

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5319659号  
(P5319659)

(45) 発行日 平成25年10月16日 (2013. 10. 16)

(24) 登録日 平成25年7月19日 (2013. 7. 19)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 487/04 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 1 4 O

A 6 1 K 31/53 (2006. 01)

C O 7 D 487/04 C S P

A 6 1 K 45/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/53

A 6 1 P 35/00 (2006. 01)

A 6 1 K 45/00

A 6 1 P 43/00 (2006. 01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 13 (全 75 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2010-504237 (P2010-504237)  
 (86) (22) 出願日 平成20年4月17日 (2008. 4. 17)  
 (65) 公表番号 特表2010-524957 (P2010-524957A)  
 (43) 公表日 平成22年7月22日 (2010. 7. 22)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2008/060551  
 (87) 国際公開番号 W02008/131050  
 (87) 国際公開日 平成20年10月30日 (2008. 10. 30)  
 審査請求日 平成23年3月11日 (2011. 3. 11)  
 (31) 優先権主張番号 60/912, 446  
 (32) 優先日 平成19年4月18日 (2007. 4. 18)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

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

最終頁に続く

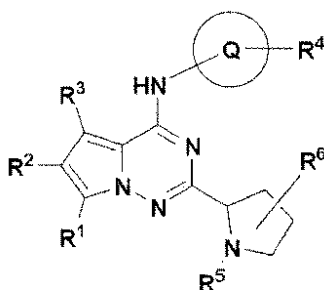
(54) 【発明の名称】 ピロロトリアジンキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I :

【化 1】



(II)

[ 式中、

Q は、ピラゾールまたはイミダゾールであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリーールオキシ、アリーールアルキル、アリーールアルキ

ルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ハロアルキル、アリールアルキル、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、ヒドロキシアアルキル、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、またはアルキルアミノカルボニル、-COアルキル、-CO置換アルキル；-COアリール、-CO置換アリール、-COヘテロアリール、-CO置換ヘテロアリール、-COヘテロシクリル、-CO置換ヘテロシクリル、-CONHアルキル、-CONH置換アルキル；-CONHアリール、-CONH置換アリール、-CONHヘテロアリール、-CONH置換ヘテロアリール、-CONHヘテロシクリル、-CONH置換ヘテロシクリル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>置換アルキル；-SO<sub>2</sub>アリール、-SO<sub>2</sub>置換アリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>置換ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルまたは-SO<sub>2</sub>置換ヘテロシクリルであり；

R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキシ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、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、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 2】

式 I I I :

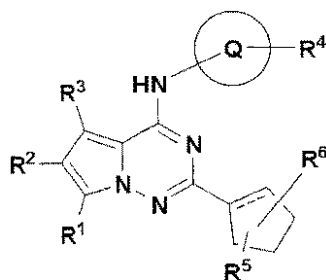
10

20

30

40

## 【化 2】



(III)

〔式中、

Q は、ピラゾールまたはイミダゾールであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリーロキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリーロキシアルキル、アリーロキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリーロキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリーロキシアルキル、アリーロキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカ

10

20

30

40

50

ノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、-COアルキル、-CO置換アルキル、-COアリール、-CO置換アリール、-COヘテロアリール、-CO置換ヘテロアリール、-COヘテロシクリル、-CO置換ヘテロシクリル、-CONHアルキル、-CONH置換アルキル；-CONHアリール、-CONH置換アリール、-CONHヘテロアリール、-CONH置換ヘテロアリール、-CONHヘテロシクリル、-CONH置換ヘテロシクリル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>置換アルキル；-SO<sub>2</sub>アリール、-SO<sub>2</sub>置換アリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>置換ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルまたは-SO<sub>2</sub>置換ヘテロシクリルであり；

10

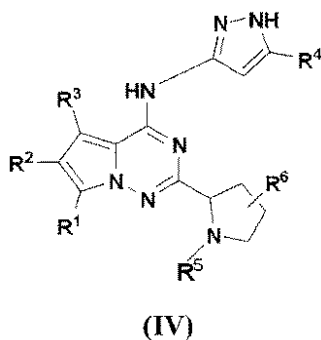
R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 3】

式 I V：

【化 3】



20

[ 式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；

30

R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

40

50

$R^5$  は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ハロアルキル、アリールアルキル、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、またはアルキルアミノカルボニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ 置換アルキル； $-CO$ アリール、 $-CO$ 置換アリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CO$ 置換ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ 置換ヘテロシクリル、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ 置換アルキル； $-CONH$ アリール、 $-CONH$ 置換アリール、 $-CONH$ ヘテロアリール、 $-CONH$ 置換ヘテロアリール、 $-CONH$ ヘテロシクリル、 $-CONH$ 置換ヘテロシクリル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル； $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロシクリルまたは $-SO_2$ 置換ヘテロシクリルであり；

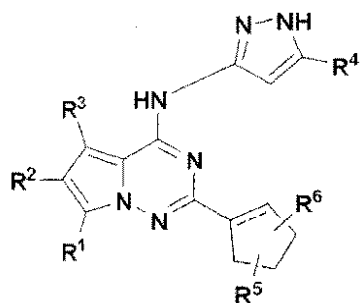
$R^6$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 4】

式 V：

【化 4】



(V)

[ 式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および  $R^3$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、またはハロゲンであり；

$R^4$  は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シク

ロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、アリアルヘテロアリアル、アリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシアリアル、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリアルアミノ、アリアルアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリアルアルカノイルアミノ、アリアルチオ、アリアルアルキルチオ、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリアルオキシ、アリアルアルキル、アリアルアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロアリアルオキシ、アリアルヘテロアリアル、アリアルアルコキシカルボニル、ヘテロアリアルアルキル、ヘテロアリアルアルコキシ、アリアルオキシアルキル、アリアルオキシアリアル、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリアルアミノ、アリアルアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリアルアルカノイルアミノ、アリアルチオ、アリアルアルキルチオ、アリアルスルホニル、アリアルアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリアルカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、-COアルキル、-CO置換アルキル、-COアリアル、-CO置換アリアル、-COヘテロアリアル、-CO置換ヘテロアリアル、-COヘテロシクリル、-CO置換ヘテロシクリル、-CONHアルキル、-CONH置換アルキル、-CONHアリアル、-CONH置換アリアル、-CONHヘテロアリアル、-CONH置換ヘテロアリアル、-CONHヘテロシクリル、-CONH置換ヘテロシクリル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>置換アルキル；-SO<sub>2</sub>アリアル、-SO<sub>2</sub>置換アリアル、-SO<sub>2</sub>ヘテロアリアル、-SO<sub>2</sub>置換ヘテロアリアル、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルまたは-SO<sub>2</sub>置換ヘテロシクリルであり；

R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリアル、置換アリアル、ヘテロアリアル、置換ヘテロアリアル、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体。

【請求項 5】

医薬的に許容される担体、および—またはそれ以上の請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物あるいはその医薬的に許容される塩または立体異性体を含む医薬組成物。

【請求項 6】

医薬的に許容される担体、および—またはそれ以上の請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物

10

20

30

40

50

あるいはその医薬的に許容される塩または立体異性体を、一またはそれ以上の他の抗癌剤または細胞毒性剤と組み合わせて含む医薬組成物。

【請求項 7】

治療における使用のための、請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩または立体異性体。

【請求項 8】

癌治療のための薬物製造における、請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物、あるいはその医薬的に許容される塩または立体異性体の使用。

【請求項 9】

該癌が前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および甲状腺癌、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 8 の化合物の使用。

【請求項 10】

哺乳類における、癌治療のための活性薬剤としての、一またはそれ以上の請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物。

【請求項 11】

該癌が前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌および甲状腺癌、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、メラノーマ、多発性骨髄腫、または急性骨髄性白血病 (AML) である、請求項 10 の癌治療のための活性薬剤としての、一またはそれ以上の化合物。

【請求項 12】

一またはそれ以上の他の抗癌剤または細胞毒性剤と一緒に用いる、請求項 11 の癌治療のための活性薬剤としての、一またはそれ以上の化合物であり、その中で、請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物および前記他の抗癌剤または細胞毒性剤が、併用剤 (combination product) において固定用量と一緒に製剤されるか、または同時もしくは連続のために別々に製剤されることを特徴とする化合物。

【請求項 13】

一またはそれ以上の請求項 1 ~ 4 のいずれかの化合物を含む、アルツハイマー病の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、チロシンキナーゼ阻害剤として有用である、新規なピロロトリアジン化合物に関する。本発明はまた、該化合物を含む医薬組成物、並びに増殖性疾患および他の疾患 (特に、いくつかの種類の癌) の治療に該化合物を用いる方法にも関する。

【背景技術】

【0002】

本発明は、チロシンキナーゼ酵素を阻害する化合物、チロシンキナーゼ阻害化合物を含む組成物、およびチロシンキナーゼ活性の過剰発現または発現上昇 (up regulation) を特徴とする疾患 (例えば、癌、糖尿病、再狭窄、動脈硬化症、乾癬、アルツハイマー病、血管形成疾患および免疫不全) [Powis, G.; Workman P. Signaling Targets For The Development of Cancer Drugs. Anti-Cancer Drug Design (1994), 9: 263-277; Merenmies, J.; Parada, L. F.; Henkemeyer, M. Receptor Tyrosine Kinase Signaling in Vascular Development. Cell Growth Differ (1997) 8: 3-10; Shawver, L. K.; Lipsosn, K. E.; Fong, T. A. T.; McMahon, G.; Plowman, G. D.; Strawn, L. M. Receptor Tyrosine Kinases As Targets For Inhibition of Angiogenesis. Drug Discovery Today (1997) 2: 50-63; これらは全て本明細書で引用により援用されている] を治療するためのチロシンキナーゼ酵素阻害剤の使用方法に関する。

【0003】

チロシンキナーゼは、いくつかの細胞機能に関するシグナル伝達 (例えば、細胞増殖、

10

20

30

40

50

発癌、アポトーシス、および細胞分化)において重要な役割を果たす。これらの酵素の阻害剤は、これらの酵素によって起こる増殖性疾患の治療または予防において有用である。恒常的な分裂促進性の情報伝達をもたらす、受容体タンパク質チロシンキナーゼの過剰発現または活性化が、ヒト悪性腫瘍の増大する重要な要因であるということは確かな疫学的証拠によって示されている。これらのプロセスに係わっているチロシンキナーゼには、Abl、CDK、EGF、EMT、FGF、FAK、Flk-1/KDR、Flt-3、GSK-3、HER-2、IGF-1R、IR、Jak2、LCK、MET、PDGF、Src、Tie-2、TrkA、TrkBおよびVEGFが含まれる。したがって、チロシンキナーゼ酵素を制御するか、または阻害するために用いることのできる新規な化合物を研究する目下の必要性が存在する。

10

#### 【0004】

一またはそれ以上の下記のカテゴリ(これらは一例として与えられているのであって、限定をするためではない)において、有利な、そして改善された特性を有する化合物を見出すことも望まれ、また好まれる。

- (a) 薬物動態的性質(経口バイオアベイラビリティを含む)；
- (b) 医薬的性質；
- (c) 必要な投与量；
- (d) 血中濃度の最高最低間の特徴(peak-to-trough characteristics)を低下させる要素；
- (e) 受容体で実薬(active drug)の濃度を増加させる要素；
- (f) 臨床的な薬物相互作用の易罹病性(liability)を減少させる要素；
- (g) 有害な副作用の可能性を低下させる要素；並びに
- (h) 製造コストまたは実現可能性を改善する要素。

20

#### 【0005】

(発明の概要)

本発明は、チロシンキナーゼ酵素阻害剤として有用な、式Iの化合物(その立体異性体、互変異性体および医薬的に許容される塩を含む)を提供する。

#### 【0006】

本発明はまた、医薬的に許容される担体、および一またはそれ以上の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

30

#### 【0007】

本発明はまた、式Iの化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の治療上の有効量、および適宜一またはそれ以上の他の抗癌剤または治療を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、一またはそれ以上のチロシンキナーゼ阻害剤に関連する症状の治療方法を提供する。

#### 【0008】

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を用いる、癌の治療方法を提供する。

#### 【0009】

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の、治療における使用を提供する。

40

#### 【0010】

本発明はまた、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の、増殖性疾患治療(例えば、癌)のための薬物製造における使用を提供する。

#### 【0011】

これらおよび本発明の他の特徴は、本開示が続く限り、拡張した形で記載される。  
(発明の詳細な説明)

#### 【0012】

50

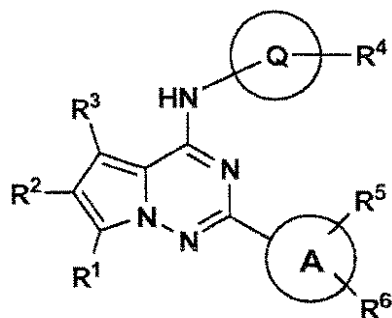


本発明は、式 I の化合物、そのような化合物を用いる医薬組成物およびそのような化合物を用いる方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明において、式 I :

【化 1】



(I)

[ 式中、

Q は、アリール、置換アリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

A は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニルまたはアルキルカルボニルであり；

R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキ

10

20

30

40

50

シ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ 置換アルキル； $-CO$ アリール、 $-CO$ 置換アリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CO$ 置換ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ 置換ヘテロシクリル、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ 置換アルキル； $-CONH$ アリール、 $-CONH$ 置換アリール、 $-CONH$ ヘテロアリール、 $-CONH$ 置換ヘテロアリール、 $-CONH$ ヘテロシクリル、 $-CONH$ 置換ヘテロシクリル、 $-NHCO$ アルキル、 $-NHCO$ 置換アルキル； $-NHCO$ アリール、 $-NHCO$ 置換アリール、 $-NHCO$ ヘテロアリール、 $-NHCO$ 置換ヘテロアリール、 $-NHCO$ ヘテロシクリル、 $-NHCO$ 置換ヘテロシクリル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル； $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロシクリルまたは $-SO_2$ 置換ヘテロシクリルであり；

$R^6$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、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、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

#### 【0014】

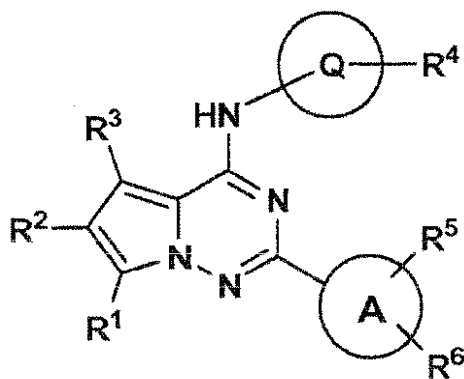
本発明の別の態様において、式 I：

10

20

30

## 【化 2】



(I)

[ 式中、

Q は、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールであり；

A は、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、二置換アミノ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、置換カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニルまたはアルキルカルボニルであり；

R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換ア

10

20

30

40

50

ルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ 置換アルキル、 $-CO$ アリール、 $-CO$ 置換アリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CO$ 置換ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ 置換ヘテロシクリル、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ 置換アルキル； $-CONH$ アリール、 $-CONH$ 置換アリール、 $-CONH$ ヘテロアリール、 $-CONH$ 置換ヘテロアリール、 $-CONH$ ヘテロシクリル、 $-CONH$ 置換ヘテロシクリル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル； $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロシクリルまたは $-SO_2$ 置換ヘテロシクリルであり；

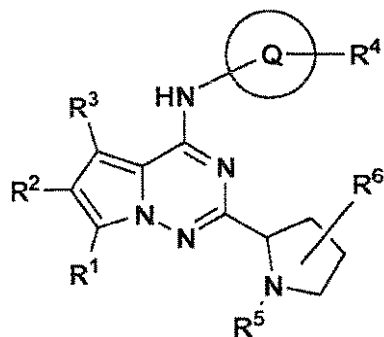
$R^6$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

#### 【0015】

本発明のさらなる態様において、式II：

#### 【化3】



(II)

[ 式中、

$Q$  は、ピラゾールまたはイミダゾールであり；

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$  は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；

$R^4$  は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキ

ルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ハロアルキル、アリールアルキル、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、またはアルキルアミノカルボニル、-COアルキル、-CO置換アルキル；-COアリール、-CO置換アリール、-COヘテロアリール、-CO置換ヘテロアリール、-COヘテロシクリル、-CO置換ヘテロシクリル、-CONHアルキル、-CONH置換アルキル；-CONHアリール、-CONH置換アリール、-CONHヘテロアリール、-CONH置換ヘテロアリール、-CONHヘテロシクリル、-CONH置換ヘテロシクリル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>置換アルキル；-SO<sub>2</sub>アリール、-SO<sub>2</sub>置換アリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>置換ヘテロアリール、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルまたは-SO<sub>2</sub>置換ヘテロシクリルであり；

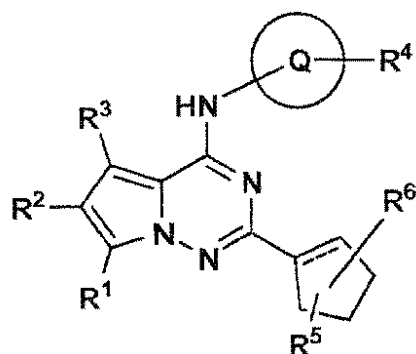
R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

【 0 0 1 6 】

本発明のさらなる態様において、式 I I I :

## 【化 4】



(III)

[ 式中、

Q は、ピラゾールまたはイミダゾールであり；

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、および R<sup>3</sup> は独立に水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンからなる群であり；

R<sup>4</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリールオキシアルキル、アリールオキシアリール、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ 置換アルキル、 $-CO$ アリール、 $-CO$ 置換アリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CO$ 置換ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ 置換ヘテロシクリル、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ 置換アルキル； $-CONH$ アリール、 $-CONH$ 置換アリール、 $-CONH$ ヘテロアリール、 $-CONH$ 置換ヘテロアリール、 $-CONH$ ヘテロシクリル、 $-CONH$ 置換ヘテロシクリル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル； $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロシクリルまたは $-SO_2$ 置換ヘテロシクリルであり；

10

$R^6$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、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、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

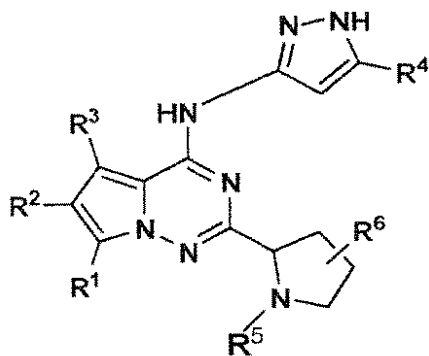
の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

20

【0017】

本発明の別の態様において、式IV：

【化5】



30

(IV)

[式中、

$R^1$ 、 $R^2$ 、および $R^3$ は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；

$R^4$  は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキソ、アリールオキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、アリールヘテロアリ

40

50

ール、アリーールアルコキシカルボニル、ヘテロアリーールアルキル、ヘテロアリーールアルコキシ、アリーールオキシアルキル、アリーールオキシアリーール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリーールアミノ、アリーールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリーールアルカノイルアミノ、アリーールチオ、アリーールアルキルチオ、アリーールスルホニル、アリーールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリーールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup> は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ハロアルキル、アリーールアルキル、アルカノイル、置換アルカノイル、アミノアルキル、置換アミノアルキル、ヒドロキシアルキル、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、チオアルキル、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、カルバモイル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、アリーールヘテロアリーール、アリーールアルコキシカルボニル、ヘテロアリーールアルキル、アリーールオキシアルキル、アリーールオキシアリーール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリーールスルホニル、アリーールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、またはアルキルアミノカルボニル、-COアルキル、-CO置換アルキル；-COアリーール、-CO置換アリーール、-COヘテロアリーール、-CO置換ヘテロアリーール、-COヘテロシクリル、-CO置換ヘテロシクリル、-CONHアルキル、-CONH置換アルキル；-CONHアリーール、-CONH置換アリーール、-CONHヘテロアリーール、-CONH置換ヘテロアリーール、-CONHヘテロシクリル、-CONH置換ヘテロシクリル、-SO<sub>2</sub>アルキル、-SO<sub>2</sub>置換アルキル；-SO<sub>2</sub>アリーール、-SO<sub>2</sub>置換アリーール、-SO<sub>2</sub>ヘテロアリーール、-SO<sub>2</sub>置換ヘテロアリーール、-SO<sub>2</sub>ヘテロシクリルまたは-SO<sub>2</sub>置換ヘテロシクリルであり；

R<sup>6</sup> は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリーール、置換アリーール、ヘテロアリーール、置換ヘテロアリーール、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

#### 【0018】

本発明の別の態様において、式V：

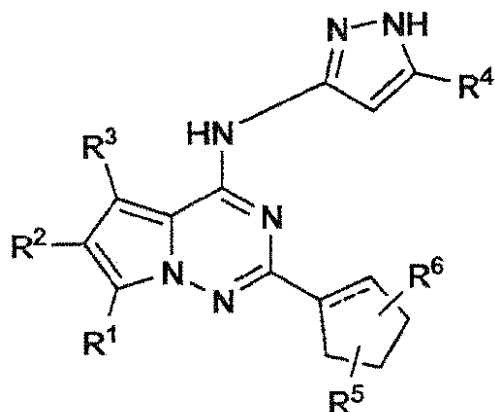
10

20

30



【化 6】



(V)

〔式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、およびR<sup>3</sup>は独立して、水素、アルキル、置換アルキルまたはハロゲンであり；

R<sup>4</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリーロキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリーロキシアルキル、アリーロキシアリール、ヘテロ環、置換ヘテロ環、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノまたはアルキルアミノカルボニルであり；

R<sup>5</sup>は、水素、アルキル、置換アルキル、アルキリデン、置換アルキリデン、ヒドロキシ、アルコキシ、ハロゲン、ハロアルキル、ハロアルコキシ、オキシ、アリーロキシ、アリールアルキル、アリールアルキルオキシ、アルカノイル、置換アルカノイル、アルカノイルオキシ、アミノ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、ヒドロキシアルキル、二置換アミノ、アミド、置換アミド、カルバメート、置換カルバメート、ウレイド、シアノ、スルホンアミド、置換スルホンアミド、アルキルスルホン、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルコキシ、ニトロ、チオ、チオアルキル、アルキルチオ、アルキルスルホニル、アルキルスルフィニル、カルボキシ、アルコキシカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、カルバモイル、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、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロアリーロキシ、アリールヘテロアリール、アリールアルコキシカルボニル、ヘテロアリールアルキル、ヘテロアリールアルコキシ、アリーロキシアルキル、アリーロキシアリール、ヘテロ

10

20

30

40

50

シクリル、置換ヘテロシクリル、アルキルカルボニル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニル、置換ヘテロアルキニル、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アリールアルカノイルアミノ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニルアミノ、またはアルキルアミノカルボニル、 $-CO$ アルキル、 $-CO$ 置換アルキル、 $-CO$ アリール、 $-CO$ 置換アリール、 $-CO$ ヘテロアリール、 $-CO$ 置換ヘテロアリール、 $-CO$ ヘテロシクリル、 $-CO$ 置換ヘテロシクリル、 $-CONH$ アルキル、 $-CONH$ 置換アルキル； $-CONH$ アリール、 $-CONH$ 置換アリール、 $-CONH$ ヘテロアリール、 $-CONH$ 置換ヘテロアリール、 $-CONH$ ヘテロシクリル、 $-CONH$ 置換ヘテロシクリル、 $-SO_2$ アルキル、 $-SO_2$ 置換アルキル； $-SO_2$ アリール、 $-SO_2$ 置換アリール、 $-SO_2$ ヘテロアリール、 $-SO_2$ 置換ヘテロアリール、 $-SO_2$ ヘテロシクリルまたは $-SO_2$ 置換ヘテロシクリルであり；

10

$R^6$  は、水素、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、オキソ、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、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、ヘテロシクロアルキル、置換ヘテロシクロアルキル、ヘテロアルキル、置換ヘテロアルキル、ヘテロアルケニル、置換ヘテロアルケニル、ヘテロアルキニルまたは置換ヘテロアルキニルである]

の化合物、あるいはその医薬的に許容される塩、互変異性体または立体異性体が開示される。

20

#### 【0019】

本発明の化合物には、

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) メタノン；

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (チアゾール - 2 - イル) メタノン；

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (ピラジン - 2 - イル) メタノン；

30

(S) - tert - ブチル 4 - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート；

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン；

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (ピリジン - 3 - イル) メタノン；

40

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン；

(S) - 5 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - 1 - (6 - フルオロニコチノイル) ピロリジン - 2 - オン；

(R) - ベンジル 2 - (4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート；

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (ピ

50

ラジン - 2 - イル)メタノン;

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)(ピペリジン - 4 - イル)メタノン;

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)(チアゾール - 2 - イル)メタノン;

(R) - 2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)ピロリジン - 1 - カルボキサミド;

2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)シクロペント - 1 - エンカルボキサミド; および

2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (ピラジン - 2 - イル)シクロペント - 1 - エンカルボキサミド

が含まれる。

【0020】

別の態様において本発明は、医薬的に許容される担体、および—またはそれ以上の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩を含む医薬組成物を提供する。

【0021】

別の態様において本発明は、医薬的に許容される担体、および—またはそれ以上の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の治療上の有効量を含む医薬組成物を提供する。

【0022】

別の態様において本発明は、—またはそれ以上の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、タンパク質キナーゼ関連疾患の治療方法を提供する。

【0023】

別の態様において本発明は、—またはそれ以上の本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の治療上の有効量を、治療が必要な患者に投与することを特徴とする、チロシンキナーゼ関連疾患の治療方法を提供する。

【0024】

別の態様において、タンパク質キナーゼ関連疾患は、前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、メラノーマ、多発性骨髄腫または急性骨髄性白血病 (AML) からなる群より選択される。

【0025】

別の態様において本発明は、本発明の化合物、あるいはその立体異性体、互変異性体または医薬的に許容される塩の、タンパク質キナーゼ関連疾患を治療する有効量を投与することを特徴とする、タンパク質キナーゼ関連疾患の治療に必要な患者の治療方法を提供する。

【0026】

別の態様において本発明は、—またはそれ以上の付加的な抗癌剤または治療 (例えば、放射線療法) をさらに含む、医薬組成物を提供する。

【0027】

別の態様において本発明は、治療における使用のための、本発明の化合物を提供する。

【0028】

別の態様において本発明は、タンパク質キナーゼ関連疾患治療のために治療において使用するための、本発明の化合物を提供する。

## 【 0 0 2 9 】

別の態様において本発明は、チロシンキナーゼ関連疾患治療のための治療において使用するための、本発明の化合物を提供する。

## 【 0 0 3 0 】

別の態様において本発明はまた、タンパク質キナーゼ関連疾患治療のための薬物製造における、本発明の化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 3 1 】

別の態様において本発明はまた、チロシンキナーゼ関連疾患治療のための薬物製造における、本発明の化合物の使用を提供する。

## 【 0 0 3 2 】

別の態様において本発明は、本発明の化合物の併用剤 (combined preparation) および付加的な治療薬の、治療における同時、分割または連続使用を提供する。

## 【 0 0 3 3 】

別の態様において本発明は、本発明の化合物の併用剤および付加的な治療薬の、タンパク質キナーゼ関連疾患治療における同時、分割または連続使用を提供する。

## 【 0 0 3 4 】

本発明は、その精神または本質的な特質から逸脱することなく、他の特定の形態で具体化され得る。本発明には、本明細書で記載される本発明の好ましい態様のあらゆる組み合わせが包含される。本発明のあらゆる態様は、他の態様または付加的な、より好ましい態様を説明するための態様と併用され得ることが理解される。好ましい態様の各要素は、それぞれの独立した好ましい態様であることも理解される。さらには、ある態様のいずれの要素も、付加的な態様を説明するためのいずれの態様のあらゆる他の要素と組み合わせることが意図される。

## 【 0 0 3 5 】

以下は、本明細書の中で用いられ得る用語の定義である。特にことわりが無ければ、本明細書の中で基または用語に関して提供される最初の定義は、本明細書にわたり単独でまたは別の基の一部として、その基または用語に適用する。

## 【 0 0 3 6 】

本明細書で用いる用語「置換された」は、指定された原子上のいずれかの水素の一以上が、示された基からの選択枝に置き換わることを意味するが、指定された原子が通常の原子価を上回らず、および置換が安定な化合物をもたらすという条件付きである。置換基がケト (すなわち、 $=O$ ) の場合、その原子上の2つの水素が置き換わる。ケト置換基は、芳香族部分には存在しない。本明細書で用いる環二重結合は、二つの隣接する環原子の間で形成される二重結合 (例えば、 $C=C$ 、 $C=N$ 、または  $N=N$ ) である。

## 【 0 0 3 7 】

化合物について、いずれかの成分または式で、いずれかの記号 (例えば、 $R^3$ ) が一回より多く生じる場合、それぞれの定義は他の全ての定義から独立している。したがって例えば、もし基が0~2の $R^3$ で置換されることが示されていれば、その基は2つまでの $R^3$ 基で適宜置換されてもよく、それぞれの $R^3$ は $R^3$ の定義から独立して選択される。また、置換基および/または記号の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

## 【 0 0 3 8 】

置換基の結合について、環の2つの原子を結ぶ結合が交差して示されている場合、そのような置換基は環のいずれの原子と結合してもよい。置換基が、所定の式の化合物の残基に結合するのに際し、介する原子を示さないで記載されている場合、そのような置換基は、その置換基のいずれの原子を介して結合してもよい。置換基および/または記号の組み合わせは、そのような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合に限り許容される。

## 【 0 0 3 9 】

本発明の化合物に窒素原子 (例えば、アミン) がある場合、これらは本発明の他の化合物を提供するために、酸化剤 (例えば、MCPBAおよび/または過酸化水素) で処理す

10

20

30

40

50

ることによって、N - オキシドに変換することができる。したがって、全ての示されている、および特許請求されている窒素原子は、示されている窒素およびそのN - オキシド (N O) 誘導体の両方を対象にすると見なされる。

#### 【0040】

用語「アルキル」または「アルキレン」は、いずれも、分枝鎖および直鎖の、1 ~ 20 炭素原子、好ましくは1 ~ 7 炭素原子の飽和脂肪族炭化水素基を指す。用語「低級アルキル」は、炭素原子が1 ~ 4 の無置換アルキル基を指す。アルキルの例には、これらに限定されないが、メチル、エチル、n - プロピル、i - プロピル、n - ブチル、i - ブチル、sec - ブチル、t - ブチル、n - ペンチル、n - ヘキシル、2 - メチルブチル、2 - メチルペンチル、2 - エチルブチル、3 - メチルペンチル、および4 - メチルペンチルが含まれる。

10

#### 【0041】

用語「置換アルキル」は、例えば1 ~ 4 つの置換基 [例えば、ハロ、ヒドロキシ、アルコキシ、オキソ、アルカノイル、アリーロキシ、アルカノイルオキシ、アミノ、アルキルアミノ、アリールアミノ、アリールアルキルアミノ、2 つのアミノ置換基がアルキル、アリールまたはアリールアルキルから選択される二置換アミン；アルカノイルアミノ、アロイルアミノ、アラルカノイルアミノ、置換アルカノイルアミノ、置換アリールアミノ、置換アラルカノイルアミノ、チオール、アルキルチオ、アリールチオ、アリールアルキルチオ、アルキルチオノ、アリールチオノ、アリールアルキルチオノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、アリールアルキルスルホニル、スルホンアミド (例えばSO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>)、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<sub>2</sub>)、置換カルバミル (例えばCONHアルキル、CONHアリール、CONHアリールアルキル、またはアルキル、アリールもしくはアリールアルキルから選択された窒素に2 つの置換基がある場合)；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、ヘテロシクリル (例えば、インドリル、イミダゾリル、フリル、チエニル、チアゾリル、ピロリジル、ピリジル、ピリミジル、ピロリジニル、ピペリジニル、モルホリニル、ピペラジニル、ホモピペラジニルなど)、および置換ヘテロシクリル] で置換されたアルキル基を指す。上記において、置換基がさらに置換される場合、それはアルキル、アルコキシ、アリールまたはアリールアルキルによってである。

20

#### 【0042】

用語「アルケニル」または「アルケニレン」は、特定の数の炭素原子、および一またはそれ以上の不飽和炭素炭素結合 (それは、鎖におけるいずれかの安定な箇所が生じる) を有する、直鎖または分枝鎖配置の炭化水素鎖を指す。これらは、1 ~ 4 二重結合を有する、2 ~ 20 炭素原子、好ましくは2 ~ 15 炭素原子、そして最も好ましくは2 ~ 8 炭素原子の基である。アルケニルの例には、これらに限定されないが、エテニル、1 - プロペニル、2 - プロペニル、2 - ブテニル、3 - ブテニル、2 - ペンテニル、3 - ペンテニル、4 - ペンテニル、2 - ヘキセニル、3 - ヘキセニル、4 - ヘキセニル、5 - ヘキセニル、2 - メチル - 2 - プロペニル、4 - メチル - 3 - ペンテニルなどが含まれる。

30

#### 【0043】

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

40

#### 【0044】

用語「アルキニル」または「アルキニレン」は、一またはそれ以上の炭素炭素三重結合 (それは、鎖におけるいずれかの安定な箇所が生じる) を有する、直鎖または分枝鎖配置の炭化水素鎖を指す。これらは、1 ~ 4 三重結合を有する、2 ~ 20 炭素原子、好ましくは2 ~ 15 炭素原子、そして最も好ましくは2 ~ 8 炭素原子の基である。アルキニルの例

50

には、これらに限定されないがエチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどが含まれる。

【0045】

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

【0046】

用語「シクロアルキル」は、好ましくは1～3つの環および1つの環あたり3～7炭素を含み、それが不飽和 $C_3 \sim C_7$ 環状炭素(carbocyclic ring)とさらに縮合してもよい、適宜置換された、飽和環状炭化水素環系を指す。代表的な基には、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロシチル(cycloctyl)、シクロデシル、シクロドデシル、およびアダマンチルが含まれる。代表的な置換基には、上述した一またはそれ以上のアルキル基、あるいはアルキル置換基として上述した一またはそれ以上の基が含まれる。

【0047】

用語「アルコキシ」または「アルキルオキシ」は、酸素架橋を介して、指定された数の炭素原子を有する、上記で定義したようなアルキル基を指す。例えば、「 $C_{1 \sim 6}$ アルコキシ」(またはアルキルオキシ)には、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ アルコキシ基が含まれることが意図される。アルコキシの例には、これらに限定されないが、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、および*s*-ペントキシが含まれる。同じように、「アルキルチオ」または「チオアルコキシ」は、硫黄架橋を介して、指定された数の炭素原子を有する、上記で定義したようなアルキル基を意味する(例えば、メチル-S-、エチル-S-、など)。

【0048】

用語「ハロゲン」または「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素 およびヨウ素を指す。

【0049】

用語「ハロアルキル」は、1またはそれ以上のハロゲンで置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。ハロアルキルの例には、これらに限定されないが、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ペンタフルオロエチル、ペンタクロロエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヘプタフルオロプロピル、およびヘプタクロロプロピルが含まれる。ハロアルキルの例にはまた、1またはそれ以上のフッ素原子で置換された、特定の数の炭素原子を有する、分岐鎖および直鎖の両方の飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される「フルオロアルキル」も含まれる。

【0050】

用語「ハロアルコキシ」または「ハロアルキルオキシ」は、酸素架橋を介して、指定された数の炭素原子を有する、上記で定義したようなハロアルキル基を意味する。例えば「 $C_{1 \sim 6}$ ハロアルコキシ」は、 $C_1$ 、 $C_2$ 、 $C_3$ 、 $C_4$ 、 $C_5$ 、および $C_6$ ハロアルコキシ基を含むことが意図される。ハロアルコキシの例には、これらに限定されないが、トリフルオロメトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシなどが含まれる。同じように、「ハロアルキルチオ」または「チオハロアルコキシ」は、硫黄架橋を介して、指定された数の炭素原子を有する、上記で定義したようなハロアルキル基を意味し;例えば、トリフルオロメチル-S-、ペンタフルオロエチル-S- などである。

【0051】

用語「炭素環」または「カルボシクリル」は、安定な3、4、5、6、7、もしくは8員単環式または二環式、あるいは7、8、9、10、11、12、もしくは13員二環式

10

20

30

40

50

または三環式であって、それらはいずれも飽和、部分的に不飽和、または芳香族であり得る。そのようなカルボシクリルの例には、これらに限定されないが、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、アダマンチル、シクロオクチル、[ 3.3.0 ] ピシクロオクタン、[ 4.3.0 ] ピシクロノナン、[ 4.4.0 ] ピシクロデカン ( デカリン )、[ 2.2.2 ] ピシクロオクタン、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチル、またはテトラヒドロナフチル ( テトラリン ) が含まれる。特に断りがなければ、好ましいカルボシクリルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニル、およびインダニルである。用語「カルボシクリル」が用いられる場合、「アリール」を含むことが意図される。

【 0 0 5 2 】

10

用語「二環式カルボシクリル」または「二環式炭素環基」は、縮合環を 2 つ含み、炭素原子を構成要素として含む、安定な 9 または 10 員炭素環系を指す。2 つの縮合環のうち、1 つ目の環は 2 つ目の環と縮合したベンゾ環であり；2 つ目の環は飽和、部分的に不飽和、または不飽和な、5 または 6 員炭素環である。二環式炭素環基は、安定な構造をもたらすいずれの炭素原子においても、そのペンダント基と結合し得る。本明細書で記載される二環式炭素環基は、生じる化合物が安定ならば、いずれの炭素原子において置換されてもよい。二環式炭素環基の例は、これらに限定されないが、ナフチル、1, 2 - ジヒドロナフチル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチル、およびインダニルである。

【 0 0 5 3 】

本明細書における「炭素環」または「カルボシクリル」に関して、用語「適宜置換された」とは、その炭素環がアルキル ( 好ましくは、低級アルキル )、アルコキシ ( 好ましくは、低級アルコキシ )、ニトロ、モノアルキルアミノ ( 好ましくは、低級アルキルアミノ )、ジアルキルアミノ ( 好ましくは、ジ ( 低級 ) アルキルアミノ )、シアノ、ハロ、ハロアルキル ( 好ましくはトリフルオロメチル )、アルカノイル、アミノカルボニル、モノアルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルアミド ( 好ましくは低級アルキルアミド )、アルコキシアルキル ( 好ましくは、低級アルコキシ ( 低級 ) アルキル )、アルコキシカルボニル ( 好ましくは、低級アルコキシカルボニル )、アルキルカルボニルオキシ ( 好ましくは、低級アルキルカルボニルオキシ ) 並びにアリール ( 好ましくはフェニル )、前記アリールでハロ、低級アルキルおよび低級アルコキシ基で適宜置換されるアリールから独立して選択される一またはそれ以上の基によって、一またはそれ以上の置換可能な環位置で置換されてもよいことを示す。

20

30

【 0 0 5 4 】

用語「アリール」は、環部分が 6 ~ 12 炭素原子を有する単環式または二環式芳香族炭化水素基を指し、例えばフェニル、ナフチル、ビフェニルおよびジフェニル基などであり、そのそれぞれは置換されてもよい。

【 0 0 5 5 】

用語「アリールオキシ」、「アリールアミノ」、「アリールアルキルアミノ」、「アリールチオ」、「アリールアルカノイルアミノ」、「アリールスルホニル」、「アリールアルコキシ」、「アリールスルフィニル」、「アリールヘテロアリール」、「アリールアルキルチオ」、「アリールカルボニル」、「アリールアルケニル」、または「アリールアルキルスルホニル」は、それぞれ、酸素；アミノ；アルキルアミノ；チオ；アルカノイルアミノ；スルホニル；アルコキシ；スルフィニル；ヘテロアリールもしくは置換ヘテロアリール；アルキルチオ；カルボニル；アルケニル；またはアルキルスルホニルに結合している、アリールまたは置換アリールを指す。

40

【 0 0 5 6 】

用語「アリールスルホニルアミノカルボニル」は、アミノカルボニルに結合しているアリールスルホニルを指す。

【 0 0 5 7 】

用語「アリールオキシアルキル」、「アリールオキシカルボニル」または「アリールオキシアリール」は、それぞれ、アルキルもしくは置換アルキル；カルボニル；またはアリ

50

ールもしくは置換アリールに結合しているアリールオキシを指す。

【0058】

用語「アリールアルキル」は、少なくとも一つの炭素原子に結合している、少なくとも一つの水素原子がアリールまたは置換アリールに置き換わっている、アルキルまたは置換アルキルを指す。典型的なアリールアルキルには、これらに限定されないが、例えばベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、2-フェニルエテン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、2-ナフチルエテン-1-イル、ナフトベンジル、および2-ナフトフェニルエタン-1-イルが含まれる。

【0059】

用語「アリールアルキルオキシ」は、酸素結合を介して結合されているアリールアルキル(-O-アリールアルキル)を指す。

10

【0060】

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

20

【0061】

用語「ヘテロアリール」は、少なくとも一つのヘテロ原子環員(例えば、硫黄、酸素、または窒素)を含む、適宜置換された、安定な単環式および多環式芳香族炭化水素を指す。好ましいヘテロアリール基は、炭素原子並びにN、NH、OおよびSからなる群より独立に選択される1、2、3、もしくは4ヘテロ原子を含む、安定な5、6、もしくは7員単環式または7、8、9、もしくは10員二環式のヘテロ環芳香族環(heterocyclic aromatic rings)である。芳香族ヘテロ環におけるSおよびO原子の総数は、1より大きくないことに注意する。ヘテロアリール基には、これらに限定されないが、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、フリル、キノリル、イソキノリル、チエニル、イミダゾリル、チアゾリル、インドリル、ピリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾフリル、ベンゾチエニル、ベンズチアゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、インダゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、イソチアゾリル、ベンゾチエニル、プリニル、カルバゾリル、ベンズイミダゾリル、2,3ジヒドロベンゾフラニル、2,3ジヒドロベンゾチエニル、2,3ジヒドロベンゾチエニルSオキシド、2,3ジヒドロベンゾチエニルSジオキシド、ベンゾオキサゾリン-2-オン-イル、インドリニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキサンなどが含まれる。

30

【0062】

例示される置換基には、一またはそれ以上の上述したアルキル基もしくはアリールアルキル基、あるいは一またはそれ以上の上述したアルキル置換基が含まれる。

40

【0063】

用語「ヘテロ環」、および「ヘテロシクリル」は、少なくとも一つの炭素原子を有する環において、少なくとも一つのヘテロ原子を有する、適宜置換された、飽和、部分的に不飽和もしくは完全に不飽和な、芳香族もしくは非芳香族環基(例えば、4~7員単環式、7~11員二環式、または10~15員三環式環系)を指す。ヘテロ原子を含む、ヘテロ環基のそれぞれの環は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1つ、2つもしくは3つ有してもよく、その場合に窒素および硫黄ヘテロ原子は適宜酸化されてもよく、また窒素ヘテロ原子は適宜四級化されてもよい。ヘテロ環基は、任意のヘ

50



テロ原子または炭素原子で結合し得る。用語「ヘテロ環」が用いられる場合、ヘテロアールを含むことが意図される。

【 0 0 6 4 】

ヘテロ環の例には、これらに限定されないが、2 - ピロリドニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、2 H - ピロリル、3 H - インドリル、4 - ビペリドニル、4 a H - カルバゾール、4 H - キノリジニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダザロニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、b - カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [ 2 , 3 - b ] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、イミダゾロピリジニル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソチアゾロピリジニル、イソオキサゾリル、イソオキサゾロピリジニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾロピリジニル、オキサゾリジニルペリミジニル、オキシインドリル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナルサジニル ( phenarsazinyI ) 、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、プテリジニル、ビペリドニル、4 - ビペリドニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾロピリジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、カルボリニル、テトラゾリル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チアゾロピリジニル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリル、およびキサンテニルが含まれる。

【 0 0 6 5 】

好ましい 5 ~ 10 員ヘテロ環には、これらに限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ベンズイミダゾリル、1 H - インダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンズテトラゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズイソオキサゾリル、ベンゾオキサゾリル、オキシインドリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、イサチノイル、イソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、イソオキサゾロピリジニル、キナゾリニル、キノリニル、イソチアゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、イミダゾロピリジニル、およびピラゾロピリジニルが含まれる。

【 0 0 6 6 】

好ましい 5 ~ 6 員ヘテロ環には、これらに限定されないが、ピリジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、ピラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、イミダゾリ

10

20

30

40

50

ル、イミダゾリジニル、インドリル、テトラゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、テトラヒドロフラニル、チアジアジニル、チアジアゾリル、チアゾリル、トリアジニル、およびトリアゾリルが含まれる。

【 0 0 6 7 】

代表的な二環式ヘテロ環基には、2, 3 - ジヒドロ - 2 - オキソ - 1 H - インドリル、ベンゾチアゾリル、ベンズオキサゾリル、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、ベンジミダゾリル、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、フロピリジニル（例えば、フロ[2, 3 - c]ピリジニル、フロ[3, 1 - b]ピリジニル]またはフロ[2, 3 - b]ピリジニル）、ジヒドロイソインドリル、ジヒドロキナゾリニル（例えば、3, 4 - ジヒドロ - 4 - オキソ - キナゾリニル）、ベンズイソチアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンゾジアジニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオピラニル、ベンゾトリアゾリル、ベンズピラゾリル、1, 3 - ベンゾジオキサソリル、ジヒドロベンゾフリル、ジヒドロベンゾチエニル、ジヒドロベンゾチオピラニル、ジヒドロベンゾチオピラニルスルホン、ジヒドロベンゾピラニル、インドリニル、インダゾリル、イソクロマニル、イソインドリニル、ナフチリジニル、フタルアジニル、ピペロニル、プリニル、ピリドピリジル、ピロロトリアジニル、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、などが含まれる。

【 0 0 6 8 】

代表的な置換基には、上記の一またはそれ以上のアルキル基もしくはアリールアルキル基、あるいはアルキル置換基として上述した一またはそれ以上の基が含まれる。

【 0 0 6 9 】

また、より小さなヘテロシクリル（エポキシドおよびアジリジン）も含まれる。

【 0 0 7 0 】

用語「ヘテロ原子」には、酸素、硫黄および窒素が含まれる。

【 0 0 7 1 】

用語「アルキルスルホン」は、 $-R^kS(=O)_2R^k$  で、その  $R^k$  がアルキルまたは置換アルキルであるものを指す。

【 0 0 7 2 】

用語「オキソ」は、2 価の基である  $=O$  を指す。

【 0 0 7 3 】

用語「カルバメート」は、 $-OC(=O)NH_2$  の基を指す。

【 0 0 7 4 】

用語「アミド」は、 $-C(=O)NH_2$  の基を指す。

【 0 0 7 5 】

用語「スルホンアミド」は、 $-SO_2NH_2$  の基を指す。

【 0 0 7 6 】

用語「置換アミド」、「置換スルホンアミド」、または「置換カルバメート」は、少なくとも一つの水素が、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択される基に置き換わっている、それぞれ、アミド、スルホンアミド、またはカルバメートを指す。

【 0 0 7 7 】

置換アミドは、例えば、 $-C(=O)NR^mR^n$  で、 $R^m$  および  $R^n$  が独立して H、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択されるが、ただし  $R^m$  または  $R^n$  の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

【 0 0 7 8 】

置換スルホンアミドは、例えば、 $-SO_2NR^oR^p$  で、 $R^o$  および  $R^p$  が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シク

10

20

30

40

50

ロアルキルから選択されるが、ただし  $R^o$  または  $R^p$  の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

【0079】

置換カルバメートは、例えば、 $-OC(=O)NR^qR^r$  で、 $R^q$  および  $R^r$  が独立してアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、および置換シクロアルキルから選択されるが、ただし  $R^q$  または  $R^r$  の少なくとも一つは置換部分である基を指す。

【0080】

用語「ウレイド」は、 $-NHC(=O)NH_2$  の基を指す。

【0081】

用語「シアノ」は、 $-CN$  の基を指す。

【0082】

用語「シクロアルキルアルキル」または「シクロアルキルアルコキシ」は、それぞれ、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルが結合している、アルキルもしくは置換アルキル；またはアルコキシを指す。

【0083】

用語「ニトロ」は、 $-N(O)_2$  の基を指す。

【0084】

用語「チオ」は、 $-SH$  の基を指す。

【0085】

用語「アルキルチオ」は、 $-SR^s$  で、 $R^s$  がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0086】

用語「チオアルキル」は、 $-R^tS$  で、 $R^t$  がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0087】

用語「アルキルスルホニル」は、 $-S(=O)_2R^u$  で、 $R^u$  がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0088】

用語「アルキルスルフィニル」は、 $-S(=O)R^v$  で、 $R^v$  がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、または置換シクロアルキルである基を指す。

【0089】

用語「カルボキシ」は、 $-C(=O)OH$  の基を指す。

【0090】

用語「カルボキシアルコキシ」または「アルコキシカルボニルアルコキシ」は、それぞれ、カルボキシ、またはアルコキシカルボニルが結合している、アルコキシを指す。

【0091】

用語「アルコキシカルボニル」は、 $-C(=O)OR^w$  で、 $R^w$  がアルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリールである基を指す。

【0092】

用語「アリールアルコキシカルボニル」は、アリールまたは置換アリールが結合している、アルコキシカルボニルを指す。

【0093】

用語「アルキルカルボニルオキシ」または「アリールカルボニルオキシ」は、 $-OC(=O)R^x$  で、それぞれ、 $R^x$  がアルキルもしくは置換アルキル、またはアリールもしくは置換アリールである基を指す。

【0094】

用語「カルバモイル」は、 $-OC(=O)NH_2$ 、 $-OC(=O)NHR^y$ 、および / または  $-OC(=O)NR^yR^z$  で、 $R^y$  および  $R^z$  が独立して、アルキルおよび置換ア

10

20

30

40

50

ルキルから選択される基を指す。

【0095】

-NR<sup>6</sup>(C=O)R<sup>9</sup>の基は、R<sup>6</sup>が水素、低級アルキル、および置換低級アルキルから選択され、並びにR<sup>9</sup>が水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、アミノアルキル、置換アミノアルキル、アルキルアミノ、置換アルキルアミノ、アリール、および置換アリールから選択される基を指す。

【0096】

用語「カルボニル」は、C(=O)を指す。

【0097】

用語「アルキルカルボニル」、「アミノカルボニル」、「アルキルアミノカルボニル」、「アミノアルキルカルボニル」、または「アリールアミノカルボニル」は、それぞれ、アルキルもしくは置換アルキル；アミノ；アルキルアミノもしくは置換アルキルアミノ；アミノアルキルもしくは置換アミノアルキル；またはアリールアミノが結合している、カルボニルを指す。

10

【0098】

用語「アミノカルボニルアリール」または「アミノカルボニルアルキル」は、それぞれ、アミノカルボニルが結合している、アリールもしくは置換アリール；またはアルキルもしくは置換アルキルを指す。

【0099】

用語「スルホニル」は、S(=O)<sub>2</sub>の基を指す。

20

【0100】

用語「スルフィニル」は、S(=O)を指す。

【0101】

用語「カルボキシアリル」は、カルボキシが結合している、アルキルまたは置換アルキルを指す。

【0102】

式Iの化合物は塩を形成することができ、これもまた本発明の範囲内である。医薬的に許容される（すなわち、無毒で、生理学的に許容される）塩が望ましいが、例えば本発明の化合物を単離または精製するのに、他の塩も有用である。

【0103】

30

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、リジン）などと塩を形成し得る。そのような塩は、当業者に公知な方法で形成することができる。

【0104】

式Iの化合物は、様々な有機酸および無機酸と塩を形成し得る。そのような塩には、塩化水素、臭化水素、メタンスルホン酸、硫酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、シュウ酸、マレイン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸、および他の様々な塩（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）によって形成されるものが含まれる。そのような塩は、当業者に公知な方法で形成することができる。

40

【0105】

また、双性イオン（「分子内塩」）も形成され得る。

【0106】

本発明の化合物に関するあらゆる立体異性体は、混合の、または純粋な、もしくは実質的に純粋な形のいずれかで、考慮されている。本発明の化合物の定義は、可能な全ての立体異性体、およびそれらの混合物を包含する。その定義は特に、特定の活性を有する、ラセミ体、および分離された光学異性体を包含する。ラセミ体は、物理的方法（例えば、分別結晶法、ジアステレオマー誘導体の分離もしくは結晶化、またはキラルカラムクロマト

50

グラフィーによる分離)を用いて分離することができる。個々の光学異性体は、通常の方法(例えば、光学活性酸とともに塩を形成し、その後結晶化する方法)を用いてラセミ化合物から得ることができる。

【0107】

式Iの化合物はまた、プロドラッグの形も有し得る。プロドラッグは、医薬品に関する多くの望まれる性質(例えば、溶解性、バイオアベイラビリティ、製造など)を高めることが知られているので、本発明の化合物はプロドラッグの形で提供され得る。したがって本発明は、特許請求されている化合物のプロドラッグ、その運搬方法、およびそれを含む組成物を包含することも意図されている。「プロドラッグ」は、プロドラッグが対象の哺乳類に投与された場合に、インビボで本発明の活性親薬物を放出する、任意の共有結合担体も含まれることが意図されている。本発明のプロドラッグは、化合物に存在する官能基を修飾することによって製造され、その修飾は、通常操作またはインビボで開裂されて、親化合物になるという方法である。プロドラッグには、本発明のプロドラッグが対象の哺乳類に投与された場合に、開裂して遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基、または遊離スルフィド基を形成するいずれかの基に結合している、それぞれ、ヒドロキシ基、アミノ基、またはスルフィド基である、本発明の化合物が含まれる。プロドラッグの例には、これらに限定されないが、本発明の化合物中のアルコールおよびアミン官能基を有する酢酸、ギ酸、および安息香酸エステルおよびアミド誘導体が含まれる。

【0108】

プロドラッグの様々な形が、当技術分野で公知である。そのようなプロドラッグ誘導体の例として：

a) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), and Methods in Enzymology, Vol. 42, at pp. 309-396, edited by K. Widder, et. al. (Academic Press, 1985);

b) A Textbook of Drug Design and Development, edited by Krosgaard-Larsen and H. Bundgaard, Chapter 5, "Design and Application of Prodrugs," by H. Bundgaard, at pp. 113-191 (1991);

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

d) H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences, Vol. 77, p. 285 (1988); and

e) N. Kakeya, et. al., Chem Phar Bull., Vol. 32, p. 692 (1984)。

を参照。

【0109】

カルボキシ基を含む化合物は、生理学的に加水分解可能なエステルを形成し、体内で加水分解されて式I化合物それ自体を与えるので、プロドラッグとして役立つことができる。そのようなプロドラッグは、多くの場合で加水分解が主に消化酵素影響下で起こることから、経口投与が好まれる。非経口投与は、エステルそれ自体が活性であるか、または加水分解が血中で起こる場合に用いてもよい。式Iの化合物の、生理学的に加水分解可能なエステルの例には、 $C_{1-6}$  アルキル、 $C_{1-6}$  アルキルベンジル、4-メトキシベンジル、インダニル、フタリル、メトキシメチル、 $C_{1-6}$  アルカノイルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル(例えば、アセトキシメチル、ピバロイルオキシメチルまたはプロピオニルオキシメチル)、 $C_{1-6}$  アルコキシカルボニルオキシ- $C_{1-6}$  アルキル、(例えば、メトキシカルボニル-オキシメチルまたはエトキシカルボニルオキシメチル)、グリシロキシメチル、フェニルグリシロキシメチル、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル)-メチルおよび、例えば、ペニシリンおよびセファロスポリンの分野で用いられる、他のよく知られた生理学的に加水分解可能なエステルが含まれる。そのようなエステルは、当技術分野で公知の、通常の技術によって製造され得る。

【0110】

プロドラッグの製造は当技術分野でよく知られており、例えば、Medicinal Chemistry: Principles and Practice, ed. F. D. King, The Royal Society of Chemistry, Cambri

10

20

30

40

50

dge, UK, 1994 に記載されており、これは本明細書で引用としてそのまま援用されている。

【0111】

さらに理解されるべきことは、式 I の化合物の溶媒和物（例えば、水和物）もまた、本発明の範囲内にあることである。溶媒和の方法は、一般的に当技術分野で公知である。

【0112】

「安定な化合物」および「安定な構造」とは、反応混合物からの有用な純度への単離、および効果的な治療薬への製剤化に耐える十分に強い化合物を示すことを意図している。ここで列挙した化合物には、N - ハロ、S (O)<sub>2</sub>H、または S (O) H 基が含まれないことが好ましい。

10

【0113】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳類（特にヒト）における病状の治療で、

（a）哺乳類における病状の予防（特に、そのような哺乳類が病状に罹りやすい性質を有するのだが未だ罹っていないと診断されている場合の予防）、

（b）病状の抑制、すなわち症状の進行を抑止すること、および/または

（c）病状の軽減、すなわち病状の退行を引き起こすこと、のようなものを包含する。

【0114】

「治療上の有効量」は、単独または併用投与する場合に効果的である、本発明の化合物の量が含まれることを意図している。「治療上の有効量」はまた、Trkに関連した疾患および/または病気を抑制するのに効果的であることが要求される化合物の併用量が含まれることも意図している。この化合物の併用は、相乗併用が好ましい。相乗作用は、例えば、Chou and Talalay, Adv. Enzyme Regul. 1984, 22: 27-55で記載されるように、併用投与する場合の化合物の効果の方が、単剤として単独投与する場合の化合物の相加効果よりも大きい場合に生じる。一般に相乗効果は、化合物が最適濃度に及ばない濃度において最も明瞭に示される。相乗作用は、細胞毒性の低下、抗血栓作用の増加、または個々の成分の場合と比べて併用によってもたらされる他の多くの有益な効果という形であり得る。

20

【0115】

本発明にはさらに、本発明の化合物の一またはそれ以上、および医薬的に許容される担体を含む組成物も含まれる。

30

【0116】

「医薬的に許容される担体」は、一般的に、動物（特に哺乳類）に生理活性物質を送達するにあたって、当該技術分野で許容される媒体を指す。医薬的に許容される担体は、十分に当業者の範囲内である、多くの要素にしたがって製剤される。これらには、以下に限定されないが、製剤される活性薬剤の種類および性質、薬剤の含まれる組成物が投与される患者、組成物の投与が対象とする経路、並びに標的とされる治療指標が含まれる。医薬的に許容される担体には、水性および非水性液体媒体の両方が含まれ、並びに様々な固形および半固形の剤形も含まれる。そのような担体は、活性薬剤と共に、多くの異なる成分および添加剤を含むことができ、そのような付加的な成分は、様々な理由（例えば活性薬剤、結合剤の安定化など）で製剤に含まれ、このことは当業者に十分公知である。適した医薬的に許容される担体、およびそれらの選択肢に関わる要素についての記載は、容易に入手可能な多くの出典（例えば、Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985にあり、これは本明細書で引用としてそのまま援用されている）に存在する。

40

【0117】

（実用性）

本発明のさらなる態様において、温血動物（例えば、ヒト）に関する抗増殖効果生成剤の製造における、式 I の化合物またはその医薬的に許容される塩の使用が提供される。

【0118】

本発明のさらなる特徴として、治療が必要な温血動物（例えば、ヒト）に関して、抗増

50

殖効果を生成する方法が提供される。その方法は、本明細書で既に定義したように、式Ⅰの化合物またはその医薬的に許容される塩の有効量を、前記動物に投与することとを特徴とする。

# 【 0 1 1 9 】

さらに、本発明の別の態様において、いくつかの種類の癌（前立腺、膵管腺癌、乳房、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、甲状腺癌、神経芽細胞腫、神経膠芽腫、髄芽腫、メラノーマ、多発性骨髄腫または急性骨髄性白血病（A M L）を含む）治療に使用する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される塩の使用が提供される。

# 【 0 1 2 0 】

上記本明細書で定義した抗増殖治療は、単独療法として適用してもよく、あるいは本発明の化合物に添加して、一以上の他の物質および/または治療を含んでもよい。そのような治療は、治療におけるそれぞれの成分を同時に、連続的に、または別々に投与することによって達成し得る。本発明の化合物はまた、公知の抗癌剤および細胞毒性薬、並びに放射線治療のような治療と併用しても有用であり得る。もし固定用量として製剤するなら、そのような併用製品は、下記に記載されている用量域の範囲内で本発明の化合物を、および承認されている用量域の範囲内で、他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組み合わせ製剤が不適切な場合に、式Ⅰの化合物は公知の抗癌剤および細胞毒性薬、並びに放射線治療のような治療と一緒に、連続して用いることができる。

# 【 0 1 2 1 】

用語「抗癌」剤には、癌治療に有用であるいずれの公知である薬剤も含まれ、例えば以下： 1 7 - エチニルエストラジオール、ジエチルスチルベストロール、テストステロン、プレドニゾン、フルオキシメステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストラクトン、酢酸メゲストロール、メチルプレドニゾン、メチルテストステロン、プレドニゾン、トリアムシノロン、クロロトリアニセン、ヒドロキシプロゲステロン、アミノグルテチミド、エストラムスチン、酢酸メドロキシプロゲステロン、ロイプロリド、フルタミド、トレミフェン、ゾラデックス；マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤；抗 V E G F 抗体（アバスチン（登録商標））のような V E G F 阻害剤、および小分子（例えば、Z D 6 4 7 4 および S U 6 6 6 8）；パタラニブ、ネクサパール（登録商標）（ソラフェニブトシラート）、スーテント（登録商標）（スニチニブリンゴ酸塩）、C P - 5 4 7 6 3 2、および C E P - 7 0 5 5；H E R 1 および、抗 H E R 2 抗体（ハーセプチン）のような H E R 2 阻害剤；E G F R 阻害剤（例えば、ゲフィチニブ、エルロチニブ、A B X - E G F、E M D 7 2 0 0 0、1 1 F 8、およびセツキシマブ）；E g 5 阻害剤（例えば、S B - 7 1 5 9 9 2、S B - 7 4 3 9 2 1、および M K I - 8 3 3）；p a n H e r 阻害剤（例えば、カネルチニブ、E K B - 5 6 9、C I - 1 0 3 3、A E E - 7 8 8、X L - 6 4 7、m A b 2 C 4、および G W - 5 7 2 0 1 6）；タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤 [ 例 えば、グリベック（登録商標）（イマチニブメシル酸塩）およびダサチニブスプリセル（登録商標）（ダサチニブ）、カゾデックス（登録商標）（ピカルタミド）、タモキシフェン ] ；M E K - 1 キナーゼ阻害剤、M A P K キナーゼ阻害剤、P I 3 キナーゼ阻害剤；イマチニブのような P D G F 阻害剤；固形癌への血流を遮断することによって、癌細胞から栄養を取り除き癌細胞を休止状態にさせる、抗血管新生剤および抗血管剤；アンドロゲン依存性の癌を非増殖性にする、去勢；チロシンキナーゼ非受容体および受容体の阻害剤；インテグリンシグナル伝達阻害剤；微小管活性化剤（例えば、ビンブラスチン、ビンクリスチン、ビノレルピン、ビンフルニン、パクリタキセル、ドセタキセル、7 - 0 - メチルチオメチルパクリタキセル、4 - デスアセチル - 4 - メチルカルボネートパクリタキセル、3 ' - t e r t - ブチル - 3 ' - N - t e r t - ブチルオキシカルボニル - 4 - デアセチル - 3 ' - デフェニル - 3 ' - N - デベンゾニル - 4 - O - メトキシカルボニル - パクリタキセル、C - 4 メチルカルボネートパクリタキセル、エポチロン A、エポチロン B、エポチロン C、エポチロン D、デスオキシエポチロン A、デスオキシエポチロン B、[ 1 S - [ 1 R \* , 3 R \* ( E ) , 7 R \* , 1 0 S \* , 1 1 R \* , 1 2 R \* , 1 6 S \* ] ] - 3 - [ 2 - [ 2 - ( アミノメチル ) - 4 - チアゾリル ] - 1 - メチルエテニル ] - 7 , 1 1

10

20

30

40

50

- ジヒドロキシ - 8 , 8 , 1 0 , 1 2 , 1 6 - ペンタメチル - 4 - 1 7 - ジオキサビシクロ [ 1 4 . 1 . 0 ] - ヘプタデカン - 5 , 9 - ジオン、およびこれらの誘導体 ) ; C D K 阻害剤、抗増殖性の細胞周期阻害剤、エピドフィロトキシン ( epidophyllotoxin )、エトポシド、V M - 2 6 ; 抗悪性腫瘍薬酵素 ( 例えば、トポイソメラーゼ I 阻害剤、カンプトテシン、トボテカン、S N - 3 8 ) ; プロカルバジン ; ミトキサントロン ; 白金配位複合体 ( 例えば、シスプラチン、カルボプラチンおよびオキサリプラチン ) ; 生物学的修飾物質 ; 増殖阻害剤 ; 抗ホルモン治療薬 ; ロイコボリン ; テガフル ; プリン拮抗薬 ( 例えば、6 - チオグアニンおよび 6 - メルカプトプリン ) のような代謝拮抗剤 ; グルタミン拮抗薬、例えば D O N ( A T - 1 2 5 ; d - オキソ - ノルロイシン ) ; リボヌクレオチド還元酵素阻害剤 ; m T O R 阻害剤 ; 並びに造血性成長因子などである。

10

#### 【 0 1 2 2 】

付加的な細胞毒性薬には、シクロホスファミド、ドキシソルピシン、ダウノルピシン、ミトキサントロン、メルファラン、ヘキサメチルメラミン、チオテパ、シタラビン、イダトレキセート ( idatrexate )、トリメトレキセート ( trimetrexate )、ダカルバジン、L - アスパラギナーゼ、ピカルタミド、ロイプロリド、ピリドベンゾインドール誘導体、インターフェロン、およびインターロイキンなどが含まれる。

#### 【 0 1 2 3 】

内科的腫瘍学の分野において、それぞれの癌患者を治すために治療の異なる形を併用して用いることは、通常の治療の範囲内である。内科的腫瘍学において、そのような治療の他の構成物には、上記本明細書で定義した抗増殖性の治療に加え、外科手術、放射線治療または化学療法があり得る。そのような化学療法は、治療薬の主要な 3 つのカテゴリーを包含し得る :

20

( i ) 上記で定義したものと異なる機構によって働く血管新生阻害剤 ( 例えば、リノミド、インテグリン v 3 機能阻害剤、アンジオスタチン、ラゾキサン ) ;

( i i ) 細胞増殖抑制剤である以下、抗エストロゲン剤 ( 例えば、タモキシフェン、トレミフェン、ラロキシフェン、ドロロキシフェン、ヨードキシフェン ( iodoxifene ) )、プロゲステロゲン ( 例えば、酢酸メゲストロール )、アロマターゼ阻害剤 ( 例えば、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン )、抗ホルモン剤、抗プロゲステロゲン剤、抗アンドロゲン剤 ( 例えば、フルタミド、ニルタミド、ピカルタミド、酢酸シプロテロン )、L H R H アゴニストおよびアンタゴニスト ( 例えば、酢酸ゴセレリン、ロイプロリド )、テストステロン 5 - ジヒドロレダクターゼ阻害剤 ( 例えば、フィナステリド )、ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤、抗浸潤剤 ( 例えば、マリマスタットおよびウロキナーゼ型プラスミノゲン活性化因子受容体機能阻害剤のようなメタロプロテアーゼ阻害剤 )、および成長因子機能阻害剤、( そのような成長因子には、例えば E G F、F G F、血小板由来成長因子および肝細胞増殖因子が含まれ、そのような阻害剤には、成長因子抗体、成長因子受容体抗体であるアバスチン ( 登録商標 ) ( ペバシズマブ ) およびアービタックス ( 登録商標 ) ( セツキシマブ ) ; チロシンキナーゼ阻害剤およびセリン / スレオニンキナーゼ阻害剤が含まれる ) ; 並びに

30

( i i i ) 内科的腫瘍学で用いられている、抗増殖剤 / 抗悪性腫瘍剤、およびこれらの併用剤、例えば、代謝拮抗剤 ( 例えば、メトトレキサートのような抗葉酸剤、5 - フルオロウラシルのようなフルオロピリミジン、プリンおよびアデノシン類似体、シトシンアラビノシド ) ; 抗腫瘍抗生物質 ( 例えば、ドキシソルピシン、ダウノマイシン、エピルピシン、およびイダルピシンのようなアントラサイクリン、マイトマイシン - C、ダクチノマイシン、ミトラマイシン ) のインターカレーション ; 白金誘導体 ( 例えば、シスプラチン、カルボプラチン ) ; アルキル化剤 ( 例えば、ナイトロジェンマスタード、メルファラン、クロラムブシル、ブスルファン、シクロホスファミド、イホスファミド、ニトロソ尿素、チオテパ ) ; 抗有糸分裂剤 ( 例えば、ピンクリスチン、ピノレルビン、ピンブラスチン、およびビンフルニンのようなピンカアルカロイド )、およびタキソイド ( 例えば、タキソール ( 登録商標 ) ( パクリタキセル )、タキソテル ( 登録商標 ) ( ドセタキセル ) )、および最新の微小管剤 ( newer microtubule agents ) ( 例えば、エボチロン類似体 ( イ

40

50



クサベピロン)、ディスコデルモリド類似体、およびエリユテロピン類似体);トポイソメラーゼ阻害剤(例えば、エトポシドおよびテニポシドのようなエピポドフィロトキシン、アムサクリン、トポテカン、イリノテカン);細胞周期阻害剤(例えば、フラボピリドル(flavopyridols));生物学的修飾物質およびプロテアソーム阻害剤であるベルケイド(登録商標)(ボルテゾミブ)である。

【0124】

上記のように、本発明の式Iの化合物はそれらの抗増殖効果ゆえに興味の対象となる。そのような本発明の化合物は、癌、乾癬、および関節リウマチのような広範囲にわたる症状に有用であることが予想される。

【0125】

具体的に式Iの化合物は、様々な癌で、以下に限定されないが:

前立腺癌、膵管腺癌、乳癌、結腸癌、肺癌、卵巣癌、膵臓癌、および甲状腺癌のような癌;

神経芽細胞腫、神経膠芽腫、および髄芽腫のような中枢神経系および末梢神経系の腫瘍;

血液性悪性腫瘍(例えば、急性骨髄性白血病(AML))、並びに  
黒色腫および多発性骨髄腫のようなその他の癌

が含まれる治療において有用である。

【0126】

一般的な、細胞増殖の制御における、キナーゼの重要な働きに起因して、阻害剤は可逆的な細胞分裂阻害剤として作用することができ、それは異常な細胞増殖(例えば、良性前立腺肥大、家族性大腸ポリープ症、神経線維腫症、肺線維症、関節炎、乾癬、糸球体腎炎、血管形成または血管手術後の再狭窄、肥厚性瘢痕形成、および炎症性大腸炎)を特徴とするいずれの疾患経過の治療においても有用であり得る。

【0127】

式Iの化合物は、チロシンキナーゼ活性が高頻度で発現する腫瘍(例えば、前立腺癌、結腸癌、脳癌、甲状腺癌、および膵臓癌)の治療において、特に有用である。また、本発明の化合物は、肉腫、および小児肉腫(pediatric sarcomas)の治療においても有用であり得る。本発明の化合物の組成物(または組み合わせで)を投与することにより、哺乳類の宿主における腫瘍の増殖は減少する。

【0128】

式Iの化合物はまた、キナーゼ[例えば、Flt-3(Fme様キナーゼ3)、Tie-2、CDK2、VEGFR、FGFR、およびIGFRキナーゼ]を通じて働くシグナル伝達経路と関連し得る、他の癌性の疾患(例えば、急性骨髄性白血病)の治療においても有用であり得る。

【0129】

活性成分が含まれる、本発明の医薬組成物は、経口用に適した形態(例えば、錠剤、トローチ剤、ドロップ、水性もしくは油性の懸濁液、分散性の粉末もしくは顆粒、乳濁液、硬もしくは軟カプセル、またはシロップもしくはエリキシル剤)であり得る。経口用である組成物は医薬組成物の製造のために当該技術分野で公知である任意の方法によって製造することができて、並びにそのような組成物には医薬的に優雅な(elegant)および口当たりのよい製剤を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤および保存剤からなる群から選択される薬剤の一またはそれ以上が含まれ得る。

【0130】

経口用の製剤はまた、活性成分が不活性固体希釈剤(例えば、炭酸カルシウム、リン酸カルシウムまたはカオリン)と混合されている硬ゼラチンカプセルとしてか、あるいは活性成分がポリエチレングリコールまたは油媒体(例えば、ピーナッツ油、流動パラフィン、またはオリーブ油)のような水溶性担体と混合されている軟ゼラチンカプセルとして提供され得る。

【0131】

10

20

30

40

50

医薬組成物は、滅菌注射可能な水溶液の形であり得る。許容され得る、ベヒクルおよび溶媒として、水、リンガー溶液および生理食塩液が用いられ得る。

【0132】

この滅菌注射可能な製剤はまた、活性成分が油性相に溶解している、滅菌注射用の水中油型マイクロエマルションでもあり得る。例えば、活性成分はまず、ダイズ油およびレシチンの混合物に溶解され得る。該油剤は次いで、水およびグリセロールの混合物に移されて、マイクロエマルションを形成するために処理される。

【0133】

注射剤またはマイクロエマルションは、局所ボラス注入法によって患者の血流中に持ち込まれ得る。あるいは、本化合物の血中濃度を一定に維持するために、該液剤またはマイクロエマルションを、該方法で投与することが有効であり得る。そのような一定濃度を維持するために、連続的な静脈内送達装置が利用され得る。そのような装置の一例には、デルテック (Deltec) C A D D - P L U S (登録商標) モデル 5 4 0 0 静脈内ポンプがある。

【0134】

医薬組成物は、筋肉内および皮下投与のために、滅菌注射可能な、水性または油性の懸濁液の形であり得る。この懸濁液は適した分散剤または湿潤剤、および上記の懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の方法によって製剤され得る。

【0135】

本発明の化合物がヒト患者に投与される場合、通常、1日の服用量は処方医師により決定され、その用量は一般に年齢、体重、性別、およびそれぞれの患者の反応、並びに患者の症状の重症度によって変わる。

【0136】

もし固定用量として製剤するなら、そのような併用製品は、上記に記載した用量域の範囲内で本発明の化合物を、および承認されている用量域の範囲内で他の医薬的に活性な薬剤を用いる。組み合わせ製剤が不適切な場合に、式 I の化合物を公知の抗癌剤および細胞毒性薬と連続して投与してもよい。本発明は、投与の順序に限定されず；式 I の化合物を、公知である抗癌剤もしくは細胞毒性薬の投与の前または後のいずれに投与してもよい。

【0137】

化合物は、約 0.05 ~ 200 mg / kg / 日 (好ましくは 100 mg / kg / 日未満) の用量域で単回投与または 2 回 ~ 4 回に分割投与されてもよい。

【0138】

(生物アッセイ)

A. CDK2 / サイクリン E キナーゼアッセイ

アッセイを U 型ボトム 384 ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (HEPES (100 mM)、pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM)、Br i j 35 (0.015%)、および DTT (4 mM) 中の、15 μl の添加の酵素、基質 (蛍光標識 CDK2 E 基質ペプチドおよび ATP) および試験化合物から調製して 30 μl とした。該反応は細菌で発現された CDK2 E を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 60 分間インキュベートして、EDTA (35 mM、30 μl) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100% 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0% 阻害であるベヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP (30 μM)；FL-ペプチド (1.5 μM)；CDK2 E (0.2 nM)；および 1.6% DMSO。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50% を阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 11 個の濃度で、各 2 回評価した。IC<sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0139】

B . F L T 3

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 4 ) 、 M g C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、15  $\mu$  l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識 F L T 3 基質ペプチドおよび A T P ) および試験化合物から調製して30  $\mu$  l とした。該反応はF L T 3 を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3 0  $\mu$  l ) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P ( 2 0 0  $\mu$  M ) ; F L - ペプチド ( 1 . 5  $\mu$  M ) ; F L T 3 ( 4 . 5 n M ) ; および 1 . 6 % D M S O 。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) 中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。I C <sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

10

【 0 1 4 0 】

C . G S K 3 -

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 2 ) 、 M g C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 グリセロールリン酸 ( 2 5 m M ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、15  $\mu$  l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識ペプチド F L - G S K 基質および A T P ) および試験化合物から調製して30  $\mu$  l とした。該反応はG S K 3 - を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3 0  $\mu$  l ) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 (カリパー、ホプキントン、MA) を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P ( 3 0  $\mu$  M ) ; F L - G S K 基質 ( 1 . 5  $\mu$  M ) ; H i s - G S K 3 B ( 2 . 4 n M ) ; および 1 . 6 % D M S O 。

20

30

【 0 1 4 1 】

D . I G F 1 - 受容体チロシンキナーゼアッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 4 ) 、 M n C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、15  $\mu$  l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識 I G F 1 R 基質ペプチドおよび A T P ) および試験化合物から調製して30  $\mu$  l とした。該反応はI G F 1 - 受容体を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3 0  $\mu$  l ) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P ( 2 5  $\mu$  M ) ; F L - ペプチド ( 1 . 5  $\mu$  M ) ; I G F 1 - 受容体 ( 1 4 n M ) ; および 1 . 6 % D M S O 。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) 中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。I C <sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

40

【 0 1 4 2 】

E . インスリン受容体チロシンキナーゼアッセイ

50

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S (100 mM、pH 7.4)、M n C l<sub>2</sub> (10 mM)、B r i j 35 (0.015%)、およびD T T (4 mM)) 中の、15  $\mu$ l の添加の酵素、基質 (蛍光標識 I n s R 基質ペプチドおよびA T P) および試験化合物から調製して30  $\mu$ l とした。該反応はインスリン受容体を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A (35 mM、30  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P (25  $\mu$ M) ; F L - ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; インスリン受容体 (14 nM) ; および1.6% D M S O。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 (I C<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) 中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。I C<sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0143】

#### F . J A K 2

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S (100 mM、pH 7.2)、M g C l<sub>2</sub> (10 mM)、B r i j 35 (0.015%)、グリセロールリン酸 (25 mM)、およびD T T (4 mM)) 中の、15  $\mu$ l の添加の酵素、基質 (蛍光標識ペプチド F L - J A K 2 基質およびA T P) および試験化合物から調製して30  $\mu$ l とした。該反応は活性J A K 2を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A (35 mM、30  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 (カリパー、ホプキントン、MA) を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P (30  $\mu$ M) ; F L - J A K 2 ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; H i s - C D K 5 / p 25 (2.6 nM) ; および1.6% D M S O。

【0144】

#### G . L C K キナーゼアッセイ

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (H E P E S (100 mM、pH 7.4)、M n C l<sub>2</sub> (10 mM)、B r i j 35 (0.015%)、およびD T T (4 mM)) 中の、15  $\mu$ l の添加の酵素、基質 (蛍光標識 L C K 基質ペプチドおよびA T P) および試験化合物から調製して30  $\mu$ l とした。該反応はL C Kを、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で60分間インキュベートして、E D T A (35 mM、30  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000を用いて分析した。阻害データは、100%阻害である無酵素コントロール反応液、および0%阻害であるビヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P (3  $\mu$ M) ; F L - ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; L C K (1 nM) ; および1.6% D M S O。用量応答曲線は、キナーゼ活性の50%を阻害するのに必要な濃度 (I C<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (D M S O) 中に10 mMで溶解し、そして11個の濃度で、各2回評価した。I C<sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0145】

#### H . M a p K a p K 2

アッセイをU型ボトム384ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、ア

10

20

30

40

50

ッセイ緩衝液 (H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 4 ) 、 M g C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、 1 5 μ l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識 M K 2 基質ペプチドおよび A T P ) および試験化合物から調製して 3 0 μ l とした。該反応は M a p K a p K 2 を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 6 0 分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3 0 μ l ) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3 0 0 0 を用いて分析した。阻害データは、 1 0 0 % 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0 % 阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P ( 1 μ M ) ; F L - ペプチド ( 1 . 5 μ M ) ; M a p K a p K 2 ( 0 . 0 8 n M ) ; 0 . 0 1 5 % B r i j 3 5 ; および 1 . 6 % D M S O 。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 5 0 % を阻害するのに必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) 中に 1 0 m M で溶解し、そして 1 1 個の濃度で、各 2 回評価した。I C <sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【 0 1 4 6 】

#### I . M e t キナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、 3 0 μ l のキナーゼ緩衝液 ( T R I S - C l ( 2 0 m m ) 、 M n C l <sub>2</sub> ( 5 m M ) 、 B S A ( 0 . 1 m g / m l ) 、 D T T ( 0 . 5 m M ) ) 中の、バキュロウイルスで発現した G S T - M e t ( 0 . 7 5 n g ) 、 p o l y ( G l u / T y r ) ( S i g m a ) ( 3 μ g ) 、 3 3 P - A T P ( 0 . 1 2 μ C i ) 、 A T P ( 1 μ M ) からなる。該反応液を 1 時間、 3 0 °C でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸 ( T C A ) を加えて停止させ、最終濃度を 8 % とした。T C A 沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター (Filtermate universal harvester) を用いて G F / C ユニフィルター・プレート (GF/C unifilter plates) の上で回収し、そのフィルターをトップカウント 9 6 ウェル液体シンチレーションカウンター (TopCount 9 6 - well liquid scintillation counter) を用いて定量した。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 5 0 % を阻害するのに必要な濃度 ( I C <sub>50</sub> ) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド ( D M S O ) 中に 1 0 m M で溶解し、そして 7 個の濃度で、各 3 回評価した。

【 0 1 4 7 】

#### J . p 3 8 アッセイ

アッセイを U 型ボトム 3 8 4 ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 ( H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 2 ) 、 M g C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、 1 5 μ l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識 p 3 8 基質ペプチドおよび A T P ) および試験化合物から調製して 3 0 μ l とした。該反応は活性化 p 3 8 を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 6 0 分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3 0 μ l ) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3 0 0 0 を用いて分析した。阻害データは、 1 0 0 % 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0 % 阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、A T P ( 2 0 μ M ) ; F L - ペプチド ( 1 . 5 μ M ) ; p 3 8 ( 6 n M ) ; および 1 . 6 % D M S O 。

【 0 1 4 8 】

#### K . p 3 8 アッセイ

アッセイを U 型ボトム 3 8 4 ウェルプレート中で行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 ( H E P E S ( 1 0 0 m M 、 p H 7 . 2 ) 、 M g C l <sub>2</sub> ( 1 0 m M ) 、 B r i j 3 5 ( 0 . 0 1 5 % ) 、 および D T T ( 4 m M ) ) 中の、 1 5 μ l の添加の酵素、基質 ( 蛍光標識 p 3 8 基質ペプチドおよび A T P ) および試験化合物から調製して 3 0 μ l とした。該反応は活性化 p 3 8 を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 6 0 分間インキュベートして、E D T A ( 3 5 m M 、 3

10

20

30

40

50

0  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100% 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0% 阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP (20  $\mu$ M) ; FL - ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; p38 (1 nM) ; および 1.6% DMSO。

【0149】

#### L. タンパク質キナーゼ A

アッセイを U 型ボトム 384 ウェルプレート中に行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (HEPES (100 mM、pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM)、Br i j 35 (0.015%)、および DTT (4 mM)) 中の、15  $\mu$ l の添加の酵素、基質 (蛍光標識 PKA 基質ペプチドおよび ATP) および試験化合物から調製して 30  $\mu$ l とした。該反応はタンパク質キナーゼ A を、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 60 分間インキュベートして、EDTA (35 mM、30  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100% 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0% 阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP (20  $\mu$ M) ; FL - ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; タンパク質キナーゼ A (1 nM) ; および 1.6% DMSO。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50% を阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 11 個の濃度で、各 2 回評価した。IC<sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0150】

#### M. タンパク質キナーゼ C

アッセイを U 型ボトム 384 ウェルプレート中に行った。最終的なアッセイ容量は、アッセイ緩衝液 (HEPES (100 mM、pH 7.4)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM)、Br i j 35 (0.015%)、および DTT (4 mM)) 中の、15  $\mu$ l の添加の酵素、基質 (蛍光標識 PKC 基質ペプチドおよび ATP) および試験化合物から調製して 30  $\mu$ l とした。該反応はタンパク質キナーゼ C を、脂質、基質および試験化合物と組み合わせることによって開始させた。該反応液を室温で 60 分間インキュベートして、EDTA (35 mM、30  $\mu$ l) を各試料に加えることにより反応を終了させた。該反応混合物を、蛍光物質およびリン酸化生成物の電気泳動分離によって、カリパーラボチップ (Caliper LabChip) 3000 を用いて分析した。阻害データは、100% 阻害である無酵素コントロール反応液、および 0% 阻害であるピヒクルのみの反応液との比較によって算出した。アッセイにおける試薬の最終濃度は、ATP (1  $\mu$ M) ; FL - ペプチド (1.5  $\mu$ M) ; タンパク質キナーゼ C (1 nM) ; および 1.6% DMSO。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50% を阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 11 個の濃度で、各 2 回評価した。IC<sub>50</sub> 値は、非線形回帰分析によって得た。

【0151】

#### N. TrkA キナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、30  $\mu$ l のキナーゼ緩衝液 (MOPS (20 mM)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM)、EDTA (1 mM)、Br i j - 35 (0.015%)、BSA (0.1 mg/ml)、メルカプトエタノール (0.0025%)) 中の、バキュロウイルスで発現した His - TrkA (0.12 ng)、poly (Glu/Tyr) (Sigma) (3  $\mu$ g)、33P - ATP (0.24  $\mu$ Ci)、ATP (30  $\mu$ M)、からなる。該反応液を 1 時間、30 ° でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸 (TCA) を加えて停止させ、最終濃度を 8% とした。TCA 沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター (Filtermate universal harvester) を用いて GF/C ユニフィルター・プレート

(GF/C unifilter plates) の上で回収し、そのフィルターをトップカウント 96 ウェル液体シンチレーションカウンター (TopCount 96 - well liquid scintillation counter) を用いて定量した。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50 % を阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 7 個の濃度で、各 3 回評価した。

#### 【0152】

##### O. TrkB キナーゼアッセイ

キナーゼ反応液は、30  $\mu$ l のキナーゼ緩衝液 (MOPS (20 mM)、MgCl<sub>2</sub> (10 mM)、EDTA (1 mM)、Brij-35 (0.015 %)、BSA (0.1 mg/ml)、メルカプトエタノール (0.0025 %)) 中の、バキュロウイルスで発現した His-TrkB (0.75 ng)、poly (Glu/Tyr) (Sigma) (3  $\mu$ g)、33P-ATP (0.24  $\mu$ Ci)、ATP (30  $\mu$ M)、からなる。該反応液を 1 時間、30 °C でインキュベートし、冷トリクロロ酢酸 (TCA) を加えて停止させ、最終濃度を 8 % とした。TCA 沈殿物をフィルターメート・ユニバーサル・ハーベスター (Filtermate universal harvester) を用いて GF/C ユニフィルター・プレート (GF/C unifilter plates) の上で回収し、そのフィルターをトップカウント 96 ウェル液体シンチレーションカウンター (TopCount 96 - well liquid scintillation counter) を用いて定量した。用量応答曲線は、キナーゼ活性の 50 % を阻害するのに必要な濃度 (IC<sub>50</sub>) を測定するために作成した。化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) 中に 10 mM で溶解し、そして 7 個の濃度で、各 3 回評価した。

本化合物は、以下のキナーゼの少なくとも 3 つを阻害する：CDK2、Flt-3、GSK-3 $\alpha$ 、IGF1R、IR、JAK2、Met、Lck (IC<sub>50</sub> 値 < 5  $\mu$ M)。好ましい化合物は、0.001 ~ 1  $\mu$ M の IC<sub>50</sub> 値を有する。本明細書に記載されている化合物は、以下のアッセイで試験され、下の結果が得られた。

#### 【表 1】

実施例	CDK2E IC <sub>50</sub> $\mu$ M	Flt3 IC <sub>50</sub> $\mu$ M	GSK-3 $\beta$ IC <sub>50</sub> $\mu$ M	IGF1R IC <sub>50</sub> $\mu$ M	Jak2 IC <sub>50</sub> $\mu$ M	Met IC <sub>50</sub> $\mu$ M
1	1.870	0.029	0.290	0.007		0.028
2	0.088	0.001	0.024	0.005		0.170
4	0.005	0.001	0.020	0.135		1.779
6	0.615	0.097	0.092	4.055	10.680	10.460
7	0.054	0.004	0.051	0.068	0.036	1.167
12	0.256	0.006	0.003	4.934	4.478	10.820
13	17.420	0.308	4.453	0.314	22.020	50.000
15	0.162	0.024	0.011	2.518	0.324	6.33

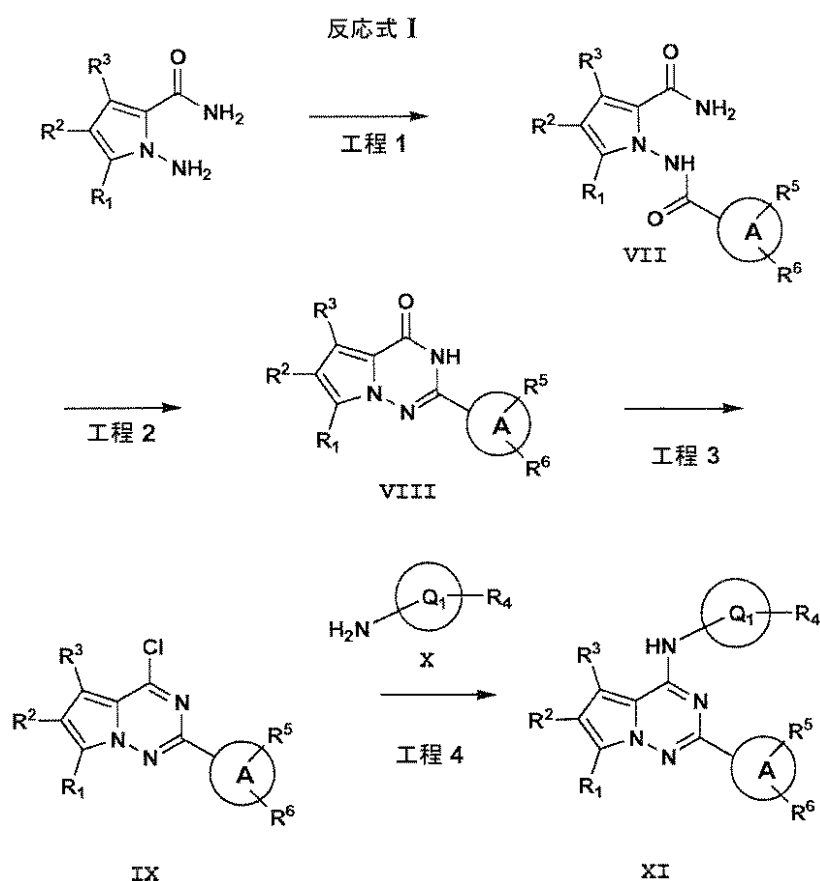
#### 【0153】

##### (製造方法)

一般に、式 (I) の化合物は、反応式 I および当業者の一般知識に従って製造できる。式 (I) の化合物の互変異性体および溶媒和物 (例えば、水和物) もまた、本発明の範囲内にある。溶媒和の方法は、一般に当技術分野で知られている。したがって、本発明の化合物は遊離型または水和物の形で存在でき、そして以下の反応式で例示する方法により得ることができる。

#### 【0154】

## 【化 7】

工程 1

化合物VIIは、様々な脱水剤（例えば、THF溶液中でDCC、EDCI、または好ましくはEDAC）を用いて、適宜置換された1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミドと、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、シクロヘテロアルキル、置換シクロヘテロアルキル、ヘテロアリール、または置換ヘテロアリール酸あるいは酸無水物との混合物を加熱することにより製造でき、結果的にアシル化誘導体が生じる。

【0155】

工程 2

得られたアシル誘導体VIIは、様々な脱水剤（最も好ましいのは、KOH水またはオキシ塩化リン）を用いて、環化して化合物VIIIにでき、ピロロトリアジン-4-オンであるVIIIを得ることができる。

【0156】

工程 3

次いで、ピロロトリアジン-4-オンであるVIIIは、適宜塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、ハロゲン化剤〔例えば、オキシ塩化リン（X=Cl）またはオキシ臭化リン（X=Br）〕を処理して、化合物IXを得ることができる。

【0157】

工程 4

反応式Iの化合物IXを、溶媒中（例えば、1-メチル-2-ピロリジノン（NMP））、塩基（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）の存在下で、適宜置換されたアミノ置換のアリール、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである誘導体Xを処理することにより、化合物XIに変換することができる。

【0158】

10

20

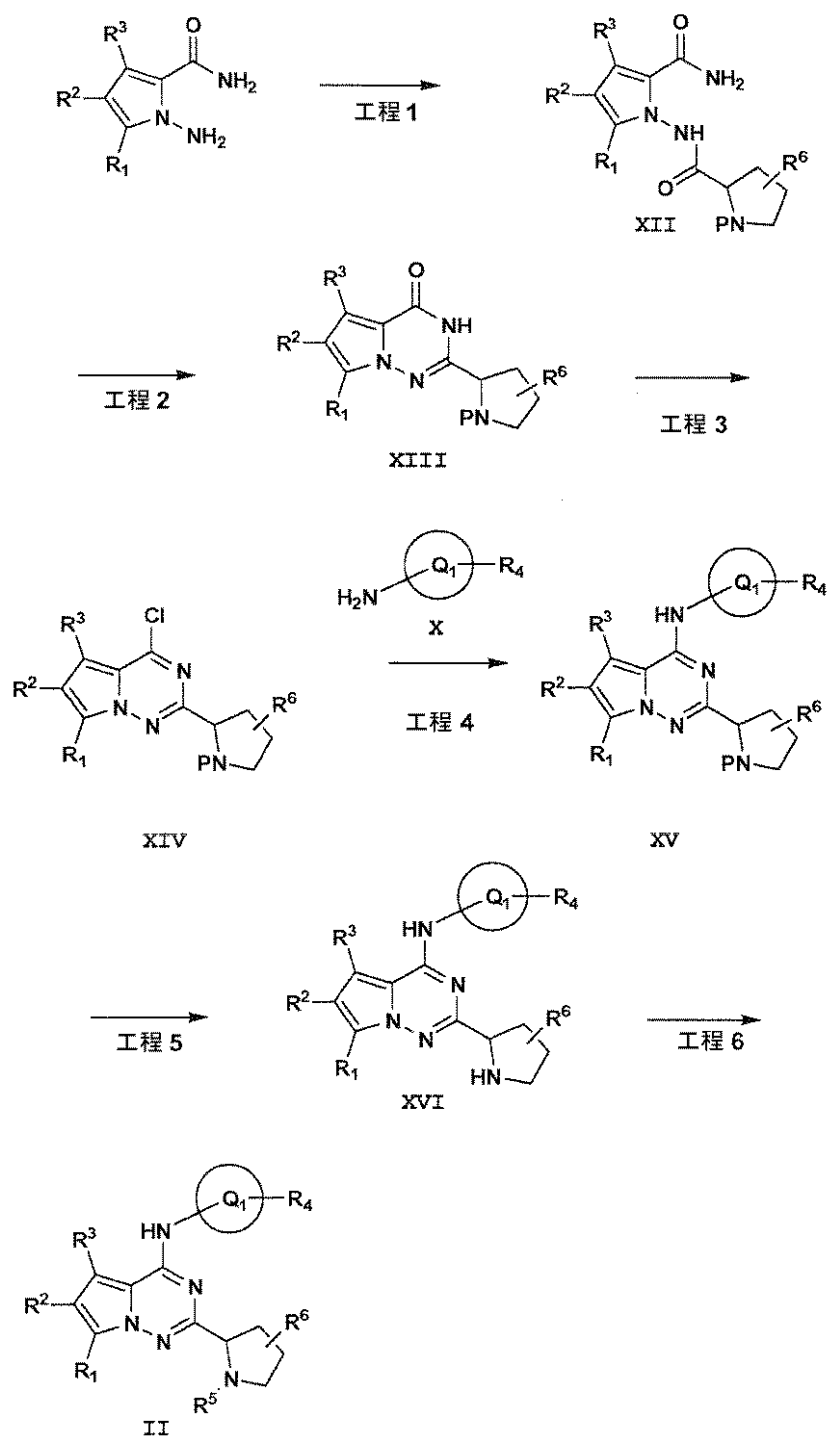
30

40



## 【化 8】

## 反応式 II



## 工程 1

化合物 **X I I** は、様々な脱水剤（例えば、THF 溶液中で DCC、EDCI、または好ましくは EDC）を用いて、適宜置換された 1 - アミノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミドと保護アミノ酸（好ましいのは、プロリンまたは置換プロリン）の混合物を加熱することにより製造でき、結果的にアシル化誘導体 **X I I** が生じる。適当な保護基には、アミノ酸を保護するための典型的な保護基 [ ベンジルオキシカルボニル (Cbz) および t - ブトキシカルボニル (Boc) を含む ] が含まれる。

## 【 0 1 5 9 】

## 工程 2

得られたアシル誘導体 **X I I** を、様々な脱水剤（最も好ましいのは、KOH 水またはオ

10

20

30

40

50

キシ塩化リン)を用いて、環化して化合物X I I Iにでき、ピロロトリアジン - 4 - オンであるX I I Iを得ることができる。

【0160】

#### 工程3

次いで、ピロロトリアジン - 4 - オンであるX I I Iは、適宜塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で、ハロゲン化剤[例えば、オキシ塩化リン(X = Cl)またはオキシ臭化リン(X = Br)]を処理して、化合物X I Vを得ることができる。

【0161】

#### 工程4

反応式I Iの化合物X I Vを、溶媒[例えば、1 - メチル - 2 - ピロリジノン(NMP)]中、塩基(例えば、ジイソプロピルエチルアミン)の存在下で、適宜置換されたアミノ誘導体Xと反応させることにより、化合物X Vに変換することができる。

【0162】

#### 工程5

反応式I Iの化合物X Vからの保護基は、当技術分野で公知の条件を用いて除去することにより、選択された特定の保護基を除去して、保護されていないアミノ誘導体X V Iを得る。

【0163】

#### 工程6

反応式I Iの化合物X V Iのアミノ基は、次いで、当技術分野で公知の条件を用いて誘導体化できる。想定されることは、アシル、カルバモイル、ウレア、スルホニル、アルキル、および置換アルキル誘導体が、化合物X V Iから生じることであり、そして化合物I Iで示される化合物が得られる。

【0164】

(実施例)

本発明は、以下の実施例によってさらに定義されている。理解されるべきことは、これらの実施例は単に例示として与えられているということである。上記の考察および本実施例に基づいて当業者は、本発明の本質的な特徴を確認することができ、並びに本発明の精神と範囲から逸脱することなく、様々な変更および修飾を本発明にし、本発明を様々な用途や条件に適応させることができる。結果として本発明は、本明細書の下記で記載されている図解の実施例によって限定されるのではなく、むしろ本明細書に添付されている特許請求によって定義される。

【0165】

本明細書で特に断わりがなければ、全ての温度は摂氏温度( )である。

【0166】

全ての反応は、乾燥窒素または乾燥アルゴンの雰囲気下で、連続的な磁気攪拌により行った。全ての蒸発および濃縮は、減圧下でロータリーエバポレーターにより行った。市販試薬は、さらなる精製をせず、市販のままで用いた。溶媒は市販の無水グレードであり、さらなる乾燥または精製をせずに用いた。フラッシュ・クロマトグラフィーはシリカゲル(E Merck Kieselgel 60, 0.040 ~ 0.060 mm)またはBio tag e Horizon(登録商標)HPFC(登録商標)システムを用いて行った。

【0167】

以下の略語は本明細書で用いられ得る。

HCl: 塩酸、

TFA: トリフルオロ酢酸、

CH<sub>3</sub>CN: アセトニトリル、

MeOH: メタノール、

MgSO<sub>4</sub>: 硫酸マグネシウム、

NaHCO<sub>3</sub>: 炭酸水素ナトリウム、

DMA: ジメチルアミン、

10

20

30

40

50

$\text{Cs}_2\text{CO}_3$  : 炭酸セシウム、  
 $\text{POCl}_3$  : オキシ塩化リン、  
 $\text{EtOH}$  : エタノール、  
 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  : ジクロロメタン、  
 $\text{NMP}$  : 1 - メチル - 2 - ピロリジノン、  
 $\text{DMF}$  : N , N - ジメチルホルムアミド、  
 $\text{Bn}$  : ベンジル、  
 $\text{Me}$  : メチル、  
 $\text{Et}$  : エチル、  
 $\text{min.}$  : 分、  
 $\text{h}$  または  $\text{hr}$  : 時間、  
 $\text{L}$  : リットル、  
 $\text{mL}$  : ミリリットル、  
 $\mu\text{L}$  : マイクロリットル、  
 $\text{g}$  : グラム、  
 $\text{mg}$  : ミリグラム、  
 $\text{mol.}$  : モル、  
 $\text{mmol}$  : ミリモル、  
 $\text{meq.}$  : ミリ等量、  
 $\text{RT}$  または  $\text{rt}$  : 室温、  
 $\text{ret. t.}$  : HPLC 保持時間 ( 分 )、  
 $\text{sat}$  または  $\text{sat'd}$  : 飽和、  
 $\text{aq.}$  : 水性、  
 $\text{TLC}$  : 薄層クロマトグラフィー、  
 $\text{HPLC}$  : 高速液体クロマトグラフィー、  
 $\text{RP HPLC}$  : 逆相 HPLC、  
 $\text{Prep HPLC}$  : プレパラティブ逆相 HPLC、  
 $\text{LC/MS}$  : 高速液体クロマトグラフィー / 質量分析、  
 $\text{MS}$  : 質量分析、  
 $\text{NMR}$  : 核磁気共鳴、  
 $\text{mp}$  : 融点。

10

20

30

#### 【 0 1 6 8 】

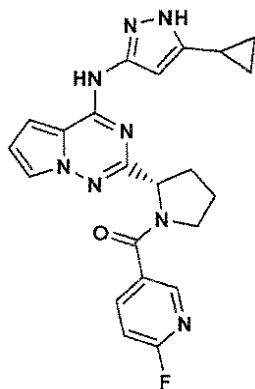
プロリン環の C 2 位でエピマー化可能な水素を有する化合物は、エナンチオマーの混合物として得られ、それはキラル超臨界流体クロマトグラフィーを用いて分離できる。

#### 【 0 1 6 9 】

#### 実施例 1

( S ) - ( 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロ  
ロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ( 6 -  
フルオロピリジン - 3 - イル ) メタノン

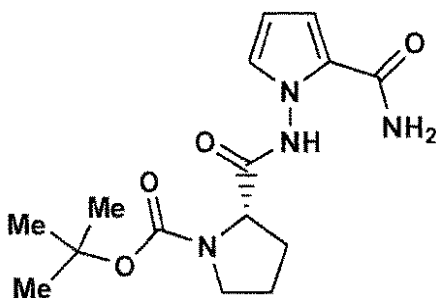
## 【化 9】



10

1A. (S)-tert-ブチル 2-(2-カルバモイル-1H-ピロール-1-イルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【化 10】



20

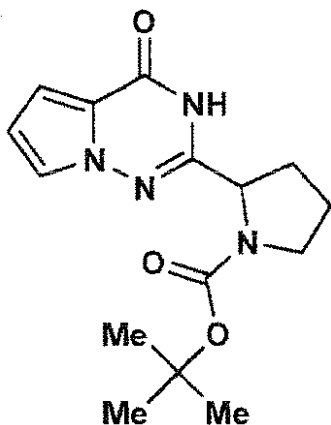
1-アミノ-1H-ピロール-2-カルボキサミド(3.00g、24.0mmol)および(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(7.18g、28.8mmol)の混合物を、THF(240mL)に溶解した。この溶液に1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(5.52g、28.8mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。粗製残渣をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>に溶解し、次いで水(3回、200mL)および食塩水(200mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して粘着物とし、それをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hexの1:1溶液に溶解し、次いで減圧下で濃縮して大部分のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>を除去した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥して1Aを得た(6.68g、78%)。1Aについて、分析HPLC保持時間=2.132分(Phenomenex Luna 3.0×50mm、0.1%TFAを含む10~90%MeOH水を5分間)および、LC/MS M<sup>+</sup>+1=357。

30

## 【0170】

1B. (S)-tert-ブチル 2-(4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

## 【化 11】



40

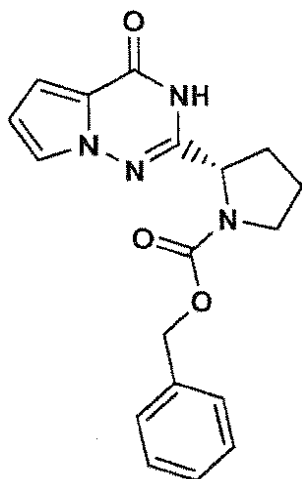
50

(S) - tert - ブチル 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 12.46 g、38.7 mmol ) を EtOH に溶解した ( 194 mL )。この溶液に KOH ( 1 M、194 mL ) を加え、反応液を 3 日間還流加熱した。反応液を室温まで冷却し、HCl ( 1 M ) で pH 3 ~ 4 に調整した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥して、次いで CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解し、再び濾過した。濾過ケーキを廃棄し、濾液を減圧下で濃縮して 1 B を得た ( 7.29 g、62% )。1 B について、分析 HPLC 保持時間 = 3.135 分 ( Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 305。

【 0171 】

1 C . ( S ) - ベンジル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

【 化 12 】



(S) - tert - ブチル - 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 8.80 g、28.9 mmol ) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> に溶解した ( 200 mL )。この溶液に TFA ( 70 mL ) を加え、反応液を室温で 5 時間攪拌した。過剰 TFA を減圧下で除去し、次いで飽和 NaHCO<sub>3</sub> ( 290 mL ) を加え、続いてクロロギ酸ベンジル ( 8.25 mL、57.8 mmol ) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで EtOAc ( 500 mL ) を加えた。層を分離し、有機層を水 ( 300 mL ) および食塩水 ( 300 mL ) で洗浄し、次いで乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物をシリカゲルパッドに通過させ、最初の溶離液は 4 : 1 Hex / EtOAc で過剰クロロギ酸ベンジルを溶離し、次いで 4 : 1 EtOAc / Hex で 1 C を溶離した ( 8.49 g、87% )。1 C について、分析 HPLC 保持時間 = 2.733 分 ( Phenomenex Luna 3.0 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 339。

【 0172 】

1 D . ( S ) - ベンジル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

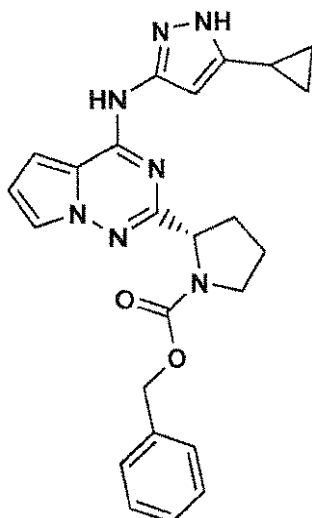
10

20

30

40

## 【化 13】

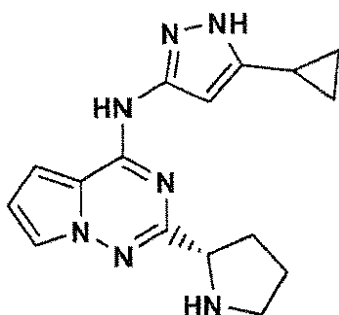


(S) - ベンジル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1.80 g、5.32 mmol ) に、 $\text{POCl}_3$  ( 29.7 mL、319 mmol ) を加えた。反応液を 80 で 1 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮し、繰り返しトルエンで共蒸発させた ( co - evaporated )。粗製残渣をトルエン ( 5 mL ) に溶解し、DIPEA ( 4.65 mL、26.6 mmol ) を加えた。反応液を 70 に加熱し、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1.31 g、10.6 mmol ) の NMP ( 20 mL ) 溶液をゆっくり注入した。50 分後、2 度目の 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 1.31 g、10.6 mmol ) の NMP 溶液 ( 5 mL ) をゆっくり注入した。反応液を 70 で終夜攪拌し、次いで室温まで冷却した。水 ( 250 mL ) および EtOAc ( 400 mL ) を加え、層を分離した。水層を EtOAc ( 150 mL ) で抽出した。有機層を合わせて、水 ( 3 回、250 mL ) および食塩水 ( 250 mL ) で洗浄し、次いで乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 80 % EtOAc / Hex ) で精製して、1D を得た ( 924 mg、35 % )。1D について、分析 HPLC 保持時間 = 2.716 分 ( Phenomenex Luna 3.0 x 50 mm、0.1 % TFA を含む 10 ~ 90 % MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS  $M^+ + 1 = 444$ 。

## 【0173】

1E. (S) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン

## 【化 14】



(S) - ベンジル - 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル アミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 2.00 g、4.51 mmol ) を MeOH ( 50 mL ) に溶解し、窒素で拡散させた。10 % Pd / C ( 400 mg ) を加え、反応液を再び窒素で拡散させた。ギ酸 ( 88 % ; 9.9 mL、226 mmol ) を加え、反応液を 2 時間激しく攪拌した。反応液を窒素で拡散させ、次いで珪藻土濾過し、MeOH で濾過ケーキを洗浄した。濾液

を減圧下で濃縮し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水でトリチュレートした。固形物を濾去し、水ですすぎ、乾燥して1Eを得た(1.19 g、85%)。1Eについて、分析HPLC保持時間=1.903分(Phenomenex Luna 4.6×50 mm、0.1% TFAを含む10~90% MeOH水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 310$ 。

【0174】

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メタノン

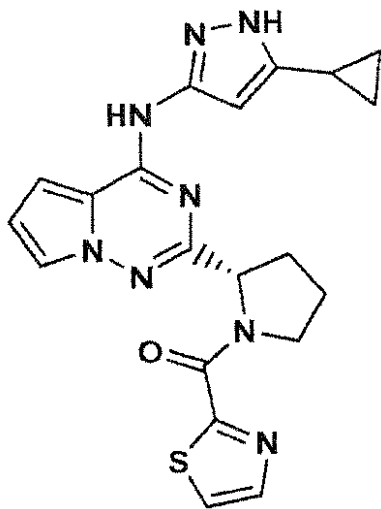
(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン(50 mg、0.16 mmol)および6 - フルオロニコチン酸(25 mg、0.18 mmol)を合わせて、NMP(1.5 mL)に溶解した。この溶液に、DIPEA(85  $\mu\text{L}$ 、0.49 mmol)およびO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(74 mg、0.19 mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いでプレパラティブHPLCによって分離して表題化合物を得た(27 mg、39%)。分析HPLC保持時間=1.94分(Waters XBridge 4.6×50 mm、10 mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 433$ 。

【0175】

#### 実施例 2

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) (チアゾール - 2 - イル)メタノン

【化15】



(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン(50 mg、0.162 mmol)をNMP(1.5 mL)に溶解した。DIPEA(85  $\mu\text{L}$ 、0.485 mmol)を加え、続いてチアゾール - 2 - カルボニルクロライド(テクニカルグレード90%、40 mg、~0.24 mmol)。反応液を室温で終夜攪拌した。該化合物をプレパラティブHPLCで精製して、表題化合物を得た(22.9 mg、34%)。分析HPLC保持時間=2.02分(Waters XBridge 4.6×50 mm、10 mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 421$ 。

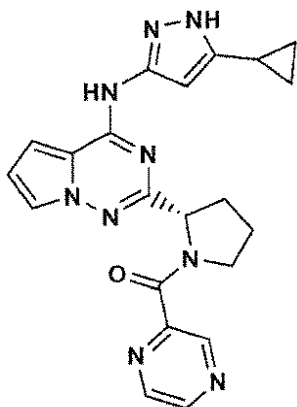
【0176】

#### 実施例 3

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロ

ロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)(ピラジン-2-イル)メタノン

【化16】



10

本化合物を、(S)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(50mg、0.16mmol)およびピラジンカルボン酸を用いて、実施例1と同じように製造して、表題化合物を得た(10.7mg、16%)。分析HPLC保持時間=1.89分(Waters XBridge 4.6×50mm、10mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 416$ 。

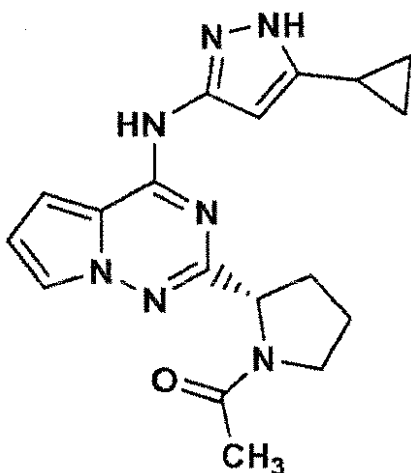
20

【0177】

実施例4

(S)-1-(2-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)エタノン

【化17】



30

40

(S)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(50mg、0.162mmol)をピリジン(1mL)に溶解した。無水酢酸(16.8μL、0.178mmol)を加え、反応液を室温で2時間攪拌した。該化合物をプレパラティブHPLCで精製して、表題化合物を得た(22mg、38%)。分析HPLC保持時間=2.138分(Phenomenex Luna 3.0×50mm、0.1%TFAを含む10~90%MeOH水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 352$ 。

【0178】

実施例5および6

(S)-tert-ブチル4-(2-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-

50

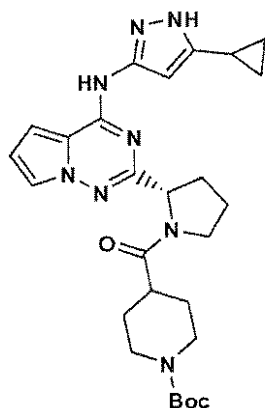


3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

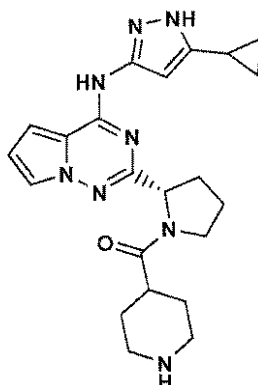
および

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (ピペリジン - 4 - イル) メタノン

【化18】



実施例 5



実施例 6

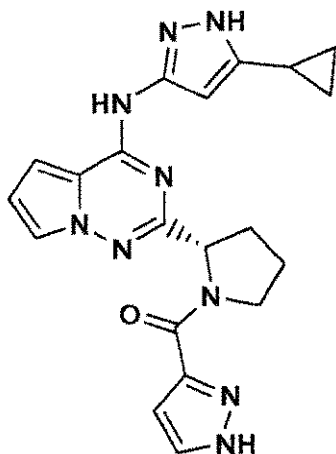
(S) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4] トリアジン - 4 - アミン (100 mg、0.323 mmol) および 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 (81 mg、0.355 mmol) を合わせて、NMP (3 mL) に溶解した。この溶液に、DIPEA (169 μL、0.969 mmol) および O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (148 mg、0.388 mmol) を加えた。反応液を室温で3日間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) を加えた。反応液を水 (2回、50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブ HPLC で精製した。tert - ブチルカルバメートの一部除去が結果として生じた。プレパラティブ HPLC による2回目の精製によって、表題化合物を得た (実施例 5、29.2 mg; 実施例 6、17.0 mg)。実施例 5 について、分析 HPLC 保持時間 = 2.19 分 (Waters XBridge 4.6 × 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を5分間) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 521。実施例 6 について、分析 HPLC 保持時間 = 1.58 分 (Waters XBridge 4.6 × 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を5分間) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 421。

【0179】

実施例 7

(S) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4] トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (1H - ピラゾール - 3 - イル) メタノン

## 【化 19】



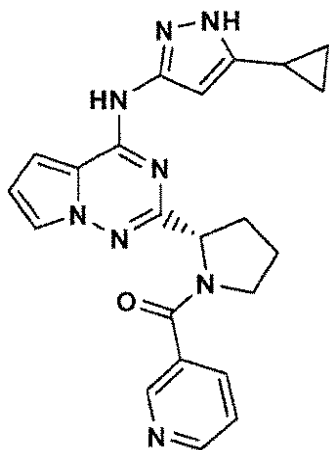
本化合物を、(S)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(50mg、0.16mmol)および1H-ピラゾール-3-カルボン酸を用いて、実施例1と同じように製造して、表題化合物を得た(21.5mg、33%)。分析HPLC保持時間=1.76分(Waters XBridge 4.6×50mm、10mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を3分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 404$ 。

## 【0180】

## 実施例8

(S)-(2-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ピロリジン-1-イル)(ピロリジン-3-イル)メタノン

## 【化 20】



本化合物を、(S)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン(100mg、0.32mmol)およびニコチン酸クロリド塩酸塩(58mg、0.32mmol)を用いて、実施例2と同じように製造して、表題化合物を得た(80mg、60%)。分析HPLC保持時間=1.76分(Phenomenex Luna 3.0×50mm、0.1% TFAが含まれる10~90% MeOH水を6分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 415$ 。

## 【0181】

## 実施例9

(S)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(1-(ピロリジン-3-イルスルホニル)ピロリジン-2-イル)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-4-アミン

10

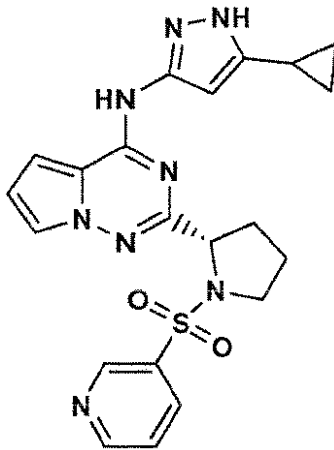
20

30

40

50

## 【化 2 1】



10

(S) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン ( 1 5 0 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l ) を N M P ( 4 m L ) に溶解し、それに D I P E A ( 2 5 4 μ L 、 1 . 4 5 m m o l ) およびピリジン - 3 - スルホニルクロリド塩酸塩 ( Karaman, R. et al. J. Am. Chem. Soc. 1992, 114, 4889-4898 ; 1 0 4 m g 、 0 . 4 8 5 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 3 0 分間攪拌し、次いで E t O A c ( 1 0 0 m L ) を加えた。反応混合物を、水 ( 3 回、 1 0 0 m L ) および食塩水 ( 1 0 0 m L ) で洗浄した。有機層を乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブ H P L C で精製して、表題化合物を得た ( 1 0 4 m g 、 4 7 % ) 。分析 H P L C 保持時間 = 1 . 9 7 分 ( Waters X B r i d g e 4 . 6 × 5 0 m m 、 1 0 m M の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 9 5 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、 L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 4 5 1 。

20

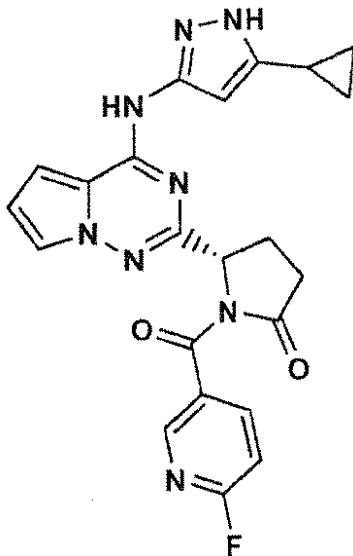
## 【 0 1 8 2 】

## 実施例 1 0

( S ) - 5 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - 1 - ( 6 - フルオロニコチノイル ) ピロリジン - 2 - オン

## 【化 2 2】

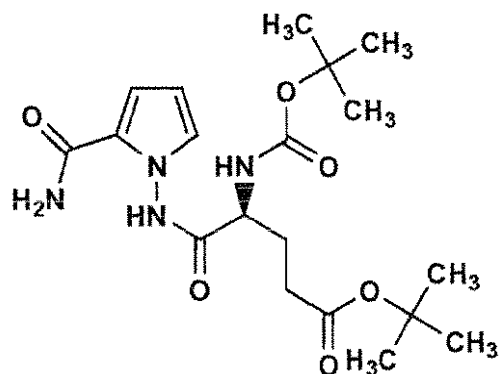
30



40

1 0 A . ( S ) - t e r t - ブチル 4 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルアミノ ) - 5 - オキソペンタノアート

## 【化 2 3】



10

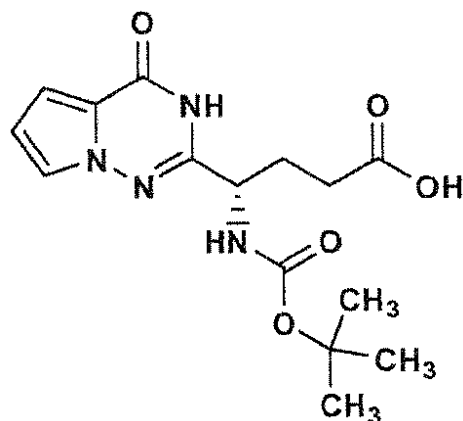
1 - アミノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド ( 1.00 g、7.99 mmol ) および ( S ) - 5 - tert - ブトキシ - 2 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - オキソペンタン酸 ( 2.91 g、9.59 mmol ) の混合物を、THF ( 80 mL ) に溶解した。この溶液に 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1.84 g、9.59 mmol ) を加えた。反応液を室温で 1.5 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ( 150 mL ) を加え、反応混合物を水 ( 2 回、150 mL ) で洗浄した。有機層を乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 35 % 90 : 10 : 1 [ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 濃 NH<sub>4</sub>OH ] / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で精製して、10A を得た ( 2.90 g、85 % )。10A について、分析 HPLC 保持時間 = 2.05 分 ( Waters X Bridge 4.6 × 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、LC/MS M<sup>+</sup> - 1 = 409。

20

## 【0183】

10B. ( S ) - 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 4 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ブタン酸

## 【化 2 4】



30

( S ) - tert - ブチル 4 - ( tert - ブトキシカルボニルアミノ ) - 5 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルアミノ ) - 5 - オキソペンタノアート ( 3.79 g、9.23 mmol ) を EtOH ( 90 mL ) に溶解し、それに KOH ( 1 M、90 mL ) を加えた。反応混合物を終夜還流加熱し、室温まで冷却し、HCl ( 1 M ) で pH 3 に調整し、EtOAc ( 2 回、150 mL ) で抽出した。有機層を合わせて、食塩水 ( 200 mL ) で洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮し、ほぼ純粋な 10B を得た ( 3.16 g、> 100 % )。10B について、分析 HPLC 保持時間 = 2.472 分 ( Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm、0.1 % TFA を含む 10 ~ 90 % MeOH 水を 5 分間 ) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 337。

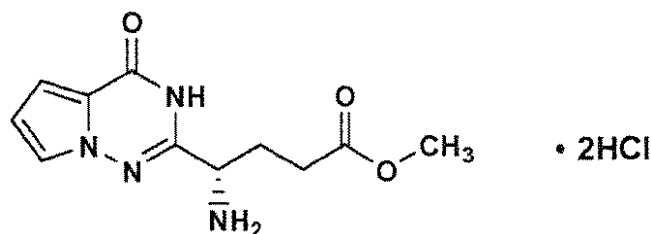
40

## 【0184】

10C. ( S ) - メチル 4 - アミノ - 4 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ブタノアート二塩酸塩

50

## 【化 25】



(S)-4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ブタン酸(3.47 g、~10.3 mmol)をMeOHに溶解した(150 mL)。塩化アセチル(7.32 mL、103 mmol)を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した。粗製残渣をMeOHに溶解し、活性炭で処理し、次いで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、ほぼ純粋な10Cを得た(2.67 g、~80%)。10Cについて、分析HPLC保持時間=2.16分(Waters XBridge 4.6×50 mm、10 mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 251$ 。

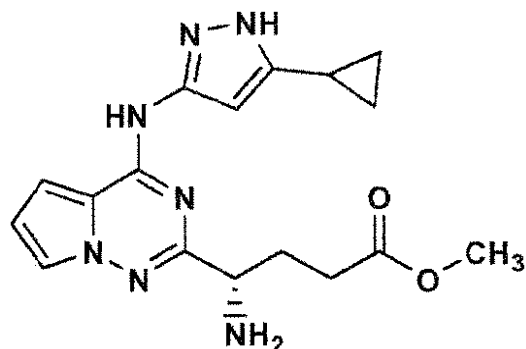
10

## 【0185】

10D. (S)-メチル 4-アミノ-4-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ブタノアート

20

## 【化 26】



30

(S)-メチル-4-アミノ-4-(4-オキソ-3,4-ジヒドロピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)ブタノアート二塩酸塩(2.65 g、~8.2 mmol)をPOCl<sub>3</sub>(40 mL、430 mmol)に溶解し、80 で7時間加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、数回トルエンで共蒸発させた。残渣をNMP(30 mL)に溶解し、80 で加熱した。NMP(10 mL)に溶解した5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-アミン溶液(5.05 g、41 mmol)をゆっくり注入した。反応液を80 で終夜攪拌し、次いで室温まで冷却した。EtOAc(800 mL)を加え、反応液を水(2回、500 mL)で抽出した。有機層を廃棄した。水層を合わせてNaOH(1 M)でpH7に調整し、EtOAc(3回、300 mL)で抽出した。抽出物を合わせて乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー(0~100%90:10:1[CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH/濃NH<sub>4</sub>OH]/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)で精製して、ほぼ純粋な10Dを得た(1.70 g、~50%)。10Dについて、分析HPLC保持時間=2.322分(Phenomenex Luna 4.6×50 mm、0.1%TFAを含む10~90%MeOH水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 356$ 。

40

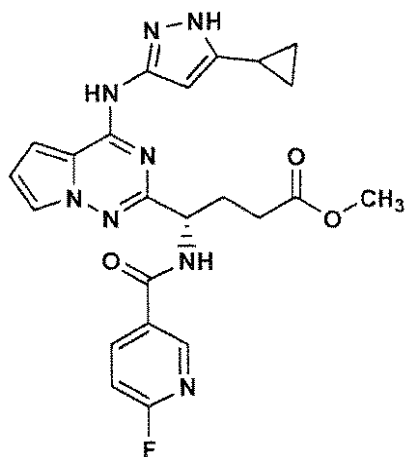
## 【0186】

10E. (S)-メチル 4-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル)-4-(6-フ

50

ルオロニコチンアミド) ブタノアート

【化27】



10

ほぼ純粋な (S) - メチル 4 - アミノ - 4 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ブタノアート ( 330 mg、~ 0.9 mmol ) を NMP ( 5 mL ) に溶解し、それに DIPEA ( 524  $\mu$  L、3.00 mmol )、6 - フルオロニコチン酸 ( 141 mg、1.10 mmol )、および O - ( 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル ) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート ( 456 mg、1.20 mmol ) を加えた。反応液を室温で 20 分間攪拌し、次いで EtOAc ( 100 mL ) を加えた。有機物を水 ( 2 回、100 mL ) および食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、次いで乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 50 % 90 : 10 : 1 [ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 濃 NH<sub>4</sub>OH ] / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ) で精製して、10E を得た ( 188 mg、40 % )。10E について、分析 HPLC 保持時間 = 1.97 分 ( Waters XBridge 4.6 x 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 479。

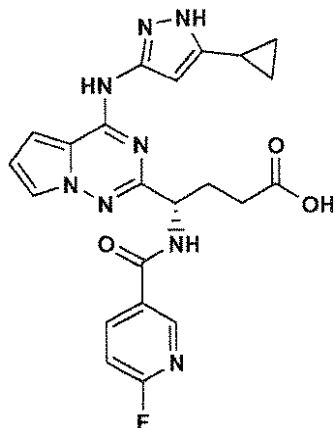
20

【0187】

10F. (S) - 4 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - 4 - ( 6 - フルオロニコチンアミド ) ブタン酸

30

【化28】



40

(S) - メチル 4 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - 4 - ( 6 - フルオロニコチンアミド ) ブタノアート ( 94.0 mg、0.196 mmol ) を THF ( 1 mL ) に溶解した。水酸化リチウム水和物 ( 25.0 mg、0.589 mmol ) の水溶液 ( 1 mL ) を加え、反応液を室温で 30 分間攪拌した。反応液を HCl ( 1 M ) で pH 6 に調整

50

し、EtOAc (2回、10 mL) で抽出した。水層をHCl (1 M) でpH 3に調整し、次いで再びEtOAc (10 mL) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して10 Fを得た(81.0 mg、89%)。10 Fについて、分析HPLC保持時間 = 2.638分(Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm、0.1% TFAを含む10~90% MeOH水を5分間)および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 465。

【0188】

(S) - 4 - (tert - ブトキシカルボニルアミノ) - 4 - (4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ブタン酸

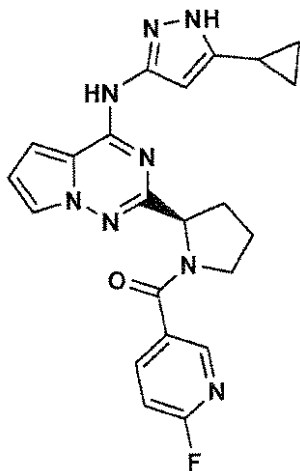
(S) - 4 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - 4 - (6 - フルオロニコチンアミド)ブタン酸(81.0 mg、0.174 mmol)をTHF溶液(1 mL)中で懸濁し、次いでピリジン(17 μL、0.21 mmol)およびペンタフルオロフェノールトリフルオロアセテート(33 μL、0.19 mmol)を加えた。室温で数分攪拌した後、さらなるピリジン(51 μL、0.63 mmol)およびペンタフルオロフェノールトリフルオロアセテート(100 μL、0.57 mmol)を加えた。室温でさらに数分攪拌した後、反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL)で希釈し、次いでHCl (0.1 M、10 mL)で洗浄し、5% NaHCO<sub>3</sub> 水(10 mL)で洗浄した。有機層を乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して油状の残渣を得た。この残渣をTHF (4 mL)、アセトニトリル(1.5 mL)、およびNaHCO<sub>3</sub> (0.1 M、4 mL)に溶解した。2時間後、Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (100 mg)を加えた。反応液を室温で1時間攪拌し、次いでEtOAc (80 mL)で希釈した。反応液を水(50 mL)で洗浄し、水層をEtOAc (50 mL)で抽出した。有機層を合わせて、食塩水(100 mL)で洗浄し、乾燥し(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブHPLCで精製して、表題化合物を得た(13.5 mg、17%)。分析HPLC保持時間 = 2.250分(Phenomenex Luna 3.0 × 50 mm、0.1% TFAを含む10~90% MeOH水を5分間)および、LC/MS M<sup>+</sup> + 1 = 447。

【0189】

実施例 11

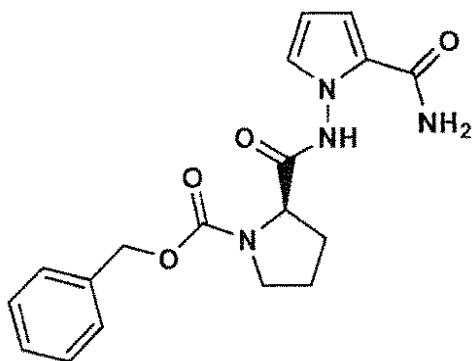
(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2 - f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル) (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メタノン

【化29】



11 A . (R) - ベンジル 2 - (2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 30】



10

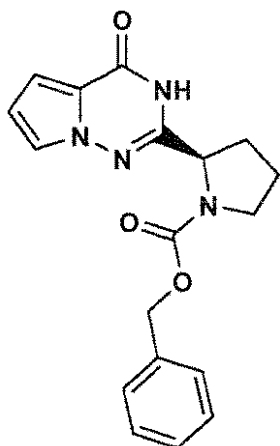
1 - アミノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド ( 6 . 0 0 g 、 4 8 . 0 m m o l ) および ( R ) - 1 - ( ベンジルオキシカルボニル ) ピロリジン - 2 - カルボン酸 ( 1 4 . 3 g 、 5 7 . 5 m m o l ) の混合物を、T H F ( 4 8 0 m L ) に溶解した。この溶液に 1 - ( 3 - ジメチルアミノプロピル ) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 ( 1 1 . 0 g 、 5 7 . 5 m m o l ) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。残渣を C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ( 4 0 0 m L ) に溶解し、水 ( 3 回、4 0 0 m L ) および食塩水 ( 4 0 0 m L ) で洗浄し、次いで乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮して、ほぼ純粋な 1 1 A を得た ( 1 7 . 6 5 g 、 > 1 0 0 % ) 。 1 1 A について、分析 H P L C 保持時間 = 2 . 1 0 3 分 ( P h e n o m e n e x L u n a 3 . 0 × 5 0 m m 、 0 . 1 % T F A を含む 1 0 ~ 9 0 % M e O H 水 を 5 分 間 ) および、L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 3 5 7 。

20

## 【 0 1 9 0 】

1 1 B . ( R ) - ベンジル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

## 【化 31】



30

( R ) - ベンジル 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 1 7 . 6 g 、 4 8 . 0 m m o l ) を E t O H ( 2 4 0 m L ) に溶解した。K O H ( 1 M 、 2 4 0 m L 、 2 4 0 m m o l ) を加え、反応液を 3 日間還流加熱した。反応液を減圧下で濃縮して、E t O H の大部分を除去し、次いで濃 H C l で p H 9 に調整した。反応混合物を E t O A c ( 2 回、1 5 0 m L ) で抽出し、抽出物を合わせて乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮して、1 1 B を得た ( 6 . 7 6 g 、 4 2 % ) 。 1 1 B について、分析 H P L C 保持時間 = 2 . 7 3 3 分 ( P h e n o m e n e x L u n a 3 . 0 × 5 0 m m 、 0 . 1 % T F A を含む 1 0 ~ 9 0 % M e O H 水 を 5 分 間 ) および、L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 3 3 9 。

40

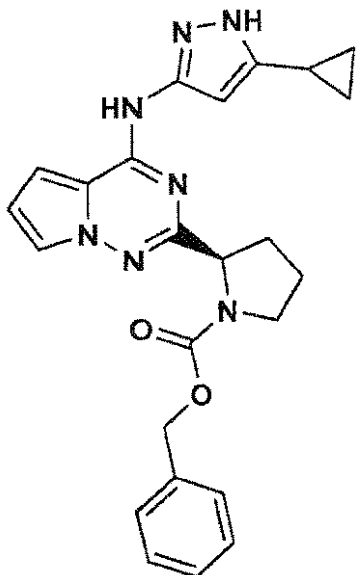
## 【 0 1 9 1 】

1 1 C . ( R ) - ベンジル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート

50



## 【化 3 2】

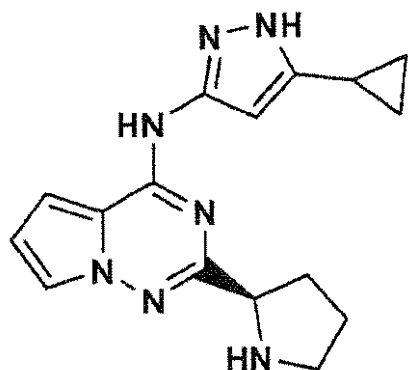


(R) - ベンジル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 6 . 6 0 g 、 1 9 . 5 mmol ) に、 $\text{POCl}_3$  ( 1 0 9 mL 、 1 1 7 0 mmol ) を加えた。反応液を 8 0 で 1 時間加熱し、次いで減圧下で濃縮し、トルエンで数回共蒸発した。粗製残渣をトルエン ( 7 0 mL ) に溶解し、DIPEA ( 1 7 . 0 mL 、 9 7 . 5 mmol ) を加えた。反応液を 7 0 に加熱し、次いで 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 9 . 6 0 g 、 7 8 . 0 mmol ) の NMP ( 1 3 0 mL ) 溶液を 3 0 分かけてゆっくり注入した。反応液を 7 0 で終夜攪拌し、次いで室温まで冷却した。EtOAc ( 1 0 0 0 mL ) を加え、反応液を水 ( 4 回、5 0 0 mL ) で洗浄し、乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 5 ~ 7 0 % EtOAc / Hex ) で精製して、11C を得た ( 3 . 8 8 g 、 4 4 % ) 。11C について、分析 HPLC 保持時間 = 3 . 7 2 6 分 ( Phenomenex Luna 3 . 0 x 5 0 mm 、 0 . 1 % TFA を含む 1 0 ~ 9 0 % MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS  $M^+ + 1 = 4 4 4$  。

## 【 0 1 9 2 】

11D . ( R ) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン

## 【化 3 3】



(R) - ベンジル - 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル アミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボキシレート ( 3 . 8 0 g 、 4 . 5 1 mmol ) を MeOH ( 8 5 mL ) に溶解し、窒素で拡散させた。10 % パラジウム炭素 ( 1 . 0 g ) を加え、反応液を再び窒素で拡散させた。ギ酸 ( 8 8 % 、 1 9 . 0 mL 、 4 3 0 mmol ) を加え、反応液を 5 0 分間激しく攪拌した。反応液を窒素で拡散させ、次いで珪藻土濾過し、濾過ケーキを MeOH で洗浄した

。濾液を減圧下で濃縮し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 水でトリチュレートした。固形物を濾去し、水ですすぎ、乾燥して11Dを得た(2.16g、81%)。11Dについて、分析HPLC保持時間=1.927分(Phenomenex Luna 3.0×50mm、0.1% TFAを含む10~90% MeOH水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 310$ 。

【0193】

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)(6 - フルオロピリジン - 3 - イル)メタノン

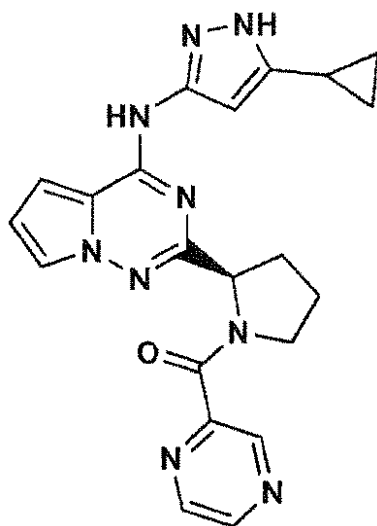
(R) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン(50mg、0.16mmol)および6 - フルオロニコチン酸(25mg、0.18mmol)を合わせて、NMP(1.5mL)に溶解した。この溶液に、DIPEA(85μL、0.49mmol)およびO - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(74mg、0.19mmol)を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いでEtOAc(50mL)を加えた。反応液を水(3回、50mL)および食塩水(50mL)で洗浄し、次いで乾燥し( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブHPLCで精製して、表題化合物を得た(40mg、57%)。分析HPLC保持時間=1.92分(Waters X Bridge 4.6×50mm、10mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 433$ 。

【0194】

実施例12

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)ピロリジン - 1 - イル)(ピラジン - 2 - イル)メタノン

【化34】



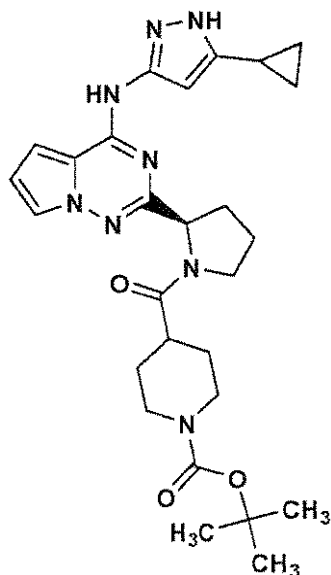
本化合物を、(R) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン(50mg、0.16mmol)およびピラジincarボン酸(22mg、0.18mmol)を用いて、実施例11と同じように製造して、表題化合物を得た(32mg、47%)。分析HPLC保持時間=1.81分(Waters X Bridge 4.6×50mm、10mMの酢酸アンモニウムが含まれる5~95%アセトニトリル水を5分間)および、LC/MS  $M^+ + 1 = 416$ 。

【0195】

実施例13

(R) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 3 5】



10

本化合物を、(R) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) - 2 - ( ピロリジン - 2 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン ( 100 mg、0.323 mmol ) および 1 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ( 81 mg、0.36 mmol ) を用いて、実施例 11 と同じように製造したが、唯一異なるのは粗物質の 4 分の 1 のみを精製して表題化合物を得た ( 25 mg、15% ) 点だ。分析 HPLC 保持時間 = 2.18 分 ( Waters XBridge 4.6 x 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95% アセトニトリル水を 5 分間 ) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 521$ 。

20

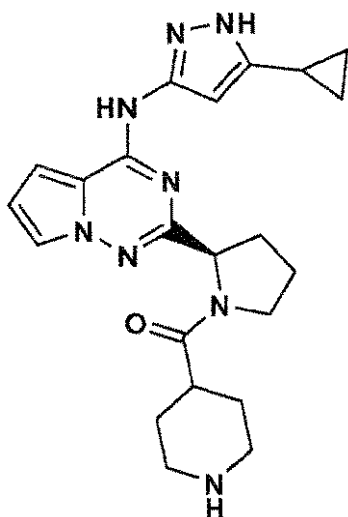
【0196】

実施例 14

(R) - ( 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - イル ) ( ピペリジン - 4 - イル ) メタノン

30

【化 3 6】



40

ほぼ純粋な (R) - tert - ブチル 4 - ( 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) ピロリジン - 1 - カルボニル ) ピペリジン - 1 - カルボキシレート ( 91 mg、0

50

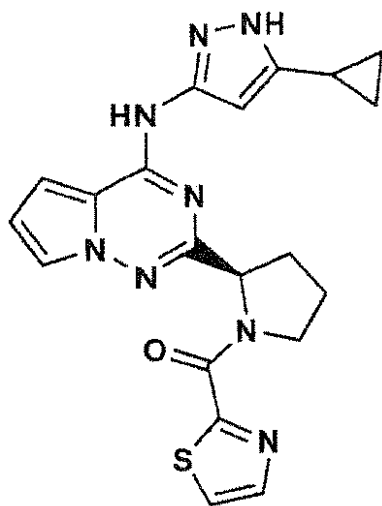
. 13 mmol) を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) に溶解し、それに TFA (2 mL) を加えた。反応液を室温で 2 時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブ HPLC で精製して、表題化合物を得た (22 mg、40%)。分析 HPLC 保持時間 = 1.69 分 (Waters XBridge 4.6 × 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を 5 分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 421$ 。

【0197】

#### 実施例 15

(R) - (2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) (チアゾール - 2 - イル) メタノン

【化 37】



(R) - N - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - (ピロリジン - 2 - イル) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 4 - アミン (50 mg、0.16 mmol) を NMP (1.5 mL) に溶解した。DIPEA (85  $\mu\text{L}$ 、0.49 mmol)、続いてチアゾール - 2 - カルボニルクロライド (90 % テクニカルグレード、40 mg、~ 0.24 mmol) を加えた。反応液を室温で 3 時間攪拌し、次いで EtOAc (50 mL) を加えた。反応液を水 (3 回、50 mL) および食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで乾燥し ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブ HPLC で精製して、表題化合物を得た (48 mg、70%)。分析 HPLC 保持時間 = 2.04 分 (Waters XBridge 4.6 × 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を 5 分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 421$ 。

【0198】

#### 実施例 16

(R) - 2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 1 - カルボキサミド

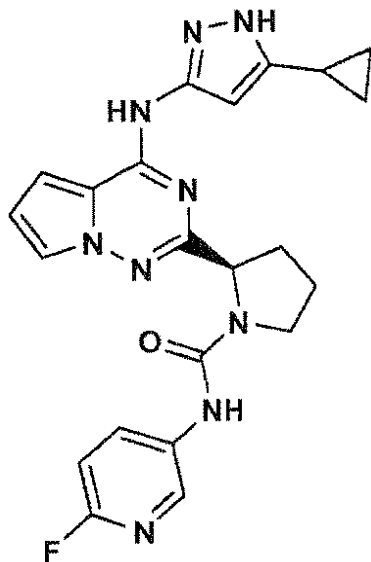
10

20

30

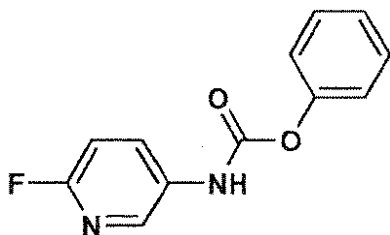
40

## 【化 3 8】



16A. フェニル 6-フルオロピリジン-3-イルカルバメート

## 【化 3 9】



6-フルオロピリジン-3-アミン (224 mg、2.00 mmol) を THF に溶解した (4 mL)。ピリジン (202  $\mu$ L、2.50 mmol)、続いてクロロギ酸フェニル (258  $\mu$ L、2.06 mmol) を加えた。反応液を室温で2時間攪拌し、次いで EtOAc (20 mL) を加えた。反応液を HCl (1 M、10 mL)、水 (10 mL)、飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水 (10 mL)、および食塩水 (10 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮して、ほぼ純粋な 16A を得た (471 mg、> 100%)。16A について、分析 HPLC 保持時間 = 2.437 分 (Phenomenex Luna 3.0  $\times$  50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を5分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 233$ 。

## 【0199】

(R)-2-(4-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)ピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド

(R)-N-(5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-2-(ピロリジン-2-イル)ピロリジン-1-カルボキサミド (250 mg、0.808 mmol) を DMSO (1.6 mL) に溶解し、ほぼ純粋なフェニル 6-フルオロピリジン-3-イルカルバメート (175 mg、~0.770 mmol) を加えた。反応液を室温で1.5時間攪拌し、次いで EtOAc (100 mL) を加えた。反応液を水 (2回、100 mL) で洗浄し、次いで乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー (10 ~ 80% 90 : 10 : 1 [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 濃 NH<sub>4</sub>OH] / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製して、表題化合物を得た (246 mg、68%)。分析 HPLC 保持時間 = 1.93 分 (Waters XBridge 4.6  $\times$  50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95% アセトニトリル水を5分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 448$ 。

## 【0200】

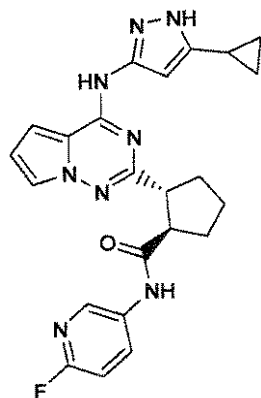
## 実施例 17 および 18

(1R, 2R) - 2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)シクロペンタンカルボキサミド

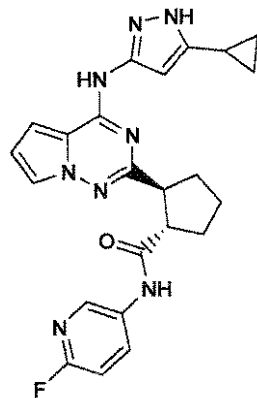
および

(1S, 2S) - 2 - (4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) - N - (6 - フルオロピリジン - 3 - イル)シクロペンタンカルボキサミド

【化 40】



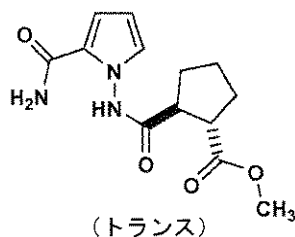
実施例 17



実施例 18

17 / 18 A . トランス - メチル 2 - (2 - カルバモイル - 1H - ピロール - 1 - イルカルバモイル)シクロペンタンカルボキシレート

【化 41】

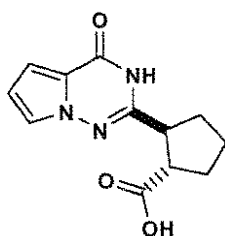


1 - アミノ - 1H - ピロール - 2 - カルボキサミド (363 mg、2.90 mmol) およびトランス - 2 - (メトキシカルボニル)シクロペンタンカルボン酸 (Samuelsson, B. et al. J. Med. Chem. 2000, 43, 1705-1713; 550 mg、3.19 mmol) の混合物を、THF (25 mL) に溶解した。この溶液に 1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボジイミド塩酸塩 (612 mg、3.19 mmol) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで EtOAc (100 mL) を加えた。反応液を水 (100 mL) で洗浄し、水層を EtOAc (2 回、100 mL) で抽出した。有機層を合わせて、乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー (0 ~ 50% 90 : 10 : 1 [CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / MeOH / 濃 NH<sub>4</sub>OH] / CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製して、17 A / 18 A を得た (587 mg、72%)。17 A / 18 A について、分析 HPLC 保持時間 = 1.71 分 (Waters XBridge 4.6 x 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95% アセトニトリル水を 5 分間) および、LC / MS M<sup>+</sup> - 1 = 278。

【0201】

17 / 18 B . トランス - 2 - (4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル)シクロペンタンカルボン酸

## 【化 4 2】



(トランス)

トランス - メチル 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル ) シクロペンタンカルボキシレート ( 575 mg、2.06 mmol ) を EtOH ( 20 mL ) に溶解し、それに KOH ( 1 M、20.0 mL、20.0 mmol ) を加えた。反応液を 6 時間還流加熱し、次いで室温まで冷却した。水 ( 50 mL ) を加え、反応液を HCl ( 1 M ) で pH 3 に調整した。混合物を EtOAc ( 2 回、100 mL ) で抽出し、有機物を合わせて乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮して、ほぼ純粋な 17 / 18 B を得た ( 463 mg、90% )。17 / 18 B について、分析 HPLC 保持時間 = 2.430 分 ( Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 248。

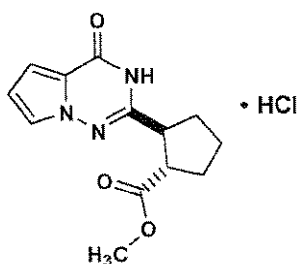
10

## 【 0 2 0 2 】

17 / 18 C . トランス - メチル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペンタンカルボキシレート塩酸塩

20

## 【化 4 3】



(トランス)

トランス - 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペンタンカルボン酸 ( 455 mg、1.84 mmol ) を MeOH に溶解した ( 18 mL )。塩化アセチル ( 131 μL、1.84 mmol ) を加え、反応液を室温で終夜攪拌した。さらなる塩化アセチル ( 262 μL、3.68 mmol ) を加え、反応液をさらに数分間攪拌し、減圧下で濃縮して、17 / 18 C を得た ( 462 mg、84% )。17 / 18 C について、分析 HPLC 保持時間 = 2.233 分 ( Phenomenex Luna 3.0 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 262。

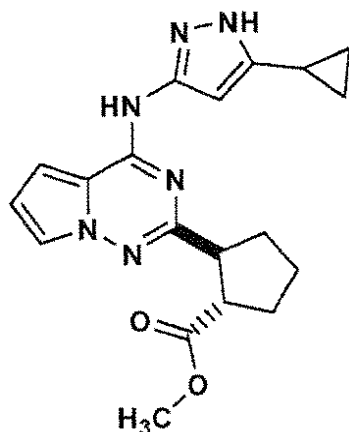
30

## 【 0 2 0 3 】

17 / 18 D . トランス - メチル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペンタンカルボキシレート

40

## 【化 4 4】



10

トランス - メチル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペンタンカルボキシレート塩酸塩 ( 450 mg、1.51 mmol ) を  $\text{POCl}_3$  ( 10 mL、107 mmol ) に溶解し、85 で 1.5 時間加熱し、次いで 100 でさらに 4.5 時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、トルエンで数回共蒸発させた。NMP ( 6 mL ) を残渣に加え、反応液を 80 で加熱して、NMP ( 6 mL ) に溶解した、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 922 mg、7.49 mmol ) の溶液をゆっくり注入した。反応液を 80 で終夜攪拌し、次いで室温まで冷却した。EtOAc ( 250 mL ) を加え、反応液を水 ( 2 回、150 mL ) および食塩水 ( 150 mL ) で洗浄した。有機層を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 40 % 90 : 10 : 1 [  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  /  $\text{MeOH}$  / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ] /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製して、続いて  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Hex ( 1 : 1 ) でトリチュレートして、17 / 18 D を得た ( 260 mg、50 % )。17 / 18 D について、分析 HPLC 保持時間 = 2.15 分 ( Waters X Bridge 4.6 x 50 mm、10 mM の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 95 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、LC / MS  $\text{M}^+ + 1 = 367$ 。

20

## 【 0 2 0 4 】

30

( 1 R , 2 R ) - 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - N - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) シクロペンタンカルボキサミド  
および

( 1 S , 2 S ) - 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - N - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) シクロペンタンカルボキサミド

6 - フルオロピリジン - 3 - アミン ( 230 mg、2.05 mmol ) を THF ( 8 mL ) に溶解した。臭化メチルマグネシウム ( 3.0 M エーテル溶液、682  $\mu\text{L}$ 、2.05 mmol ) を加えた。数分間攪拌した後、トランス - メチル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペンタンカルボキシレート ( 150 mg、0.409 mmol ) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで水 ( 100 mL ) を加えた。反応混合物を EtOAc ( 2 回、75 mL ) で抽出し、有機層を合わせて、水 ( 2 回、100 mL ) および食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、次いで乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。化合物を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / Hex ( 1 : 1 ) でトリチュレートして精製し、ラセミ化合物を得た ( 134 mg、73 % )。ラセミ化合物をキラルプレパラティブ HPLC によって、そのエナンチオマーに分離した ( 分離したエナンチオマーは、完全な立体化学配置ではなかった )。エナンチオマー A について、分析 HPLC 保持時間 = 2.330 分 ( Phenomenex Luna 3.0 x 50 mm、0.1 % TFA を含む 10 ~ 90

40

50



% MeOH 水を 5 分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 447$ 。エナンチオマー B について、分析 HPLC 保持時間 = 2.327 分 (Phenomenex Luna 3.0 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 447$ 。

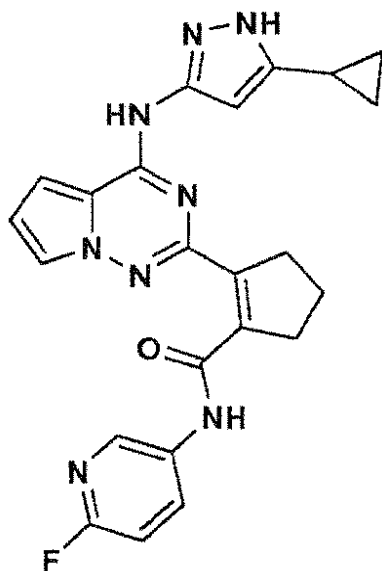
【0205】

実施例 19

2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - N - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボキサミド

【化 45】

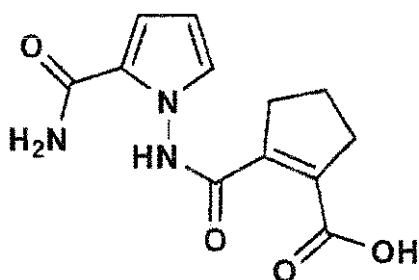
10



20

19A . 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル ) シクロペント - 1 - エンカルボン酸

【化 46】



30

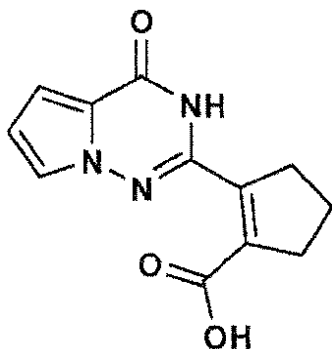
1 - アミノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド ( 91 mg、0.724 mmol ) を THF ( 3 mL ) に溶解し、次いで 1 - シクロペンテン - 1 , 2 - ジカルボン酸無水物 ( 100 mg、0.724 mmol ) を加えた。反応液を室温で 30 分間攪拌し、次いで HCl ( 0.5 M、10 mL ) を加えた。沈殿生成物を濾過し、さらに HCl ( 0.5 M ) ですすいだ。固形物を乾燥し、19A を得た ( 177 mg、92% )。19A について、分析 HPLC 保持時間 = 1.597 分 (Phenomenex Luna 4.6 × 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間) および、LC/MS  $M^+ + 1 = 264$ 。

40

【0206】

19B . 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボン酸

## 【化 4 7】



10

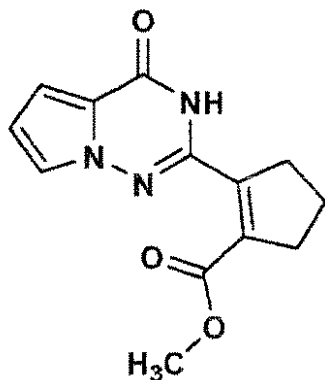
2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルカルバモイル ) シクロペント - 1 - エンカルボン酸 ( 1 . 1 5 g 、 4 . 3 7 m m o l ) を E t O H ( 2 2 m L ) に溶解した。K O H ( 1 M 、 2 1 . 8 m L 、 2 1 . 8 m m o l ) を加え、反応液を 1 1 時間還流加熱した。室温まで冷却し、反応液を水 ( 7 5 m L ) で希釈し、H C l ( 1 M ) で p H 2 に調整した。形成した沈殿物を濾過により除去し、1 9 B を得た ( 8 0 0 m g 、 7 5 % ) 。1 9 B について、分析 H P L C 保持時間 = 1 . 7 3 分 ( W a t e r s X B r i d g e 4 . 6 × 5 0 m m 、 1 0 m M の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 9 5 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、L C / M S  $M^{+} + 1 = 246$ 。

## 【 0 2 0 7 】

20

1 9 C . メチル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボキシレート

## 【化 4 8】



30

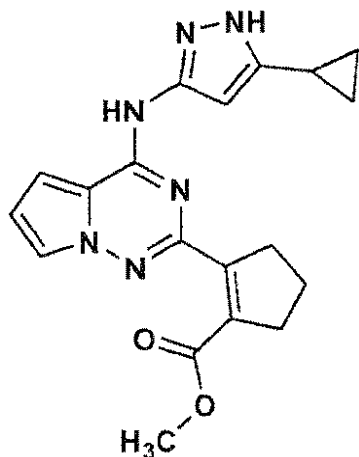
2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボン酸 ( 9 5 0 m g 、 3 . 8 7 m m o l ) および酢酸ナトリウム ( 6 5 1 m g 、 7 . 7 5 m m o l ) の混合物を、D M F ( 1 9 m L ) に溶解した。D M F ( 9 . 5 m L ) に溶解したヨウ化メチル ( 2 4 1  $\mu$  L 、 3 . 8 7 m m o l ) を注入し、続いて 5 時間攪拌した後、さらなる、D M F に溶解したヨウ化メチル ( 2 4 1  $\mu$  L 、 3 . 8 7 m m o l ) を注入した。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで E t O A c ( 2 0 0 m L ) を加えた。反応液を水 ( 2 回、2 0 0 m L ) 、N a O H ( 1 M ) ( 1 0 0 m L ) 、水 ( 2 0 0 m L ) 、および食塩水 ( 2 0 0 m L ) で洗浄した。N a O H ( 1 M ) 抽出物を H C l 水で p H 3 まで酸性化し、次いで E t O A c ( 1 5 0 m L ) で抽出した。有機層を食塩水 ( 1 5 0 m L ) で洗浄し、次いで乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 1 0 % M e O H / C H <sub>2</sub> C l <sub>2</sub> ) で精製して、ほぼ純粋な 1 9 C を得た ( 5 4 7 m g 、 9 0 % ) 。1 9 C について、分析 H P L C 保持時間 = 2 . 0 7 分 ( W a t e r s X B r i d g e 4 . 6 × 5 0 m m 、 1 0 m M の酢酸アンモニウムが含まれる 5 ~ 9 5 % アセトニトリル水を 5 分間 ) および、L C / M S  $M^{+} + 1 = 260$ 。

40

## 【 0 2 0 8 】

50

19D. メチル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ )  
ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エン  
カルボキシレート  
 【化 49】



10

メチル 2 - ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボキシレート ( 450 mg、1.74 mmol ) を、 $\text{POCl}_3$  ( 10 mL、107 mmol ) に溶解し、80 で 1.5 時間加熱した。過剰  $\text{POCl}_3$  を減圧下で除去し、トルエンで数回共蒸発させた。残渣を NMP ( 10 mL ) に溶解し、80 で加熱した。NMP ( 7 mL ) に溶解した、5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - アミン ( 855 mg、6.94 mmol ) の溶液をゆっくり注入し、反応液を 80 で終夜攪拌した。室温まで冷却し、反応液を EtOAc ( 200 mL ) で希釈し、次いで水 ( 3 回、100 mL ) および食塩水 ( 100 mL ) で洗浄した。有機層を乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をシリカゲルフラッシュ・クロマトグラフィー ( 0 ~ 70% 90 : 10 : 1 [  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / MeOH / 濃  $\text{NH}_4\text{OH}$  ] /  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ) で精製して、ほぼ純粋な 19E を得た ( 526 mg、~ 80% )。19E について、分析 HPLC 保持時間 = 2.845 分 ( Phenomenex Luna 4.6 x 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS  $M^+ + 1 = 365$ 。

20

30

【0209】

2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - N - ( 6 - フルオロピリジン - 3 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボキサミド

6 - フルオロピリジン - 3 - アミン ( 231 mg、2.06 mmol ) を THF に溶解した ( 15 mL )。臭化メチルマグネシウム ( 3.0 M エーテル溶液 ; 686  $\mu\text{L}$ 、2.06 mmol ) を加えた。数分攪拌した後、メチル 2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) シクロペント - 1 - エンカルボキシレート ( 150 mg、0.412 mmol ) を加えた。反応液を室温で終夜攪拌し、次いで EtOAc ( 100 mL ) および水 ( 100 mL ) を加えた。混合物を珪藻土で濾過し、層を分離した。有機層を水 ( 100 mL ) および食塩水 ( 100 mL ) で洗浄し、次いで乾燥し (  $\text{MgSO}_4$  )、濾過し、減圧下で濃縮した。該化合物をプレパラティブ HPLC で精製して、表題化合物を得た ( 87 mg、47% )。分析 HPLC 保持時間 = 3.068 分 ( Phenomenex Luna 3.0 x 50 mm、0.1% TFA を含む 10 ~ 90% MeOH 水を 5 分間 ) および、LC / MS  $M^+ + 1 = 445$ 。

40

【0210】

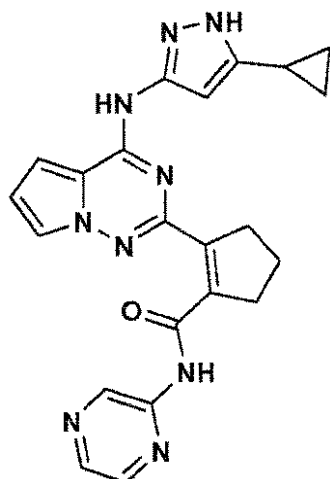
実施例 20

2 - ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) - N - ( ピラジン - 2 - イル ) シクロペン

50

ト - 1 - エンカルボキサミド

【化 5 0】



10

本化合物を、アミノピラジン（131mg、1.37mmol）およびメチル2-（4-（5-シクロプロピル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ）ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン-2-イル）シクロペント-1-エンカルボキシレート（100mg、0.274mmol）を用いて、実施例19と同じように製造して、表題化合物を得た（52mg、44%）。分析HPLC保持時間=2.08分（Waters XBridge 4.6×50mm、10mMの酢酸アンモニウムが含まれる5～95%アセトリル水を5分間）および、LC/MS  $M^+ + 1 = 428$ 。

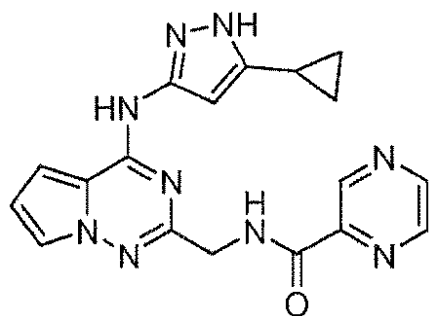
20

【0211】

実施例 2 1

N - ( ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

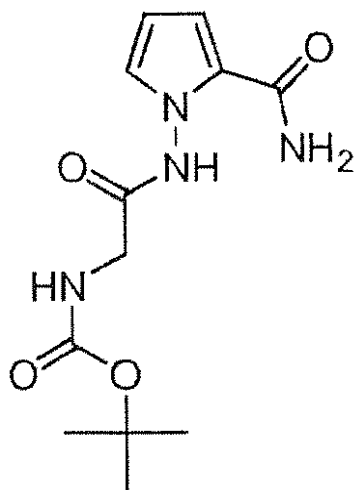
【化 5 1】



30

2 1 A . t e r t - ブチル 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルアミノ ) - 2 - オキシエチルカルバメート

## 【化52】



10

1 - アミノ - 1 H - ピロール - 2 - カルボキサミド ( 5 . 0 0 g 、 4 0 . 0 m m o l ) および 2 - ( t e r t - ブトキシカルボニルアミノ ) 酢酸 ( 7 . 7 0 g 、 4 4 . 0 m m o l ) を合わせて、T H F ( 2 5 0 m L ) に溶解した。この溶液に E D C ( 8 . 4 3 g 、 4 4 . 0 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 1 6 時間攪拌し、その後反応液を減圧下で濃縮した。残渣を E t O A c ( 2 5 0 m L ) および水 ( 2 0 0 m L ) で分液処理した。層を分離し、水層を E t O A c ( 1 5 0 m L ) で抽出した。有機物を合わせて、乾燥し ( M g S O <sub>4</sub> ) 、濾過した。濾液を活性炭で処理し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮して大部分の溶媒を除去し、次いで ~ 1 L までヘキサンで希釈した。固形物を濾去し、乾燥して 2 1 A を得た ( 8 . 7 3 g ) 。水層を再び E t O A c ( 2 回、1 0 0 m L ) で抽出した。2 回目の回収を上記と同じようにして得て ( 4 6 5 m g ) 、合わせて全収率は 9 . 2 0 g であった ( 8 2 % ) 。2 1 A について、分析 H P L C 保持時間 = 1 . 7 5 分 ( P h e n o m o n e x - L u n a ( 4 . 6 × 5 0 m m S 1 0 ) ; 1 0 ~ 9 0 % M e O H / H <sub>2</sub> O ( 0 . 1 % T F A ) 4 分間 ; 流速 = 4 m L / 分 ) および、L C / M S M <sup>+</sup> - B o c + 1 = 1 8 3 。

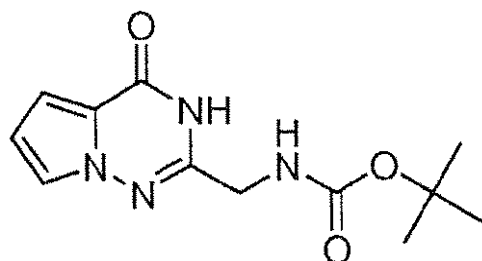
20

## 【0212】

2 1 B . t e r t - ブチル ( 4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) メチルカルバメート

30

## 【化53】



40

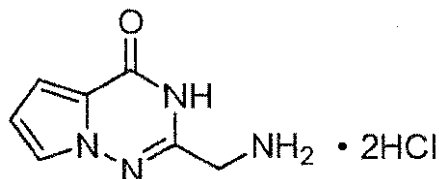
エタノール ( 1 4 2 m L ) を t e r t - ブチル 2 - ( 2 - カルバモイル - 1 H - ピロール - 1 - イルアミノ ) - 2 - オキソエチルカルバメート ( 8 . 0 0 g 、 2 8 . 3 m m o l ) に加え、次いで水 ( 1 4 2 m L ) に溶解した K O H ( 1 . 5 9 0 g 、 2 8 . 3 m m o l ) を加えた。反応液を 1 0 0 で 5 時間加熱し、次いで室温で 1 1 時間加熱した。反応混合物を水 ( 2 0 0 m L ) で希釈し、H C l ( 1 . 0 N ) で p H 7 に調整した。沈殿物を濾去し、8 0 の高減圧下で乾燥して、2 1 B を得た ( 6 . 4 4 g 、 8 6 % ) 。2 1 B について、分析 H P L C 保持時間 = 1 . 8 6 分 ( W a t e r s X B r i d g e ( 4 . 6 × 5 0 m m ) ; 5 ~ 9 5 % M e C N / H <sub>2</sub> O ( 1 0 m M 酢酸アンモニウム ) 5 分間 ; 流速 = 4 m L / 分 ) および、L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 2 6 5 。

## 【0213】

50

21C. 2 - (アミノメチル)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 4(3H) - オン 二塩酸塩

【化54】



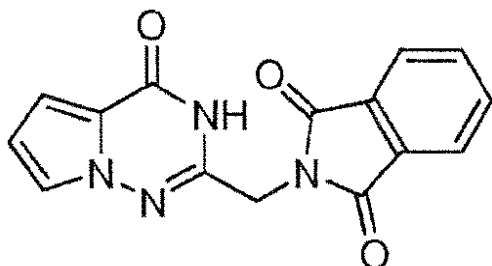
1, 4 - ジオキサン (60 mL) を *tert* - ブチル (4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロ  
ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル) メチルカルバメート (6.3  
2 g、23.91 mmol) に加え、それに HCl (4.0 M ジオキサン溶液、40 mL、  
160 mmol) を加えた。反応液を室温で 2.75 時間攪拌し、次いでさらなる量の HCl  
(4.0 M ジオキサン溶液、65 mL、260 mmol) を加えた。反応液を室温で 1  
6 時間攪拌し、次いでエーテル (600 mL) で希釈した。沈殿物を濾去し、乾燥して 2  
1 C を得た (5.87 g、> 100%)。21C について、分析 HPLC 保持時間 = 0.3  
30 分 (Phenomenex - Luna (4.6 × 50 mm S10) ; 10 ~ 90%  
MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC / MS M  
<sup>+</sup> + 1 = 165。

10

【0214】

21D. 2 - ((4 - オキソ - 3, 4 - ジヒドロピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]ト  
リアジン - 2 - イル) メチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

【化55】



2 - (アミノメチル)ピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 4(3H) -  
オン 二塩酸塩 (5.85 g、24.67 mmol) を DMF (150 mL) に溶解し、次  
いで DIPEA (8.62 mL、49.3 mmol)、続いて無水フタル酸 (7.31 g、  
49.3 mmol) を加えた。反応液を 75 °C で 4 時間加熱し、その後反応液から熱を除  
去し、すぐに水 (1.2 L) を注いだ。懸濁液を濾過し、濾過ケーキを MeOH ですすぎ  
、乾燥して 21D を得た (7.09 g、98%)。21D について、分析 HPLC 保持時  
間 = 2.825 分 (Phenomenex - Luna (4.6 × 50 mm S10) ; 10  
~ 90% MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC  
/ MS M<sup>+</sup> + 1 = 295。

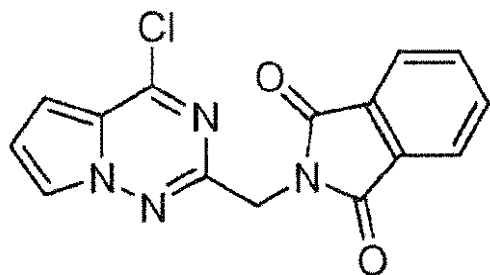
30

【0215】

21E. 2 - ((4 - クロロピロロ[1, 2-f][1, 2, 4]トリアジン - 2 - イル  
) メチル) イソインドリン - 1, 3 - ジオン

40

## 【化56】

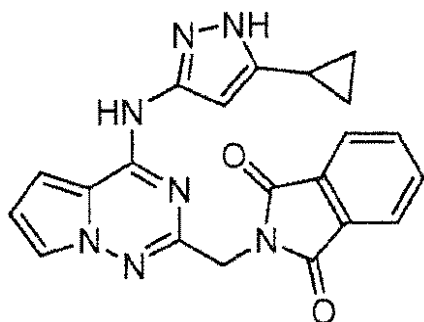


POCl<sub>3</sub> (100 mL、1073 mmol) を 2 - ((4 - オキソ - 3 , 4 - ジヒドロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル)メチル)イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (6.00 g、20.39 mmol) に加え、混合物を 100 で 7 時間加熱した。大部分の POCl<sub>3</sub> を減圧下で除去し、反応液をヘキサン (300 mL) で希釈した。激しく攪拌した後、上澄みをデカントし、残渣を再びヘキサン (300 mL) で攪拌した。上澄みをデカントした後、DCM (300 mL) を加え、激しく攪拌した後、固形物を濾去した。濾液を活性炭で処理し、セライトで濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、次いでヘキサンで希釈した。固形物を濾過し、乾燥した。上記の固形物のいずれもを水 (100 mL) で激しく攪拌し、次いで濾過し、乾燥して、合わせた収率で 21E を得た (4.83 g、76%)。21E について、分析 HPLC 保持時間 = 3.563 分 (Phenomomenex - Luna (4.6 × 50 mm S10) ; 10 ~ 90 % MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1 % TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 313 & 315。

## 【0216】

21F . 2 - ((4 - (5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - イルアミノ)ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル)メチル)イソインドリン - 1 , 3 - ジオン

## 【化57】

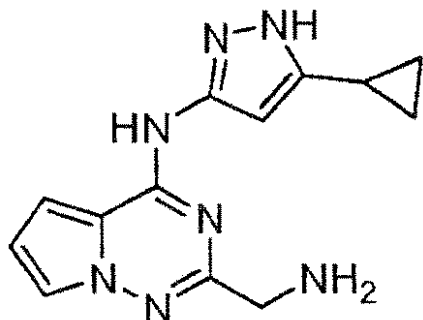


2 - ((4 - クロロピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル)メチル)イソインドリン - 1 , 3 - ジオン (4.43 g、14.17 mmol) を NMP (50 mL) 中で懸濁し、次いで DIPEA (4.95 mL、28.3 mmol) を加えた。混合物を 80 に加熱し、それに 5 - シクロプロピル - 1H - ピラゾール - 3 - アミン (3.49 g、28.3 mmol) の NMP 溶液 (20 mL) をシリンジでゆっくりと加えた。反応液を 80 で 2 時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。反応液を EtOAc (700 mL) で希釈し、水 (3 回、500 mL) および食塩水 (2 回、250 mL) で洗浄した。有機物を乾燥し (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を最少量の EtOAc に溶解してヘキサンで希釈し、沈殿物を濾過して乾燥した。固形物を 20 % EtOAc / Hex で 2 回、20 % DCM / Hex で 1 回、そして最後に 50 % DCM / Hex でトリチュレートして、21F を得た (3.35 g、59%)。21F について、分析 HPLC 保持時間 = 3.368 分 (Phenomomenex - Luna (4.6 × 50 mm S10) ; 10 ~ 90 % MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1 % TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 400。

## 【 0 2 1 7 】

2 1 G . 2 - ( アミノメチル ) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン

## 【 化 5 8 】



10

2 - ( ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) メチル ) イソインドリン - 1 , 3 - ジオン ( 3.30 g、8.26 mmol ) を EtOH ( 83 mL ) 中で懸濁し、次いでヒドラジン-水和物 ( 4.01 mL、83 mmol ) を加えた。反応液を室温で3時間激しく攪拌した。水 ( 200 mL ) を加え、溶液を EtOAc ( 250 mL、次いで2回、150 mL ) で抽出した。有機物を合わせて食塩水 ( 200 mL ) で洗浄し、乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過した。濾液を活性炭と激しく攪拌し、次いでセライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を MeOH および DCM に取り込み、次いで減圧下で濃縮した。残渣を、残渣の粘着性が消えて懸濁液になるまでヘキサンで激しく攪拌した。固形物を濾去し、乾燥した。物質を再び EtOH ( 83 mL ) に溶解した。ヒドラジン-水和物 ( 4.01 mL、83 mmol ) を加え、反応液を 40 ° で16時間加熱した。反応液を室温まで冷却し、減圧下で濃縮した。EtOAc ( 200 mL ) および水 ( 200 mL ) を加え、層を分離した。水層を EtOAc ( 3回、100 mL ) で抽出し、有機物を合わせて乾燥し ( MgSO<sub>4</sub> )、濾過し、減圧下で濃縮し、大部分の溶媒を除去した。濃縮物をヘキサンで希釈して固形物を沈殿させ、それをろ過し、乾燥して、21 G を得た ( 1.27 g、57 % )。21 G について、分析 HPLC 保持時間 = 1.880 分 ( Phenomenex - Luna ( 4.6 × 50 mm S10 ) ; 10 ~ 90 % MeOH / H<sub>2</sub>O ( 0.1 % TFA ) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分 ) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 270。

20

30

## 【 0 2 1 8 】

N - ( ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) メチル ) ピラジン - 2 - カルボキサミド

2 - ( アミノメチル ) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン ( 75 mg、0.278 mmol ) を NMP ( 1.5 mL ) に溶解し、次いで DIPEA ( 73 μL、0.418 mmol )、ピラジン - 2 - カルボン酸 ( 38.0 mg、0.306 mmol )、および HATU ( 116 mg、0.306 mmol ) を加えた。反応液を室温で2.5時間攪拌した。反応液を水 ( 20 mL ) で希釈し、オフ・ホワイトの沈殿物を濾去し乾燥して、それを Biotage 25 M カラム ( 0 ~ 50 % 90 : 10 : 1 [ DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH ] / DCM ) で精製し、表題化合物を得た ( 57 mg、54 % )。分析 HPLC 保持時間 = 2.675 分 ( Phenomenex - Luna ( 4.6 × 50 mm S10 ) ; 10 ~ 90 % MeOH / H<sub>2</sub>O ( 0.1 % TFA ) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分 ) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 376。

40

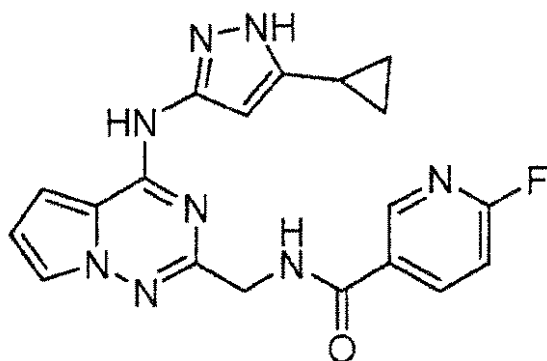
## 【 0 2 1 9 】

## 実施例 2 2

N - ( ( 4 - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ ) ピロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 2 - イル ) メチル ) - 6 - フルオロニコチンアミド



## 【化59】



10

反応を、2 - (アミノメチル) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン (75 mg、0.278 mmol) および 6 - フルオロニコチン酸 (41.3 mg、0.292 mmol) を用いて、実施例 21 と同じように行って、表題化合物を得た (60 mg、55%)。それについて、分析 HPLC 保持時間 = 2.756 分 (Phenomex - Luna (4.6 x 50 mm S10) ; 10 ~ 90% MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 393。

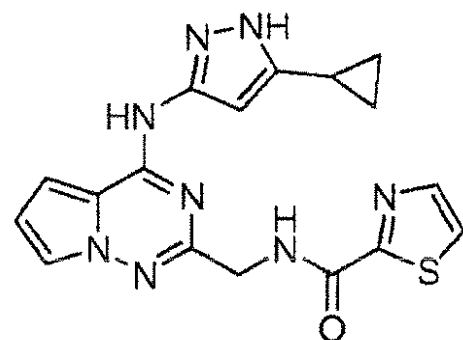
## 【0220】

## 実施例 23

20

N - ( (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル) メチル) チアゾール - 2 - カルボキサミド

## 【化60】



30

2 - (アミノメチル) - N - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 4 - アミン (75 mg、0.278 mmol) を NMP (1.5 mL) に溶解し、次いで DIPEA (73 μL、0.418 mmol)、続いてチアゾール - 2 - カルボニルクロライド (48.0 mg、0.292 mmol) を加えた。溶液を室温で 30 分間攪拌した。反応液を水 (20 mL) で希釈し、オフホワイトの固形物を濾去し、乾燥した。残渣を Biotage 25 M カラム (0 ~ 30% 90 : 10 : 1 [DCM / MeOH / NH<sub>4</sub>OH] / DCM) で精製して、表題化合物を得た (74 mg、69%)。分析 HPLC 保持時間 = 2.482 分 (Phenomex - Luna (4.6 x 50 mm S10) ; 10 ~ 90% MeOH / H<sub>2</sub>O (0.1% TFA) 4 分間 ; 流速 = 4 mL / 分) および、LC / MS M<sup>+</sup> + 1 = 381。

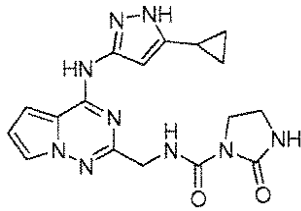
40

## 【0221】

## 実施例 24

N - ( (4 - (5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イルアミノ) ピロロ[1,2-f][1,2,4]トリアジン - 2 - イル) メチル) - 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボキサミド

## 【化 6 1】



2 - (アミノメチル) - N - ( 5 - シクロプロピル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル ) ピ  
ロロ [ 1 , 2 - f ] [ 1 , 2 , 4 ] トリアジン - 4 - アミン ( 7 5 m g 、 0 . 2 7 8 m m o l ) を N M P ( 1 . 5 m L ) に溶解し、次いで D I P E A ( 7 3  $\mu$  L 、 0 . 4 1 8 m m o l ) 、続いて 2 - オキソイミダゾリジン - 1 - カルボニルクロライド ( 4 1 . 4 m g 、 0 . 2  
7 8 m m o l ) を加えた。反応液を室温で 1 5 分間攪拌した。反応液を水 ( 2 0 m L ) で  
希釈し、沈殿物を濾過して、乾燥した。残渣を B i o t a g e 2 5 M カラム ( 0 ~ 4 0  
% 9 0 : 1 0 : 1 [ D C M / M e O H / N H <sub>4</sub> O H ] / D C M ) で精製し、表題化合物  
を得た ( 4 9 m g 、 4 6 % ) 。分析 H P L C 保持時間 = 2 . 4 5 8 分 ( P h e n o m e n  
e x - L u n a ( 4 . 6  $\times$  5 0 m m S 1 0 ) ; 1 0 ~ 9 0 % M e O H / H <sub>2</sub> O ( 0 . 1 %  
T F A ) 4 分間 ; 流速 = 4 m L / 分 ) および、L C / M S M <sup>+</sup> + 1 = 3 8 2 。

## フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 3/10 (2006.01)		A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)		A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 9/10 (2006.01)		A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)		A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 37/04 (2006.01)		A 6 1 P 9/10	
		A 6 1 P 9/10	1 0 1
		A 6 1 P 9/00	
		A 6 1 P 37/04	

(74)代理人 100150500

弁理士 森本 靖

(74)代理人 100156111

弁理士 山中 伸一郎

(72)発明者 アンソニー・ジェイ・サンボグナロ

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者 マーク・ディ・ウィットマン

アメリカ合衆国 0 6 4 9 2 コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ 5 番、ブリストル・マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官 大野 晃

(56)参考文献 米国特許出願公開第 2 0 0 4 / 0 1 5 7 8 4 6 ( U S , A 1 )

国際公開第 2 0 0 4 / 0 8 7 0 5 6 ( W O , A 1 )

米国特許出願公開第 2 0 0 6 / 0 0 8 4 6 5 0 ( U S , A 1 )

(58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)

C 0 7 D 4 8 7 / 0 4

A 6 1 K 3 1 / 5 3

A 6 1 K 4 5 / 0 0

C A p l u s / R E G I S T R Y ( S T N )