

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4361485号
(P4361485)

(45) 発行日 平成21年11月11日(2009.11.11)

(24) 登録日 平成21年8月21日(2009.8.21)

(51) Int.Cl.

C07D 487/04 (2006.01)

F 1

C07D 487/04 140

請求項の数 6 (全 60 頁)

(21) 出願番号 特願2004-523256 (P2004-523256)
 (86) (22) 出願日 平成15年7月18日 (2003.7.18)
 (65) 公表番号 特表2005-538989 (P2005-538989A)
 (43) 公表日 平成17年12月22日 (2005.12.22)
 (86) 國際出願番号 PCT/US2003/022826
 (87) 國際公開番号 WO2004/009784
 (87) 國際公開日 平成16年1月29日 (2004.1.29)
 審査請求日 平成17年4月15日 (2005.4.15)
 (31) 優先権主張番号 60/397,256
 (32) 優先日 平成14年7月19日 (2002.7.19)
 (33) 優先権主張国 米国(US)
 (31) 優先権主張番号 60/447,213
 (32) 優先日 平成15年2月13日 (2003.2.13)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 391015708
 ブリストル-マイヤーズ スクイブ カン
 パニー
 B R I S T O L - M Y E R S S Q U I B
 B C O M P A N Y
 アメリカ合衆国ニューヨーク州 1015
 4 ニューヨーク パーク アベニュー
 345
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恒生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 瞳
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

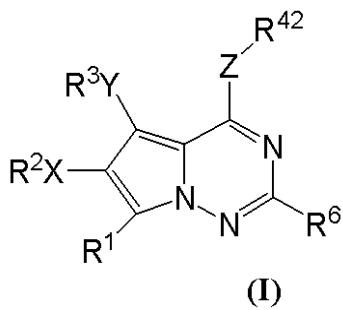
(54) 【発明の名称】キナーゼの新規インヒビター

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I) :

【化1】



10

[式中、

ZはOであり；

XおよびYは独立して、O、OCO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、NR¹⁰、NR¹¹、CO、NR¹²CONR¹³、NR¹⁴CO₂、NR¹⁵SO₂、R¹⁶SO₂NR¹⁷、SO₂NR¹⁸、CONR¹⁹、ハロゲン、ニトロ、およびシアノからなる群から選ばれるか、あるいはXまたはYは存在せず；

R¹は、水素、CH₃、OH、OCH₃、SH、SCH₃、OCOR²¹、SOR²²、SO₂

20

R^{23} 、 $S O_2 N R^{24} R^{25}$ 、 $C O_2 R^{26}$ 、 $C O N R^{27} R^{28}$ 、 $N H_2$ 、 $N R^{29} S O_2 N R^{30} R^{31}$ 、 $N R^{32} S O_2 R^{33}$ 、 $N R^{34} C O R^{35}$ 、 $N R^{36} C O_2 R^{37}$ 、 $N R^{38} C O N R^{39} R^{40}$ 、ハロゲン、ニトロ、またはシアノであり；

X がハロ、ニトロ、またはシアノである場合には、 R^2 は存在せず、そして Y がハロ、ニトロまたはシアノである場合には、 R^3 は存在しないという条件で、

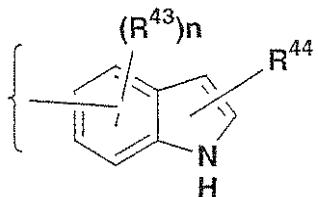
R^2 および R^3 は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、アラルキル、置換アラルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、または置換ヘテロシクロアルキルであり；

R^6 は、H、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロシクロ、置換ヘテロシクロ、 $N R^7 R^8$ 、 $O R^9$ 、またはハロゲンであり； 10

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

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

R^{42} は、 20
【化2】



であり、ここで、

$(R^{43})_n$ において、 n は 0、1 または 2 であり、各 R^{43} は独立して、水素、フッ素、塩素、およびメチルからなる群から選ばれ； 30

R^{44} は、メチルまたは水素であり；

但し、

a. X が $S O$ 、 $S O_2$ 、 $N R^{13} C O_2$ 、または $N R^{14} S O_2$ である場合には、 R^2 は水素ではあり得ず；そして、

b. Y が $S O$ 、 $S O_2$ 、 $N R^{13} C O_2$ 、または $N R^{14} S O_2$ である場合には、 R^3 は水素ではあり得ない】

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

【請求項2】 40

R^1 は水素またはメチルであり； R^6 は水素であり； R^3 は低級アルキルであり；そして、 Z は酸素である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】

R^1 は水素であり； R^3 は低級アルキルであり； Y は存在せず； X は酸素または窒素であり； R^{43} はフルオロまたは水素であり；そして、 R^{44} は水素またはメチルである、請求項1記載の化合物。

【請求項4】

X は酸素であり； R^2 は置換アルキルであり；そして、 R^{43} はフルオロである、請求項1記載の化合物。

【請求項5】 50

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルビロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - オール ;

1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - (アミノスルホニル) アミノブタン - 2 - オール ;

N - { 3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 2 - ヒドロキシ - プロピル } - メタンスルホンアミド ;

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

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

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

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

(2 R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール ;

2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エタノール ;

N - { 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル } - メタンスルホンアミド ;

(2 R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - メタンスルホニル - ブタン - 2 - オール ;

(2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - メタンスルホニル - ブタン - 2 - オール ;

5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン ;

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ) - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン ;

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

{ 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシメチル] - 3 - メタンスルホニル - プロピル } - ジメチル - アミン ;

2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミ

10

20

30

40

50

ン；

{ 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチル} - メチルアミン；

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - (6 - モルホリン - 2 - イルメトキシ) - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン；

[(1 R) , 2 S] - 2 - ジメチルアミノプロピオニ酸 - [2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル；

[(1 R) , 2 S] - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノン酸 [2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル；

[(1 R) , 2 S] - 2 - アミノプロピオニ酸 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルエステル；

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - メタノスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン；
および

N - { 3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル} - メタノスルホンアミド；

からなる群から選ばれる、化合物。

【請求項 6】

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - オール；

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

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

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

(2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール；

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

(2 S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール；

5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン；

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ) - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン；

2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミ

10

20

30

40

50

ン；

[(1R),2S]-2-ジメチルアミノプロピオン酸-2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル；

[(1R),2S]-2-アミノ-4-メチルペンタン酸[2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル；

[(1R),2S]-2-アミノプロピオン酸2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-1-メチルエチルエステル；

4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン；
および

N-{3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル}-メタンスルホンアミド；

からなる群から選ばれる、化合物。

【発明の詳細な説明】

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

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

【0002】

(背景技術)

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

【0003】

受容体チロシンキナーゼ（RTKs）は、細胞の原形質膜を通過する生化学的なシグナルの伝達において重要である。これらの膜貫通分子は特徴的に、原形質膜中のセグメントによって細胞内チロシンキナーゼドメインと結合した、細胞外リガンド結合性ドメインから構成される。リガンドと受容体との結合は、該受容体関連性チロシンキナーゼ活性の刺激を生じ、これは、該受容体および他の細胞内タンパク質の両方におけるチロシン残基のリン酸化を生じ、その結果様々な細胞応答を生じる。今まで、アミノ酸配列の相同性によって定義される少なくとも9個の別個のRTKサブファミリーが同定されている。これらのサブファミリーの1つは現在では、fms-様チロシンキナーゼ受容体、FltまたはFlt1（VEGFR-1）、キナーゼインサートドメイン含有受容体、KDR（このものはまた、Flk-1またはVEGFR-2とも呼ばれる）、および別のfms-様チロシンキナーゼ受容体、Flt4（VEGFR-3）から構成される。これらの関連するRTKsの内の2つは、高い親和力で血管内皮増殖因子（VEGF）と結合することが知

10

20

30

40

50

られる (De Vriesらによる、1992, *Science* 255: 989-991; Termanらによる、1992, *Bioc hem. Biophys. Res. Comm.* 1992, 187: 1579-1586)。VEGFと、異種細胞中で発現するこれらの受容体との結合は、細胞タンパク質のチロシンリン酸化状態およびカルシウム排出量に関係する。VEGF、並びに酸性および塩基性の線維芽細胞成長因子 (aFGFおよびbFGF) は、インビトロの内皮細胞増殖促進活性において存在することが同定されている。aFGFおよびbFGFは該受容体チロシンキナーゼ (FGFR-1と呼ばれる) と結合し、そしてそれを活性化することに留意する。その受容体の制限された発現によって、VEGFの増殖因子活性は、該FGFsの因子と対比して、内皮細胞に対してかなり特異的である。最近の証拠は、VEGFが正常なおよび病態生理学的な血管新生の両方の重要な刺激因子であると示している (Jakemanらによる、1993, *Endocrinology*, 133: 848-859; Kolchらによる、1995, *Breast Cancer Research and Treatment*, 36: 139-155) and vascular permeability (Connollyらによる、1989, *J. Biol. Chem.* 264: 20017-20024)。

【0004】

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

【0005】

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

【0006】

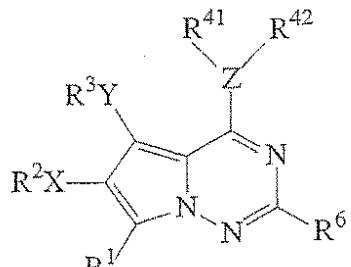
腫瘍関連の脈管構造中のVEGFR-2およびFGFR-1の過剰発現および活性化は、腫瘍血管新生におけるこれらの分子の役割を示唆している。血管新生および続く腫瘍の増殖は、VEGFリガンドおよびVEGF受容体に対する抗体によって、および切断された (膜貫通配列および細胞質キナーゼドメインを含まない) 可溶性VEGFR-2受容体によって、抑制される。該優勢な突然変異は、VEGFR-2またはFGFR-1のいずれか中に導入され、このことにより、酵素学的な活性の低下を生じ、そしてこれにより、インビトロでの腫瘍の増殖が抑制される。これらの受容体またはそれらの同族リガンドを標的とするアンチセンスはまた、血管新生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

【0007】

(発明の詳細な記載)

本発明によれば、式I:

【化1】



(I)

10

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

ZがOまたはSの場合には、R⁴⁻¹が存在せず、ZがOHまたはClの場合には、R⁴⁻¹およびR⁴⁻²が共に存在せず、およびZがNの場合には、R⁴⁻¹がHであるという条件下で、ZはO、S、N、OH、およびClからなる群から選ばれ；

XおよびYは独立して、O、OCO、S、SO、SO₂、CO、CO₂、NR¹⁻⁰、NR¹⁻¹CO、NR¹⁻²CONR¹⁻³、NR¹⁻⁴CO₂、NR¹⁻⁵SO₂、R¹⁻⁶SO₂NR¹⁻⁷、SO₂NR¹⁻⁸、CONR¹⁻⁹、ハロゲン、ニトロ、およびシアノからなる群から選ばれるか、あるいは

XまたはYは存在せず；

R¹は、水素、CH₃、OH、OCH₃、SH、SCH₃、OCOR²⁻¹、SOR²⁻²、SO₂R²⁻³、SO₂NR²⁻⁴R²⁻⁵、CO₂R²⁻⁶、CONR²⁻⁷R²⁻⁸、NH₂、NR²⁻⁹SO₂NR³⁻⁰R³⁻¹、NR³⁻²SO₂R³⁻³、NR³⁻⁴COR³⁻⁵、NR³⁻⁶CO₂R³⁻⁷、NR³⁻⁸CONR³⁻⁹R⁴⁻⁰、ハロゲン、ニトロ、またはシアノであり；

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

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

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

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁻⁰、R¹⁻¹、R¹⁻²、R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R¹⁻⁶、R¹⁻⁷、R¹⁻⁸、R¹⁻⁹、R²⁻¹、R²⁻⁴、R²⁻⁵、R²⁻⁶、R²⁻⁷、R²⁻⁸、R²⁻⁹、R³⁻⁰、R³⁻¹、R³⁻²、R³⁻⁴、R³⁻⁵、R³⁻⁶、R³⁻⁸、R³⁻⁹およびR⁴⁻⁰は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、および置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

R²⁻²、R²⁻³、R³⁻³およびR³⁻⁷は独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロ、および置換ヘテロシクロからなる群から選ばれ；

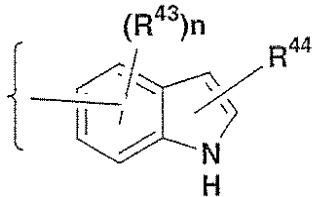
R⁴⁻²は、

20

30

40

【化2】



であり、ここで、

(R⁴⁻³)_nにおいて、nは0、1または2であり、各R⁴⁻³は独立して、水素、フッ素、塩素、およびメチルからなる群から選ばれ；

R⁴⁻⁴は、メチルまたは水素であり；

但し、

a. XがSO、SO₂、NR¹⁻³CO₂、またはNR¹⁻⁴SO₂である場合には、R²は水素ではあり得ず；そして、

b. YがSO、SO₂、NR¹⁻³CO₂、またはNR¹⁻⁴SO₂である場合には、R³は水素ではあり得ない。

【0008】

好ましい実施態様において、R¹は水素またはメチルであり；R⁶は水素であり；R³は低級アルキルであり；そして、Zは酸素または窒素である。

20

【0009】

別の好ましい実施態様において、R¹は水素であり；R³は低級アルキルであり；Yは存在せず；Xは酸素または窒素であり；R⁴⁻³はフルオロまたは水素であり；そして、R⁴⁻⁴は水素またはメチルである。

【0010】

更に別の好ましい実施態様において、Xは酸素であり；R²は置換アルキルであり；そして、R⁴⁻³はフルオロである。

【0011】

本発明の好ましい化合物は、以下の化合物を含む：

4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルビロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オール；

1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-4-(アミノスルホニル)アミノブタン-2-オール；

N-{3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-メタンスルホンアミド；

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

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

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

(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール；

(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)]-プロパン-5-オール；

40

(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)]-プロパン-2-オール；

50

- 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ
 - プロパン - 2 - オール ;
 (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ)
 - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ
 - プロパン - 2 - オール ;
 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
 チルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - エタノール ;
 N - {2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5
 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - エチル} - メタ
 10 ンスルホンアミド ;
 (2R) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ)
 - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - メタン
 スルホニル - ブタン - 2 - オール ;
 (2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ)
 - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - メタン
 スルホニル - ブタン - 2 - オール ;
 5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペ
 リジン - 1 - イルプロポキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン ;
 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル -
 6 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン
 20 ;
 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル -
 6 - (3 - ピリジン - 4 - イル - プロポキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン
 ;
 {1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
 チル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシメチル] - 3 - メタンス
 ルホニル - プロピル} - ジメチル - アミン ;
 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
 チルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミ
 30 ン ;
 {2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
 チルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチル} -
 メチルアミン ;
 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル -
 (6 - モルホリン - 2 - イルメトキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン ;
 [(1R),2S] - 2 - ジメチルアミノプロピオニ酸 - [2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル ;
 [(1R),2S] - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタノン酸 [2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メ
 チル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]ト
 リアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル ;
 [(1R),2S] - 2 - アミノプロピオニ酸 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H
 - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン -
 40 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルエステル ;
 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - メ
 タンスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン ;
 および
 N - {3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5
 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル} - メ
 50 タンスルホンアミド。

【0012】

本発明のより好ましい化合物としては、以下の化合物が挙げられる：

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール；

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

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

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

(2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロパン - 2 - オール；

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

(2S) - 1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メトキシ - プロパン - 2 - オール；

5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン；

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (2 - ピペリジン - 4 - イル - エトキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン；

2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミン；

[(1R),2S] - 2 - ジメチルアミノプロピオン酸 - 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルエステル；

[(1R),2S] - 2 - アミノ - 4 - メチルペンタン酸[2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル；

[(1R),2S] - 2 - アミノプロピオン酸 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルエステル；

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - メタンスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン； および

N - {3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル} メタンスルホンアミド。

【0013】

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

【0014】

本発明はまた、式IまたはIIの化合物を、医薬的に許容し得る担体、および抗癌剤ま

10

20

30

40

50

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

【0015】

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

【0016】

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

【0017】

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

【0018】

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

【0019】

用語「アルキル」とは、炭素数が1~20個、好ましくは炭素数が1~7個の直鎖または分枝の未置換の炭化水素基を意味する。表現「低級アルキル」とは、炭素数が1~4個の未置換のアルキル基を意味する。

【0020】

用語「置換アルキル」とは、例えば1~4個の置換基によって置換されたアルキル基を意味する。該置換基は、例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリールオキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アラルキルアミノ、ジ置換アミン(ここで、該2個のアミノ置換基は、アルキル、アリールまたはアラルキルから選ばれる)、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アルアルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アルアルカノイルアミ

10

20

50

30

40

50

ノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アラルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アラルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アラルキルスルホニル、スルホンアミド（例えば、 SO_2NH_2 ）、置換スルホンアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル（例えば、 CONH_2 ）、置換カルバミル（例えば、 CONH アルキル、 CONH アリール、 CONH アラルキル、または該窒素上に2つの置換基（該置換基は、アルキル、アリールまたはアラルキルから選ばれる）が存在する基）、アルコキシカルボニル、アリール、置換アリール、グアニジノ、ヘテロシクロ（例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジニル、ピリジル、ピリミジルなど）が挙げられる。上記の場合に該置換基が更に置換される場合は、アルキル、アルコキシ、アリールまたはアラルキルで置換される。

10

【0021】

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。

【0022】

用語「アリール」とは、環部分に6～12個の炭素原子を有する単環式または二環式の芳香族炭化水素基（例えば、フェニル基、ナフチル基、ビフェニル基およびジフェニル基であり、これらの基の各々は置換され得る）を意味する。

【0023】

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

【0024】

用語「置換アリール」とは、例えば1～4個の置換基によって置換されたアリール基を意味し、該置換基は例えば、アルキル、置換アルキル、ハロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アルアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、ウレイド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルボキシアルキル、カルバミル、アルコキシカルボニル、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、アリールオキシなどを挙げられる。該置換基は更に、ヒドロキシ、アルキル、アルコキシ、アリール、置換アリール、置換アルキル、またはアラルキルが挙げられる。

20

【0025】

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

30

【0026】

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

【0027】

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

40

【0028】

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

50

【0029】

用語「置換アルキニル」とは、置換基によって置換されたアルキニル基を意味し、該置換基は例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アルキルチオノ、アルキルスルホニル、スルホニアミド、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバミル、置換カルバミル、グアニジノおよびヘテロシクロ（例えば、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジルなど）を挙げられる。

【0030】

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

10

【0031】

用語「ヘテロ環」、「ヘテロ環状」および「ヘテロシクロ」とは、場合により置換された、完全に飽和または不飽和の芳香族または非芳香族の環状基を意味し、例えばこのものは4～7員の单環式、7～11員の二環式、または10～15員の三環式であり、これらは少なくとも1つの炭素原子を含有する環内に少なくとも1つのヘテロ原子を有する。ヘテロ原子を含有する該ヘテロ環状基の各環は、1、2または3個のヘテロ原子を有し得て、該ヘテロ原子は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選ばれ、ここで該窒素および硫黄のヘテロ原子はまた場合により酸化され、そして該窒素ヘテロ原子はまた場合により4級化され得る。該ヘテロ環状基は、いずれかのヘテロ原子または炭素原子上で結合し得る。

20

【0032】

典型的な单環式のヘテロ環状基としては、ピロリジニル、ピロリル、ピラゾリル、オキセタニル、ピラゾリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリニル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、チアゾリジニル、イソチアゾリル、イソチアゾリジニル、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、オキサジアゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル、2-オキソピロリジニル、2-オキサアゼピニル、アゼピニル、4-ピペリドニル、ピリジル、N-オキソ-ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、チアモルホリニルスルホン、1,3-ジオキソランおよびテトラヒドロ-1,1-ジオキソチエニル、ジオキサニル、イソチアゾリジニル、チエタニル、チイラニル、トリアジニル、およびトリアゾリルなどを含む。

30

【0033】

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

40

50

ゾピラニル、インドリニル、インドリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタラジニル、ピペロニル、ブリニル、ピリドピリジル、キナゾリニル、テトラヒドロキノリニル、チエノフリル、チエノピリジル、チエノチエニルなどを含む。

【0034】

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

【0035】

用語「ヘテロ原子」とは、酸素、硫黄および窒素を含む。

【0036】

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

【0037】

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

【0038】

式Iの化合物は、様々な有機および無機の酸と塩を形成し得る。該塩としては、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、リンゴ酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸と形成する塩、並びに様々なその他の塩（例えば、硝酸塩、リン酸塩、ホウ酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、コハク酸塩、安息香酸塩、アスコルビン酸塩、サリチル酸塩など）を含む。該塩は、当該分野の当業者にとって知られる通り生成することができる。

【0039】

加えて、双性イオン（「内部イオン」）を生成することができる。

【0040】

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

【0041】

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

【0042】

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

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

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

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

10

20

30

40

50

【0043】

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

【0044】

(使用および有用性)

本発明は、あるピロロトリアジンがタンパク質キナーゼのインヒビターであるという発見に基づく。より具体的には、それらは、VEGF、血管新生に関する症状および/または血管浸透性の増大（例えば、癌）の処置における値の性質の影響を抑制する。本発明は、哺乳類における過剰増殖性疾患の処置における、式Iの化合物またはその医薬的に許容し得る塩もしくは溶媒和物、および医薬的に許容し得る担体の医薬組成物に関する。特に、該医薬組成物は、VEGFに関係する一次および再発性の固形腫瘍の増殖を抑制すると期待される。ここで、該腫瘍としては、特にそれら腫瘍の増殖および広がりについてVEGFに有意に依存する腫瘍（例えば、膀胱、扁平上皮細胞、頭部、結腸直腸、食道、婦人科学（例えば、卵巣）、脾臓、乳、前立腺、肺、陰門、皮膚、脳、尿生殖路、リンパ系（例えば、甲状腺）、胃、咽頭、および肺の癌を含む）が挙げられる。別の実施態様において、本発明の化合物はまた、非癌性疾患（例えば、糖尿病、糖尿病性網膜症、乾癬、関節リウマチ、肥満症、カポジ肉腫、血管腫、急性および慢性の腎症（増殖性糸球体腎炎、および糖尿病誘発性腎疾患を含む）、アテローム、動脈性再狭窄、自己免疫疾患、急性炎症、および網膜硝子増殖に関連する眼の疾患、糖尿病性網膜症、未熟児の網膜症および黄斑変性を含む）の処置において有用である。本発明はまた、哺乳類における未分化胎細胞の着床（implantation）の予防、およびアテローム硬化症、エクセマ（excema）、強皮症、血管腫の処置にも関連する。本発明の化合物は、VEGF受容体チロシンキナーゼに対する良好な活性を有し、一方で他のチロシンキナーゼに対する活性を有する。

10

【0045】

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

20

【0046】

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

30

【0047】

本明細書中に記載する化合物はまた、他の受容体チロシンキナーゼ（例えば、HER1およびHER2を含む）をも抑制し、従って増殖性疾患（例えば、乾癬および癌を含む）の処置において有用である。該HER1受容体キナーゼは、多数の固形腫瘍（これは、非小細胞肺癌、結腸直腸癌、および乳癌を含む）中で発現し、そして活性化されることを示した。同様に、該HER2受容体キナーゼは、乳癌、卵巣癌、肺癌および胃癌中で過剰発現することを示した。HER2受容体の存在量を下方調節したりまたはHER1受容体によるシグナル伝達を抑制するモノクローナル抗体は、症状発現前（preclinical）研究および臨床研究において抗腫瘍効力を示した。従って、HER1およびHER2キナーゼのインヒビターは、2個の受容体のいずれかからのシグナル伝達に依存する腫瘍の処置において効力を有するであると予想される。これらの化合物のHER1を抑制する能力を更に、抗血管性薬としてそれらの使用に加える。本明細書中に引用する以下の文書および刊行物を参照のこと：Cobleigh, M. A., Vogel, C. L., Tripathy, D., Robert, N. J., Scholl, S., Fehrenbacher, L., Wolter, J. M., Paton, V., Shak, S., Lieberman, G. およびSlamon, D. J.による「Multinational study of the efficacy and safety of humanized anti-HER2 monoclonal antibody in women who have HER2-overexpressing metastatic breast cancer that has progressed after chemotherapy for metastatic disease」, J. of Clin. Oncol. 17(9), 2639-2648頁 (1999); Baselga, J., Pfister, D., Cooper, M.

40

50

R., Cohen, R., Burtness, B., Bos, M., D'Andrea, G., Seidman, A., Norton, L., Gunnell, K., Falcey, J., Anderson, V., Waksal, H. および Mendelsohn, J. による「Phase I studies of anti-epidermal growth factor receptor chimeric antibody C225 alone and in combination with cisplatin」, J. Clin. Oncol. 18(4), 904-914頁 (2000)。

【0048】

加えて、本発明の式Iの化合物は、哺乳類における避妊薬として使用可能である。

【0049】

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

【0050】

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

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

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

(iii) 医学的な腫瘍学において使用される抗増殖性薬／抗新生物薬およびその組み合わせ(例えば、代謝拮抗薬(例えば、メトトレキセート等の葉酸代謝拮抗薬、5-フルオロウラシル等のフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシンアナログ、シトシンアラビノシド)；介在性(Intercalating)抗腫瘍抗生物質(例えば、ドキソルビシン、ダウノマイシン、エピルビシンおよびイダルビシン、マイトマイシン-C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン(mithramycin)などのアントラサイクリン)；白金誘導体(例えば、シスプラチン、カルボプラチン)；アルキル化薬(例えば、ナイトロジエンマスター、メルファラン、クロランプシル、ブルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテファン(thiotephan))；有糸分裂阻害薬(例えば、ビンカアルカロイド

10

20

30

40

50

(例えば、ビンクリスチン)およびタキソイド(例えば、タキソール(登録商標)およびタキソテール)(登録商標))、および新規な微小管(microtubule)薬(例えば、エポシロン(epothilone)アナログ、ディスコダーモリド(discodermolide)アナログ、およびエレウテロビン(eleutherobin)アナログ)；トポイソメラーゼインヒビター(例えば、エピポドフィロトキシン(epipodophyllotoxin)(例えば、エトポシド、テニポシド(teniposide)、アムサクリン、トポテカン))；細胞周期インヒビター(例えば、フラボピリドール(flavopyridol))；並びに、生物学的応答調節物質、およびプロテアソームインヒビター(例えば、ベルカデ(Vercade)(登録商標)(ポルテゾミブ))。

【0051】

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

10

【0052】

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

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

20

リンパ様系統の造血性腫瘍(例えば、白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、B-細胞リンパ腫、T-細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、有毛細胞リンパ腫、およびバーキット(Burkett's)リンパ腫を含む)；

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

間葉起源の腫瘍(例えば、線維肉腫および横紋筋肉腫を含む)；

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

30

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

【0053】

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

【0054】

式Iの化合物は、アポトーシスを誘発したまたは抑制することができる。該アポトーシス応答は、様々なヒト疾患において異常である。アポトーシスの調節物質としての式Iの化合物は、癌(例えば、本明細書中の上記タイプの癌を含むが、これらに限定されない)、ウイルス感染症(例えば、ヘルペスウイルス、ポックスウイルス、エブスタイン・バーウィルス、シンドビスウイルス、およびアデノウイルスを含むが、これに限定されない)、HIV-感染個体におけるAIDS発症の予防、自己免疫疾患(例えば、全身性エリトマトーデス、エリトマトーデス、自己免疫媒介性糸球体腎炎、関節リウマチ、乾癬、炎症性腸疾患、および自己免疫性糖尿病を含むが、これに限定されない)、神経変性疾患(例えば、アルツハイマー疾患、AIDS-関連性痴呆、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、網膜色素変性症、脊髄性筋萎縮症、および小脳変性症を含むが、これらに限定されない)

40

50

)、骨髄異形性症候群、再生不良性貧血、心筋梗塞に関連する虚血性損傷、発作および再発かん流損傷、不整脈、アテローム硬化症、毒物誘発性もしくはアルコール関連性の肝臓疾患、血液病(例えば、慢性貧血症、および再生不良性貧血を含むが、これらに限定されない)、筋骨格系の変性疾患(例えば、骨粗しょう症および関節炎を含むが、これらに限定されない)、アスピリン感受性鼻副鼻腔炎、のう胞性線維症、多発性硬化症、腎臓疾患および癌とう痛の処置において有用である。

【0055】

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

10

【0056】

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

【0057】

本発明の化合物は、経口、静脈内、または皮下の投与のための医薬的なビヒクルまたは希釈物と一緒に製剤化することができる。該医薬組成物は、所望し得る投与様式に適当な固体または液体のビヒクル、希釈物および添加物を用いて、通常の方法で製剤化することができる。経口の場合には、該化合物は、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの形態で投与することができる。該化合物はまた、本投与様式に適当な担体を用いて、懸濁剤として投与することもできる。該化合物はまた、用量範囲が約0.05~300mg/kg/日を(200mg以下/kg/日が好ましい)、1回投与または2~4回に分けた投与で投与することもできる。

20

【0058】

【表1】

生物学的アッセイVEGFR-2 および FGFR-1 キナーゼアッセイ：

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

30

40

VEGFR-2 または FGFR-1 アッセイのために使用するインキュベート混合物は、合成基質ポリglu/tyr(4:1)、ATP、ATP-³³P、緩衝液(これは、Mn⁺⁺および/またはMg⁺⁺を含有)、DTT、BSA、およびトリス緩衝液を含む。該反応は酵素の添加によって開始し、そして60分後に室温で、15%TCAの最終的な濃縮物に30%TCAを添加することによって停止させる。インヒビターは、100%のDMSO中に10mMとする。アッセイは、96ウェルフォーマット中で4回調製

50

する。化合物を 100% DMSO 中で 1:500 に希釈し、次いでこのものを 10% の最終的な DMSO 濃縮物のために水中で 1:10 に希釈する。10 μL を 10% DMSO の 96 ウェルフォーマット中で列(rows) B - H に加える。化合物 (20 μL) をランニング条件よりも 5 倍以上の濃度で、列 A に加える。10 μL を各列に移し、続いて混合しながら、6 倍々希釈し、そして列 F において 10 μL を廃棄する。列 G は化合物を全く含まないコントロールとし、そして列 H は化合物を全く含まず且つ酵素を全く含まないコントロールとする。酵素および基質は、トムテック・クアドラ・ステーション(Tomtec Quadras station)を用いて運搬する。

【0059】

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

【0060】

本発明の化合物は、VEGFR - 2 および FGFR - 1 キナーゼを、IC₅₀ 値が 0.001 ~ 10 μM の間で抑制する。好ましい化合物は、IC₅₀ 値が 0.3 μM よりも低い。

【0061】

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

【0062】

(製造法)

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

【0063】

特に断らなければ、全ての温度は摂氏度(°)である。プレパラティップ逆相(RP)HPLC 精製は、C-18-逆相(RP)カラム(緩衝液として、0.1% TFA を有する水/メタノール混合物を使用)を用いて行なった。合成化合物の全てを、少なくともプロトン NMR 分析および LC/MS 分析によって確認した。特に断らなければ、反応のワークアップ中、該有機抽出物は硫酸マグネシウム(MgSO₄)を用いて乾燥した。

【0064】

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

【0065】

10

20

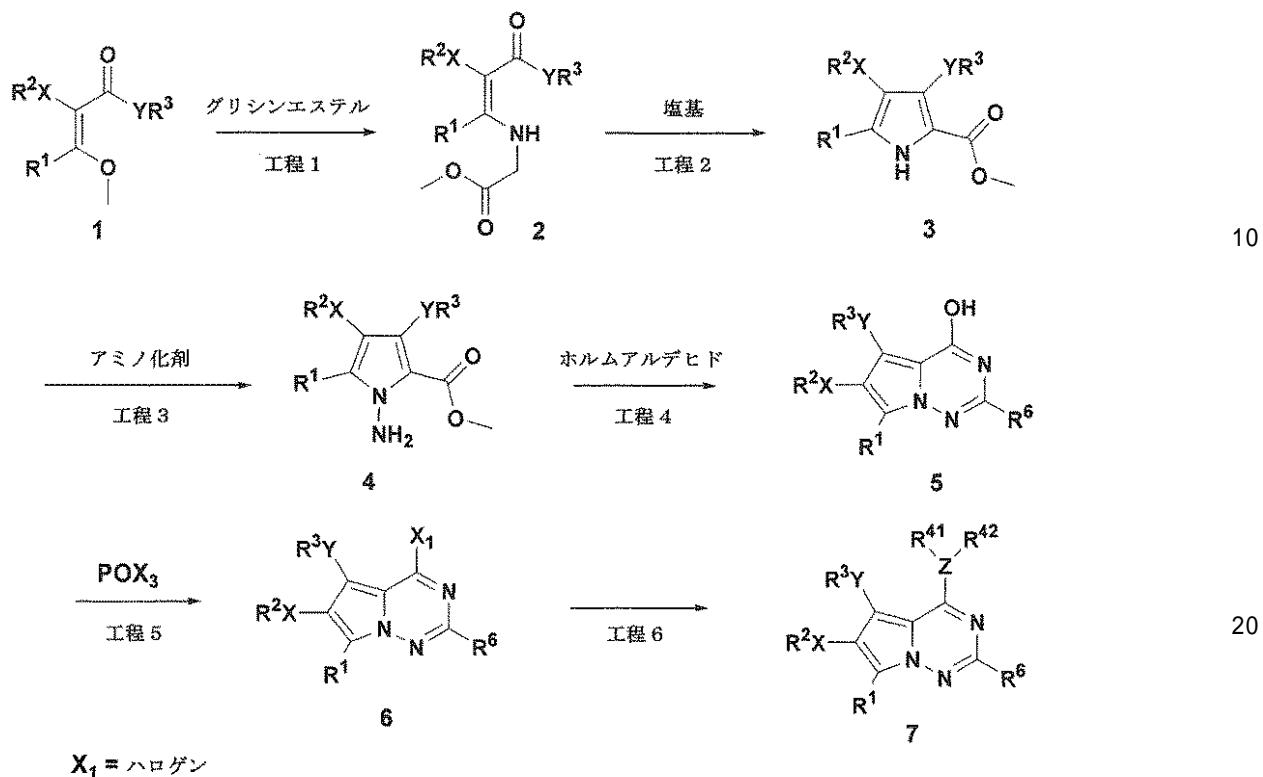
30

40

50

【化3】

反応式1



工程1

最初の工程は、弱塩基の存在下で、場合により置換されたマロン酸エステル（1）（式中、 R^2X はエステルであって、 YR^3 はメチルである）をグリシンエステルと反応させることによって達成して、化合物2を得ることができる。

【0066】

工程2

次いで、本反応式の化合物2を、塩基（例えば、tert-ブトキシカリウム）の存在下で環化して、化合物3を得ることができる。

【0067】

工程3

本反応式の生成物3を、塩基（例えば、 KOH または水素化ナトリウム）の存在下で、アミノ化試薬（例えば、ヒドロキシルアミン-O-スルホン酸、またはクロロアミン）と反応させて、生成物4を得る。

【0068】

工程4

本反応式の化合物4を、 MeOH 中、塩基（例えば、ナトリウムメトキシド）の存在下で加熱しながらホルムアミドを用いて処理することによって環化して、反応式1の生成物5を得る。

【0069】

工程5

本反応式の化合物5を、高温で例えばオキシ塩化リンを用いてハロゲン化して、反応式1の生成物6を得る。

【0070】

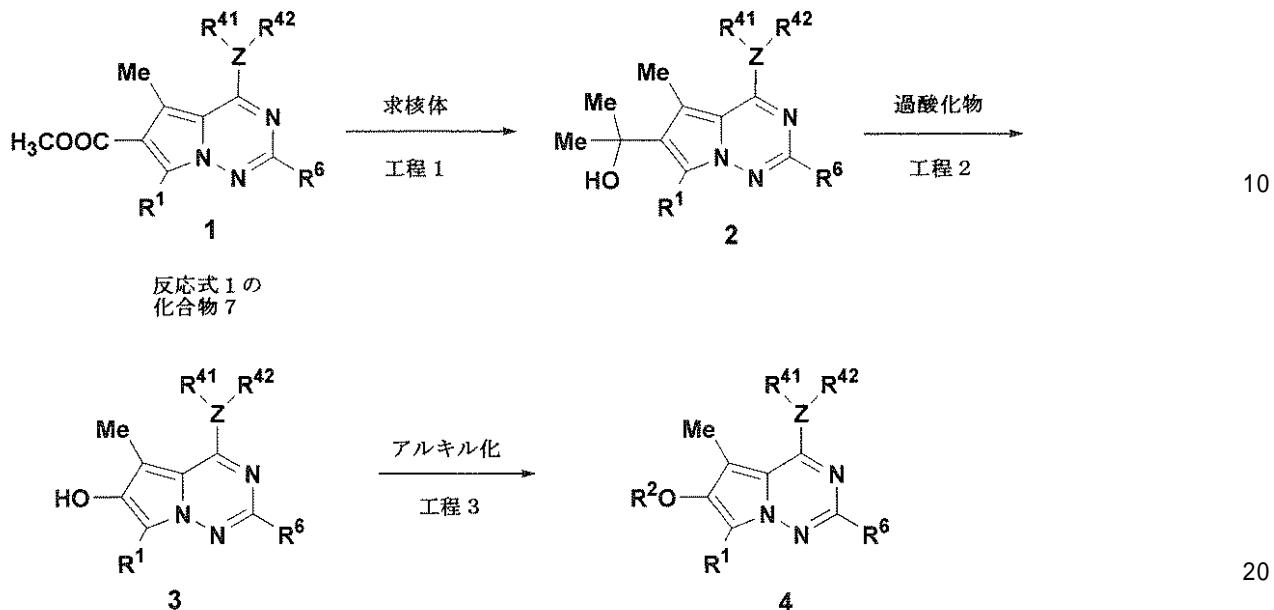
工程6

該化合物6を、有機溶媒（例えば、アセトニトリルまたはDMF）中でアミン（例えば、アニリン）またはフェノールと反応させて、反応式1の生成物7を得る。

【0071】

【化4】

反応式2



工程1

反応式1の化合物7（式中、 YR^3 はアルキル基（例えば、メチル）であって、そして XR^2 基はエステルである）を、低温で求核体（例えば、メチルマグネシウムプロミドまたはメチルマグネシウムクロリド）を用いて処理して、反応式2の化合物2を得ることができる。

【0072】

工程2

次いで、本反応式の化合物2を、ルイス酸（例えば、三フッ化ホウ素）の存在下、低温で過酸化物（例えば、過酸化水素または過ホウ素酸ナトリウム）を用いて処理して、反応式2のフェノール性化合物3を得ることができる。

【0073】

工程3

本反応式の化合物3の該フェノール性基を、塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下でアルキル化剤（例えば、ブロモエタン）を用いてアルキル化することにより、反応式2の化合物4を得る。別法として、化合物3をミツノブ条件下でアルコールを用いて処理して（ここで、化合物3およびアルコールを、トリフェニルホスフィンおよびDEADの存在下で攪拌する）、反応式2の化合物4を得ることができる。

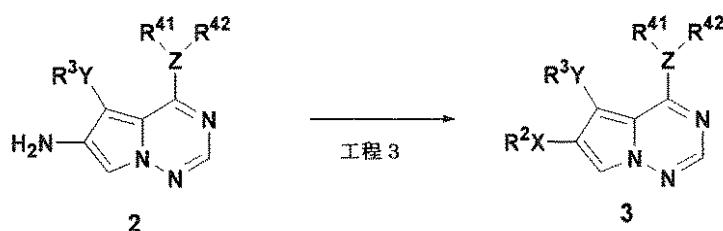
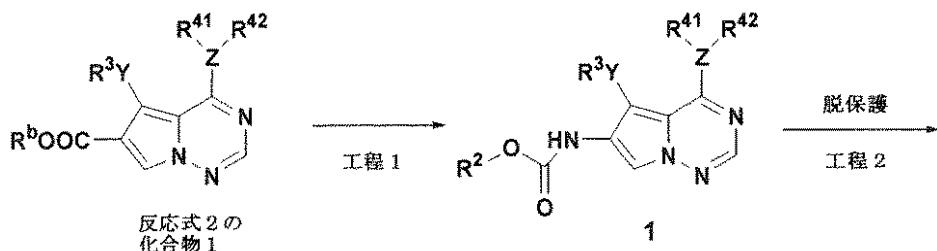
【0074】

30

40

【化5】

反応式3



式中、 $X = NR^{10}, NR^{11}CO, NR^{12}CONR^{13}, NR^{14}COO, NR^{15}SO_2, NR^{16}SO_2NR^{17}$ (本明細書中に上記)

20

工程1

反応式2の化合物1を、塩基(例えば、KOH水溶液)を用いて処理することによって、カルボン酸に変換する。この酸を、有機溶媒(例えば、1,4-ジオキサン)中、アルコール(例えば、ベンジルアルコール)の存在下でジフェニルホスホリルアジドを用いて処理することによってクルチウス転移反応を行なって、本反応式の化合物1を得る。

【0075】

工程2

場合により基(例えば、カルボベンジルオキシ(Cbz))によって保護されている場合には、該カルバメート基の脱保護は、触媒(例えば、パラジウム)を用いて水素添加することによって達成して、本反応式の化合物2を得る。

【0076】

工程3

本反応式の化合物2のアミノ基は、例えばカップリング剤(例えば、DCC)の存在下でカルボン酸を用いて処理することによってアシル化し、あるいは例えばスルホニルクロリドを用いて処理することによってスルホニル化する。或いは、本反応式の化合物2のアミノ基は、アルキルハライドを用いてアルキル化し、あるいは還元剤(例えば、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化ホウ素ナトリウム)の存在下でアルデヒドを用いて還元的アミノ化を行なう。

【0077】

10

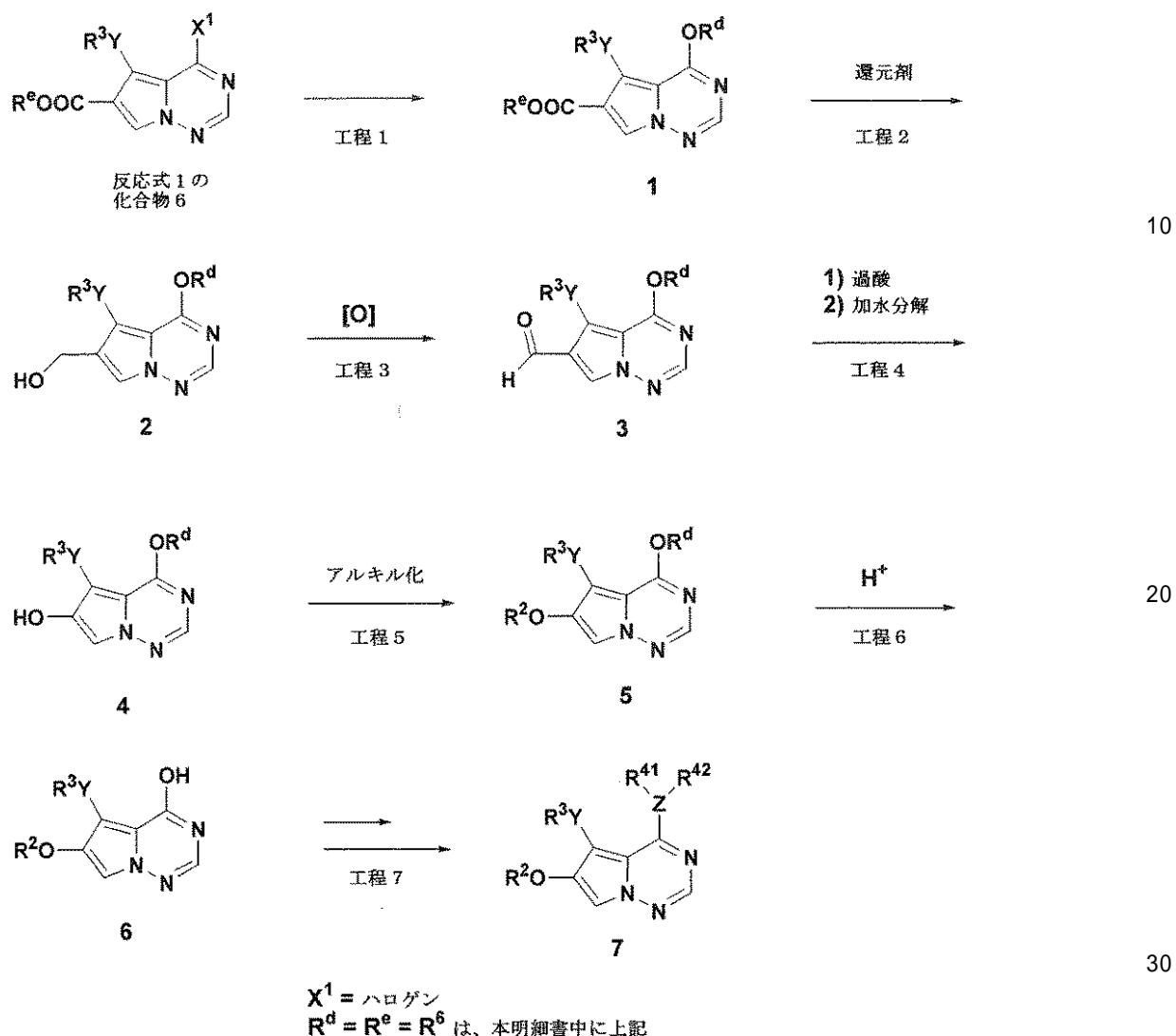
20

30

40

【化6】

反応式4



工程 1

反応式 1 の化合物 6 は、例えばフェノキシドまたはメトキシドのアニオンを用いる処理によって 4 - 位でエーテルに変換する（エーテル化する）。

【0078】

工程 2

有機溶媒（例えば、トルエン）中で還元剤（例えば、ジイソブチル水素化アルミニウム（DIBAL））を用いて還元することにより、本反応式のアルコール 2 を得る。

【0079】

工程 3

該アルコールの酸化は、本反応式の化合物 2 を有機溶媒（例えば、トルエン）中、高温で二酸化マンガン（MnO₂）を用いて処理することによって達成する。

【0080】

工程 4

本反応式の化合物 3 を、有機溶媒（例えば、ジクロロメタン（DCM））中、酸化体（例えば、m - クロロ過安息香酸（m - CPCA））を用いて処理し、続いて塩基（例えば、炭酸水素カリウム）を用いて水性加水分解することにより、ヒドロキシル化合物 4 を得る。

40
50

【0081】

工程5

化合物4中の該フェノール基を、0～100で塩基（例えば、NaH）の存在下、求電子剤（例えば、ヨードメタン）を用いてアルキル化することにより、化合物5を得る。

【0082】

工程6

本反応式の化合物5の加水分解を、高温で酸（例えば、塩酸）を用いて処理することによって達成して、化合物6を得る。

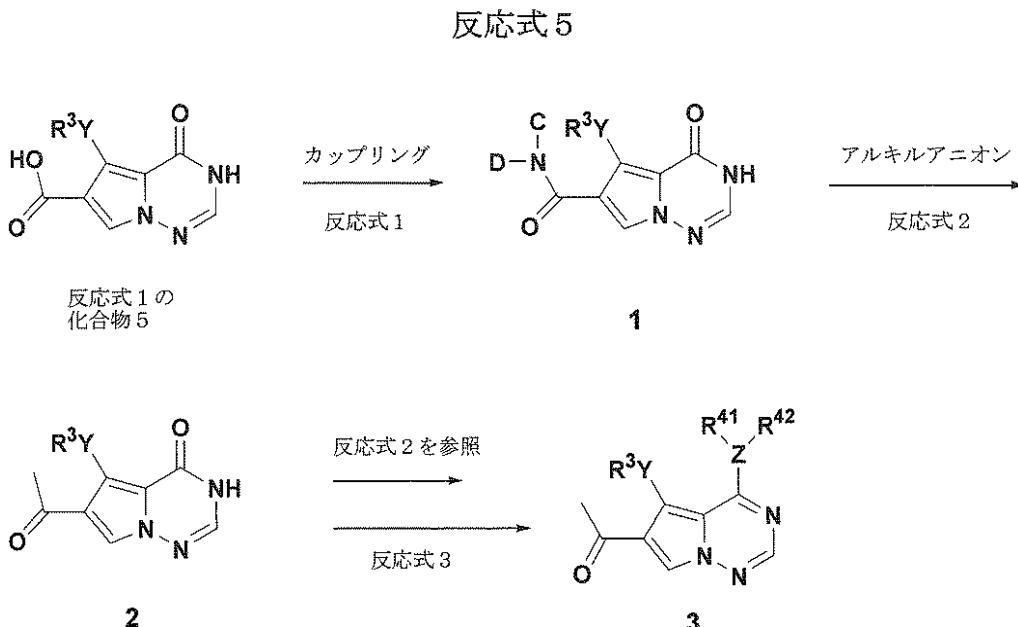
【0083】

工程7

本反応式の化合物6は、反応式1に記載するのと同様な製法を用いて、化合物7に変換する。

【0084】

【化7】



C, D = 独立して、Me, OMe, NH₂, H

工程1

反応式1の化合物5（式中、 $X R^2$ はカルボン酸である）を、カップリング剤（例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC））の存在下でアミン（例えば、アンモニア、N, O-ジメチルヒドロキシルアミン、または置換ヒドラジン）を用いて処理して、アミドまたはヒドロジドとしての化合物1を得ることができる。

【0085】

工程2

工程1中で使用するアミンがN, O-ジメチルヒドロキシルアミンである場合には、得られる化合物を、アルキル化剤（例えば、メチルリチウム）を用いて処理して、化合物2を得ることができる。

【0086】

工程3

次いで、本反応式の化合物2は、反応式1中に記載する通り、化合物3に変換することができる。

【0087】

10

20

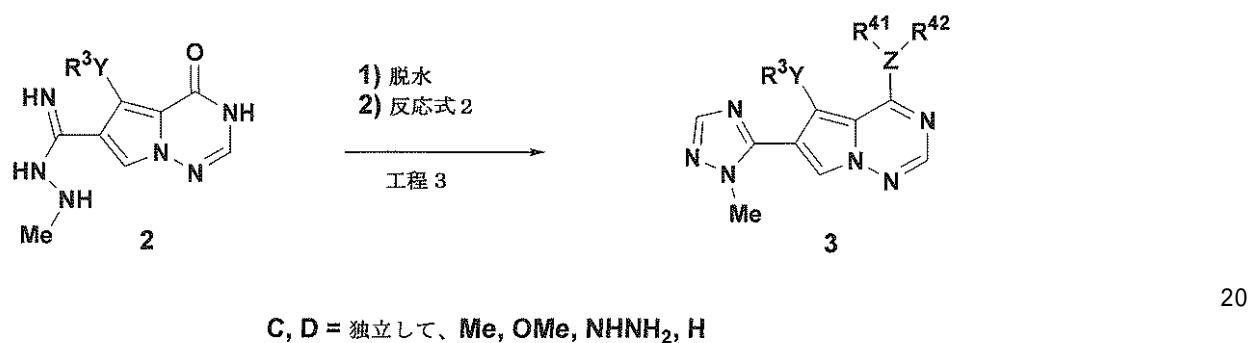
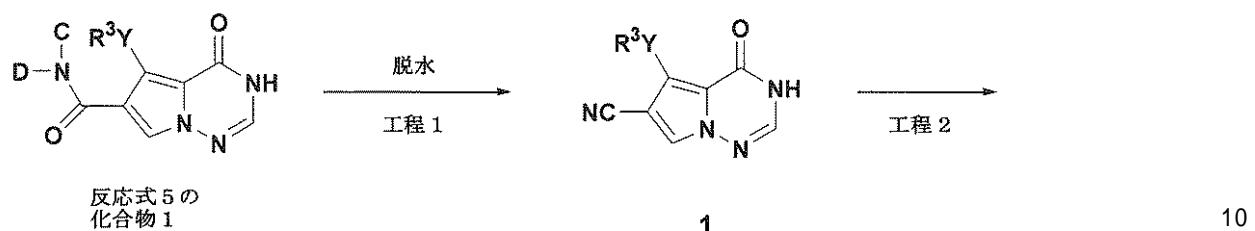
30

40

50

【化 8】

反应式 6



工程 1

反応式 5 の工程 1 において使用するアミンがアンモニアである場合には、得られる化合物は、脱水剤（例えば、オキシ塩化リン）を用いて処理して、化合物 1 を得ることができる。

〔 0 0 8 8 〕

工程 2

次いで、本反応式の化合物1は、アルコール（例えば、エタノール）中で強酸（例えば、硫酸）を用いて処理してイミデートを得て、このものを次いで置換ヒドラジン（例えば、メチルヒドラジン）を用いて処理して、化合物2を得ることができる。

(0 0 8 9)

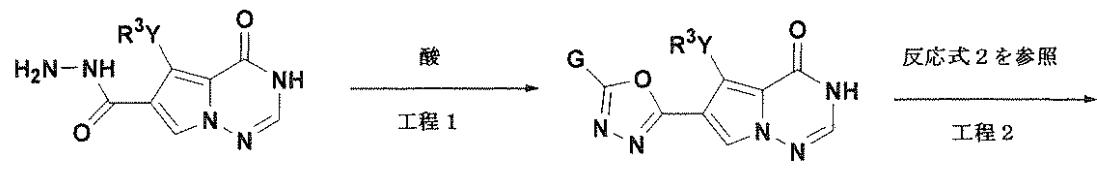
工程 3

次いで、本反応式の化合物 2 を脱水剤（例えば、オキシ塩化リン）を用いて処理して中間体クロロイミデートを得て、このものを更に反応 1 中に記載する通り、適当なアニリンまたはフェノールを用いて処理して、本反応式の化合物 3 を得ることができる。

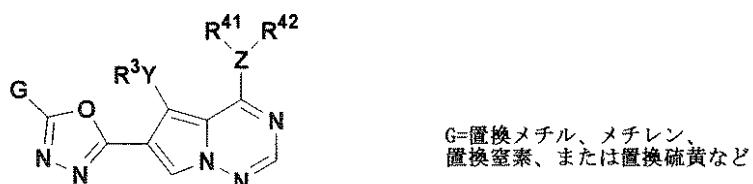
[0 0 9 0]

【化9】

反応式7



10



工程1

20

反応式5の工程1中で使用するアミンがヒドラジンである場合には、得られる化合物を、脱水剤(例えば、オキシ塩化リン)の存在下で酸(例えば、ジフルオロ酢酸)、または置換アセトイミド酸エステルもしくはホスゲンイミジニウムクロリドを用いて処理して、化合物1を得ることができる。

【0091】

工程2

次いで、化合物1を、反応式2中で上記の通り、化合物2に変換することができる。

【0092】

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

30

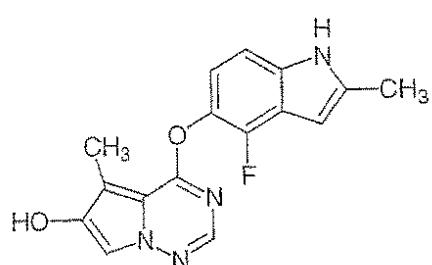
【0093】

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

【0094】

(実施例1)

【化10】



4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オール

A. 4-クロロ-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン

40

50

酸エチルエステル

トルエン (800 mL) 中の 4 - ヒドロキシ - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (60.0 g, 271.2 mmol, 製造についてWO 0071129を参照)、オキシ塩化リン (30.3 mL, 325.4 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (37.7 mL, 217 mmol) の混合物をアルゴン下で 18 時間加熱還流し、次いでこのものを室温まで冷却した。該混合物を回転蒸発機を用いて濃縮し、そして該残渣をジクロロメタン (1000 mL) および冷炭酸水素ナトリウム溶液 (300 mL) を用いて希釈した。得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。該分離した有機相を冷ブライン (300 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、黄色固体の目的化合物 (64.8 g, 99%) を得た。
10

【0095】

B. 4 - エトキシ - 5 - メチル[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

テトラヒドロフラン (0.6 L) 中の本実施例の化合物 (23 g, 96 mmol) 溶液に、アルゴン下、0°でエタノール中のナトリウムエトキシド (21重量%、43 mL, 115.2 mmol) を 20 分間かけて滴下した。該反応液を 0°で 1 時間攪拌し、酢酸エチルを用いて希釈し、そして塩化アンモニウム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、濃縮し、そして該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタン、続いて 50% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、白色固体の目的化合物 (23.5 g, 98%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 250.17。
20

【0096】

C. 2 - (4 - エトキシ - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イル) - プロパン - 2 - オール

THF (2.5 L) 中の本実施例の化合物 B の溶液に 0°で、メチルマグネシウムブロミド (3 M Et₂O 溶液; 360 mL, 1.08 mol) を滴下ろうとを用いてゆっくりと加えた。該混合物を室温まで昇温させ、その後に攪拌を 4 時間続けた。該反応液を塩化アンモニウム溶液によってクエンチし、そしてこのものを酢酸エチルを用いて抽出した。該有機層を塩化ナトリウム溶液を用いて洗浄し、そして乾燥して、黄色固体の目的化合物 (78 g, 100%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 236.1。
30

【0097】

D. 4 - エトキシ - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - オール
過酸化水素 (30%、10.3 mL, 178.5 mmol) および三フッ化ホウ素ジエチルエーテラート (271.4 mL, 2.14 mol) の混合物を 0°で 30 分間攪拌した。次いで、そのものを -20°まで冷却し、そしてジクロロメタン (1.45 L) 中の本実施例の化合物 C (30 g, 129.5 mmol) 溶液を -15°で加えた。該反応混合物を -3°とし、次いでこのものを -40°まで冷却した。この混合物に、亜硫酸ナトリウムの飽和溶液を攪拌しながら加えた。得られた混合物を酢酸エチルを用いて抽出し、乾燥し、そして真空下で濃縮して、化合物 D (26 g, 76%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 194.2。
40

【0098】

E. 6 - ベンジルオキシ - 4 - エトキシ - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の本実施例の化合物 D (1 g, 5.2 mmol)、臭化ベンジル (0.62 mL, 5.2 mmol) および炭酸カリウム (2.1 g, 15.5 mmol) の混合物を、室温で 12 時間攪拌した。該反応液を酢酸エチルを用いて希釈し、そして水、10% 塩化リチウム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 (Na₂SO₄ を使用)、そして真空下で濃縮して黄色固体の化合物 E (1 g) 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。
50

【0099】

F . 6 - ベンジルオキシ - 5 - メチル[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 4 - オール 1 N HCl (600 mL) およびエタノール (800 mL) 中の本実施例の化合物 E (90 g、粗) を、 4 時間加熱還流した。沈降した固体をろ過によって集め、混合溶媒 (水 / エタノール / メタノール = 4 / 4 / 2) を用いて洗浄し、そして乾燥してオフホワイト色固体を得て、このものをジクロロメタンを用いて洗浄して白色固体の化合物 F (65 g) を得た。 LC / MS ; (M + H)⁺ = 256.2。

【 0100 】

G . 6 - ベンジルオキシ - 4 - クロロ - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン

トルエン (150 mL) 中の本実施例の化合物 F (10 g、 39.2 mmol) 、オキシ塩化リン (4.4 mL、 47.1 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (5.5 mL、 31.4 mmol) の混合物を 85 度で 2 時間攪拌し、次いでより多くの量のオキシ塩化リン (1.1 mL、 11.8 mmol) を加えた。2 時間後に、更なるオキシ塩化リン (1.1 mL、 11.8 mmol) を加えた。該反応混合物を 85 度で 1 時間絶えず攪拌し、次いで濃縮した。該残渣をジクロロメタン中に溶解し、冷炭酸水素ナトリウム溶液を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空中で濃縮した。該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、黄色固体の化合物 G (9.9 g、 93%) を得た。

【 0101 】

H . 6 - ベンジルオキシ - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン

ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オール (6.47 g、 39.2 mmol) 、製造については以下を参照) の溶液をアルゴンで脱気し、次いで -20 度まで冷却した。水素化ナトリウム (油中 60%、 1.57 g、 39.2 mmol) を 1 回で加えた。該反応混合物を攪拌しながら 30 分かけて 0 度まで昇温させ、 -20 度まで冷却し直し、そしてジメチルホルムアミド (100 mL) 中の本実施例の化合物 G の溶液を 1 回で加えた。該反応液を室温まで昇温させた。30 分後に、該混合物を 1 N HCl (200 mL) を用いて酸性とし、酢酸エチル (1.8 L) を用いて希釈し、 10% の塩化リチウム溶液 (0.4 L × 2) 、 1 N NaOH 溶液 (0.3 L × 2) 、緩衝液 (pH = 2、 200 mL) および NaCl 溶液 (0.4 L) を用いて洗浄した。該有機層を乾燥し、そして真空中で濃縮して黄褐色固体の化合物 H (15 g、 95%) を得た。 LC / MS ; (M + H)⁺ = 403.1。

【 0102 】

I . 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - オール

ジメチルホルムアミド (100 mL) 中の本実施例の化合物 H (15 g、 37.3 mmol) 、ギ酸アンモニウム (12 g、 19.0 mmol) および Pd / C (10%、 1.5 g) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。該混合物をセライト (登録商標) を用いてろ過し、そして該ろ液を酢酸エチルを用いて希釈し、そして 10% 塩化リチウム溶液 (2 ×) 、 5% 炭酸水素ナトリウム溶液 (2 ×) およびブラインを用いて連続して洗浄した。該有機層を乾燥し (Na₂SO₄ を使用) 、そして真空中で濃縮して明 - 褐色固体を得て、このものをジクロロメタンを用いて洗浄して、オフホワイト色固体の標題化合物 (7.8 g、 64%) を得た。 MS : [M + H]⁺ = 313.2。 ¹H NMR (CDCl₃): 2.44 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), 6.31 (s, 1H), 6.95 (dd, 1H), 7.07 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H)。

【 0103 】

実施例 1 はまた、以下に記載する別の経路によって製造することができる。

A - 1 . 4 - クロロ - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル

10 L の反応容器を、 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]ト

10

20

30

40

50

リアジン-6-カルボン酸エチルエステル(155.1g、0.70mol)およびトルエン(2.7L)で満たした。次いで、オキシ塩化リン(128.8g、78mL、0.84mol)を加え、続いてジイソプロピルエチルアミン(94.2g、127mL、0.70mol)を加えた。該反応混合物を室温で5分間攪拌し、次いでこのものを20時間加熱還流した。HPLC分析は、出発物質の完全な消失を示した。次いで、該反応混合物を0まで冷却し、そして冷K₂HPO₄溶液(水(2.4L)中の527g)を、該反応混合物の内部温度を5以下に保つ割合で加えた。該混合物の最終的なpHは、8であった。次いで、該混合物を0～5の間で20分間、次いで室温で1時間攪拌した。該有機層を分離し、そしてこのものをK₂HPO₄溶液(水(405mL)中の85g)および水(345mL)を用いて洗浄し、次いでろ過し、そして黄色固体が沈降し始めるまで真空下で濃縮した。ジメチルホルムアミド(1L)を加え、そして残りのトルエンを真空下で除去した(浴の温度は38であって、圧力は9トルと/orする)。濃縮後に、約4%のトルエンが、HPLCによって観察可能であった。

【0104】

J.4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸エチルエステル

上記工程A-1由来の残渣を10Lの反応容器に移し、そしてジメチルホルムアミド(1.1L)を加え、続いてK₂CO₃(276g、2.1mol)および4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-オール(109.5g、0.70mol)を加えた。該反応混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いでこのものを0まで冷却した。水(2.0L)および酢酸エチル(2L)を、該内部温度が20以下を保つような割合で加えた。次いで、相分離し、そして該水相を酢酸エチル(2L)を用いて抽出した。次いで、該有機抽出物を合わせて水(2L)、10%LiCl水溶液(2L)および水(2L)を用いて洗浄した。次いで、トルエン(1L)を加え、そして該有機抽出物を真空下で濃縮した。更なるトルエン(500mL)を加え、そして該混合物を真空下で再濃縮した。LC/MS;(M+H)⁺=369.4。¹H NMR(CDCl₃): 1.41(t, 3H, J=7.15Hz), 2.45(s, 3H), 2.87(s, 3H), 4.39(q, 2H, J=7.15Hz), 6.34(s, 1H), 6.98(dd, 1H), 7.08(d, 1H, J=8.25Hz), 7.90(s, 1H), 8.15(s, 1H)。

【0105】

K.2-[4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ]-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-プロパン-2-オール

上記工程(工程J)由来の残渣を10Lの反応容器に移し、そして十分な量のトルエンを加えて、総反応容量1.1Lを得た。次いで、THF(1.1L)を加え、続いてLiCl(140g)を加え、そして該反応混合物を0まで冷却した。次いで、メチルマグネシウムプロミド[1.4Mトルエン溶液、THF(75:25)、2.1L、2.8mol]を内部温度を5以下に保つような割合で加えた。総添加時間は約2時間であった。該反応混合物を0で更に2時間攪拌し、次いでこのものを15まで3時間昇温させ、その後に出発物質の5%がHPLCによってなお観察可能であった。次いで、該反応混合物を5まで再冷却し、そして更なるメチルマグネシウムプロミド(100mL)を加え、そして該混合物を更に1.5時間攪拌した。次いで、酢酸エチル(1.5L)および15%NH₄Cl溶液(3.2L)を内部温度を5以下に保つように加えた。次いで、相分離し、そして該水相を酢酸エチル(2L)を用いて抽出した。該有機相を合わせて15%NH₄Cl(2×2L)および水(2×2L)を用いて洗浄し、次いでこのものを真空下で濃縮して、アモルファス状黄色固体の目的化合物を得た。該粗生成物を、溶解を助けるために水浴(温度は37である)を用いて、ジクロロメタン(5L)中に溶解した。次いで、該溶液をシリカゲルの短いパッド(400g)を通してろ過し、そして該パッドをジクロロメタン(7L)および5%酢酸エチル/ジクロロメタン(1.2L)を用いて洗浄した。該ろ液を蒸発させてオフホワイト色固体を得て、このものに酢酸エチル(1.2L)を加えた。得られたスラリーを10Lの反応容器に移し、そして50で2時間攪拌後に透明な溶液を得た。次いで、該溶液を周囲温度まで冷却し、そして白色固体を沈

10

20

30

40

50

降させた。次いで、ヘプタン(2.6 L)を加え、そして該混合物を室温で20時間攪拌した。得られた固体をろ過し、ヘプタン(1 L)を用いて洗浄し、そして50℃で24時間減圧下で乾燥した。白色固体の2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-プロパン-2-オール(186 g、3工程で75%)を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 355.4。

【0106】

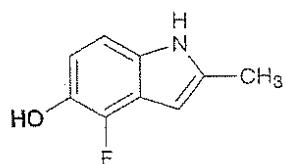
I-1.4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オール

ジクロロメタン(200 mL)中のBF₃·OEt₂(120 mL、0.948 mol)の0℃溶液に、H₂O₂(50%水溶液、4.6 mL、0.0790 mol)を加えた。該反応混合物を0℃で30分間攪拌し、次いでこのものを-20℃まで冷却した。別のフラスコ中、上記工程由来の2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-プロパン-2-オール(20 g、0.0564 mol)を、間接的な加熱を用いてジクロロメタン(400 mL)中に溶解して完全に溶解させた。次いで、この溶液をカニューレを用いて素早く加えて(添加時間=20分)、過酸化物溶液を得た。該添加の間の反応温度は、-15~-25℃の間であった。添加が完結後に、該反応温度を-15℃まで昇温させ、そして該温度で更に40分間保った。該反応混合物をNa₂SO₃(200 mL、20%水溶液)およびエタノールアミン(33%水溶液、300 mL)を加えることによってクエンチした。両方の試薬を、内部温度を0℃以下に保つような割合で加えた。該冷浴を除き、そして該反応混合物を2時間攪拌し、次いでこのものを分液ろうと中にそそいだ。相分離し、そして該水相を酢酸エチル(100 mL)を用いて抽出した。該有機層を合わせて5%クエン酸水溶液(100 mL)、10%NaHCO₃水溶液(100 mL)、水(2×100 mL)およびブライン(100 mL)を用いて洗浄し、次いでこのものを乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮して橙色発泡体を得た。該粗物質をフロリシリル(Florisil)(登録商標)カラム(ロード用溶媒としてテトラヒドロフランを使用)上にロードして、該カラムを30%酢酸エチル/ヘプタンを用いて溶出した。該目的生成物を含有する画分を集め、そして真空下で濃縮し、次いで再結晶(酢酸エチル/ヘプタンから)を行なった。該固体を集め、そしてヘプタンを用いて洗浄して、オフホワイト色固体の目的生成物(9.1 g、52%)を得た。該ろ液を真空下で濃縮し、そしてシリカゲル(溶出液として、40%酢酸エチル/ヘプタンを使用)を用いて精製して、更なる目的生成物(2.5 g、14%)を得た。4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オールの総収量は、11.6 g(66%)であった。

逆相HPLC: 3.75分(YMC S5 ODSカラム、4.6×50 mm、0.2%リン酸を含有する10%~90%の水性メタノールを4分間、4 mL/分、220 nmで追跡)。LC/MS; (M+H)⁺ = 313.2。

【0107】

4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-オールの製造
【化11】



L.1-(2,3-ジフルオロ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン10 Lの反応容器をtert-ブトキシカリウム(570.6 g、5.082 mol)およびテトラヒドロフラン(2 L)で満たした。オーバーヘッド攪拌を開始し、そして得られた懸濁液を11℃まで冷却し、その後にアセト酢酸エチル(668 mL、5.082 mol)

10

20

30

30

30

40

50

m o l) を加えた。該アセト酢酸エチルの添加は 1 時間を要し、そして発熱が観察された。添加の割合は、該反応容器の内部温度が 25 を超えないように制御した。得られた混合物は均一となり、そして色が淡黄色であった。添加が完結後に、該反応混合物を 10 ~ 15 の間で冷却し、次いで 1, 2, 3 - トリフルオロニトロベンゼン (260 mL, 600 g, 2.259 mol) をテトラヒドロフラン (1 L) 溶液として滴下した。添加は 35 分間を要し、そして発熱が観察された。添加の割合は内部温度が 21 を超えないように制御した。添加が完結後に、得られる褐色反応混合物を RT まで昇温させ、そして 2.5 時間攪拌し、その後に、LC 分析は微量の 1, 2, 3 - トリフルオロニトロベンゼンが全く残らない、100% の変換を示した。該反応混合物を 15 まで再冷却し、そして 1 N HCl (3 L) を 15 分間かけてゆっくりと加え、そして褐色溶液は結局は、透明な黄色溶液となった。該水相の pH は ~4 であった。該混合物を酢酸エチル (2 × 1 L) を用いて抽出し、そして該有機抽出物を合わせてブライン (1 L) を用いて洗浄し、そして真空下で濃縮して橙色油状物を得た。 10

【0108】

得られた油状物を 10 L の反応容器中に満たし、このものを氷酢酸 (1 L) 中に溶解した。次いで、硫酸 (濃、1 L) を加え、そしてわずかな発熱を伴って、ガスの激しい発生が観察された。メカニカル攪拌を開始し、そして該反応混合物を 70 で 3 時間加熱し、その後に LC 分析は 100% の変換を示した。該反応混合物を 15 ~ 20 の間まで冷却し、そして酢酸エチル (3 L) を加え、続いて水 (6 L) を加えた。可視の界面は観察されなかった。水相 (7 L) を分離し、次いでこのものを酢酸エチル (2 × 2 L) を用いて抽出した。この後に、可視の界面が観察された。該有機抽出物を合わせて 1 N NaOH (6 × 1 L) (該水相の pH は 6.6 であった) およびブライン (3 × 1 L) を用いて洗浄した。該褐色有機抽出物を減圧下で (浴の温度は 35 であって、36 トルとした)、10 時間濃縮して、粗褐色油状物の目的化合物 (569 g) を得て、このものは HPLC によって 82% AP であった。 20

残留酢酸エチルは GC によって 3% であった。KF: 0.25%。¹H および ¹³C NMR は、報告されているデータと一致した。主な不純物は、パラ位置異性体であった。

【0109】

M. メタノール (1 L) 中の 1 - (2, 3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オン (183 g) および炭酸カリウム (100 g) の混合物を 3 時間加熱還流した。次いで、該反応混合物を冷却し、そして真空下で濃縮してほとんどのメタノールを除去した。該残渣を酢酸エチル (1 L) を用いて希釈し、ろ過し、そして水洗した。該分離した水相を 2 N HCl を用いて中和し、そして酢酸エチル (2 × 500 mL) 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、乾燥し (Na₂SO₄ を使用)、そして真空下で濃縮して褐色固体を得た。該固体をジエチルエーテルを用いてトリチュレーントし、そしてろ過して黄色固体の 1 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オン (121 g, 71%) を得た。LC / MS; (M + H)⁺ = 228.2。 30

【0110】

N. 上記工程由来の 1 - (2 - フルオロ - 3 - メトキシ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オン (454 mg, 2.1 mmol) および塩化ピリジニウム (0.9 g, 7.8 mmol) の混合物を 180 で 75 分間攪拌した。該反応液を室温まで冷却し、1 N HCl (3 mL) および酢酸エチル (10 mL) を用いて希釈し、そしてろ過した。該ろ液をブライン (2 ×) を用いて洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮して灰色固体の 1 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オン (410 mg, 96%) 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。LC / MS; (M + H)⁺ = 214。¹H NMR (CDCl₃): 2.37 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 6.95 (dd, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 9.35 Hz)。 40

【0111】

O. 上記工程由来の 1 - (2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 6 - ニトロフェニル) - プロ 50

パン - 2 - オン (50 g, 0.234 mol) を、 2 L の丸底フラスコに加えた。水 (1 L) を加え、そして黄色懸濁液を RT で攪拌した。亜ジチオン酸ナトリウム (225 g, 5.5 当量) を 1 回で加え、そして該反応混合物を攪拌し、そして HPLC 分析により出発物質が全く残っていないことを示すまで (典型的には、1 時間以下) 、このものを 30 以下に保った。完結後に、該反応混合物を 0 まで冷却し、そして該黄褐色固体生成物を真空ろ過によって集めた。該湿性生成物をホース真空下、50 以下で乾燥して、4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - オール (31.4 g, 81% 収率) を得て、このものを黄褐色結晶性粉末として単離した。該物質は HPLC 純度が 99.8% 以上であった。¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) 7.8 (s, 1H), 6.9-6.7 (m, 2H), 6.2 (s, 1H), 4.7 (s, 1H), 2.4 (s, 3H)。¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz) 145.7, 143.4, 137.5, 13 6.7, 134.4, 120.1, 112.7, 106.8, 95.4, 13.3。 10

【 0112 】

また、1 - (2,3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オンを、以下に記載する別の経路によって標題化合物に変換することができる。

【 0113 】

P. 1 - (3 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 2 - オン

1 - (2,3 - ジフルオロ - 6 - ニトロフェニル) - プロパン - 2 - オン (2.5 g, HPLC 分析によって 82% 純度、9.54 mmol) の溶液に、ベンジルアルコール (2.5 mL) および LiOH · H₂O (1.07 g, 25.58 mmol) を加えた。次いで、該反応混合物を 100 ~ 110 まで加熱し、そして HPLC 分析が完結した反応を示すまで 4 時間攪拌した。RT まで冷却後に、該反応混合物をジクロロメタン (18 mL) を用いて希釈し、そして 1N HCl を用いて pH 6 ~ 7 にまで中和した。相分離し、そして該有機相をブラインを用いて洗浄し、そして集めた。攪拌しながら、ヘプタン (30 ~ 25 mL) を該有機溶液に加え、その後に、結晶化を開始した。得られたスラリーを 0 ~ 5 まで冷却し、そしてこのものを更に 1 時間攪拌した。次いで、該スラリーをろ過し、そして該ろ過ケーキをヘプタンを用いて洗浄した。次いで、該黄色 - 褐色固体を真空下、50 で 12 ~ 15 時間乾燥して目的化合物 (1.6 g) を得て、このものは HPLC 分析によって 95% 純度であった。HPLC 法：カラム : YMC Pack Cyano 3 μm, 4 × 50 mm, 溶媒 A : MeOH : 水 (20 : 80) 中の 0.05% TFA ; 溶媒 B : MeOH : 水 (20 : 80) 中の 0.05% TFA, 波長 : 254 nm。流速 : 3 mL / 分。勾配時間 : 3 分。最終的な % B : 100 開始ホールド : 0.5 分。出発 % B : 0。典型的な保持時間 : SM, 1.2 分 ; 生成物、2.2 ~ 2.3 分。 20 30

【 0114 】

Q. 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - オール

メタノール中の上記工程由来の化合物 P (20.00 g, 66.03.30 mmol) の溶液 (300 mL) に、窒素雰囲気下、室温で、無光下、10% Pd / C (2.0 g) およびギ酸アンモニウム (60.0 g, 0.95 mol) を加えた。該反応混合物を 3.5 時間攪拌し、次いで酢酸エチル (200 mL) を用いて希釈し、そしてセライト (登録商標) / シリカゲルのパッドを通してろ過した。次いで、該残渣を以下の方法のいずれかによって精製することができる。 40

【 0115 】

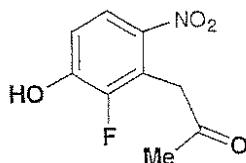
真空下で濃縮後に、得られた残渣をクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) によって精製し、ジクロロメタン / ヘキサンを用いるトリチュレート後に、白色固体の目的化合物 (7.32 g, 67%) を得た。真空下で濃縮後に、該残渣をジクロロメタン中に溶解し、そしてこのものをシリカゲルパッド (ジクロロメタンを用いて洗浄) を通してろ過した。該ろ液を真空下で濃縮して、白色固体の標題化合物 (6.66 g, 61%) を得た。

【 0116 】

1 - (3 - ベンジルオキシ - 2 - フルオロ - 6 - ニトロ - フェニル) - プロパン - 2 - オ 50

ンはまた、以下の2個の別方法によって1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オンに変換することができる。

【化12】



1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン

10

【0117】

R-1法：無水酢酸（5 mL）および酢酸（5 mL）中の1-(3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン（3.03 g、10 mmol）の溶液に、室温で臭化水素酸（48%水溶液、3 mL）を加えた。添加後に、該反応液を100で30分間加熱し、次いでこのものを室温まで冷却した。この混合物に、ヘキサン（10 mL）を攪拌しながら加えた。該溶液をデカントし、そして濃縮した。該残渣を酢酸エチル（50 mL）を用いて希釈し、そしてブライン（3×20 mL）で洗浄した。該有機層を乾燥し、そして真空下で濃縮して、褐色固体の1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン（1.70 g、80%）を得て、このものは更に精製することなく次の工程に使用した。LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2。

【0118】

R-2法：1-(3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン（65.0 g、0.214 mol）および塩化ピリジニウム（60.74 g、0.526 mol）の混合物を180で1時間攪拌した。該反応混合物を室温まで冷却し、3N HCl（100 mL）および酢酸エチル（500 mL）を用いて希釈し、そしてろ過した。該水相を酢酸エチル（2×）を用いて抽出し、そして該有機層を合わせてブラインを用いて洗浄し、乾燥し（MgSO₄を使用）、シリカゲルのパッドを通してろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をメタノール中の木炭を用いて脱色し、ろ過し、そして真空下で濃縮して、褐色固体の1-(2-フルオロ-3-ヒドロキシ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン（37 g、81%）を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 213.2。

【0119】

別法として、以下に記載する通り、1-(3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オンを5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-2-メチル-1H-インドールに環化し、次いでこのものを上記の通り脱ベンジル化することができる。

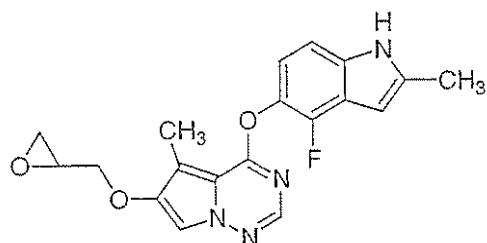
【0120】

S. メタノール（100 mL）中の1-(3-ベンジルオキシ-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)-プロパン-2-オン（9.09 g、30 mmol）およびラネーニッケル（~5 g）の混合物を40まで加熱し、次いでメタノール中のヒドラジン溶液（15 mL）を激しく攪拌しながら30分間の時間をかけて滴下した。1時間還流後に、該反応混合物を室温まで冷却し、セライトを通してろ過し、そして濃縮した。該粗物質をシリカゲルのパッド（ジクロロメタンを用いて溶出）を通してろ過し、そして真空下で濃縮して、黄色がかった油状物の5-ベンジルオキシ-4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール（6.1 g、80%）を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 256.3⁺。

【0121】

(実施例2)

【化13】



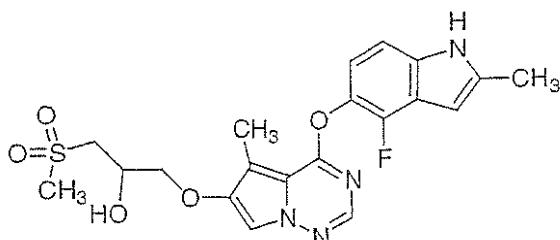
4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 10
6 - オキシラニルメトキシピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

D M F (1 m L) 中の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イル
オキシ) - 5 - メチルピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - オール (実施例 1)
(2 0 0 m g 、 0 . 6 4 m m o l) 、 エピクロロヒドリン (2 9 7 m g 、 3 . 2 1 m m o
l) および炭酸カリウム (4 4 5 m g 、 3 . 2 1 m m o l) の混合物を 5 0 ° で 6 時間攪
拌した。 R T まで冷却し、そして真空下で濃縮後に、該粗物質をシリカゲルクロマトグラ
フィー (5 0 % 酢酸エチル / ヘキサンを用いて溶出) によって精製して、黄色がかった固
体の標題化合物 (1 9 0 m g 、 8 1 %) を得た。 M S : (M + H) + = 3 6 9 。

【0122】

(実施例3)

【化14】



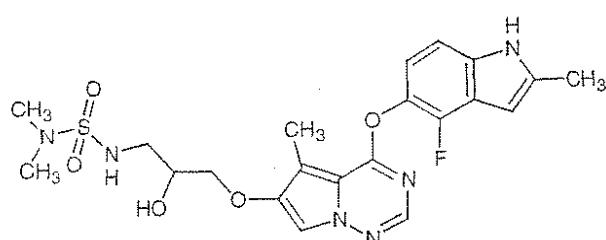
1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
チル - [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 3 - メタンスルホニル - 30
プロパン - 2 - オール

D M S O 中の実施例 2 (1 0 m g 、 0 . 0 2 7 m m o l) およびナトリウムメタンスル
フィネート (1 2 0 m g 、 8 5 % 、 1 . 0 m m o l) の混合物を 1 0 5 ° で 1 時間加熱し
た。該混合物を濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (5 % のメタノール / 酢酸
エチルを用いて溶出) によって精製して、白色固体の標題化合物 (5 . 5 m g 、 4 5 %)
を得た。 M S : (M + H) + = 4 4 9 . 3 。

【0123】

(実施例4)

【化15】



1 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メ
チル - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - 4 - (ジメチルアミ
ノスルホニル)アミノブタン - 2 - オール

10

20

30

40

50

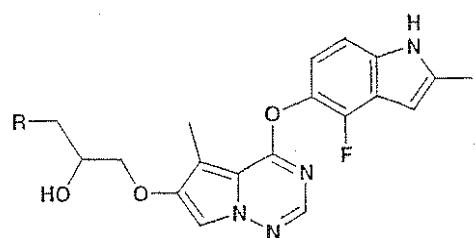
D M F (0 . 5 m L) 中の実施例 2 (4 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 N , N - ジメチルスルファミド (9 4 m g 、 0 . 6 6 m m o l) および炭酸カリウム (9 1 m g 、 0 . 6 6 m m o l) の混合物を 8 0 ° で 1 . 5 時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンを用いて希釈し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該粗物質をプレパラティブ H P L C によって精製し、続いてシリカゲルクロマトグラフィー (1 0 % メタノール / 酢酸エチルを用いて溶出) によって精製して、白色固体の標題化合物 (1 3 . 7 m g 、 2 5 % 収率) を得た。M S : (M + H) ⁺ = 4 9 3 . 1 。

【 0 1 2 4 】

以下の化合物は、表中に示す適当な求核体を用いて、実施例 4 の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した。

10

【 化 1 6 】



【表2】

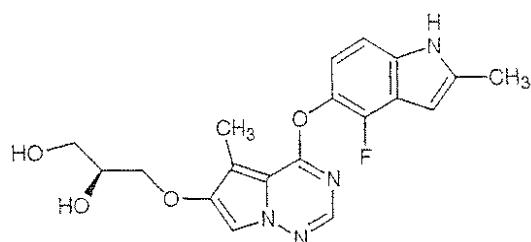
実施例番号	R		LC/MS	% 収率
5		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-4-(アミノスルホニル)アミノブタン-2-オール	465	29
6		N-{3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-メタンスルホンアミド	464	29
7		1-(2-エチル-イミダゾール-1-イル)-3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	465	33
8		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-(2-メチル-イミダゾール-1-イル)-プロパン-2-オール	451	80
9		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-イミダゾール-1-イル-プロパン-2-オール	437	50
10		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,4]トリアゾール-1-イル-プロパン-2-オール	438	45
11		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-(ピリジン-3-イルオキシ)-プロパン-2-オール	464	76
12		1-{3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-2-ヒドロキシ-プロピル}-ピロリジン-2-オン	453	12

【0125】

40

(実施例13)

【化17】



(2S)-3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)

50

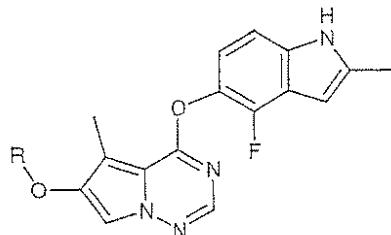
-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-1,2-ジオール

エタノール(15mL)中の実施例1(45mg、0.14mmol)、S-(-)-グリシドール(330mg、4.2mmol)およびトリエチルアミン(5μL)の混合物を75℃で2時間加熱した。該反応液を真空中で濃縮した。該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(100%酢酸エチルを用いて溶出)によって精製して、白色固体の標題化合物(26mg、48%収率)を得た。MS: (M+H)⁺ = 387.2。

【0126】

以下の化合物は、適当なエポキシドを用いて、実施例13の製造について記載するのと同様な製法を用いて、実施例1から製造した。実施例15および16について、適当なキラルなプロピレンオキシド(10当量)を使用した。実施例17および18については、適当なキラルなグリシジルメチルエーテル(7当量)を使用した。

【化18】



【表3】

実施例番号	R	命名	MS(M+H) ⁺	% 収率
14		(2R)-3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-1,2-ジオール	387	33
15		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	371	82
16		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オール	371	54
17		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	401	47
18		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メトキシ-プロパン-2-オール	401	46

【0127】

実施例14についての元素分析(C₁₉H₁₉FN₄O₄として計算)；計算値：C 59.06%、H 4.95%、N 14.50%；実測値：C 58.96%、H 4.96%、N 14.43%。HRMS；(M+H)⁺：387.1455。

【0128】

10

20

30

40

50

実施例 15 についての元素分析 (C₁₉H₁₉FN₄O₃ として計算) ; 計算値 : C 61.61%、H 5.17%、N 15.12%、F 5.13% ; 実測値 : C 61.35%、H 5.06%、N 14.99%、F 4.88%。HRMS ; (M + H)⁺ : 371.1522。

【0129】

実施例 17 についての元素分析 (C₂₀H₂₁FN₄O₄ として計算) ; 計算値 : C 59.99%、H 5.28%、N 13.99% ; 実測値 : C 60.19%、H 5.12%、N 13.19%。HRMS ; (M + H)⁺ : 401.1638。

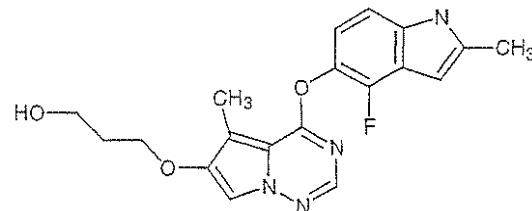
【0130】

実施例 18 についての元素分析 (C₂₀H₂₁FN₄O₄ として計算) ; 計算値 : C 59.99%、H 5.28%、N 13.99% ; 実測値 : C 59.98%、H 5.23%、N 13.88%。HRMS ; (M + H)⁺ : 401.1621。

【0131】

(実施例 19)

【化19】



20

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

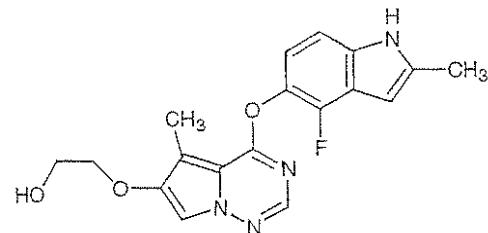
アセトニトリル (1.5 mL) 中の実施例 1 (50 mg、0.16 mmol)、3 - ブロモ - 1 - プロパノール (100 μ L、1.1 mmol) および炭酸カリウム (100 mg、0.72 mmol) の混合物を 35 度で終夜攪拌した。該混合物をろ過し、濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (30% 酢酸エチル / ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、明ベージュ色固体の標題化合物 (26 mg、39% 収率) を得た。MS : (M + H)⁺ = 371。

30

【0132】

(実施例 20)

【化20】



40

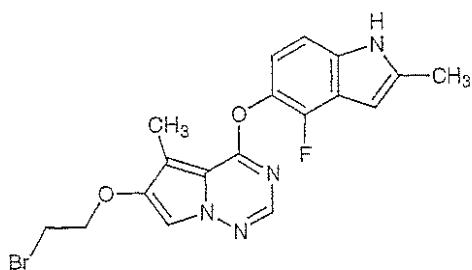
2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - エタノール

実施例 1 は、実施例 19 の製造と同様な様式でプロモエタノール (13 当量) を用いて処理して、標題化合物 (49%) を得た。LC/MS ; (M + H)⁺ = 357。

【0133】

(実施例 21)

【化 2 1】

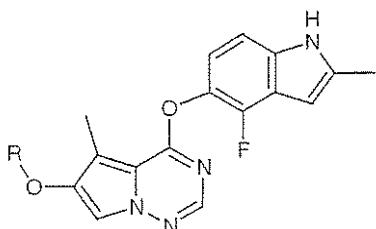


6-(2-ブロモエトキシ)-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン 10
 アセトニトリル(10mL)中の実施例1(300mg、0.96mmol)、1,2-ジブロモエタン(1.5mL、17.4mmol)および炭酸カリウム(1.0g、7.2mmol)の混合物を50°で6時間加熱した。該混合物をジクロロメタンを用いて希釈し、ろ過し、そして真空中で濃縮した。該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー(10%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出)によって精製して、白色固体の標題化合物(405mg、100%)を得た。MS: (M+H)⁺ = 419。

【0134】

以下の化合物は、適当なブロミドを用いて、実施例21の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した。 20

【化 2 2】



【表 4】

実施例番号	R	命名	LC/MS; (M+H) ⁺	% 収率
22		6-(3,3-ジメトキシプロポキシ)-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	415	81
23		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-メタンスルホニル-プロパン-2-オン	447.4	10

【0135】

(実施例24)

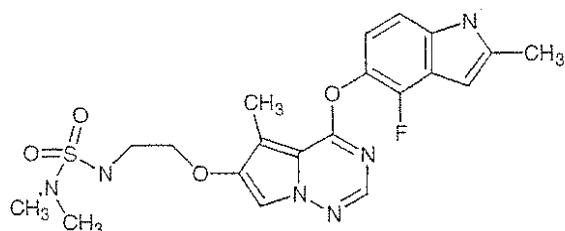
10

20

30

40

【化23】



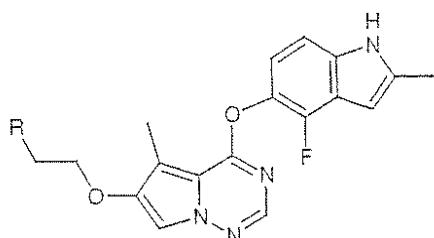
N - { 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] } - (ジメチルアミノスルホニル) エチルアミン

D M F (1 . 5 m L) 中の実施例 2 1 (8 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 N , N - ジメチルスルファミド (1 5 0 m g 、 1 . 2 m m o l) および炭酸カリウム (4 0 0 m g 、 2 . 9 m m o l) の混合物をアルゴン下、 8 0 で 2 時間攪拌した。該反応混合物を R T まで冷却し、そして C H ₂ C l ₂ を用いて希釈し、ろ過し、そして濃縮した。該粗物質をプレパラティブ H P L C によって精製して、白色固体の標題化合物 (4 8 m g 、 5 5 % 収率) を得た。 M S : (M + H) ⁺ = 4 6 3 . 2 。

【0136】

以下の化合物は、適当な求核体を用いて、実施例 2 4 の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した。ホルミルウレアは、実施例 2 7 の製造について使用した。

【化24】



【表5】

実施例番号	R	命名	LC/MS; (M+H) ⁺	% 収率
25		N-{2-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indole-5-yl)-5-methyl-pyridin-2-yl]-1H-indole-5-yl}-N,N-dimethylsulfamoylamine	435	31
26		N-{2-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indole-5-yl)-5-methyl-pyridin-2-yl]-1H-indole-5-yl}-N,N-dimethylsulfamoylamine	434	67
27		N-{2-[4-(4-fluoro-2-methyl-1H-indole-5-yl)-5-methyl-pyridin-2-yl]-1H-indole-5-yl}-N,N-dimethylformamide	384	75

【0137】

(実施例 2 8)

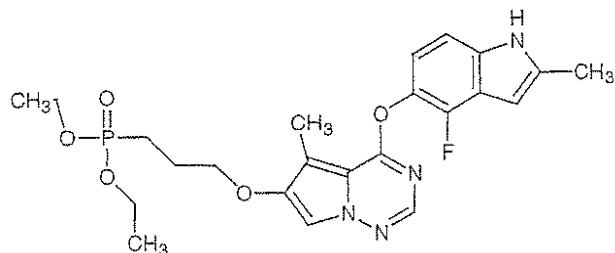
10

20

30

40

【化 25】



{ 3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル } - ホスホン酸ジエチルエステル 10

A . 6 - (3 - プロモ - プロポキシ) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン

実施例 1 (4.0 mg 、 0.13 mmol) 、 3 - プロモ - 1 - プロパノール (3.6 mg 、 0.26 mmol) およびトリフェニルホスフィン (6.8 mg 、 0.26 mmol) 溶液にアルゴン下、 0 °C で、 DEAD (4.5 mg 、 0.26 mmol) を加えた。該混合物を室温で 3 時間攪拌し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20 % 酢酸エチル / ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、白色固体の化合物 A (3.7 mg 、 66 %) を得た。 LC / MS ; (M + H) + = 433 。 20

【0138】

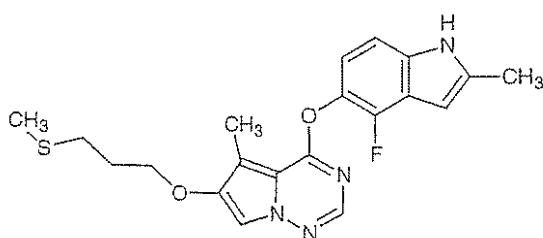
B . { 3 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ] - プロピル } - ホスホン酸ジエチルエステル

トリエチルホスファイト (0.5 mL) 中の化合物 A (8 mg 、 0.018 mmol) 溶液を、 110 °C で終夜加熱した。該粗物質をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチルおよび 10 % メタノール / 酢酸エチルを用いて溶出) によって精製して、透明油状物の標題化合物 (7 mg 、 79 %) を得た。 MS ; (M + H) + = 491 。

【0139】

(実施例 29)

【化 26】



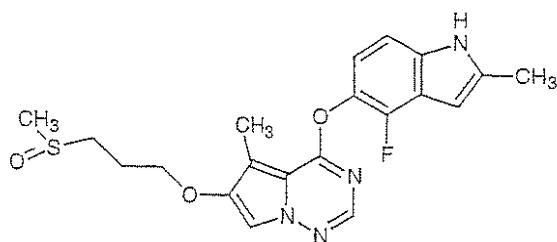
4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (3 - メチルスルファニル - プロポキシ) - ピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン 40

標題化合物は、アルコールとして 3 - メチルチオ - 1 - プロパノールを用いることを除いて、実施例 28 の工程 A の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した (32 %) 。 LC / MS ; (M + H) + = 400 。

【0140】

(実施例 30)

【化 2 7】

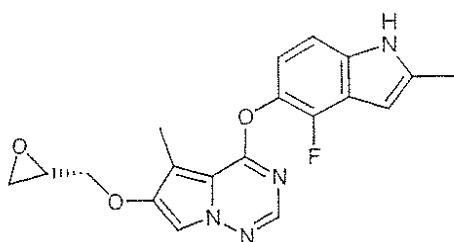


4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - メタンスルフィニル - プロポキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンジクロロメタン中の実施例 29 (25 mg、0.0625 mmol) 溶液に 0 度、m-CPBA (77%、14 mg、0.0625 mmol) を加えた。該混合物を 0 度 30 分間攪拌後に、トリフェニルホスフィン (5 mg、0.019 mmol) を加えた。0 度更に 30 分間攪拌後に、該反応混合物を真空中で濃縮した。該粗物質をプレバラティブ HPLC によって精製して、白色固体の標題化合物 (11 mg、42% 収率) を得た。MS : (M + H)⁺ = 417。

[0 1 4 1]

(实施例 3 1)

【化 2 8】

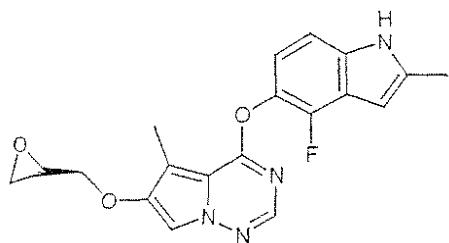


(2S)-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-オキシラニルメトキシ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンDMF(3mL)中の実施例1(311mg、1mmol)、(2S)-(+)-グリシジルノシレート(nosyate)(311mg、1.2mmol)およびK₂CO₃(200mg、1.45mmol)の混合物を、RTで4時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、そして該固体をろ過した。該ろ液をブラインを用いて洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル、50%酢酸エチル/ヘキサンを使用)によって精製して、標題化合物(340mg、92%収率)を得た。LC/MS;(M+H)⁺=369.1。

[0 1 4 2]

(实施例 3 2)

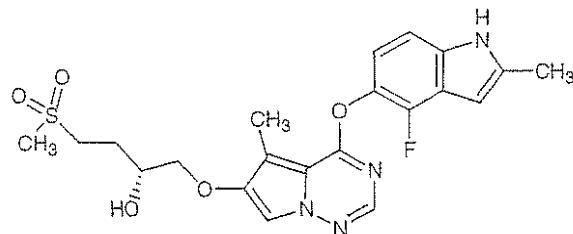
【化 2 9】



(2R)-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-オキシラニルメトキシ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

該標題化合物は、実施例 3-1 の製造と同様な様式で、実施例 1 を (2R)-(-)-グリシル・ノシレートを用いて処理することによって得た。LC/MS; (M + H)⁺ = 369.2。

【0143】
 (実施例33)
 【化30】



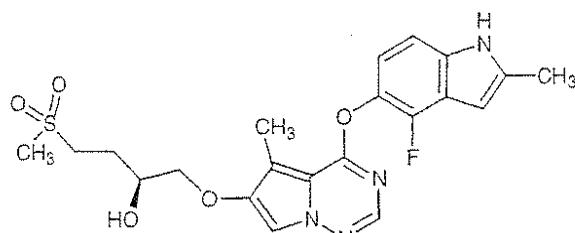
10

(2R)-1-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy)-2-methyl-1H-pyrazin-6-yl]propan-2-ol

T H F (2 mL) 中のジメチルスルホン (282 mg, 3 mmol) の溶液にアルゴン下、-78°で、n-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液、1.12 mmol) を加えた。該反応液を-78°で10分間攪拌し、そして実施例32 (30 mg, 0.08 mmol) を加えた。得られた混合物を0°で30分間攪拌し、ジクロロメタンを用いて希釈し、そして1% NaH₂PO₄ 溶液を用いて洗浄した。該粗物質をプレパラティブHPLCによって精製して、白色固体の標題化合物 (20 mg, 53%)を得た。MS: (M+H)⁺ = 463.2。

20

【0144】
 (実施例34)
 【化31】



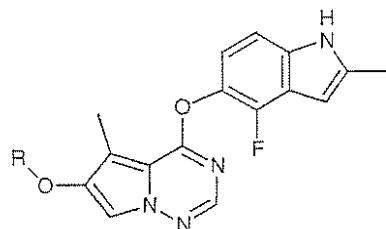
30

(2S)-1-[4-((4-fluoro-2-methyl-1H-indol-5-yl)oxy)-2-methyl-1H-pyrazin-6-yl]propan-2-ol

実施例31は、実施例33の製造について記載する製法を用いて、標題化合物 (40%) に変換した。LC/MS; (M+H)⁺ = 463.2。

【0145】
 以下の実施例は、実施例2から実施例4の変換について記載するのと同様な製法を用いて、適当なキラルエポキシド、実施例31および実施例32を、トリアゾールを用いて処理することによって製造した。

【化32】



40

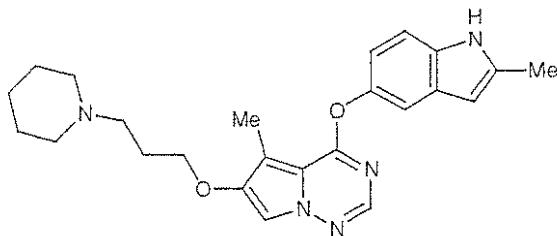
【表6】

実施例番号	R	命名	LC/MS; (M+H) ⁺	% 収率
35		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.2	17
36		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.1	6.7
37		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,3]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.2	39
38		(2S)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,3]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.1	30
39		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.3	8
40		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,4]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.2	34
41		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,3]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.2	24
42		(2R)-1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-3-[1,2,3]トリアゾール-4-イル-プロパン-2-オール	438.1	24

【0146】

(実施例43)

【化33】



5 - メチル - 4 - (2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン
A . 5 - メチル - 4 - フェノキシ - 6 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - ピ

10

20

30

40

50

ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

テトラヒドロフラン(20mL)中の5-メチル-4-フェノキシピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-オール(1.47g、6.1mmol、製造についてWO 0071129を参照)、1-ピペリジンプロパノール(1.74g、12.2mmol)、およびトリフェニルホスフィン(3.2g、12.2mmol)の混合物にアルゴン下、0℃で、DEAD(1.9mL、12.2mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で30分間、次いでRTで1時間攪拌した。該揮発物を真空下で除去した。該残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(20%酢酸エチル/CH₂Cl₂中の(2M NH₃/MeOH)を使用)によって精製して、ベージュ色固体の目的生成物(1.6g、72%収率)を得た。MS: (M+H)⁺ = 367。 10

【0147】

B. 5-メチル-4-ヒドロキシ-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

塩酸(1N、15mmol)中の上記化合物A(1.7g、5.05mmol)の混合物を、70℃で3時間加熱した。溶媒を真空下で除去した。該生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、MeOH/EtOAc = 2/8(重量比)中の2M NH₃溶液を使用]によって精製して、白色固体の5-メチル-4-フェノキシ-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(1.1g、75%収率)を得た。MS: (M+H)⁺ = 291。 20

【0148】

C. 4-クロロ-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

POCl₃(8mL)中の化合物B(0.45g、1.55mmol)溶液を、80℃で5時間攪拌した。該揮発物を真空下で除去した。該残渣をジクロロメタン中に溶解し、そして該溶液を氷冷NaHCO₃溶液およびブラインを用いて連続して洗浄し、乾燥し、そしてろ過した。該揮発物を濃縮して、黄色固体の4-クロロ-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン(0.47g、98%収率)を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 309。 30

【0149】

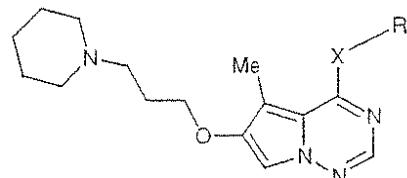
D. 5-メチル-4-(2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-(3-ピペリジン-1-イルプロポキシ)-ピロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

DMF(1mL)中の化合物C(40mg、0.13mmol)、2-メチル-5-ヒドロキシインドール(40mg、0.27mmol)およびK₂CO₃(100mg、0.72mmol)の混合物を、80℃で2時間加熱した。該固体をろ過し、CH₂Cl₂を用いて洗浄し、そして該ろ液を濃縮した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー[シリカゲル、(2M MeOH溶液)/酢酸エチル中の20% NH₃を使用]によって精製して、黄色固体の標題化合物(24mg、44%収率)を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 420.2。 30

【0150】

以下の化合物は、適当なヒドロキシインドールおよびアミノインドールを用いて、実施例43の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した。 40

【化34】



【表7】

実施例番号	X-R	命名	LC/MS; (M+H) ⁺	% 収率
44		4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	406	30
45		4-(4-フルオロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	424	26
46		4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	438	25
47		4-(6-フルオロ-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	438	33
48		(1H-インドール-5-イル)-[5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン	405	21
49		(2-メチル-1H-インドール-5-イル)-[5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン	419	34
50		(2,3-ジメチル-1H-インドール-5-イル)-[5-メチル-6-(3-ピペリジン-1-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-イル]-アミン	433	27

10

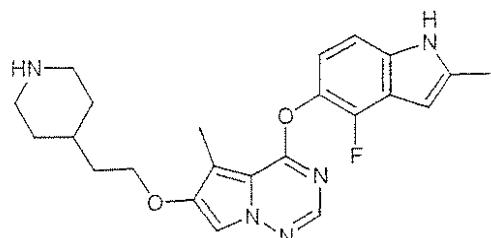
20

30

【0151】

(実施例51)

【化35】



40

4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(2-ピペリジン-4-イル-エトキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジンTHF(1.5mL)中のトリフェニルホスフィン(168mg、0.640mmol)溶液に0で、DEAD(76μL、0.48mmol)をゆっくりと加えた。5分間攪拌後に、4-ピペリジンエタノール(0.48mmol)を加え、そして得られた混合物を更に5分間攪拌した。次いで、実施例1を加え、そして該反応混合物を室温までゆっくりと昇温させ、そして18時間攪拌した。次いで、該反応混合物を真空中で濃縮し、そしてこのものをプレパラティブHPLC、続いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製した。1N塩酸を加え、そして該混合物を真空中で濃縮して、桃色気味の固体

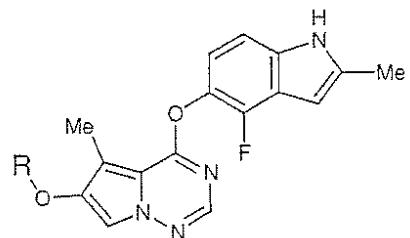
50

(30mg、74%)を得た。MS: (M + H)⁺ = 424.23。

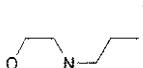
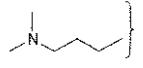
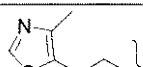
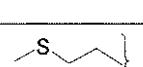
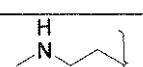
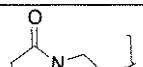
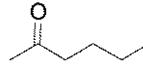
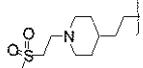
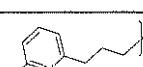
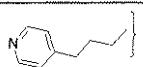
【0152】

以下の実施例は、適当なアルコールを用いて実施例1を処理することによって、実施例51の製造について記載するのと同様な製法を用いて製造した。

【化36】



【表 8】

実施例 番号	R	命名	% 収率	LC/MS; (M+H) ⁺
52		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	71	426.3
53		{3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル}-ジメチルアミン	34	398.2
54		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-[2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-エトキシ]-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	48	438.2
55		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(2-メチルスルファニル-エトキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	43	387.2
56		{2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-メチルアミン	66	370.2
57		1-{2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-エチル}-ピロリジン-2-オン	42	424.13
58		5-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-ペンタシ-2-オン	13	397.3.0
59		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-6-{2-[1-(2-メタンスルホニル-エチル)-ピペリジン-4-イル]-エトキシ}-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	13	530.0
61		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-[3-(6-メチル-ピリジン-2-イル)-プロポキシ]-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	28	446.2
62		4-(4-フルオロ-2-メチル-1 <i>H</i> -インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(3-ピリジン-4-イル-プロポキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	33	432.2

10

20

30

40

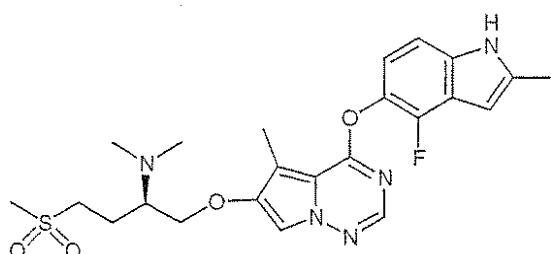
【表9】

実施例 番号	R	命名	% 収率	LC/MS; (M+H) ⁺
63		6-[3-(1,1-ジオキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-プロポキシ]-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	45	488.2
64		{1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシメチル]-3-メタンスルホニルプロピル}-カルバミン酸ベンジルエステル	41	596.3
65		4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-6-(2-チオフェン-2-イル-エトキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	50	423.2
66		1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-ブタ-2-オン	8	383.2
67		4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-6-[2-(2-メトキシエトキシ)-エトキシ]-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	13	415.3
68		6-シクロプロピルメトキシ-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	68	376.2
69		6-(2-フルオロ-エトキシ)-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	8	359.2
70		6-[2-(1,1-ジオキソ-1H-チオモルホリン-4-イル)-エトキシ]-4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン	51	474.2

【0153】

(実施例71)

【化37】



{1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシメチル]-3-メタンスルホニルプロピル}-ジメチルアミン

工程A. DMF / THFの混合物(1:1, 1mL)中の実施例64(20mg, 0.50%

10

20

30

40

50

0.336 mmol) の溶液に、0 度 NaH (1 mg、0.0336 mmol) を加え、そして得られた混合物を 20 分間攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.2 mL、過剰量) を加え、そして該反応混合物を更に 30 分間攪拌し、このものを水 (20 mL) およびジクロロメタン (20 mL) の混合物上にそそぎ、そして相分離した。該水相をジクロロメタン (10 mL) を用いて抽出し、そして該有機層を合わせて乾燥し (Na₂SO₄ を使用)、ろ過し、真空下で濃縮し、そし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。

【0154】

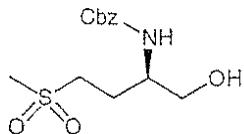
工程 B.

DMF (1 mL) 中の上記の工程で得られる物質に、NH₄CO₂H (21 mg、0.336 mmol) および 5% Pd/C (3 mg) を加え、そして該反応混合物を室温で 24 時間攪拌した。更なる NH₄CO₂H (21 mg) および Pd/C (5 mg) を加え、該反応混合物を 70 度まで 15 分間加熱し、次いで室温で 14 時間とした。次いで、該反応混合物をセライト (登録商標) を通してろ過し、ジクロロメタン (50 mL) を用いてすすいだ。該ろ液を水洗し (20 mL)、乾燥し (Na₂SO₄ を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をプレパラティブ HPLC によって精製し、ジクロロメタン (20 mL) 中に溶かし、NaHCO₃ (20 mL) を用いて洗浄し、そして真空下で濃縮して標題化合物 (3.5 mg、2 工程で 21%) を得た。MS: (M + H)⁺ = 490。

【0155】

実施例 6-4 の製造について必要な中間体は、以下の通り製造した。

【化 38】



【0156】

(1 - ヒドロキシメチル - 3 - メタンスルホニル - プロピル) - カルバミン酸ベンジルエステル

MeOH (12 mL) 中の Cbz-L - メチオニンメチルエステル (500 mg、1.68 mmol) 溶液に、0 度水 (8 mL) 中のオキソソ (Oxone) (登録商標) (1.53 g、5.044 mmol) を加えた。該氷浴を除き、そして該反応混合物を 1 時間攪拌し、真空下で濃縮して揮発性物質を除去し、次いで該残渣をジクロロメタン (50 mL) および水 (50 mL) にそそいだ。相分離し、そして該水相をジクロロメタン (2 × 40 mL) を用いて抽出し、そして該有機抽出物を合わせて水洗し (40 mL)、乾燥し (MgSO₄ を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮して生成物 (612 mg) (100% 以上の収率) を得て、このものは更に精製することなく使用した。

【0157】

ジクロロメタン (6 mL) 中の上記工程で得た物質 (350 mg) の溶液に -78 度、DIBAL (1.0 M ヘキサン溶液、2.33 mL、2.33 mmol) を加え、そして該反応混合物を 1 時間攪拌し、次いでこのものを低温でロッシェル (Rochelle's) 塩 (飽和水溶液、10 mL) を用いてクエンチし、そして室温で更に 1 時間攪拌した。該反応混合物を分液ろうと中にそそぎ、そして相分離した。該水相をジクロロメタン (2 × 25 mL) を用いて抽出し、そして該有機抽出物を合わせて乾燥し (Na₂SO₄ を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮して、白色固体のアルデヒドおよびアルコールの混合物を得た。固体をジクロロメタン (6 mL) 中に溶解し、-78 度まで冷却し、そして DIBAL - H (1.0 M ヘキサン溶液、1.59 mL、1.41 mmol) を加えることによって、該物質を該反応条件に再度置いた。該反応混合物を 0 度まで 2 時間かけてゆっくりと昇温させ、その後にロッシェル塩 (飽和水溶液、10 mL) を用いてクエンチし、室温で更に 1 時間攪拌した。相分離し、該水相をジクロロメタン (2 × 25 mL) を用いて抽出し

10

20

40

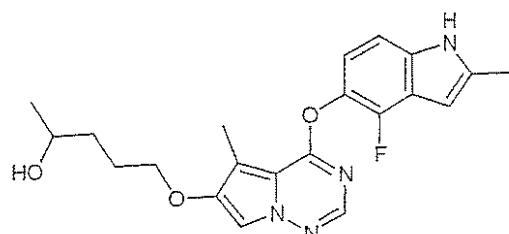
50

、そして該有機抽出物を合わせて乾燥し(Na_2SO_4 を使用)、ろ過し、そして真空下で濃縮した。次いで、該残渣をジクロロメタン:ヘキサン(1:2)の混合物を用いてトリチュレートして、白色固体の(1-ヒドロキシメチル-3-メタンスルホニル-プロピル)-カルバミン酸ベンジルエステル(118mg、42%収率)を得た。

【0158】

(実施例72)

【化39】



10

5-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-ペンタン-2-オール

THF(1mL)およびMeOH(0.1mL)中の実施例58(16mg、0.0404mmol)溶液に、0で NaBH_4 (3mg、0.0808mmol)を加え、そして該反応混合物を30分間攪拌した。更なる NaBH_4 (5mg)を加え、そして該混合物を10で2時間、および室温で2時間攪拌した。次いで、該反応混合物を NaHCO_3 (20mL)およびジクロロメタン(30mL)上にそそいだ。相分離し、そして該有機層を乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。該残渣をシリカゲル上に吸着させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル/ヘキサン~100%酢酸エチルを使用)によって精製して、標題化合物(10mg、63%収率)を得た。MS: $(M+H)^+ = 399.5$ 。

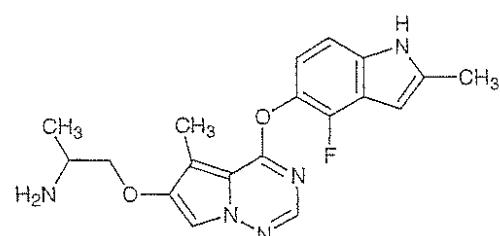
20

【0159】

(実施例73)

【化40】

30



2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-1-メチルエチルアミン

40

A. 1-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロパン-2-オノン

アセトン(100mL)中の実施例1(3.1g、10mmol)、クロロアセトン(1.02g、11mmol)および K_2CO_3 (4.1g、30mmol)の混合物を、50で6時間加熱した。該混合物を冷却し、そして濃縮してベージュ色固体を得て、このものを酢酸エチル/ジクロロメタン(1:1)を用いて洗浄した。該ろ液をシリカゲルの短いパッドを通すことによって精製して、明ベージュ色固体の目的生成物(3.34g、91%収率)を得た。MS: $(M+H)^+ = 369$ 。

【0160】

50

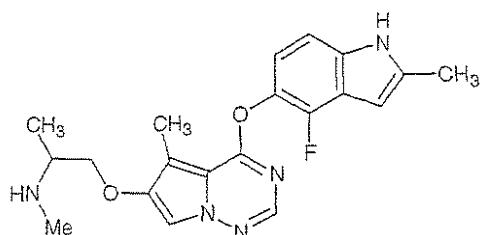
B . 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチルアミン

T H F (2 m L) 中の上記化合物 A (5 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 ギ酸アンモニウム (1 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) 、 N a B H (O A c)₃ (8 4 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 酢酸 (0 . 2 m L) およびモレキュラーシーブ (1 0 0 m g) の混合物を、 R T で終夜攪拌した。別の部のギ酸アンモニウム (1 0 0 m g 、 1 . 6 m m o l) および N a B H (O A c)₃ (8 4 m g 、 0 . 4 m m o l) を加え、そして該混合物を更に 5 時間攪拌した。該固体をろ過し、そして該ろ液をプレパラティブ H P L C によって精製した。該目的の画分を凍結乾燥して、白色固体の目的化合物の T F A 塩 (2 0 m g 、 2 8 % 収率) を得た。 M S : (M + H)⁺ = 3 7 0 。

【 0 1 6 1 】

(実施例 7 4)

【 化 4 1 】



10

20

{ 2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イルオキシ] - 1 - メチルエチル - メチルアミン

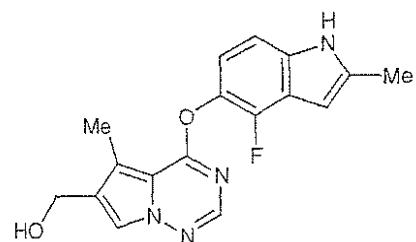
T H F (2 m L) 中の実施例 7 3 の化合物 A (5 6 m g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 メチルアミン (2 M T H F 溶液、 0 . 2 m m o l) 、 N a B H (O A c)₃ (4 2 m g 、 0 . 2 m m o l) 、 酢酸 (2 0 μ L) および 3 モレキュラーシーブ (1 0 0 m g) の混合物を、 R T で 2 0 時間攪拌した。該固体をろ過し、そして該ろ液をプレパラティブ H P L C によって精製して、白色固体の標題化合物 (2 1 m g 、 3 7 % 収率) を得た。 M S : (M + H)⁺ = 3 8 4 。

30

【 0 1 6 2 】

(実施例 7 5)

【 化 4 2 】



40

[4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - イル] - メタノール

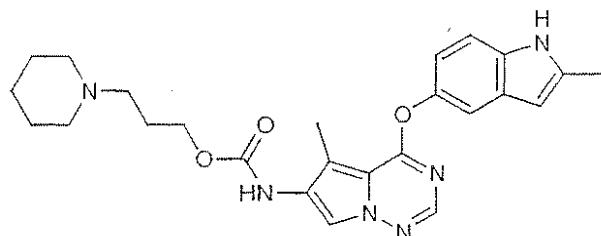
無水ジクロロメタン (2 . 0 m L) 中の 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2 , 1 - f][1 , 2 , 4]トリアジン - 6 - カルボン酸エチルエステル (6 8 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 溶液にアルゴン下、 - 7 8 度、 D I B A L (0 . 4 8 m m o l 、 0 . 4 8 m L 、 1 . 0 M 、 2 . 5 当量) を滴下した。 5 分後に、該混合物を - 1 5 度まで昇温させ、そしてこのものを更に 1 5 分間攪拌した。 1 滴のエタノールを加え、続いて 1 N 水酸化ナトリウム (0 . 2 m L) 、 酢酸エチル (50)

1.0 mL) および THF (1.0 mL) を加えることによって、該反応をクエンチした。30分後に、該混合物をろ過して、生成した固体を除去した。該ろ液を乾燥し、真空下で濃縮し、そしてシリカゲルを用いるクロマトグラフィー精製 (40~75% 勾配の酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出) を行なった。目的の画分を濃縮して、透明な油状物の標題化合物 (39 mg, 63%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 327.3。

【0163】

(実施例 76)

【化43】



10

[5-メチル-4-(2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イル]-カルバミン酸3-ピペリジン-1-イル-プロピルエステル

A. アセトニトリル (10.0 mL) 中の 4-クロロ-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステル (0.5 g, 2.22 mmol) および 2-メチル-5-ヒドロキシインドール (424 mg, 2.9 mmol) の攪拌溶液にアルゴン下で、トリエチルアミン (6.65 mmol, 0.93 mL) を加えた。該混合物を室温で 17 時間攪拌後に、溶媒を真空下で除去し、そして該残渣をシリカゲルクロマトグラフィー精製 (20%~30% 勾配の酢酸エチル/ヘキサンを用いて溶出) を行なった。該溶媒を真空下で除去して、白色固体の 5-メチル-4-(2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸メチルエステル (0.58 g, 85%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 337.2。

【0164】

30

B. ピリジン (20 mL) 中の化合物 A (575 mg, 1.71 mmol) の溶液に、ヨウ化リチウム (17 mmol, 2.3 g) を加えた。該混合物を 45 時間還流下で攪拌した。該混合物を冷却し、次いでピリジンを真空下で除去した。残りの固体物質をプレパラティブ HPLC によって精製した。該溶出液を真空下で除去することにより、褐色固体の 5-メチル-4-(2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-カルボン酸 (228 mg, 41%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 323.1。

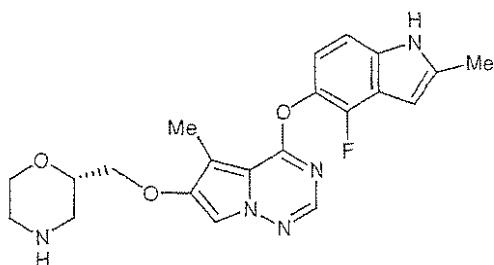
【0165】

C. ジオキサン (7 mL) 中の化合物 B (35 mg, 0.11 mmol) 溶液に、粉碎した 4 モレキュラーシーブ (約 5 mg)、トリエチルアミン (0.13 mmol, 18 μ L) および DPPA (0.13 mmol, 28 μ L) を加えた。該混合物をアルゴン下、50 で 6 時間加熱し、続いてジオキサン (2.0 mL) 中の 3-ピペリジンプロパノール (1.1 mmol, 156 mg) を加え、76 まで昇温させ、次いでこのものを約 16 時間攪拌した。該反応混合物をプレパラティブ HPLC を用いて精製した。次いで、得られた生成物を酢酸エチル (100 mL) 中に溶解し、そして飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を用いて洗浄し、乾燥し、ろ過し、そして真空下で濃縮した。次いで、該油状物をシリカゲルを用いるクロマトグラフィー精製 (クロロホルム中の 1% トリエチルアミンおよび 10% メタノールを用いて溶出) を行なった。該溶媒を真空下で除去することにより、橙色油状物の標題化合物 (9.2 mg, 18%) を得た。LC/MS; (M+H)⁺ = 323.2。

40

50

【0166】
(実施例77)
【化44】



10

4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチル - 6 - (モルホリン - 2 - イルメトキシ) - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアゾン

A. ジクロロメタン (0.5 mL) 中の (2S)-4-tert-ブトキシカルボニル-2-ヒドロキシメチルモルホリン [28.6 mg, 0.13 mmol, 製造についてHeterocycles (1993), 35(1), 105を参照] の溶液に 0 °C で、メタンスルホニルクロリド (1.8 mg, 0.157 mmol) を加えた。該混合物を 0 °C で 1 時間攪拌し、次いでこのものを酢酸エチル (5 mL) を用いて希釈した。該混合物を 1 M KHSO_4 溶液およびブラインを用いて連続して洗浄した。該有機層を分離し、乾燥し、そしてこのものを濃縮して油状物である粗生成物 (38 mg, 99%) を得て、このものを次の工程に直接に使用した。

20

〔 0 1 6 7 〕

D M F (0 . 5 m L) 中の粗化合物 (3 8 m g 、 0 . 1 3 m m o l) 、実施例 1 (4 5 m g 、 0 . 1 4 m m o l) および K₂ C O₃ (5 0 m g 、 0 . 3 6 m m o l) の混合物を、R T で 4 8 時間攪拌した。該混合物をジクロロメタンを用いて洗浄し、そしてろ過した。該ろ液を水洗し、乾燥し、そして濃縮した。該残渣をプレパラティブ H P L C によって精製して、ゲルの (2 S) - 2 - メタンスルホニルオキシメチル - モルホリン - 4 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 5 m g 、 2 2 . 6 %) を得た。L C / M S ; (M + H)⁺ = 5 1 2 。

30

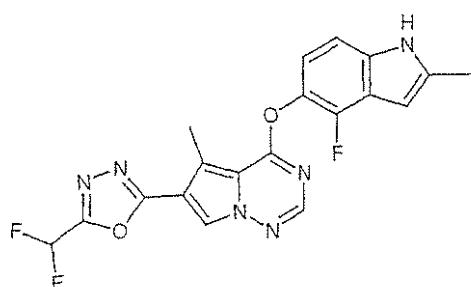
10081

B : 化合物 A (1.5 mg) を、フオナリフ中の 4 M HCl (0.1 mL) 中に 0 ℃ で溶解し、この温度で 10 時間攪拌し、そしてこのものを冷蔵庫中で 72 時間保存した。該混合物を NaHCO_3 水溶液を用いて中和し、そしてプレパラティブ HPLC によって精製した。該目的生成物を含有する画分を NaHCO_3 を用いて中和し、そして酢酸エチルを用いて抽出した。該抽出物を乾燥し、濃縮し、そして該残渣を凍結乾燥して固体の標題化合物 (2 mg, 16 %) を得た。LC / MS ; $(M + H)^+ = 412$ 。

【 0 1 6 9 】

(实 施 例 7 8)

【化 4 5】



40

6 - (5 - ジフルオロメチル - [1,3,4]オキサジアゾール - 2 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン

50

A . 4 - ヒドロキシ - 5 - メチル - ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸メチルエステル (1 . 5 mmol 、 331 mg) を、エタノール中のヒドラジン混合物 (4 : 1 、 2 mL) 中に溶解し、そして該混合物を 90 °C で 8 時間加熱した。該混合物を RT まで冷却し、真空下で濃縮して、オフホワイト色固体の 4 - [[2 , 4 - ジフルオロ - 5 - [(メトキシアミノ)カルボニル]フェニル]アミノ] - 5 - (1 - メチルエチル)ピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - カルボン酸ヒドラジド (300 mg 、 97 %) を得た。

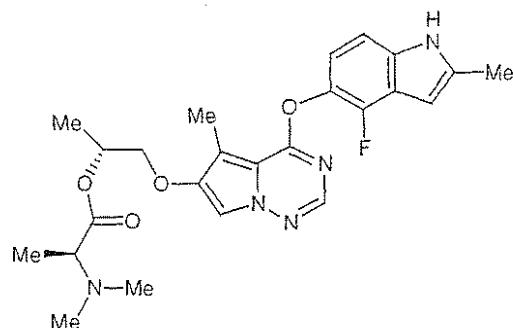
〔 0 1 7 0 〕

B. 化合物 A (1 0 0 m g 、 0 . 4 3 m m o l) およびジフルオロ酢酸を、オキシ塩化リン (3 m L) に加え、そして得られた混合物を 1 2 0 ° で 1 0 時間加熱した。該反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして真空下で濃縮した。該残渣を酢酸エチルおよび飽和 Na H C O₃ 溶液の間で分配した。該有機層を分離し、乾燥し (N a₂ S O₄ を使用) 、ろ過し、そして濃縮した。次いで、得られた油状物残渣を D M F (2 m L) 中に溶解し、そして 4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - オール (0 . 1 3 g 、 0 . 6 3 m m o l) および炭酸カリウムを加えた。得られた混合物を 5 0 ° で 5 時間攪拌し、次いでこのものを周囲温度まで冷却し、そしてジクロロメタンを用いて希釈した。該有機層を水洗し、乾燥し (N a₂ S O₄ を使用) 、ろ過し、濃縮した。プレパラティブ H P L C による精製により、白色固体の標題化合物 (2 2 m g 、 3 1 % 総収率) を得た。 L C / M S ; (M + H)⁺ = 4 1 5 . 1 4 。

〔 0 1 7 1 〕

(实施例 7 9)

【化 4 6】



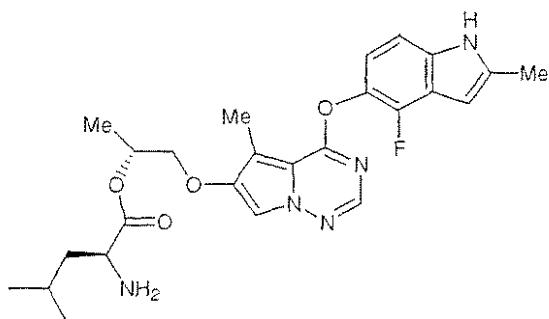
[(1R,2S)-2-ジメチルアミノプロピオン酸-[2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアゾン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル

D M F (1 . 5 m L) 中の実施例 1 5 (8 0 m g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 N , N - ジメチル - L - アラニン (4 1 m g 、 0 . 3 5 m m o l) 、 H A T U (1 3 2 m g 、 0 . 6 9 m m o l) 、 D I P E A (9 1 m g 、 0 . 6 9 m m o l) および D M A P (3 m g) の混合物を 1 6 時間攪拌した。該揮発物を真空下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ H P L C によって精製した。該目的画分を集め、塩酸 (1 M) を用いて処理し、次いで凍結乾燥して白色固体の標題化合物 (6 9 m g 、 6 3 % 収率) を得た。 L C / M S ; (M + H) ⁺ = 4 7 0 。 ¹H N M R (CD ₃ OD) : 1.45 (d, 3H, J = 6.6 Hz); 2.43 (s, 3H); 2.45 (s, 3H); 2.98 (s, 6H); 3.65 (s, 2H); 4.19 (d, 2H, J = 2.75 Hz); 5.10 (m 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (m, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)。

【 0 1 7 2 】

(実施例 8 0)

【化47】



10

[(1R,2S)-2-アミノ-4-メチルpentan酸[2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル

工程A.

D M F (1.5 mL) 中の実施例 15 (93 mg, 0.3 mmol)、N-Cbz-L-ロイシン (159 mg, 0.6 mmol)、HATU (228 mg, 0.6 mmol)、DIPPEA (154 mg, 1.2 mmol) および DMAP (5 mg) の混合物を終夜攪拌した。該揮発物を真空下で除去し、そして該残渣をプレパラティブHPLCによって精製して、白色固体の 2-ベンジルオキシカルボニルアミノ-4-メチルpentan酸[2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル (145 mg、単一のジアステレオマー、78% 収率)を得た。

20

【0173】

工程B

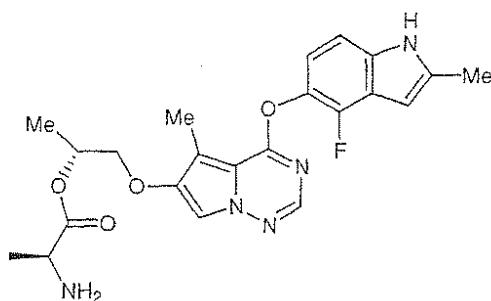
D M F (4 mL) 中の上記工程A由来の化合物 (130 mg, 0.21 mmol)、Pd/C (10%、26 mg)、およびギ酸アンモニウム (400 mg) を、RTで4時間攪拌した。該混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、セライト (登録商標) のパッドを通してろ過し、そして濃縮した。該残渣をプレパラティブHPLCによって精製した。目的画分を集め、1N 塩酸と一緒に混合し、そして凍結乾燥して白色固体の標題化合物 (92 mg、84% 収率)を得た。MS: (M+H)⁺ = 484。¹H NMR (CD₃OD): 0.99 (m, 6H), 1.45 (d, 3H, J = 8.2 Hz), 1.70 (m, 1H), 1.80 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.03 (t, 1H), 4.20 (d, 2H, J = 4.40 Hz), 5.45 (m 1H), 6.23 (s, 1H), 6.90 (m, 1H), 7.11 (d, 1H, J = 10.4 Hz), 7.67 (s, 1H), 7.75 (s, 1H)。

30

【0174】

(実施例 81)

【化48】



40

[(1R,2S)-2-アミノプロピオン酸 2-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチルピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]]-1-メチルエチルエステル；

工程A.

50

D M F (1 m L) 中の実施例 1 5 (6 0 m g 、 0 . 0 . 1 6 m m o l) 、 N - C b z - L - アラニン (8 9 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 H A T U (2 5 3 m g 、 0 . 4 m m o l) 、 D I P E A (1 0 3 m g 、 0 . 8 m m o l) および D M A P (5 m g) の混合物を終夜攪拌した。該揮発物を真空下で除去し、そして該残渣をプレパラティブ H P L C によって精製して、白色固体のホモキラルな 2 - ベンジルオキシカルボニルアミノ - プロピオニ酸 [2 - [4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 5 - メチルピロロ [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 6 - イルオキシ]] - 1 - メチルエチルエステル (7 7 m g 、 8 4 % 収率) を得た。

〔 0 1 7 5 〕

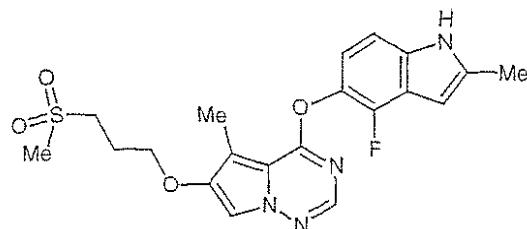
工程 B .

D M F (1 . 5 m L) 中の上記工程 A 由来の化合物 (6 0 m g 、 0 . 1 1 m m o l) 、 P d / C (6 m g) およびギ酸アンモニウム (2 0 0 m g) の混合物を R T で 3 0 分間攪拌した。該混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、次いでこのものをセライト (登録商標) のパッドを通してろ過した。該ろ液を水洗し、乾燥し (N a ₂ S O ₄ を使用) 、そして濃縮した。該生成物を 1 N 塩酸と一緒に混合し、そして凍結乾燥して白色固体の標題化合物 (5 3 m g 、 9 9 % 収率) を得た。 M S : (M + H) ⁺ = 4 4 2 。 ¹ H N M R (C D ₃ O D) : 1.45 (d, 3H, J = 6.60 Hz), 1.56 (d, 3H, J = 7.47 Hz), 2.44 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 4.13 (q, 1H), 4.18 (d, 2H, J = 3.96 Hz), 5.45 (m 1H); 6.23 (s, 1H); 6.90 (dd, 1H); 7.10 (d, 1H); 7.66 (s, 1H), 7.75 (s, 1H) 。

〔 0 1 7 6 〕

(实施例 8 2)

【化 4 9】



4 - (4 - フルオロ - 2 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルオキシ) - 6 - (3 - メタンスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチル - ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン
A.

THF (12 mL) 中の 4 - フェノキシ - 5 - メチル - 6 - ヒドロキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン (1.0 g, 4.15 mmol) (これは、WO 00/71129 (これは、本明細書の一部を構成する) 中で製造する通り)、3 - メタンスルホニルプロパン - 1 - オール (1.15 g, 8.3 mmol) および PPh₃ (2.17 g, 8.3 mmol) の溶液に 0 °C で、DEAD (1.42 g, 8.3 mmol) を加えた。該混合物を RT で 1 時間攪拌した。該溶媒を真空中で除去した。該残渣をジクロロメタン中に溶解し、ブラインを用いて洗浄し、そして乾燥した (Na₂SO₄ を使用)。該揮発物を除去し、そして得られた固体をジクロロメタンを用いてトリチュレートして、白色固体の 6 - (3 - メタンスルホニルプロポキシ) - 5 - メチル - 4 - フェノキシピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン (1.1 g, 73% 収率) を得た。MS: (M + H)⁺ = 362。

〔 0 1 7 7 〕

B . 6 - (3 - メタンスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチル - 4 - フェノキシピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン (1 . 1 g 、 3 . 0 4 m m o l) 、 H C l (1 N 、 2 0 m L) およびエタノール (2 0 m L) の混合物を、 8 0 ° で 3 時間加熱した。該揮発物を真空下で除去した。該白色固体をジエチルエーテル / ヘキサン (2 : 1) を用いてトリチュレートして、白色固体の 6 - (3 - メタンスルホニル - プロポキシ) - 5 - メチルピロ口 [2 , 1 - f] [1 , 2 , 4] トリアジン - 4 - オール (8 2 0 m g 、 9 5 %) を得た。 M S : (

$M + H$)⁺ = 286。

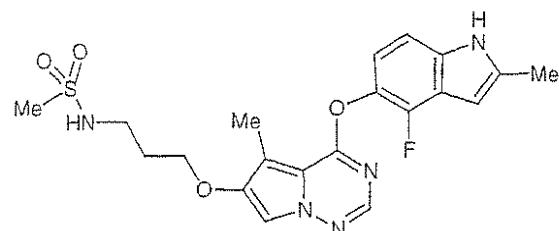
【0178】

C. 6-(3-メタンスルホニル-プロポキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-4-オール (620mg、2.17mmol) および $POCl_3$ (10mL) の混合物を、85°で3時間加熱した。 $POCl_3$ を真空中で除去して黄色固体を得て、このものをジクロロメタン中に溶解し、そして冷 $NaHCO_3$ 溶液およびブラインを用いて連続して洗浄した。該有機物を乾燥し、ろ過し、そして濃縮して粗クロロイミデート中間体 (610mg)を得て、このものをDMF中の4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-オール (664mg、4.02mmol) および NaH (鉱油中 60%、160mg、4.02mmol) の予め混合した溶液に0°で加えた。得られた混合物をRTで30分間攪拌し、そしてジクロロメタンを用いて希釈し、10% LiCl 水溶液を用いて洗浄し、乾燥し、そして濃縮した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、10%酢酸エチル/ジクロロメタン~30%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製した。目的の画分を集め、そして真空中で濃縮して固体を得て、このものを $MeOH$ を用いて洗浄して、白色固体の標題化合物 (610mg、65%収率)を得た。HRMS ($M + H$)⁺ ($C_{20}H_{21}FN_4O_4S$ として計算値) 計算値: 432.12675; 実測値: 433.1329。¹H NMR (d-DMSO) 11.36 (br, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.15 (d, 1H, $J = 8.4$ Hz), 6.99 (m, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, $J = 6.16$ Hz), 3.31 (t, 2H, $J = 5.7$ Hz), 3.05 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.50 (m, 2H)。元素分析 ($C_{20}H_{21}FN_4O_4S \cdot 0.4H_2O$ として計算) 計算値: C 54.58; H 4.84; N 12.56; S 7.29。実測値: C 54.61; H 4.92; N 12.65; S 7.33。

【0179】

(実施例83)

【化50】



N-[3-[4-(4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ]-プロピル]-メタンスルホンアミド

A.

4-フェノキシ-5-メチル-6-ヒドロキシピロロ-[2,1-f][1,2,4]トリアジン (1.05g、4.35mmol)、1,3-ジプロモプロパン (4.0g、20mmol) および K_2CO_3 (3g、22mmol) の溶液を、70°で2時間加熱した。該溶媒を真空中で除去した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、ジクロロメタン~20%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、粗中間体 (1.35g、86%収率)を得た。本中間体 (1.3g、3.59mmol) を、DMF (15mL) 中でメタンスルホンアミド (2.0g、21mmol) および K_2CO_3 (4g、29mmol) と一緒に2時間加熱した。該混合物を冷却し、ジクロロメタンを用いて希釈し、5% Na_2CO_3 溶液を用いて2回洗浄し、乾燥して濃縮した。該残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、20%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出) によって精製して、白色固体のN-[3-(5-メチル-4-フェノキシ-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-プロピル]-メタンスルホンアミド (1.1g、81%)を得た。MS: ($M + H$)⁺ = 377。

【0180】

B. 上記工程 A 由来の化合物を、実施例 24 の製造について記載するのと同様な製法によってメタンスルホンアミドを用いて処理して、N-[3-(4-ヒドロキシ-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-プロピル]-メタンスルホンアミド(64%収率)を得た。MS: (M+H)⁺ = 301。

【0181】

C. N-[3-(4-ヒドロキシ-5-メチル-ピロロ[2,1-f][1,2,4]トリアジン-6-イルオキシ)-プロピル]-メタンスルホンアミド(530mg, 1.77mmol)およびPOCl₃の混合物を、80°Cで1.5時間加熱した。該揮発物を除去し、そして該残渣をジクロロメタンを用いて希釈し、冷NaHCO₃溶液およびブラインを用いて連続して洗浄し、乾燥し、そして真空下で濃縮して粗クロロイミデート中間体(610mg)を得て、このものをDMF(8mL)中、80~85°Cで2時間、4-フルオロ-2-メチル-1H-インドール-5-オール(495mg, 3.0mmol)およびK₂CO₃(3.0g, 22mmol)と一緒に加熱した。該混合物をジクロロメタンを用いて希釈し、そして該固体をろ過した。該ろ液を濃縮し、そして該残渣をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー(30%酢酸エチル/ジクロロメタンを用いて溶出)によって精製した。該目的生成物を更にプレパラティブHPLCによって精製して、黄褐色固体の標題化合物(290mg, 34%収率)を得た。HRMS(M+H)⁺(C₂₀H₂₂FN₅O₄Sとして計算)計算値: 447.1376; 実測値: 448.1476。¹H NMR(CDCl₃) δ 7.75(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.03(d, 1H, J = 8.32 Hz), 6.88(m, 1H), 4.04(t, 2H, J = 5.72 Hz), 3.31(t, 2H, J = 6.16 Hz), 2.90(s, 3H), 2.42(s, 3H), 2.37(s, 3H), 2.04(m, 2H)。元素分析(C₂₀H₂₁FN₄O₄S · 1.0H₂O · 0.18TFとして計算)計算値: C 50.57; H 4.73; N 14.61; S 6.80。実測値: C 50.44; H 4.87; N 14.51; S 6.70。

フロントページの続き

(74)代理人 100126778
弁理士 品川 永敏

(72)発明者 ラジーブ・ビデ
アメリカ合衆国 08550 ニュージャージー州プリンストン・ジャンクション、ホーソーン・ドライブ 22 番

(72)発明者 ジエン・ウェイ・カイ
アメリカ合衆国 08502 ニュージャージー州ベル・ミード、ヒルズ・ドライブ 36 番

(72)発明者 リガン・キアン
アメリカ合衆国 08525 ニュージャージー州ホーブウェル、コベントリー・レイン 11 番

(72)発明者 ステファニー・バー・ボサ
アメリカ合衆国 08530 ニュージャージー州ランバートビル、ビッグ・トップ・ドライブ 2 番

(72)発明者 ルイス・ロンバード
アメリカ合衆国 08502 ニュージャージー州ベル・ミード、ウエスト・ストリート 49 番

(72)発明者 ジエフリー・ロブル
アメリカ合衆国 18940 ペンシルベニア州ニュータウン、チューリップ・ドライブ 7 番

審査官 大野 晃

(56)参考文献 国際公開第 02/040486 (WO, A1)
国際公開第 00/071129 (WO, A1)
Shirish A. Patil et al., Synthesis of Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine Congeners of Nucleic Acid Purines via the N-Amination of 2-Substituted Pyroles[1], Journal of Heterocyclic Chemistry, 1994 年, Vol.31, No.4, p.781-786
Jose M. Quintela et al., A Ready One-pot Preparation for Pyrrolo[2,1-f][1,2,4]triazine and Pyrazolo[5,1-c]pyrimido[4,5-e][1,2,4]triazine Derivatives, Tetrahedron, 1996 年, Vol.52, No.8, p.3037-3048

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 487/04
CAplus(STN)
REGISTRY(STN)