
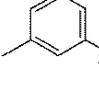
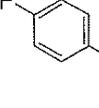
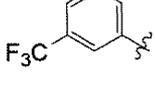
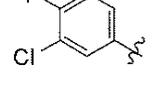
10

20

30

40

【表 3】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
12		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-フルオロフェニル)ウレア	433	3.65 <sup>c</sup>
13		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,6-ジクロロフェニル)ウレア	483	3.72 <sup>c</sup>
14		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-メトキシフェニル)ウレア	445	3.46 <sup>c</sup>
15		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	483	3.74 <sup>c</sup>
16		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-メチルフェニル)ウレア	429	4.06 <sup>c</sup>
17		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-メトキシフェニル)ウレア	445	3.90 <sup>c</sup>
18		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-メチルフェニル)ウレア	429	3.63 <sup>c</sup>
19		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	433	3.76 <sup>c</sup>
20		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[3-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	483	3.95 <sup>b</sup>
21		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-クロロ-4-フルオロフェニル)ウレア	467	3.91 <sup>b</sup>

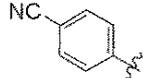
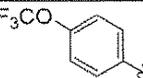
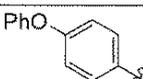
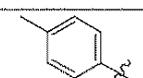
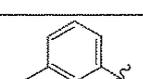
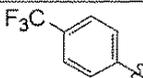
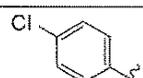
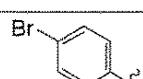
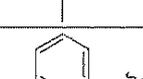
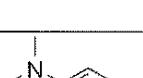
10

20

30

40

【表 4】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
22		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-シアノフェニル)ウレア	440	3.91 <sup>b</sup>
23		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]ウレア	499	3.63 <sup>b</sup>
24		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-フェノキシフェニル)ウレア	507	3.95 <sup>b</sup>
25		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,4-ジメチルフェニル)ウレア	443	3.99 <sup>b</sup>
26		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(1-ナフチル)ウレア	465	3.76 <sup>b</sup>
27		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	483	3.79 <sup>b</sup>
28		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-クロロフェニル)ウレア	449	3.96 <sup>b</sup>
29		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-ブロモフェニル)ウレア	493	3.87 <sup>b</sup>
30		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)ウレア	447	3.92 <sup>b</sup>
31		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-メチルベンジル)ウレア	443	3.79 <sup>b</sup>
32		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ウレア	458	3.65 <sup>b</sup>

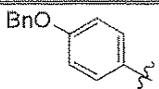
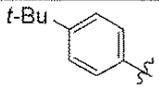
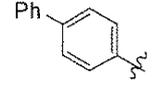
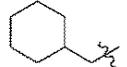
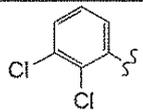
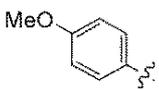
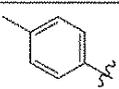
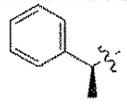
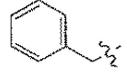
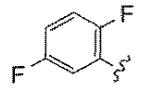
10

20

30

40

【表5】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
33		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]ウレア	521	2.85 <sup>b</sup>
34		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-tert-ブチルフェニル)ウレア	471	3.93 <sup>b</sup>
35		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ビフェニル-4-イルウレア	491	4.05 <sup>b</sup>
36		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-tert-ブチルウレア	395	4.03 <sup>b</sup>
37		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(シクロヘキシルメチル)ウレア	435	3.49 <sup>b</sup>
38		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,3-ジクロロフェニル)ウレア	483	4.11 <sup>b</sup>
39		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-メトキシフェニル)ウレア	445	3.53 <sup>b</sup>
40		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-メチルフェニル)ウレア	429	3.75 <sup>b</sup>
41		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[(1S)-1-フェニルエチル]ウレア	443	3.57 <sup>b</sup>
42		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ベンジルウレア	429	3.50 <sup>b</sup>
43		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,5-ジフルオロフェニル)ウレア	451	3.95 <sup>b</sup>

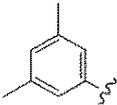
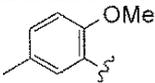
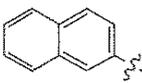
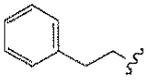
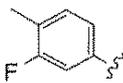
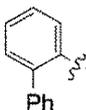
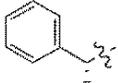
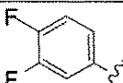
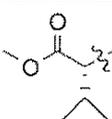
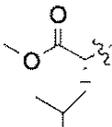
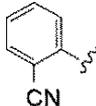
10

20

30

40

【表 6】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
44		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3,5-ジメチルフェニル)ウレア	443	3.92 <sup>b</sup>
45		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-メトキシ-5-メチルフェニル)ウレア	459	3.92 <sup>b</sup>
46		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-ナフチル)ウレア	465	3.93 <sup>b</sup>
47		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-フェニルエチル)ウレア	443	3.61 <sup>b</sup>
48		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-フルオロ-4-メチルフェニル)ウレア	447	3.87 <sup>b</sup>
49		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ビフェニル 2-イルウレア	491	3.93 <sup>b</sup>
50		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-[(1R)-1-フェニルエチル]ウレア	443	3.57 <sup>b</sup>
51		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3,4-ジフルオロフェニル)ウレア	451	3.85 <sup>b</sup>
52		(2S)-2-[(3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル)カルバモイル)アミノ]-3-メチルブタン酸メチル	453	3.44 <sup>b</sup>
53		(2S)-2-[(3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]-フェニル)カルバモイル)-アミノ]-4-メチルペンタン酸メチル	467	3.59 <sup>b</sup>
54		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2-シアノフェニル)ウレア	440	3.59 <sup>b</sup>

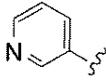
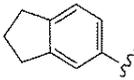
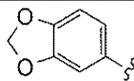
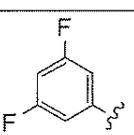
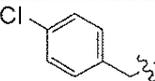
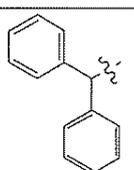
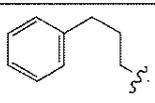
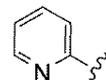
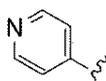
10

20

30

40

【表 7】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
55		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ピリジン-3-イルウレア	416	2.73 <sup>b</sup>
56		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)ウレア	455	3.93 <sup>b</sup>
57		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ウレア	459	3.55 <sup>b</sup>
58		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3,5-ジフルオロフェニル)ウレア	451	3.93 <sup>b</sup>
59		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(4-クロロベンジル)ウレア	463	3.74 <sup>b</sup>
60		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(ジフェニルメチル)ウレア	505	3.82 <sup>b</sup>
61		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(3-フェニルプロピル)ウレア	457	3.74 <sup>b</sup>
62		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ピリジン-2-イルウレア	416	2.82 <sup>a</sup>
63		1-{3-[(4-アミノ-7-イソプロピル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-ピリジン-4-イルウレア	416	2.625 <sup>a</sup>

HPLCおよびLC-MS分析条件:

<sup>a</sup> 方法A: Chromolith SpeedROD, 4.6 × 50 mm, 5.5 μmカラム;

<sup>b</sup> 方法B: Phenomenex Luna C18 (2), 4.6 × 50 mm, 5.5 μmカラム;

<sup>c</sup> 方法C: Waters SunFire C18, 4.6 × 50 mm, 5 μmカラム。

【0076】

(実施例64)

3-(4-アミノ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボニル)フェニルカルバミン酸p-トリル

10

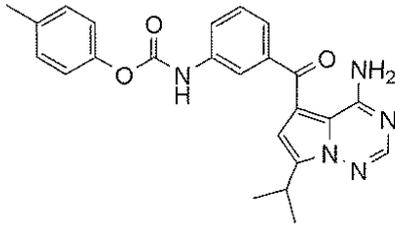
20

30

40

50

## 【化17】



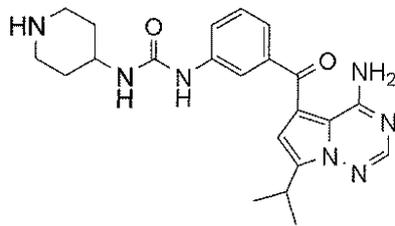
実施例64は、上記の化合物1Iについての製法と同じ製法を使用してトリエチルアミンの存在下で、化合物1Hおよびクロロギ酸4-メチルフェニルから製造した。該最終生成物は、プレパラティブHPLC (C18逆相、YMC ODS S5、5 μm、20 × 100 mm、溶出液としてH<sub>2</sub>O - MeOH - 0.1% TFAを使用) によって精製した。化合物64は、分析用HPLC保持時間 = 3.571分 (Chromolith SpeedRODカラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡) およびLC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 430<sup>+</sup>を有した。

## 【0077】

(実施例65)

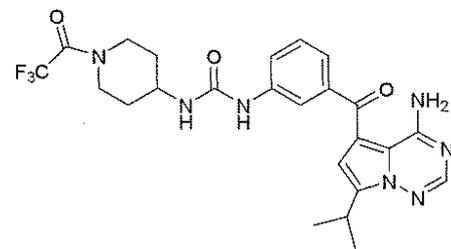
1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - イソプロピル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - ピペリジン - 4 - イルウレア

## 【化18】



65A 65Aの製造

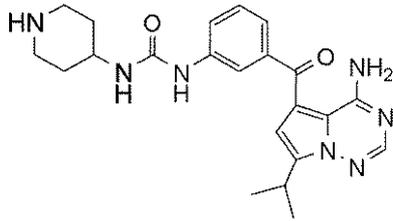
## 【化19】



## 65A

化合物65Aは、上記の化合物1Iについての製法と同じ製法を使用して、化合物1H (30 mg、0.0733 mmol) および2,2,2-トリフルオロ-1-(4-イソシアナートピペリジン-1-イル)エタノン (16.3 mg、0.0733 mmol) から製造した。該化合物を、プレパラティブHPLCによって精製し、そしてこのものは、分析用HPLC保持時間 = 3.160分 (Chromolith SpeedRODカラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡) およびLC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 518<sup>+</sup>を有した。

## 【化20】



## 【0078】

MeOH (1 mL) 中の 65A の溶液に、1 N NaOH (0.2 mL) を加えた。該混合物を rt で 30 分間攪拌した。プレパラティブ HPLC 精製により、固体の 65B の TFA 塩 (8.2 mg、2 工程で 27%) を得た。そのものは、分析用 HPLC 保持時間 = 2.420 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 x 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^+ + 1 = 422^+$  を有した。

10

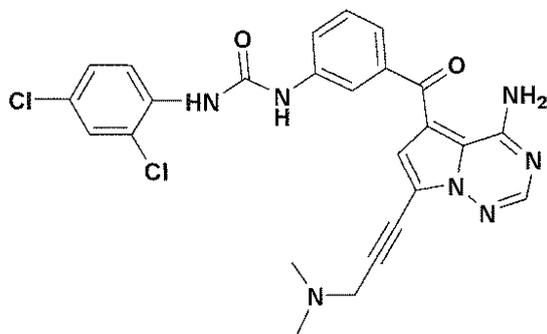
## 【0079】

(実施例 66)

1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - (3 - (ジメチルアミノ)プロパ - 1 - イニル)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (2, 4 - ジクロロフェニル)ウレア

20

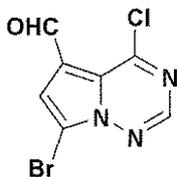
## 【化21】



30

66A . 7 - ブロモ - 4 - クロロピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 5 - カルバアルデヒドの製造

## 【化22】



40

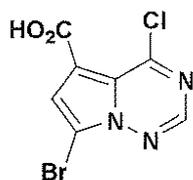
CCl<sub>4</sub> (5 mL) 中の 4 - クロロ - 5 - メチルピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン (168 mg、1 mmol) の溶液に、NBS (0.82 g、5 mmol) および IBN (18 mg、0.1 mmol) を加えた。該混合物を脱気し、次いで N<sub>2</sub> 下で 5 時間加熱還流した。RT まで冷却した。EtOAc および NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を加え、そして該混合物を RT で 2 時間攪拌した。該有機層を分離し、ブラインを用いて洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。該残渣を、ISCO シリカゲルカラム (EtOAc - ヘキサンの 0 ~ 30%) によって精製して、固体の 66A (35 mg、33%) を得た。化合物 66A は、分析用 HPLC 保持時間 = 2.003 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 x 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^+ + 1 = 256^+$  を有した。

50

## 【0080】

66B. 7-ブロモ-4-クロロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸の製造

## 【化23】



ジオキサン(5 mL)中の66A(69 mg、0.226 mmol)の混合物を、水(1 mL)中の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (125 mg、0.904 mmol)溶液および $\text{H}_2\text{NSO}_3\text{H}$ (33 mg、0.339 mmol)に加えた。該混合物を0℃まで冷却し、水(1 mL)中の $\text{NaClO}_2$ 溶液を滴下した。次いで、該反応液をrtまで昇温させ、1時間攪拌し、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (34 mg、0.271 mmol)を加え、そして15分間攪拌した。該反応混合物を1 N HClを用いてpH 3にまで酸性とし、EtOAcを用いて3回抽出した。該抽出物を合わせて乾燥して、固体の66B(60 mg、96%)を得た。化合物66Bは、分析用HPLC保持時間=2.022分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS  $M^+ + 1 = 276^+$ を有した。

10

20

## 【0081】

66C. 7-ブロモ-4-アミノピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボン酸メチルの製造

## 【化24】



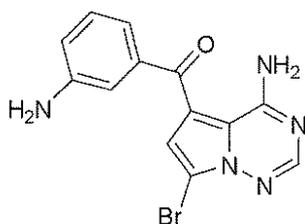
DCM/MeOH(8 mL/8 mL)中の66B(576 mg、2.08 mmol)溶液に、ヘキサン中の2 M TMSCHN<sub>2</sub>(6.24 mL、3.12 mmol)溶液を加えた。該混合物を30分間攪拌し、次いで濃縮した。得られた固体をDCM(5 mL)中に溶解し、そして2 N NH<sub>3</sub>/MeOH溶液を加えた。該混合物を15分間攪拌し、次いで濃縮した。該固体を少量のDCMを用いてトリチュレートし、ろ過し、そして乾燥して固体の66C(372 mg、66%)を得た。化合物66Cは、分析用HPLC保持時間=2.262分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡)およびLC/MS  $M^+ + 1 = 271^+$ を有した。

30

## 【0082】

66D. (4-アミノ-7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノ-フェニル)メタノンの製造

## 【化25】



40

50

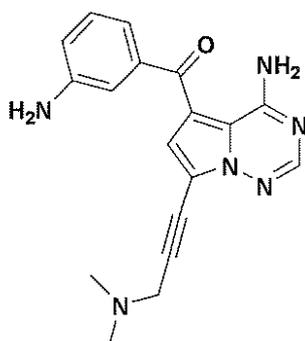
- 10 のTHF (10 mL)中の66C (350 mg、1.29 mmol)およびN-メチル-N-メトキシアミン塩酸塩 (189 mg、1.935 mmol)の混合物に、3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド (THF中の1.0 M、21 mL、21 mmol)を滴下した。該反応液を0 で2時間、次いでrtで終夜撹拌した。該混合物を飽和NH<sub>4</sub>Cl水溶液を用いてクエンチした。水を加えて固体を溶解し、該有機層を分離し、そして該水層をEtOAc (×2)を用いて抽出した。該有機層を合わせてブラインを用いて洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥し、そして真空下で濃縮した。該残渣をヘキサンを用いてトリチュレートし、そして該固体をろ過によって集め、ヘキサンを用いてすすぎ、そして真空下で乾燥して66D (92.8 mg、22%)を得た。化合物66Dは、分析用HPLC保持時間 = 1.663分 (Chromolith SpeedRODカラム4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡) およびLC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 332<sup>+</sup>を有した。

10

【0083】

66E. (4-アミノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イニル)ピロロ[1,2-f]-[1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノフェニル)メタノンの製造

【化26】



20

THF (0.6 mL)中の66D (10 mg、0.03 mmol)、プロパルギルアミン (3.3 mg、0.06 mmol)、pd(dppf)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>·CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mg、0.004 mmol)、CuI (2 mg、0.01 mmol)、およびEt<sub>3</sub>N (0.1 mL)の混合物をN<sub>2</sub>中にバブルすることによって脱気し、次いでバイアル中、70 で1時間加熱した。該混合物をRTまで冷却し、そして該残渣をプレパラティブHPLC (18逆相、YMC ODS S5、5 μm、20 × 100 mm、溶出液としてH<sub>2</sub>O - MeOH - 0.1% TFAを使用)によって精製して、TFA塩の66Eを得て、このものを次の工程反応に直接に使用した。化合物66Eは、分析用HPLC保持時間 = 1.135分 (Chromolith SpeedRODカラム4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL/分、220 nmで追跡) およびLC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 335<sup>+</sup>を有した。

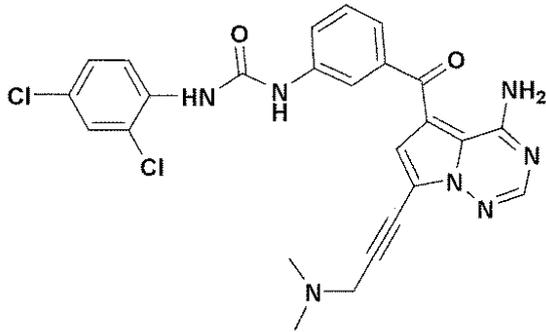
30

【0084】

66F. 1-(3-(4-アミノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イニル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボニル)フェニル)-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレアの製造

40

## 【化27】



10

CH<sub>3</sub>CN (1 mL) 中の 66E の該 TFA 塩の溶液に、シクロロフェニルイソシアナート (3.1 mg、0.0164 mmol) を加えた。該混合物を rt で 30 分間攪拌した。プレパラティブ HPLC (C18 逆相、YMC ODS S5、5 μm、20 × 100 mm、溶出液として H<sub>2</sub>O - MeOH - 0.1% TFA を使用) により、TFA 塩の標題化合物 66 (3.4 mg、66D からの 2 工程で 18%) を得た。化合物 66F は、分析用 HPLC 保持時間 = 3.026 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 522<sup>+</sup> を有した。

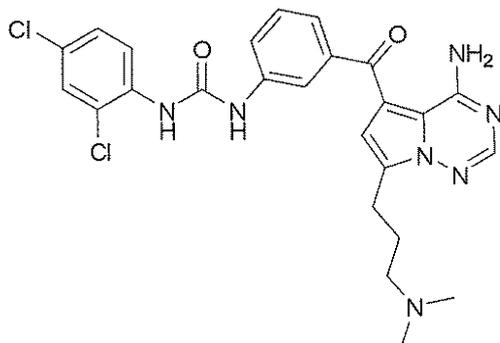
## 【0085】

20

(実施例 67)

1 - [3 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ)プロピル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル)フェニル] - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレア

## 【化28】



30

EtOAc (4 mL) 中の化合物 66 (11 mg、0.02 mmol) および 10% Pd / C (5 mg) の懸濁液を窒素 (×2) を用いてパージし、そして H<sub>2</sub> 雰囲気下で 3 日間攪拌した。該反応混合物をろ過し、そして該ろ液を濃縮した。該粗生成物をプレパラティブ逆相 HPLC によって精製し、そして目的化合物を含有する画分を凍結乾燥して、TFA 塩の固体 (1.7 mg) を得た。化合物 67 は、分析用 HPLC 保持時間 = 2.853 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 526<sup>+</sup> を有した。

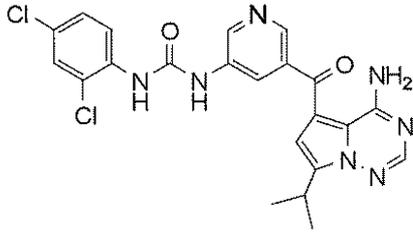
40

## 【0086】

(実施例 68)

1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレア

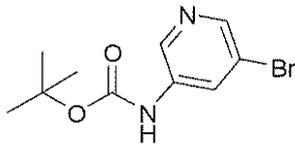
## 【化29】



68A. 5-ブロモピリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチルの製造

10

## 【化30】



1,4-ジオキサン(70 mL)中の5-ブロモニコチン酸(10.0 g、49.5 mmol)の溶液を、周囲温度でジフェニルホスホリルアジド(12.8 mL、59 mmol)およびトリエチルアミン(8 mL、59 mmol)を用いて処理した。該溶液を30分間攪拌した。t-ブチルアルコール(23 mL)を加え、そして該反応液を75℃まで終夜加熱した。周囲温度まで冷却した後に、該溶媒を減圧下で除去し、そして該残渣をEtOAc(100 mL)中に溶解し、水(100 mL)、続いて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(100 mL)、および1N HCl(50 mL)を用いて洗浄した。該有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮した。該粗ブロミドをフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、0%~25%のMeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、固体の標題化合物(4.0 g、30%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 Mz, CDCl<sub>3</sub>) 9.82 (s, 1H), 8.55 (d, 1H, J = 2.27 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.16 (s, 1H), 1.47 (s, 9H)。HPLC t<sub>R</sub> = 3.65分(YMC S5 ODS 4.6 x 50 mm, 0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220 nmで追跡)。[M + H<sup>+</sup>] = 273.17。

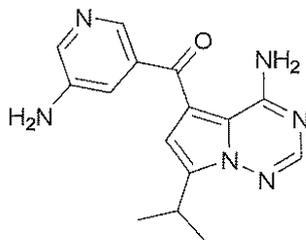
20

30

## 【0087】

68B. (4-アミノ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(5-アミノピリジン-3-イル)メタノンの製造

## 【化31】



40

THF(5 mL)中の68A(250 mg、0.92 mmol)溶液を0℃まで冷却した。MgBu<sub>2</sub>(ヘプタン中の1.0 M、0.92 mL、0.92 mmol)溶液を、反応温度を5℃以下に保ちながらゆっくりと加えた。得られた溶液を0℃で1時間攪拌し、次いでこのものを-78℃まで冷却した。n-BuLi(ヘキサン中の1.6 M、0.58 mL、0.92 mmol)溶液を加え、そして該反応液を-78℃で15分間攪拌した。該反応液を0℃まで昇温させ、そして30分間攪拌し、その後1G(121 mg、0.46 mmol)溶液を加えた。得られた溶液を周囲温度で18時間攪拌し、次いでこの

50

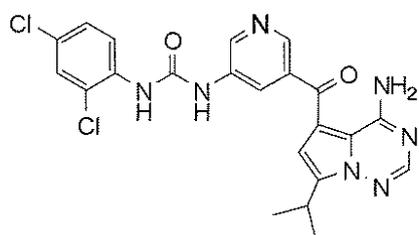
ものを飽和NaCl水溶液(10 mL)を用いてクエンチした。層分離し、そして該水層をEtAc(2 × 10 mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、次いでろ過し、そして濃縮した。得られた油状物をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10 mL)中に溶解し、そしてTFA(2 mL)を用いて処理した。該反応液を室温で4時間攪拌し、次いでこのものを濃縮した。該粗アミンを逆相プレパラティブHPLC(YMC ODS-A 30 × 250 mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、30分間勾配、220 nmで追跡)によって精製した。該目的生成物を含有する画分を凍結乾燥して、粉末の標題化合物(67 mg、40%)を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 2.08分(YMC S5 ODS 4.6 × 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220 nmで追跡)。[M + H<sup>+</sup>] = 297.28。

10

【0088】

68C.1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレアの製造

【化32】



20

ピリジン(10 mL)中の68B(197 mg、0.49 mmol)溶液を、室温で2,4 - ジクロロイソシアナート(93 mg、0.49 mmol)を用いて処理した。該反応液を3時間攪拌し、次いで濃縮して乾固させた。該残渣をMeOH(10 mL)中に懸濁し、そして室温で攪拌した。得られた固体をろ過によって集め、そして真空下で乾燥して標題化合物(220 mg、93%)を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 3.756分(YMC S5 ODS 4.6 × 50 mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220 nmで追跡)。[M + H<sup>+</sup>] = 484.12。

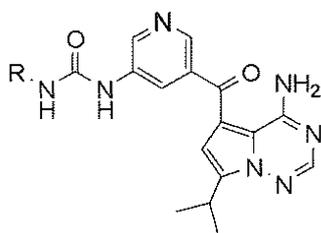
30

【0089】

(実施例69~82)

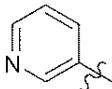
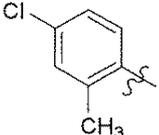
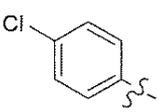
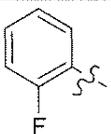
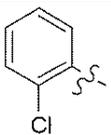
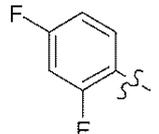
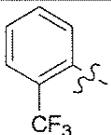
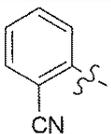
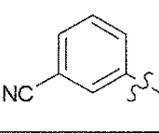
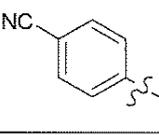
実施例69~82は、上記の化合物68についての製法と同じ製法を用いて、化合物68Bおよび対応するアリールイソシアナートから製造した。最終生成物は、トリチュレート、再結晶、またはプレパラティブHPLC(C18逆相、YMC ODS S5、5 μm、20 × 100 mm、溶出液としてH<sub>2</sub>O - MeOH - 0.1% TFAを使用)によって精製した。

【化33】



40

【表 8】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
69		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(3-ピリジニル)ウレア		
70		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)ウレア	464	3.44 <sup>a</sup>
71		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(4-クロロフェニル)ウレア	450	3.36 <sup>a</sup>
72		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(2-フルオロフェニル)ウレア	434	3.16 <sup>a</sup>
73		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(2-クロロフェニル)ウレア	450	3.37 <sup>a</sup>
74		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(2,4-ジフルオロフェニル)ウレア	452	3.16 <sup>a</sup>
75		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-[2-(トリフルオロメチル)フェニル]ウレア	484	3.19 <sup>a</sup>
76		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(2-シアノフェニル)ウレア	441	2.93 <sup>a</sup>
77		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(3-シアノフェニル)ウレア	441	3.04 <sup>a</sup>
78		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(4-シアノフェニル)ウレア	441	3.06 <sup>a</sup>

10

20

30

40

【表 9】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
79		1-(5-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)-3-ピリジニル)-3-(1,3-ベンゾジオキソール-5-イル)ウレア	460	2.96 <sup>a</sup>
80		1-(5-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)-3-ピリジニル)-3-(4-フルオロフェニル)ウレア	434	3.08 <sup>a</sup>
81		1-(5-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)-3-ピリジニル)-3-[4-(ジメチルアミノ)フェニル]ウレア	459	2.28 <sup>a</sup>
82		1-(5-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)-3-ピリジニル)-3-[2-(メチルオキシ)フェニル]ウレア	446	3.19 <sup>a</sup>

10

20

HPLCおよびLC-MS分析条件：

<sup>a</sup> 方法A：Chromolith SpeedROD 4.6 × 50 mm、5 μmカラム。

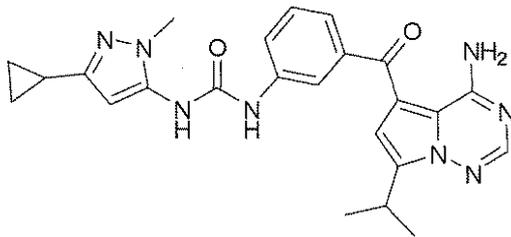
【0090】

(実施例83)

1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア

【化34】

30



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中の 1,1'-カルボニルジイミダゾール (21 mg、0.13 mmol) の溶液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 mL) 中の 3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン (16 g、0.12 mmol) 溶液を用いて 15 分間かけて滴下処理した。該反応液を室温で 1 時間攪拌し、そして 1H (35 mg、0.12 mmol) を 1 回で加えた。該反応液を 18 時間攪拌し、次いで濃縮した。該粗生成物をプレパラティブ逆相 HPLC (YMC ODS-A 20 × 100 mm、0.1% TFA 含有 10~90% 水性メタノール、30 分間勾配、220 nm で追跡) によって精製して、そして目的生成物を含有する画分を凍結乾燥して乾固させた (15 mg、28%)。HPLC t<sub>R</sub> = 3.96 分 (YMC S5 ODS 4.6 × 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 含有 10~90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M+H]<sup>+</sup> = 459.24。

40

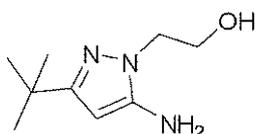
【0091】

50

## アミノ - ピラゾールの製造

A. 2 - ( 5 - アミノ - 3 - tert - ブチル - 1 H - ピラゾール - 1 - イル)エタノールの製造

【化 3 5】

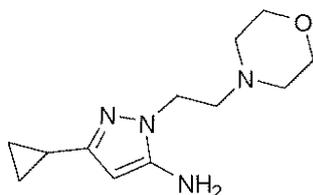


EtOH中の4,4 - ジメチル - 3 - オキソペンタンニトリル ( 1 2 5 m g 、 1 . 0 m m o l ) および 2 - ヒドロキシエチルヒドラジン ( 7 5 m g 、 1 . 0 m m o l ) 溶液を 1 0 0 まで 1 8 時間加熱した。該反応混合物を減圧下で濃縮し、そして該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( S i O <sub>2</sub> 、 1 % N H <sub>4</sub> O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> 含有 0 % ~ 1 0 % M e O H ) によって精製して、目的のアミノピラゾールを得た。

【 0 0 9 2 】

B. 3 - シクロプロピル - 1 - ( 2 - モルホリノエチル) - 1 H - ピラゾール - 5 - アミンの製造

【化 3 6】



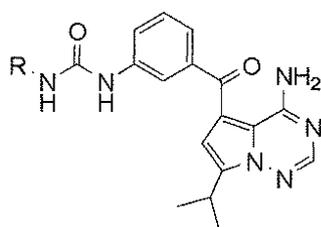
乾燥 DMF ( 1 0 m L ) 中の 3 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 5 - アミン ( 2 5 0 m g 、 2 . 0 m m o l ) 、 4 - ( 2 - クロロエチル)モルホリン H C l 塩 ( 3 7 2 m g 、 2 . 0 m m o l ) 、 および炭酸カリウム ( 8 2 9 m g 、 6 . 0 m m o l ) の混合物を室温で終夜撹拌した。酢酸エチル ( 5 0 m L ) を用いて希釈した後に、該反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして酢酸エチル ( 2 x 1 5 m L ) を用いてすすいだ。該る液を合わせて真空下で濃縮し、そしてシリカゲル上で I S C O ( C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> - M e O H - N H <sub>4</sub> O H : 1 0 0 : 0 : 0 ~ 9 0 : 1 0 : 1 ) によって精製して、目的のアミノ - ピラゾールを得た。

【 0 0 9 3 】

( 実施例 8 4 ~ 9 2 )

実施例 8 4 ~ 9 2 は、上記の化合物 8 3 について製法と同じ製法を用いて、化合物 1 H および対応するアミノ - ピラゾールから製造した。該最終生成物を、トリチュレート、再結晶、またはプレパラティブ ( C 1 8 逆相、Y M C O D S S 5 、 5 μ m 、 2 0 x 1 0 0 m m 、 溶出液として H <sub>2</sub> O - M e O H - 0 . 1 % T F A を使用 ) によって精製した。

【化 3 7】



10

20

30

40

【表 10】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
84		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-[3-(1,1-ジメチルエチル)-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル]ウレア	537	3.685 <sup>a</sup>
85		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-[3-(1,1-ジメチルエチル)-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル]ウレア	475	3.30 <sup>a</sup>
86		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-[3-(1,1-ジメチルエチル)-1-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ウレア	505	3.27 <sup>a</sup>
87		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-(3-シクロプロピル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア	445	3.44
88		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ウレア	406	
89		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-[3-シクロプロピル-1-[2-(4-モルホリニル)エチル]-1H-ピラゾール-5-イル]ウレア	558	2.89 <sup>a</sup>
90		1-(3-([4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア	419	

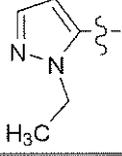
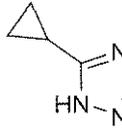
10

20

30

40

【表 1 1】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
91		1-(3-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}フェニル)-3-(1-エチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア	433	
92		1-(3-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}フェニル)-3-(5-シクロプロピル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ウレア	446	

10

## HPLCおよびLC-MS分析条件

<sup>a</sup> 方法 A : Chromolith SpeedROD 4 . 6 × 5 0 mm、5 μm カラム。

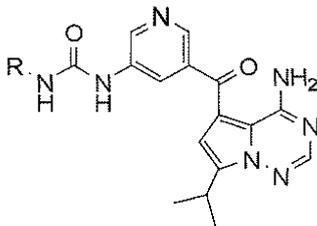
## 【0094】

(実施例 93 ~ 94)

実施例 93 および 94 は、上記の化合物 83 についての製法と同じ製法を用いて、化合物 68 B および対応するアミノ-ピラゾールから製造した。該最終生成物は、トリチュレート、再結晶、またはプレパラティブ (C18 逆相、YMC ODS S5、5 μm、20 × 100 mm、溶出液として H<sub>2</sub>O - MeOH - 0.1% TFA を使用) によって精製した。

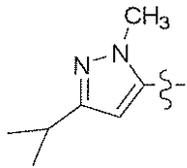
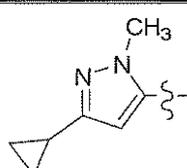
20

## 【化 38】



30

【表 1 2】

実施例番号	R	化合物名	[M+H] <sup>+</sup>	HPLC 保持時間 (分)
93		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-[1-メチル-3-(1-メチルエチル)-1H-ピラゾール-5-イル]ウレア	462	2.92 <sup>a</sup>
94		1-(5-{{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}-3-ピリジニル)-3-(3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)ウレア	460	2.80 <sup>a</sup>

40

HPLCおよびLC-MS分析条件：

50

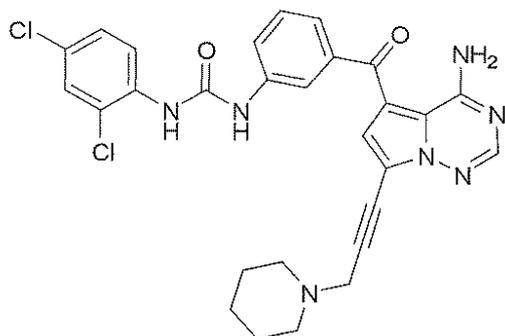
<sup>a</sup> 方法 A : Chromolith SpeedROD 4 . 6 × 5 0 mm、5 μ m カラム。

【 0 0 9 5 】

( 実施例 9 5 )

1 - [ 3 - ( { 4 - アミノ - 7 - [ 3 - ( 1 - ピペリジニル ) - 1 - プロピン - 1 - イル ] ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル } カルボニル ) フェニル ] - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル ) ウレア

【 化 3 9 】

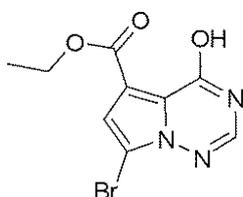


10

9 5 A . 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - カルボン酸エチルの製造

【 化 4 0 】

20



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中の 4 - ヒドロキシピロロ [ 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - カルボン酸 ( 1 . 0 8 g、5 . 2 3 mmol ) および N - ブロモスクシンイミド ( 0 . 9 0 g、5 . 4 9 mmol ) の懸濁液を、室温でトリフルオロ酢酸 ( 1 mL ) を用いて処理した。該反応混合物を 5 時間攪拌し、次いで濃縮して乾固させた。該残渣を EtOAc ( 1 0 mL ) を用いて処理し、そして再び濃縮して乾固させた。得られた固体を真空ろ過によって集め、そして EtOAc を用いて洗浄して標題化合物 ( 1 . 3 g、8 7 % ) を得た。化合物 9 5 A は、分析用 HPLC 保持時間 = 2 . 2 0 3 分 ( Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 5 0 mm、4 分間かけて 0 . 1 % TFA 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、4 mL / 分、2 2 0 nm で追跡 ) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 2 8 6<sup>+</sup> を有した。

30

【 0 0 9 6 】

9 5 B . 7 - ブロモ - 4 - ヒドロキシピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - カルボン酸の製造

【 化 4 1 】

40



THF ( 1 0 mL ) および MeOH ( 1 0 mL ) 中の 9 5 A ( 1 . 1 g、3 . 8 5 mmol ) 溶液を、水 ( 5 mL ) 中の LiOH 水和物 ( 0 . 5 g、1 1 . 6 mmol ) 溶液を用いて処理した。該反応液を室温で 3 . 5 時間攪拌し、次いで 5 0 まで 1 時間加熱した

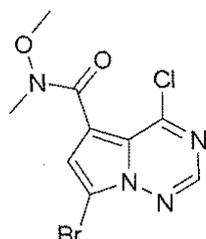
50

。該反応混合物を濃縮してTHFおよびMeOHを除去し、そして該残渣を水を用いて希釈した。該反応混合物を2N HClを用いて酸性とし、そして白色固体沈降物をろ過によって集め、そして真空下で乾燥した(1.02g、100%)。化合物95Bは、分析用HPLC保持時間=1.408分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4mL/分、220nmで追跡)およびLC/MS  $M^+ + 1 = 258^+$ を有した。

【0097】

95C. 7-プロモ-4-クロロ-N-メトキシ-N-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミドの製造

【化42】

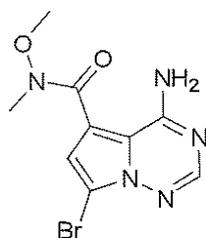


SOCl<sub>2</sub> (20mL)中の95B (1.0g、3.88mmol)の懸濁液をDMF (5滴)を用いて処理し、そして80℃で3時間加熱した。該混合物を濃縮して乾固させ、そしてCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中に溶解し、そして濃縮して乾固させた。得られた固体を高真空下で24時間乾燥し、次いでCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20mL)中に溶解した。該混合物をN,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (340mg、3.49mmol)を用いて処理し、そして0℃まで冷却した。トリエチルアミン (1.61mL、11.5mmol)を加え、そして該反応混合物を0℃で1時間攪拌した。該溶液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を用いて希釈し、そして冷10%クエン酸、続いて飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液、およびブラインを用いて洗浄した。該有機層を乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮して乾固させた。該粗クロリドをフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0%~100% EtOAc/ヘキサン)によって精製して、固体の標題化合物 (0.99g、83%)を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 1.707分 (Chromolith SpeedRODカラム 4.6×50mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4mL/分、220nmで追跡)。[M+H<sup>+</sup>]=319。

【0098】

95D. 4-アミノ-7-プロモ-N-メトキシ-N-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミドの製造

【化43】



1,4-ジオキサン (10mL)中の95C (0.97g、3.0mmol)溶液をNH<sub>4</sub>OH (10mL)を用いて処理し、そして室温で20分間攪拌した。該溶媒を減圧下で除去し、そして該固体残渣を水を用いて処理し、ろ過した。得られた固体を真空下で乾燥して、標題化合物 (0.83g、93%)を得た。化合物95Dは、分析用HPLC保持時間=1.725分 (Chromolith SpeedRODカラム4.6×50mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4mL/分、220nmで追跡)および

10

20

30

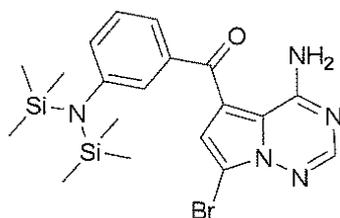
40

50

LC/MS  $M^+ + 1 = 300^+$  を有した。

【0099】

95E. (4-アミノ-7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)  
(3-[ビス(トリメチルシリル)-アミノ]フェニル)メタノンの製造  
【化44】



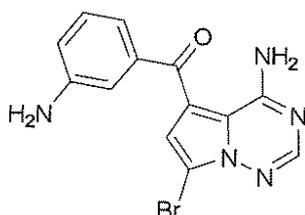
10

0 の THF (10 mL) 中の 95D (250 mg、0.67 mmol) 溶液に、3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド (THF 中の 1.0 M、6.7 mL、6.7 mmol) を滴下ろうとによって 20 分間かけて加えた。該溶液を 0 で 1 時間攪拌し、そして更なる 3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド (THF 中の 1.0 M、1.2 mL) を加えた。1 時間後に、該反応液を飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液 (10 mL) を用いてクエンチした。層分離し、そして該水層を EtOAc (3 x 10 mL) を用いて抽出した。該有機層を合わせて乾燥し ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、ろ過し、そして該溶媒の半分を減圧下で除去した。得られた懸濁液を 0 まで冷却し、そしてヘキサン (20 mL) を用いて希釈した。該固体をろ過によって集め、そしてヘキサンを用いて洗浄して、目的の化合物 (200 mg、64%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  9.07 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 0.004 (s, 18H)。

20

【0100】

95F. (4-アミノ-7-ブロモピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)  
(3-アミノフェニル)メタノンの製造  
【化45】



30

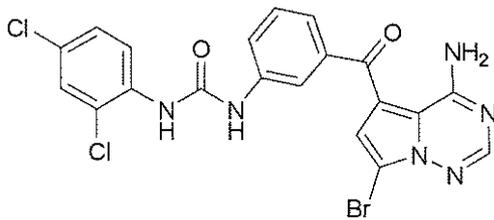
$\text{CH}_3\text{OH}$  (30 mL) 中の 95E (640 mg、1.35 mmol) 溶液を室温でトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を用いて処理し、そして 2 時間攪拌した。得られた溶液を濃縮し、そして真空下で乾燥して 95F (445 mg、100%) を得た。HPLC  $t_R = 1.95$  分 (YMC S5 Combiscreen 4.6 x 50 mm、0.2%  $\text{H}_3\text{PO}_4$  含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[ $M + H^+$ ] = 332.14

40

【0101】

95G. 1-{3-[(4-アミノ-7-ブロモピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル}-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレアの製造

## 【化46】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) 中の 95E (100 mg、0.21 mmol) 溶液を、室温でトリフルオロ酢酸 (1 mL) を用いて処理し、そして2時間撹拌した。該反応混合物を濃縮し、トルエン中に溶解し、そして再び濃縮した。該得られた残渣をアセトニトリル (2 mL) 中に溶解し、そして2,4-ジクロロイソシアナート (39 mg、0.23 mmol) を用いて処理した。該反応液を室温で18時間撹拌し、次いでろ過した。該固体の生成物を冷アセトニトリルを用いて洗浄し、そして真空下で乾燥して95G (85 mg、79%) を得た。化合物95Gは、分析用HPLC保持時間 = 3.878分 (Chromolith SpeedRODカラム 4.6 × 50 mm、4分間かけて0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4 mL / 分、220 nmで追跡) およびLC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 518.8<sup>+</sup> を有した。

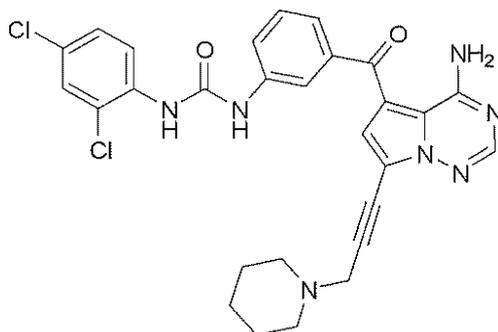
10

## 【0102】

95H. 1-[3-({4-アミノ-7-[3-(1-ピペリジニル)-1-プロピン-1-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル}カルボニル)フェニル]-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレアの製造

20

## 【化47】



ピペリジン (2 mL) および臭化プロパルギル (トルエン中の80重量%、0.02 mL、0.19 mmol) 溶液をアルゴンを用いて10分間パージした。該溶液を95G (20 mg、0.04 mmol)、CuI (1 mg、0.008 mmol)、およびPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (3 mg、0.004 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を80℃まで1時間加熱し、次いで濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0%~10% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、目的化合物 (13 mg、62%) を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 3.17分 (Chromolith SpeedROD 4.6 × 50 mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、254 nmで追跡)。[M + H<sup>+</sup>] = 562.27。

30

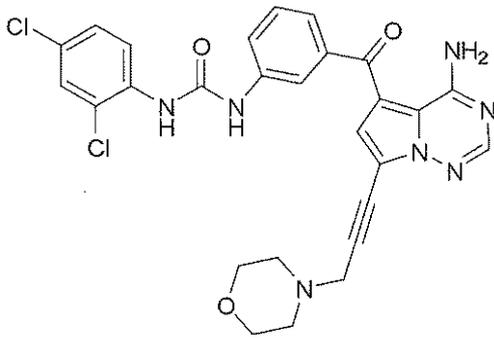
40

## 【0103】

(実施例96)

1-[3-({4-アミノ-7-[3-(4-モルホリニル)-1-プロピン-1-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル}カルボニル)フェニル]-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレア

## 【化48】



10

実施例96は、ピペリジンの代わりにモルホリンを使用して、実施例95と同様な方法で製造した。HPLC  $t_R = 3.07$ 分 (Chromolith SpeedROD  $4.6 \times 5.0$  mm、 $0.1\%$  TFA含有  $10 \sim 90\%$  水性メタノール、4分間勾配、 $254$  nmで追跡)。[M + H<sup>+</sup>] =  $564.22$ 。

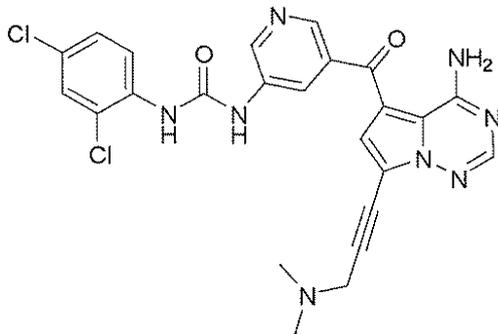
## 【0104】

(実施例97)

1-[5-(4-アミノ-7-[3-(ジメチルアミノ)-1-プロピン-1-イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル)-3-ピリジニル]-3-(2,4-ジクロロフェニル)ウレア

20

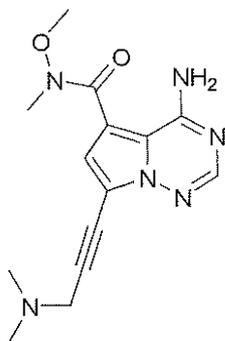
## 【化49】



30

97A. 4-アミノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イニル)-N-メトキシ-N-メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボキサミドの製造

## 【化50】



40

トリエチルアミン (6 mL) および DMF (3 mL) 溶液をアルゴンを用いて30分間パージし、そして95D (300 mg、 $1.0$  mmol) を用いて処理した。N,N-ジメチルプロパ-2-イン-1-アミン (0.5 mL、 $5.0$  mmol)、CuI (38 mg、 $0.2$  mmol)、および PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (70 mg、 $0.1$  mmol)

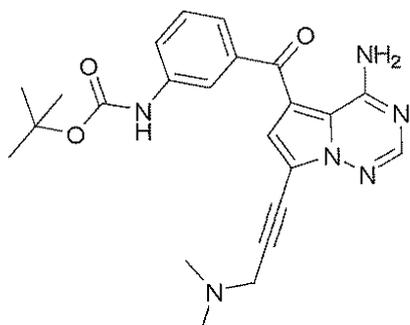
50

を加えた。該反応混合物を60℃まで3時間昇温させ、次いで室温まで冷却し、そして濃縮して乾固させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、0%~10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、固体の97A(335mg、100%)を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 1.08分(YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 x 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220nmで追跡)。

【0105】

97B.3-(4-アミノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イニル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボニル)フェニルカルバミン酸tert-ブチルの製造

【化51】

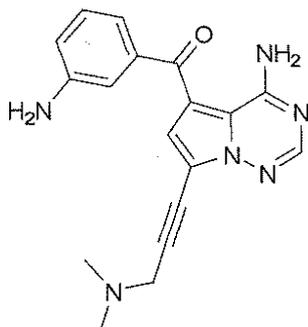


THF(15mL)中の97A(900mg、3.3mmol)の溶液を-15℃まで冷却し、そしてBu<sub>2</sub>Mg(ヘキサン中の1.0M、1.65mL、1.65mmol)を20分間かけて滴下した。得られた溶液を-15℃で1時間攪拌し、次いで-78℃まで冷却した。nBuLi(ヘプタン中の1.6M、2.0mL、3.3mmol)溶液を加え、そして得られた懸濁液を0℃まで30分間昇温させた。この懸濁液に、97B(335mg、1.1mmol)を1回で加え、そして該反応液を室温まで18時間昇温させた。次いで、該反応混合物を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液(30mL)中にそそぎ、そして層分離した。該水層をEtOAc(3 x 25mL)を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥し(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮して乾固させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、0%~10% MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、標題化合物(105mg、22%)を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 2.43分(Chromolith SpeedROD 4.6 x 50 mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220nmで追跡)。[M+H]<sup>+</sup> = 436.3。

【0106】

97C.(4-アミノ-7-(3-(ジメチルアミノ)プロパ-1-イニル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノフェニル)メタノンの製造

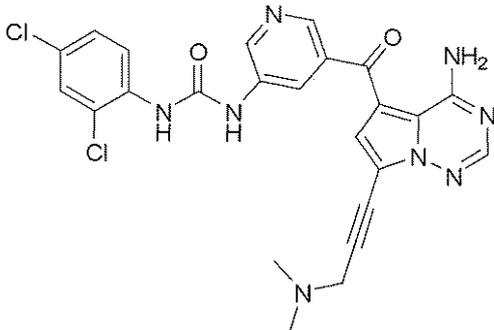
【化52】



CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(10mL)中の97B(105mg、0.24mmol)溶液を0℃でトリフルオロ酢酸(1mL)を用いて処理した。該反応混合物を室温で3時間攪拌し、次いで濃縮してフィルムを得て、このものを更に精製することなく次の工程に使用した。

## 【0107】

97D. 1 - [5 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレアの製造  
【化53】



10

ピリジン (3 mL) 中の 97C (0.12 mmol) 溶液を室温で 2,4 - ジクロロイソシアナート (25 mg, 0.13 mmol) を用いて処理し、そして 3 時間攪拌した。次いで、該反応混合物を濃縮して乾固させ、そして該粗生成物をプレパラティブ逆相 HPLC (YMC ODS - A 20 × 100 mm、0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、20 分間勾配、220 nm で追跡) によって精製して、目的化合物 (33 mg) を得た。HPLC  $t_R = 2.91$  分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 × 50 mm、0.2%  $H_3PO_4$  含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、254 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 523.14。

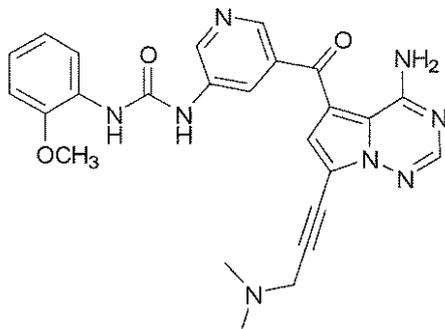
20

## 【0108】

(実施例 98)

1 - [5 - ({4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピン - 1 - イル]ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル) - 3 - ピリジニル] - 3 - [2 - (メチルオキシ)フェニル]ウレア

【化54】



30

実施例 98 は、実施例 97 と同様の方法で 97C および 2 - メトキシイソシアナートから製造した。HPLC  $t_R = 2.43$  分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 × 50 mm、0.2%  $H_3PO_4$  含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、254 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 485.24。

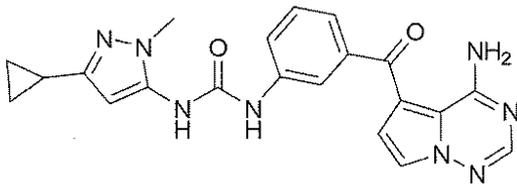
40

## 【0109】

(実施例 99)

1 - {3 - [(4 - アミノピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア

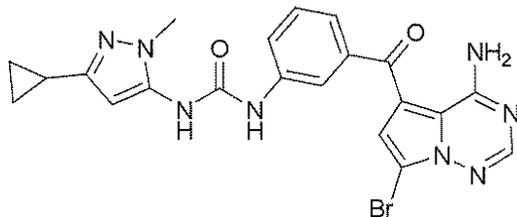
## 【化55】



99A . 1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - ブロモピロロ[ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル ) カルボニル ] フェニル } - 3 - ( 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレアの製造

10

## 【化56】



20

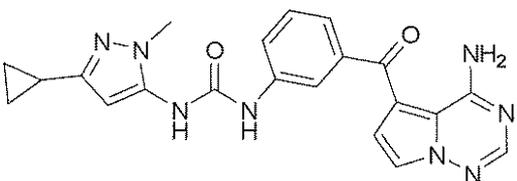
CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 1 mL ) 中の 1 , 1' - カルボニルジイミダゾール ( 27 mg 、 0 . 17 mmol ) および 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - ピラゾール - 5 - アミン ( 21 mg 、 0 . 15 mmol ) 溶液を室温で 3 時間攪拌した。次いで、該反応混合物を 95F ( 50 mg 、 0 . 15 mmol ) を用いて 1 回で処理し、そして室温で 90 分間攪拌した。得られた懸濁液を EtOAc および水を用いて希釈し、そしてろ過した。該固体をろ過によって集めて、標題化合物 ( 7 . 7 mg ) を得た。化合物 99A は、分析用 HPLC 保持時間 = 2 . 986 分 ( Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 50 mm 、 4 分間かけて 0 . 1 % TFA 含有 10 ~ 90 % 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡 ) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 495<sup>+</sup> を有した。該 EtOAc 層を濃縮し、そしてこのものを次の

30

## 【0110】

99B . 1 - { 3 - [ ( 4 - アミノピロロ[ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 5 - イル ) カルボニル ] フェニル } - 3 - ( 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 5 - イル ) ウレアの製造

## 【化57】



40

上記の粗 99A を EtOAc ( 20 mL ) および MeOH ( 20 mL ) 中に溶解し、そして 10 % Pd / C を用いて処理した。該反応混合物を水素雰囲気下で 4 . 5 時間攪拌し、次いでろ過して該触媒を除去した。該ろ液を濃縮し、そして得られた固体をろ過によって集め、EtOAc を用いてすすぎ、そして乾燥して目的生成物 ( 23 mg ) を得た。化合物 99B は、分析用 HPLC 保持時間 = 2 . 433 分 ( Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 50 mm 、 4 分間かけて 0 . 1 % TFA 含有 10 ~ 90 % 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡 ) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 417<sup>+</sup> を有した。

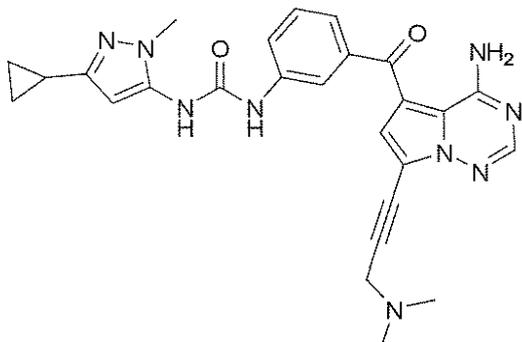
50

## 【0111】

(実施例100)

1 - [3 - ( {4 - アミノ - 7 - [3 - (ジメチルアミノ) - 1 - プロピル - 1 - イル]ピロロ  
ロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル}カルボニル)フェニル] - 3 - (3 - シク  
ロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ウレア

【化58】



10

実施例100は、実施例99と同様の方法で97C(23mg、0.07mmol)および3-シクロプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-アミン(13mg、0.097mmol)から製造した。該溶液は、フラッシュクロマトグラフィー(SiO<sub>2</sub>、0%~10%MeOH/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)によって精製して、目的化合物(9.3mg)を得た。化合物100は、分析用HPLC保持時間=2.220分(Chromolith SpeedRODカラム4.6×50mm、4分間かけて0.1%TFA含有10~90%水性メタノール、4mL/分、220nmで追跡)およびLC/MS M<sup>+</sup>+1=498<sup>+</sup>を有した。

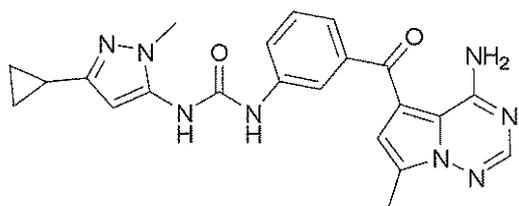
20

## 【0112】

(実施例101)

1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イ  
ル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール  
- 5 - イル)ウレア

【化59】

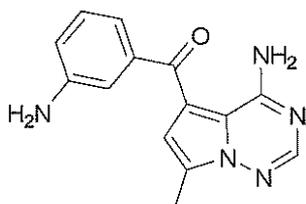


30

101A . (4 - アミノ - 7 - メチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イ  
ル)(3 - アミノフェニル)メタノンの製造

【化60】

40



DMF(0.5mL)中の95F(50mg、0.15mmol)溶液をテトラメチル  
スズ(81mg、0.45mmol)およびPdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(10mg、0.  
015mmol)を用いて処理した。該反応混合物を80 で2時間撹拌した。更なるP

50

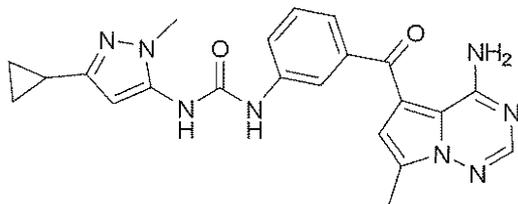
$\text{dCl}_2$  ( $\text{PPh}_3$ )<sub>2</sub> (10 mg, 0.015 mmol) を加え、そして反応液を 110 で 18 時間加熱した。該反応液を室温まで冷却し、そしてこのものを水および EtOAc を用いて希釈した。該固体物質をろ過によって除き、そして該ろ液を 10% LiCl 水溶液を用いて洗浄した。該有機層を濃縮し、そして該粗生成物を逆相プレパラティブ HPLC (YMC S5 ODS 20 × 100 mm、10 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、20 mL / 分、220 nm で追跡) によって精製して、TFA 塩の目的化合物 (6 mg) を得た。化合物 101A は、分析用 HPLC 保持時間 = 1.293 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^+ + 1 = 268^+$  を有した。

10

## 【0113】

101B. 1 - {3 - [(4 - アミノ - 7 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (3 - シクロプロピル1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - イル)ウレアの製造

## 【化61】



20

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 中の 3 - シクロプロピル - 1 - メチル - 1H - ピラゾール - 5 - アミン (12 mg, 0.09 mmol) および 1,1' - カルボニルイミダゾール (14 mg, 0.09 mmol) 溶液を室温で 18 時間撹拌した。該溶液を、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0.5 mL) 中の 101A (6.0 mg, 0.016 mmol) およびトリエチルアミン (2 滴) の溶液に加えた。得られた混合物を 2 時間撹拌し、次いで濃縮した。該粗生成物をプレパラティブ逆相 HPLC (YMC S5 ODS 20 × 100 mm、10 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、20 mL / 分、220 nm で追跡) によって精製して、標題化合物 (5.6 mg) を得た。化合物 101B は、分析用 HPLC 保持時間 = 2.600 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4.6 × 50 mm、4 分間かけて 0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 mL / 分、220 nm で追跡) および LC / MS  $M^+ + 1 = 431^+$  を有した。

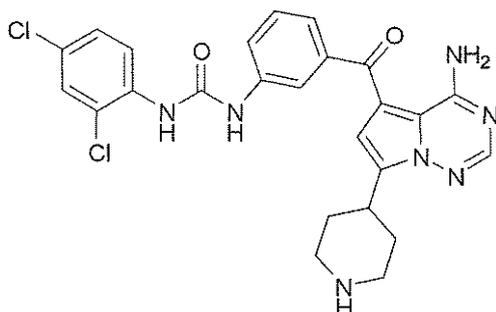
30

## 【0114】

(実施例 102)

1 - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (4 - ピペリジニル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 3 - (2,4 - ジクロロフェニル)ウレア

## 【化62】



40

ジメチルアセトアミド (0.5 mL) 中の Zn 末 (42 mg) の混合物を、クロロトリ

50

メチルシラン / 1, 2 - ジブロモエタン (容量比 7 / 5、0 . 0 2 0 m L) の混合物を用いて処理した。該反応液を 5 0 まで 3 0 分間加熱し、次いで室温までゆっくりと冷却した。ジメチルアセトアミド (1 m L) 中の 4 - ヨードピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル (1 6 5 m g、0 . 5 3 m m o l) 溶液を加えた。該反応液を室温で 1 時間撈拌した。この溶液を、ジメチルアセトアミド (1 . 2 m L) 中の 9 5 G (2 2 m g)、P d C l <sub>2</sub> (d p p f )<sub>2</sub> (3 m g)、C u I (6 m g) の混合物に加えた。該反応液を窒素雰囲気下、8 0 まで 1 8 時間加熱した。該反応液を水を用いて希釈し、そして E t O A c を用いて抽出した。該得られた固体をろ過によって集め、そして層分離した。該有機層を固体物質と合わせ、濃縮して乾固させた。得られた残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> (1 m L) 中に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (2 m L) を用いて処理した。該反応混合物を濃縮し、そして該残渣をプレパラティブ逆相 H P L C (YMC S5 ODS 2 0 × 1 0 0 m m、1 0 分間かけて 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、2 0 m L / 分、2 2 0 n m で追跡) によって精製した。該目的画分を S C X カートリッジに通し、そしてこのものを濃縮して目的化合物 (1 . 8 m g) を得た。化合物 1 0 2 は、分析用 H P L C 保持時間 = 2 . 9 0 0 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 5 0 m m、4 分間かけて 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、4 m L / 分、2 2 0 n m で追跡) および L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 5 2 4 <sup>+</sup> を有した。

10

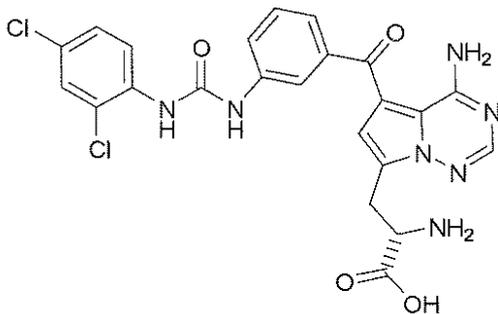
【 0 1 1 5 】

( 実施例 1 0 3 )

( 2 S ) - 2 - アミノ - 3 - ( 4 - アミノ - 5 - { [ 3 - ( { ( 2 , 4 - ジクロロフェニル) アミノ } カルボニル } アミノ ) フェニル } カルボニル } ピロロ [ 2 , 1 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 7 - イル) プロパン酸

20

【 化 6 3 】



30

5 0 のジメチルアセトアミド (DMA) (0 . 3 m L) 中の垂鉛末 (3 0 0 m g) の混合物を、クロロトリメチルシラン / 1, 2 - ジブロモエタン (容量比 7 / 5、0 . 0 4 m L) 溶液を用いて処理し、そして該反応液を室温で 3 0 分間撈拌した。DMA (1 m L) 中の 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 3 - ヨードプロパン酸メチル (2 4 7 m g、0 . 7 5 m m o l) 溶液をゆっくりと加え、そして該反応液を 4 0 分間撈拌した。この混合物を、DMA (0 . 8 m L) 中の 9 5 G (3 5 m g)、P d C l <sub>2</sub> (d p p f )<sub>2</sub> (7 m g)、および C u I (1 0 m g) の混合物に加えた。該反応液を 8 0 まで 1 8 時間加熱した。水を加え、そして該固体の沈降物をろ過によって集めた。該固体を 3 3 % H B r / A c O H を用いて処理し、次いで濃縮した。該残渣を T H F / M e O H および水中に溶解し、L i O H を用いて処理し、そして室温で 2 時間撈拌した。該反応混合物をトリフルオロ酢酸を用いて中和し、そしてプレパラティブ逆相 H P L C によって精製して、目的生成物 (1 . 7 m g) を得た。化合物 1 0 3 は、分析用 H P L C 保持時間 = 2 . 9 0 6 分 (Chromolith SpeedROD カラム 4 . 6 × 5 0 m m、4 分間かけて 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、4 m L / 分、2 2 0 n m で追跡) および L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 5 2 8 <sup>+</sup> を有した。

40

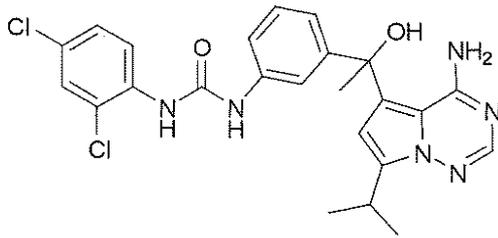
【 0 1 1 6 】

( 実施例 1 0 4 )

50

1 - ( 3 - { 1 - [ 4 - アミノ - 7 - ( 1 - メチルエチル)ピロロ[ 2 , 1 - f ][ 1 , 2 , 4 ]トリアジン - 5 - イル] - 1 - ヒドロキシエチル}フェニル) - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)ウレア

【化 6 4】



10

THF ( 2 . 5 mL ) 中の化合物 1 ( 23 mg、0 . 048 mmol ) 溶液を 0 で、  
CH<sub>3</sub>MgBr ( Et<sub>2</sub>O 中の 3 . 0 M、0 . 1 mL、0 . 3 mmol ) を用いて処理し  
た。該反応液を 3 時間攪拌し、そして更なる CH<sub>3</sub>MgBr ( Et<sub>2</sub>O 中の 3 . 0 M、0  
. 2 mL、0 . 6 mmol ) を加えた。該溶液を更に 30 分間攪拌し、そして更なる CH  
<sub>3</sub>MgBr ( Et<sub>2</sub>O 中の 3 . 0 M、0 . 5 mL ) を加えた。該反応混合物を飽和 NH<sub>4</sub>  
Cl 水溶液をクエンチし、水を用いて希釈し、そして EtOAc を用いて抽出した。該抽  
出物を合わせて濃縮し、そしてプレパラティブ逆相 HPLC ( YMC S5 ODS 20 × 100  
mm、10 分間かけて 0 . 1 % TFA 含有 10 ~ 90 % 水性メタノール、20 mL / 分、  
220 nm で追跡 ) によって精製した。目的化合物を含有する画分を濃縮し、そして遊離  
塩基を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液を用いて得て、目的化合物 ( 12 . 6 mg ) を得た。化合  
物 104 は、分析用 HPLC 保持時間 = 3 . 415 分 ( Chromolith SpeedROD カラム 4 .  
6 × 50 mm、4 分間かけて 0 . 1 % TFA 含有 10 ~ 90 % 水性メタノール、4 mL /  
分、220 nm で追跡 ) および LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 499<sup>+</sup> を有した。

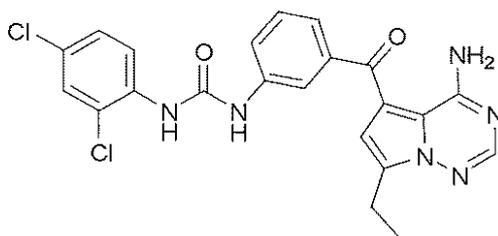
20

【 0 1 1 7】

( 実施例 105 )

1 - { 3 - [ ( 4 - アミノ - 7 - エチルピロロ[ 2 , 1 - f ][ 1 , 2 , 4 ]トリアジン - 5 - イ  
ル)カルボニル]フェニル} - 3 - ( 2 , 4 - ジクロロフェニル)ウレア

【化 6 5】

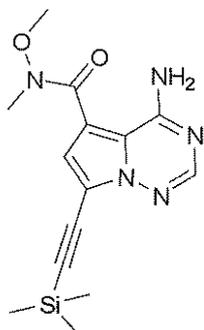


30

105A . 4 - アミノ - N - メトキシ - N - メチル - 7 - ( ( トリメチルシリル)エチニ  
ル)ピロロ[ 1 , 2 - f ][ 1 , 2 , 4 ]トリアジン - 5 - カルボキサミドの製造

40

## 【化66】



10

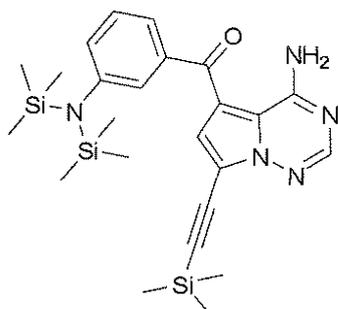
DMA (2 mL) 中の 95D (50 mg、0.16 mmol) 溶液をアルゴンを用いてパージし、そして PdCl<sub>2</sub>(dppf)<sub>2</sub> - CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 複合体 (13 mg、0.017 mmol)、CuI (6 mg、0.032 mmol)、およびエチルトリメチルシラン (0.45 mL、3.2 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を 50 °C まで加温し、そして 7 時間攪拌した。次いで、該混合物を EtOAc (10 mL) 中にそそぎ、そしてこのものを飽和 LiCl 水溶液 (3 × 10 mL) を用いて洗浄した。該有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0% ~ 2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、目的化合物 (12 mg、24%) を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 3.34 分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 × 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 318.24。

20

## 【0118】

105B (4-アミノ-7-((トリメチルシリル)エチニル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-(ビス(トリメチルシリル)アミノ)フェニル)メタノールの製造

## 【化67】



30

THF (5 mL) 中の 105A (12 mg、0.038 mmol) 溶液を 0 °C まで冷却し、そして 3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド溶液 (THF 中の 1.0 M、0.38 mL、0.38 mmol) を加えた。該反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、そして更なる 3-[ビス(トリメチルシリル)アミノ]フェニルマグネシウムクロリド溶液 (THF 中の 1.0 M、0.38 mL、0.38 mmol) を加えた、該反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、そして室温まで昇温させた。該反応液を飽和 NH<sub>4</sub>Cl 水溶液 (3 mL) を用いてクエンチし、そして層分離した。該水層を EtOAc (3 × 10 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮して乾固させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0% ~ 40% EtOAc / ヘキサン) によって精製して、目的生成物 (12 mg、63%) を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 3.12 分 (Phenomenex 5 μ C18 4.6 × 50 mm、0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 350.24。

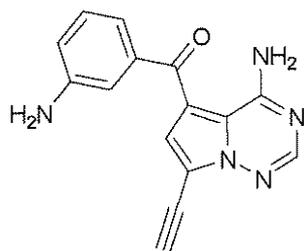
40

50

## 【0119】

105C. (4-アミノ-7-エチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノフェニル)メタノンの製造

## 【化68】



10

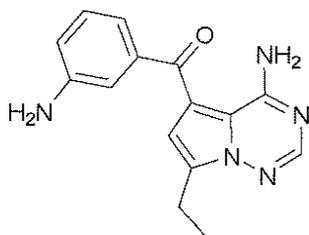
MeOH (1 mL) 中の 105B (12 mg、0.024 mmol) 溶液を 0 で、MeOH (1 mL) 中の 5% KOH (1 mL) を用いて処理した。該反応混合物を室温までゆっくりと昇温させ、そして 1 時間攪拌した。該反応混合物を EtOAc (10 mL) を用いて希釈し、そして水 (10 mL) を用いて洗浄した。該有機層を乾燥し (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、ろ過し、そして濃縮した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、0% ~ 2% MeOH / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) によって精製して、目的化合物 (4 mg、60%) を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 1.81 分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 × 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 278.32。

20

## 【0120】

105D. (4-アミノ-7-エチルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)(3-アミノフェニル)メタノンの製造

## 【化69】



30

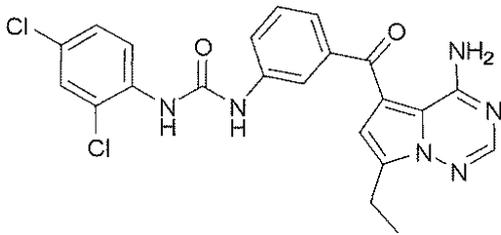
MeOH (1 mL) 中の 105C (4 mg、0.014 mmol) 溶液を、2,6-ルチジン (0.015 mL) およびリンドラ触媒 (1 mg) を用いて処理した。該反応混合物を水素雰囲気下、室温で 2 時間攪拌し、そしてろ過して触媒を除去した。該ろ液を減圧下で濃縮し、そして真空下で乾燥して標題化合物 (4 mg) を得た。HPLC t<sub>R</sub> = 1.77 分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 × 50 mm、0.2% H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 282.35。

40

## 【0121】

105E. 1 - {3 - [(4-アミノ-7-エチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル)カルボニル]フェニル} - 3 - (2,4-ジクロロフェニル)ウレアの製造

## 【化70】



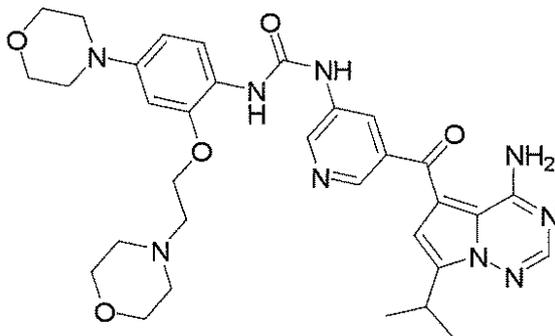
アセトニトリル (2 mL) 中の 105D (4 mg、0.014 mmol) 溶液を、2, 4 - ジクロロイソシアナート (2.6 mg、0.014 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を室温で 4 時間攪拌し、次いで更なる 2, 4 - ジクロロイソシアナート (1 mg) を加えた。該溶液を 18 時間攪拌し、次いで濃縮して乾固させた。該固体残渣を冷アセトニトリル (0.5 mL) 中に懸濁し、そして該固体をろ過によって集め、アセトニトリル (3 mL)、水 (1 mL) および MeOH (2 mL) を用いて洗浄した。該固体を真空下で乾燥して、目的化合物 (4 mg、62%) を得た。HPLC  $t_R = 4.04$  分 (YMC S5 Combiscreen ODS 4.6 x 50 mm、0.2%  $H_3PO_4$  含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 nm で追跡)。[M + H]<sup>+</sup> = 469.17。

## 【0122】

(実施例 106)

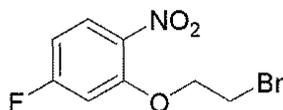
1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [4 - (4 - モルホリニル) - 2 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]オキシ}フェニル]ウレア

## 【化71】



106A . 2 - (2 - ブロモエトキシ) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼンの製造

## 【化72】



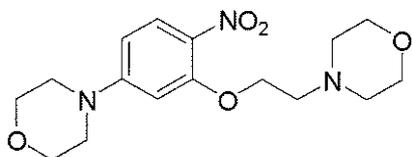
アセトニトリル (100 mL) 中の 5 - フルオロ - 2 - ニトロフェノール (1.5 g、9.55 mmol) 溶液を窒素雰囲気下、炭酸カリウム (4.5 g、32.6 mmol) および 1,2 - ジブromoエタン (16.0 mL、186 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を 70 °C まで 40 時間加熱した。次いで、該反応液をろ過し、そして濃縮した。該粗物質をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>、20% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製して、2 - (2 - ブロモエトキシ) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (2.5 g、98%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.97 (m, 1H), 6.79 (m, 2H), 4.

40 (t, 2H, J = 8.0 Hz), 3.69 (t, 2H, J = 8.0 Hz)。

【0123】

106B. 4 - (2 - (5 - モルホリノ - 2 - ニトロフェノキシ)エチル)モルホリンの製造

【化73】



10

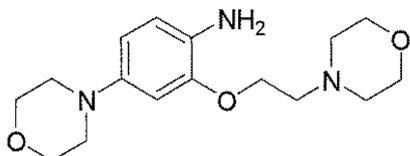
アセトニトリル (20 mL) 中の 2 - (2 - ブロモエトキシ) - 4 - フルオロ - 1 - ニトロベンゼン (160 mg, 0.6 mmol) 溶液を窒素雰囲気下、炭酸カリウム (360 mg, 2.6 mmol) およびモルホリン (0.3 mL, 3.4 mmol) を用いて処理した。該反応混合物を 70 °C まで 3 時間加熱し、次いでろ過し、そして濃縮した。該残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO<sub>2</sub>, 100% 酢酸エチル - ヘキサン) によって精製して、4 - (2 - (5 - モルホリノ - 2 - ニトロフェノキシ)エチル)モルホリン (50 mg, 25%) を得た。<sup>1</sup>HNMR (CDCl<sub>3</sub>) 7.99 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.35 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 3.85 (t, 4H, J = 4.0 Hz), 3.72 (t, 4H, J = 4.0 Hz), 3.33 (t, 4H, J = 4.0 Hz), 2.89 (t, 2H, J = 4.0 Hz), 2.63 (t, 4H, J = 4.0 Hz)。

20

【0124】

106C. 4 - モルホリノ - 2 - (2 - モルホリノエトキシ)アニリンの製造

【化74】



30

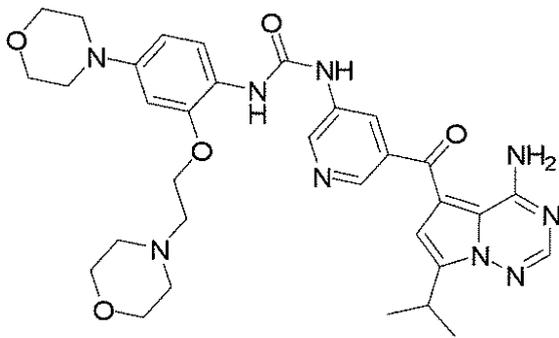
MeOH (10 mL) 中の 106B (50 mg, 0.15 mmol) 溶液を 10 分間脱気し、次いで活性炭上の 10% Pd (15 mg) を用いて処理した。該反応混合物を水素雰囲気下、室温で 18 時間攪拌した。該触媒をろ過によって除去し、そして該ろ液を濃縮して、4 - モルホリノ - 2 - (2 - モルホリノエトキシ)アニリン (35 mg, 82%) を得た。

【0125】

106D. 1 - (5 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル} - 3 - ピリジニル) - 3 - [4 - (4 - モルホリニル) - 2 - {[2 - (4 - モルホリニル)エチル]オキシ}フェニル]ウレアの製造

40

## 【化75】



10

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) 中の 4 - モルホリノ - 2 - ( 2 - モルホリノエトキシ) アニリン ( 10 mg、0.03 mmol ) 溶液を、1,1' - カルボニルジイミダゾール ( 5 mg、0.08 mmol ) を用いて処理した。該反応混合物を室温で 5 時間攪拌した。この溶液に、( 4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル) ( 5 - アミノピリジン - 3 - イル) メタノン ( 5 mg、0.016 mmol ) を加え、そして該反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。該反応液を濃縮し、そして逆相プレパラティブ HPLC ( YMC ODS-A 20 × 100 mm、0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、20 分間勾配、220 nm で追跡 ) によって精製して、1 - ( 5 - ( 4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - カルボニル) ピリジン - 3 - イル) - 3 - ( 4 - モルホリノ - 2 - ( 2 - モルホリノエトキシ) フェニル) ウレア ( 2 mg、20% ) を得た。<sup>1</sup>H NMR ( DMSO-d<sub>6</sub>) 9.46 ( s, 1H), 9.17 ( s, 1H) 8.74 ( s, 1H), 8.46 ( s, 1H), 8.37 ( s, 1H), 8.27 ( s, 1H), 8.12 ( s, 1H), 8.06 ( s, 1H), 7.62 ( m, 1H), 6.74 ( s, 1H), 6.65 ( s, 1H), 6.50 ( m, 1H), 4.38 ( m, 2H), 3.90 ( m, 2H), 3.69 ( m, 4H), 3.63 ( m, 2H), 3.54 ( m, 4H), 3.34 ( m, 1H), 3.17 ( m, 2H), 3.04 ( m, 4H), 1.22 ( d, 6H, J = 5.0 Hz)。HPLC t<sub>R</sub> = 2.58 分 ( Chromolith SpeedROD 4.6 × 50 mm、0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、220 または 254 nm で追跡 )。[M + H]<sup>+</sup> = 630.43。

20

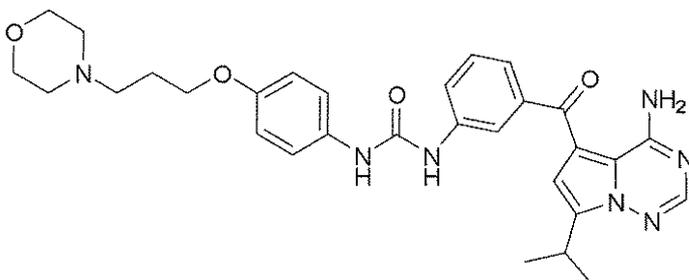
## 【0126】

30

( 実施例 107 )

1 - ( 3 - { [ 4 - アミノ - 7 - ( 1 - メチルエチル) ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル] カルボニル } フェニル) - 3 - ( 4 - { [ 3 - ( 4 - モルホリニル) プロピル] オキシ } フェニル) ウレア

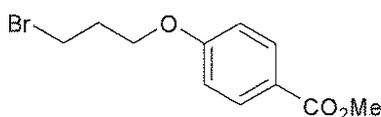
## 【化76】



40

107A.4 - ( 3 - ブロモプロポキシ) 安息香酸メチルの製造

## 【化77】



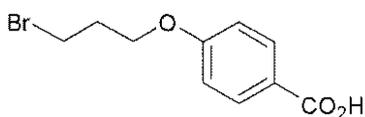
乾燥 $\text{CH}_3\text{CN}$  (100 mL) 中の4-ヒドロキシ安息香酸メチル (1.52 g、10 mmol)、1,3-ジプロモプロパン (20.3 mL、200 mmol)、および炭酸カリウム (4.2 g、30 mmol) の混合物を70 で5.0時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応混合物をセライトのパッドを通してろ過し、そして $\text{CH}_3\text{CN}$ を用いてすすいだ。該ろ液を合わせて真空下で濃縮し、そしてシリカゲル上のISCO (ヘキサン-酢酸エチル：80：20～0：100) によって精製して、油状物の107A (2.44 g、89%)を得た。

10

## 【0127】

107B.4 - (3-プロモプロポキシ)安息香酸の製造

## 【化78】



20

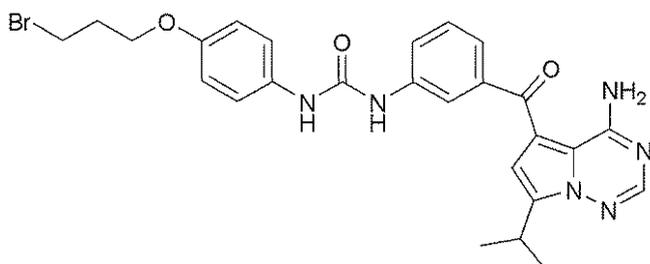
$\text{THF} - \text{H}_2\text{O} - \text{MeOH}$  (15：7：7、29 mL) 中の107A (2.44 g、8.9 mmol) および水酸化リチウムモノ水和物 (750 mg、17.9 mmol) の混合物を60 で2.0時間撹拌した。室温まで冷却後に、該反応混合物を水 (30 mL) を用いて希釈し、そして真空下で濃縮してほとんどの有機溶媒を除去した。該混合物を、酢酸エチル-エーテルの1：1混合物を用いて洗浄し、そして水層を2.0N HClを用いてpH 5.0にまで酸性とした。該沈降物をろ過によって集め、水を用いてすすぎ、そして高真空下で乾燥して結晶性固体の107B (1.64 g、71%)を得た。

## 【0128】

107C.1 - (3-(4-アミノ-7-イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-5-カルボニル)フェニル)-3-(4-(3-プロモプロポキシ)フェニル)ウレアの製造

30

## 【化79】



40

乾燥1,4-ジオキサン (0.5 mL) 中の107B (31 mg、0.12 mmol) 溶液に、トリエチルアミン (0.02 mL、0.144 mmol)、続いてジフェニルホスホリルアジド (0.03 mL、0.144 mmol) を加えた。80 で2.0時間加熱後に、該反応液を室温まで冷却し、真空下で濃縮し、そして更に精製することなく次の工程に直接に使用した。

## 【0129】

化合物1H (30 mg、0.1 mmol) を、TFA (2滴) を含有するMeOH (1 mL) 中に溶解し、そして5分間簡易に撹拌し、濃縮し、そして高真空下で30分間撹拌

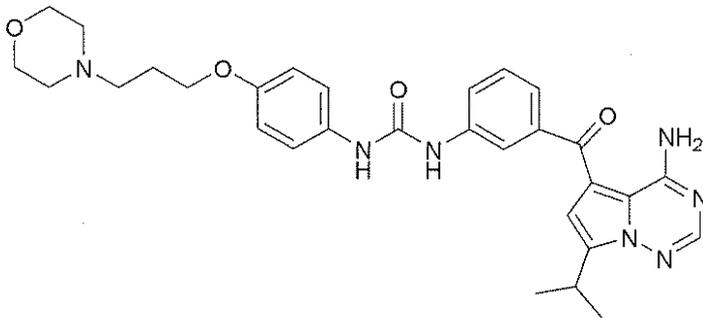
50

した。該残渣を乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  (2 mL) 中に溶解し、乾燥  $\text{CH}_3\text{CN}$  (1.0 mL) 中の上で製造した粗イソシアナート (約 0.12 mmol) を 1 回で加えた。該反応混合物を RT で終夜攪拌し、そして濃縮して乾固させた。逆相プレパラティブ HPLC を用いる精製により、固体としての 107C (34.5 mg) を得た。

## 【0130】

107D . 1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (4 - (3 - モルホリノプロキシ)フェニル)ウレアの製造

## 【化80】



10

乾燥 DMF (1.0 mL) 中の 107C (34.3 mg, 0.062 mmol)、モルホリン (0.0081 mL, 0.093 mmol)、およびジイソプロピルエチルアミン (0.022 mL, 0.124 mmol) の混合物を 80 で 2.0 時間加熱した。室温まで冷却後に、該反応液を逆相プレパラティブ HPLC によって直接に精製して、白色固体の 107D (18 mg) を得た。 $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) 9.28 (bs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 6.85 (m, 2H), 6.78 (s, 1H), 3.94 (m, 2H), 3.56 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.35 (m, 3H), 1.83 (m, 1H), 1.27 (m, 6H), 1.24 (m, 2H)。HPLC  $t_R$  = 2.716 分 (Chromolith SpeedROD 4.6 x 50 mm、0.1% TFA 含有 10 ~ 90% 水性メタノール、4 分間勾配、254 nm で追跡)。[M + H] $^+$  = 558.22。

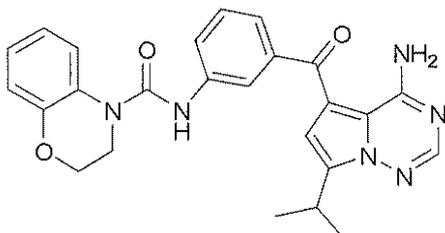
20

## 【0131】

(実施例 108)

N - (3 - {[4 - アミノ - 7 - (1 - メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 5 - イル]カルボニル}フェニル) - 2,3 - ジヒドロ - 4H - 1,4 - ベンゾオキサジン - 4 - カルボキサミド

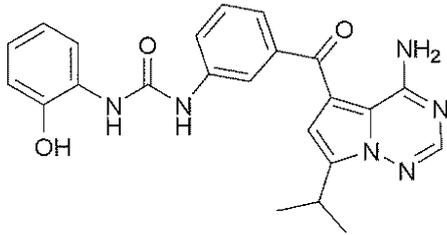
## 【化81】



40

108A . 1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (2 - ヒドロキシフェニル)ウレアの製造

## 【化82】

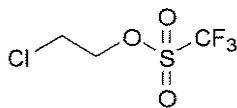


-78 の  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (3 mL) 中の 14 (130 mg、0.29 mmol) 溶液を、 $\text{BBr}_3$  ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  中の 1.0 M、0.59 mL、0.59 mmol) を用いて滴下処理した。該反応混合物を周囲温度まで 30 分間昇温させた。次いで、該反応混合物を減圧下で濃縮し、そして THF を用いて希釈した。水を該溶液に加え、そして該溶媒を減圧下で除去した。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、5% MeOH /  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) によって精製して、目的生成物 (91 mg、72%) を得た。

## 【0132】

108B. 2 - クロロエチルトリフルオロメタンスルホネートの製造

## 【化83】

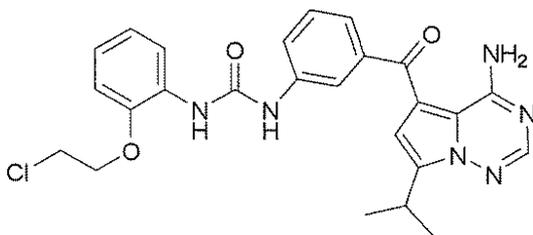


$\text{CCl}_4$  (10 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.0 mL、11.9 mmol) 溶液を 0 で、0 まで予め冷却した  $\text{CCl}_4$  (6.0 mL) 中の 2 - クロロエタノール (0.8 mL、11.9 mmol) およびピリジン (0.96 mL、11.9 mmol) 溶液を用いて処理した。該反応混合物を 0 で 45 分間攪拌し、次いで  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  のパッドを通してろ過した。該ろ液を濃縮し、そして次の工程に直ちに使用した。

## 【0133】

108C. 1 - (3 - (4 - アミノ - 7 - イソプロピルピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 5 - カルボニル)フェニル) - 3 - (2 - (2 - クロロエトキシ)フェニル)ウレアの製造

## 【化84】



1,2 - ジクロロエタン (1 mL) 中の 108A (91 mg、0.21 mmol) 溶液を、1,2 - ジクロロエタン (2.0 mL) 中の 108B (59 mg、0.28 mmol) 溶液を用いて処理した。1,2,2,6,6 - ペンタメチルピペリジン (0.11 mL、0.63 mmol) を加え、そして該反応混合物を 65 まで 30 分間、次いで 65 で 90 分間加熱した。該反応混合物を周囲温度まで冷却し、そしてフラッシュクロマトグラフィー ( $\text{SiO}_2$ 、5% MeOH /  $\text{CH}_3\text{Cl}$ ) によって精製して、目的化合物 (70 mg、67%) を得た。HPLC  $t_R = 3.75$  分 (Waters Sunfire C18 4.6 x 50 mm

10

20

30

40

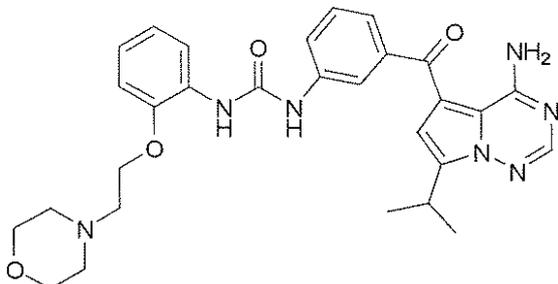
50

、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、4分間勾配、220nmで追跡)。

【0134】

108D. 1-(3-{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}フェニル)-3-(2-{[2-(4-モルホリニル)エチル]オキシ}フェニル)ウレアの製造

【化85】



10

モルホリン(1.0mL)中の108C(16mg、0.03mmol)溶液を室温で2時間攪拌した。次いで、該温度を50℃まで3時間かけて上昇させ、次いで該反応液を濃縮して乾固させた。該粗生成物をプレパラティブ逆相HPLCによって精製して、目的化合物(10mg)を得た。HPLC  $t_R = 1.67$ 分(Phenomenex Luna Su C18 4.6 × 30mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、2分間勾配、220nmで追跡)。 $[M+H]^+ = 544.31$ 。

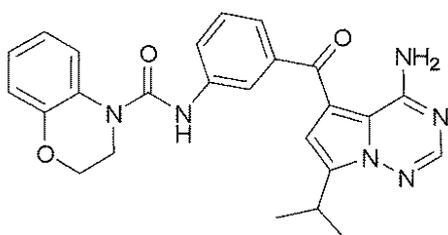
20

【0135】

(実施例109)

N-(3-{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}フェニル)-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキサミド

【化86】



30

DMF(1.0mL)中の108C(23mg、0.05mmol)溶液を、 $K_2CO_3$ (77mg、0.56mmol)およびモルホリン(0.04mL、0.47mmol)を用いて室温で処理した。該反応液を20時間攪拌し、次いで濃縮して乾固させた。該粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー( $SiO_2$ 、3% MeOH/ $CH_3Cl$ )によって精製して、目的化合物(12mg)を得た。HPLC  $t_R = 1.92$ 分(Phenomenex Luna Su C18 4.6 × 30mm、0.1% TFA含有10~90%水性メタノール、2分間勾配、220nmで追跡)。 $[M+H]^+ = 457.25$ 。

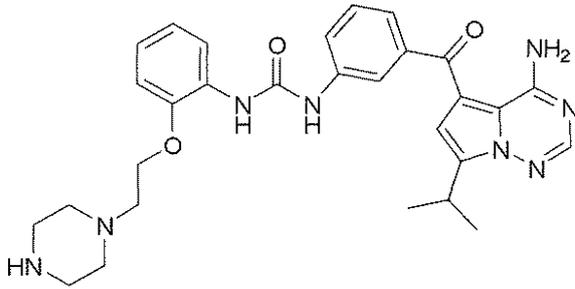
40

【0136】

(実施例110)

1-(3-{[4-アミノ-7-(1-メチルエチル)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-5-イル]カルボニル}フェニル)-3-(2-{[2-(1-ピペラジニル)エチル]オキシ}フェニル)ウレア

## 【化 8 7】



10

ピペラジンで飽和としたN,N - ジメチルホルムアミド ( 0 . 5 m L ) 中の108C ( 5 m g 、 0 . 0 1 m m o l ) 溶液を、室温で1時間攪拌した。次いで、該温度を60℃まで2時間かけて上昇させ、次いで該反応液を濃縮して乾固させた。該粗生成物をプレパラティブ逆相HPLCによって精製して、目的化合物 ( 3 m g ) を得た。HPLC  $t_R = 1.65$  分 ( Phenomenex Luna Su C18 4 . 6 × 3 0 m m 、 0 . 1 % T F A 含有 1 0 ~ 9 0 % 水性メタノール、2分間勾配、220nmで追跡 ) 。  $[M + H]^+ = 543.29$  。

## フロントページの続き

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

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(72)発明者 ピン・チェン

アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 チャオ・ユフェン

アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ブライアン・イー・フィンク

アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 ソン・ホン・キム

アメリカ合衆国08543-4000ニュージャージー州プリンストン、ルート206アンド・プロビンス・ライン・ロード、プリストル-マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献 特表2003-500359(JP,A)

国際公開第2007/056170(WO,A1)

特表2005-529890(JP,A)

国際公開第2003/027111(WO,A1)

国際公開第2004/009601(WO,A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04

A61K 31/53~538

A61K 45/00

A61P 17/06

A61P 29/00

A61P 35/00~02

A61P 43/00

CAplus(STN)

REGISTRY(STN)