

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5252636号  
(P5252636)

(45) 発行日 平成25年7月31日 (2013. 7. 31)

(24) 登録日 平成25年4月26日 (2013. 4. 26)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 495/16 (2006. 01)

A 6 1 K 31/519 (2006. 01)

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

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

A 6 1 K 31/5377 (2006. 01)

C O 7 D 495/16 C S P

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 43/00 1 1 1

A 6 1 P 35/00

A 6 1 K 31/5377

請求項の数 19 (全 206 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-535335 (P2008-535335)  
(86) (22) 出願日 平成19年9月14日 (2007. 9. 14)  
(86) 国際出願番号 PCT/JP2007/067933  
(87) 国際公開番号 W02008/035629  
(87) 国際公開日 平成20年3月27日 (2008. 3. 27)  
審査請求日 平成22年9月6日 (2010. 9. 6)  
(31) 優先権主張番号 特願2006-253465 (P2006-253465)  
(32) 優先日 平成18年9月19日 (2006. 9. 19)  
(33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(73) 特許権者 307010166  
第一三共株式会社  
東京都中央区日本橋本町三丁目5番1号  
(74) 代理人 100146581  
弁理士 石橋 公樹  
(74) 代理人 100115750  
弁理士 矢口 敏昭  
(72) 発明者 大薄 悟  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号  
第一三共R Dアソシエ株式会社内  
(72) 発明者 天花寺 厚  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号  
第一三共株式会社内

最終頁に続く

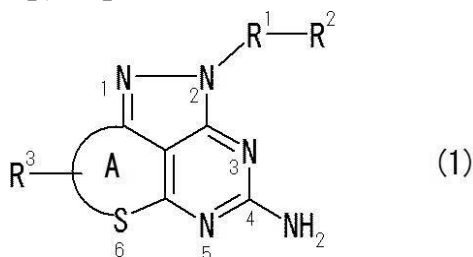
(54) 【発明の名称】 ピラゾロピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (1)

【化 1】



〔式 (1) 中、

R<sup>1</sup> は、1 個または 2 個の炭素数 1 ～ 8 のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基を示し、R<sup>2</sup> は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、

環 A は、5 員～8 員の環を示し（ここで、環 A の環の構成原子は、6 位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

R<sup>3</sup> は、水素原子または環 A に置換する 1 個～4 個の同種もしくは異種の置換基を示し、ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキシ基および $=NOR^{31}$ （ここで、 $R^{31}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

10

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい。]

で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項2】

式(1)の $R^1$ が1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基である、請求項1に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

20

【請求項3】

式(1)の $R^2$ が置換基を有していてもよい複素環基である、請求項1または2に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項4】

式(1)の $R^2$ が置換基を有していてもよいピリジル基である、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項5】

式(1)の環Aが6員または7員の環（ここで、環Aの環の構成原子は、6位の硫黄原子以外、炭素原子である。）である、請求項1～4のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

30

【請求項6】

式(1)の $R^3$ が、水素原子または環Aに置換する1～4個の同種もしくは異種の置換基であり、

ここで、

同種または異種の置換基は、

それぞれ独立して、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよい複素環基およびオキシ基からなる群から選択される置換基であり、

40

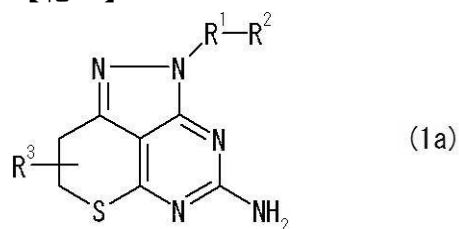
また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい、

請求項1～5のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項7】

式(1)が下記の式(1a)

【化 2】

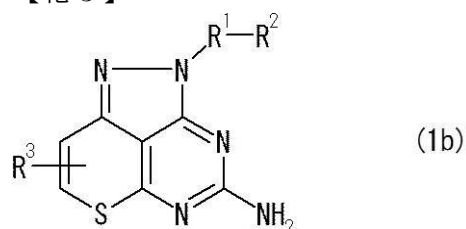


(式 (1 a) 中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ、請求項 1 の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  と同義である。) である、請求項 1 に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 8】

式 (1) が下記の式 (1 b)

【化 3】

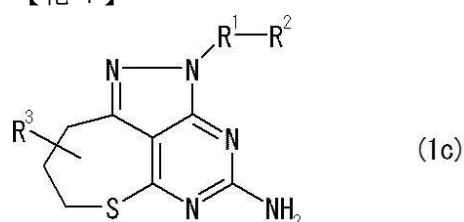


(式 (1 b) 中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ、請求項 1 の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  と同義である。) である、請求項 1 に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 9】

式 (1) が下記の式 (1 c)

【化 4】

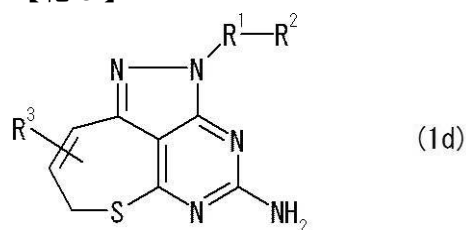


(式 (1 c) 中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ、請求項 1 の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  と同義である。) である、請求項 1 に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 10】

式 (1) が下記の式 (1 d)

【化 5】



(式 (1 d) 中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は、それぞれ、請求項 1 の  $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  と同義である。) である、請求項 1 に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項 11】

式 (2)

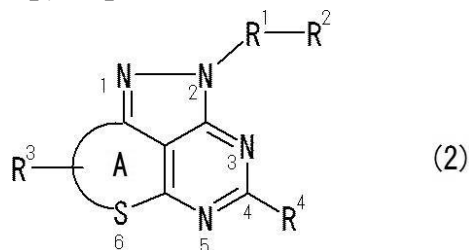
10

20

30

40

## 【化 6】



[式 (2) 中、

$R^1$  は、1 個または 2 個の炭素数 1～8 のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基を示し、

$R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、

環 A は、5 員～8 員の環を示し（ここで、環 A の環の構成原子は、6 位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

$R^3$  は、水素原子または環 A に置換する 1 個～4 個の同種もしくは異種の置換基を示し、ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキシ基および  $=NOR^{31}$ （ここで、 $R^{31}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか 2 つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の 3 員～8 員の環を形成していてもよく、

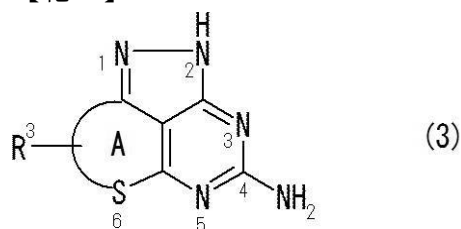
$R^4$  は、保護基を有するアミノ基を示す。]

で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

## 【請求項 12】

式 (3)

## 【化 7】



[式 (3) 中、

環 A は、5 員～8 員の環を示し（ここで、環 A の環の構成原子は、6 位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

$R^3$  は、水素原子または環 A に置換する 1 個～4 個の同種もしくは異種の置換基を示し、ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキソ基および $=NOR^{31}$ （ここで、 $R^{31}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

10

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい。]

で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【請求項13】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90阻害剤。

【請求項14】

20

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90のATPase活性阻害剤。

【請求項15】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90とATPの結合阻害剤。

【請求項16】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

【請求項17】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗癌剤。

30

【請求項18】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

【請求項19】

請求項1～10のいずれか1項に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

40

本発明は、熱ショックタンパク質90（heat shock protein 90、HSP90）の作用を阻害するピラゾロピリミジンから誘導された三環性化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

HSP90は、細胞内の主要なシャペロンタンパク質である。シャペロンタンパク質とは、種々のタンパク質に結合し、結合したタンパク質のフォールディング（folding）を補助するタンパク質である。フォールディングにHSP90を必要とするタンパク質群は、総称してHSP90クライアントタンパク質（HSP90 client protein）と呼ばれている。

50

## 【0003】

HSP90によるクライアントタンパク質のフォールディング機構には、HSP90以外にも、コシャペロン (cochaperone)、パートナータンパク質 (partner protein) およびイムノフィリン (Immunophilin) 等の複数のタンパク質が関与し、これらが協働してHSP90クライアントタンパク質のフォールディングを補助すると考えられている (非特許文献1) が、その詳細は未だ十分に解明されていない。HSP90クライアントタンパク質は、HSP90やコシャペロン等と複合体を形成し、その後コンフォメーション変化を起こし、成熟型になると考えられており、HSP90等によって正常にフォールディングされなかった場合は、ユビキチン化されプロテアソームにより分解されると考えられている (非特許文献1～非特許文献4)。

10

## 【0004】

近年、HSP90阻害剤は、種々の疾患 (例えば、癌、アルツハイマー病等の神経変性疾患、心血管疾患、感染症、自己免疫疾患またはアポトーシスによる細胞傷害が関連する疾患等) の治療剤の候補として期待されている (非特許文献2)。

## 【0005】

特に、抗癌剤分子標的を含む癌関連タンパク質の多くがHSP90クライアントタンパク質であるので、HSP90阻害剤は、抗癌剤の候補として期待されている。例えば、Her2、Raf、Akt、テロメラゼなど癌の発生や亢進に関与する複数のタンパク質が、HSP90のクライアントタンパク質として知られている (非特許文献1)。これらの癌関連タンパク質は、HSP90をシャペロンタンパク質として利用することにより、それぞれ、未成熟型から成熟型のタンパク質となり、細胞の癌化に作用するようになると考えられている。HSP90は、癌細胞のみでなく正常細胞にも存在するタンパク質であるが、正常細胞の場合と比較して、癌細胞において、クライアントタンパク質との親和性が高く、そのシャペロン活性に必要なATPase活性も活性化されていることが報告されている (非特許文献1～3)。従って、HSP90阻害剤は、癌細胞特異的に、複数の癌関連タンパク質を同時に不活化することができると考えられ、強力かつ広範囲な抗腫瘍スペクトルを有する抗癌剤の候補として期待されている。

20

## 【0006】

HSP90阻害剤として、ゲルダナマイシン (geldanamycin)、ハービマイシン (herbimycin)、17-アリルアミノゲルダナマイシン (17-allylaminogeldanamycin、17-AAG) 等が知られている (非特許文献1～非特許文献4)。これらの化合物は、HSP90のN末端側にあるATP結合ポケットに結合し、HSP90とATPの結合を阻害することによってHSP90のシャペロンタンパク質としての機能を阻害する。また、上記以外にもHSP90を阻害する化合物として、種々の化合物が報告されている (特許文献1、非特許文献5および非特許文献6)。

30

【特許文献1】国際公開第2005/28434号パンフレット

【非特許文献1】Medicinal Research Reviews (2006) Vol. 26、No. 3、310-338

【非特許文献2】TRENDS in Molecular Medicine (2004) Vol. 10、No. 6、283-290

40

【非特許文献3】British Journal of Pharmacology (2005) 146、769-780

【非特許文献4】TRENDS in Biochemical Sciences (2006) Mar、31 (3)、164-172

【非特許文献5】Journal of Medicinal Chemistry (2005) Vol. 48、No. 13、4212-4215

【非特許文献6】Journal of Medicinal Chemistry (2006) Vol. 49、No. 1、381-390

【発明の開示】

50

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

上述したようにHSP90阻害剤は、医薬、特に、抗癌剤としての利用が期待されているものの、未だ有効な化合物は得られていない。従って、HSP90の作用を阻害する新規化合物、特に、HSP90のシャペロンタンパク質としての機能を阻害し、抗腫瘍活性を有する新規化合物の開発が求められている。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明者らは、上記問題点を解決するため鋭意検討した結果、HSP90のATPase活性を阻害し、抗腫瘍活性を有する新規化合物として、式(1)で表されるピラゾロピリミジンから誘導された三環性化合物を見出し、本発明を完成させた。

10

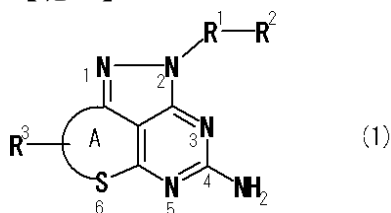
【0009】

すなわち、本発明は、以下：

[1] 式(1)

【0010】

【化1】



20

【0011】

[式(1)中、

R<sup>1</sup>は、1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基を示し、

R<sup>2</sup>は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、

30

環Aは、5員～8員の環を示し（ここで、環Aの環の構成原子は、6位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

R<sup>3</sup>は、水素原子または環Aに置換する1個～4個の同種もしくは異種の置換基を示し、ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキシ基および=NOR<sup>3 1</sup>（ここで、R<sup>3 1</sup>は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

40

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒に、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい。]

50

で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0012】

〔2〕式(1)の $R^1$ が1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基である、〔1〕に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0013】

〔3〕式(1)の $R^2$ が置換基を有していてもよい複素環基である、〔1〕または〔2〕に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0014】

〔4〕式(1)の $R^2$ が置換基を有していてもよいピリジル基である、〔1〕～〔3〕のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

10

【0015】

〔5〕式(1)の環Aが6員または7員の環(ここで、環Aの環の構成原子は、6位の硫黄原子以外、炭素原子である。)である、〔1〕～〔4〕のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0016】

〔6〕式(1)の $R^3$ が、水素原子または環Aに置換する1～4個の同種もしくは異種の置換基であり、

ここで、

同種または異種の置換基は、

それぞれ独立して、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよい複素環基およびオキソ基からなる群から選択される置換基であり、

20

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい、

30

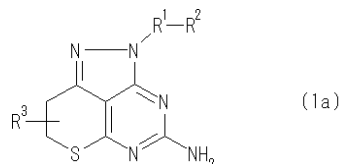
〔1〕～〔5〕のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0017】

〔7〕式(1)が下記の式(1a)

【0018】

【化2】



40

【0019】

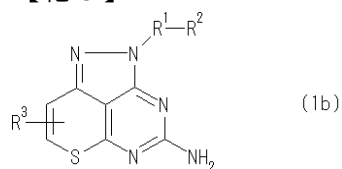
(式(1a)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ、〔1〕の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ と同義である。)である、〔1〕に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

【0020】

〔8〕式(1)が下記の式(1b)

【0021】

## 【化 3】



## 【0022】

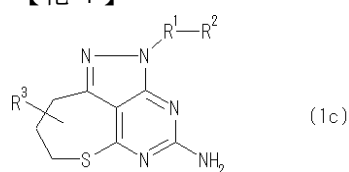
(式(1b)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ、[1]の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ と同義である。)である、[1]に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。 10

## 【0023】

[9] 式(1)が下記の式(1c)

## 【0024】

## 【化 4】



20

## 【0025】

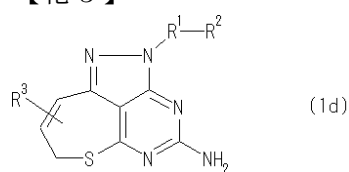
(式(1c)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ、[1]の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ と同義である。)である、[1]に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

## 【0026】

[10] 式(1)が下記の式(1d)

## 【0027】

## 【化 5】



30

## 【0028】

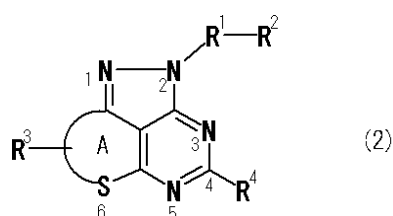
(式(1d)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ、[1]の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ と同義である。)である、[1]に記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

## 【0029】

[11] 式(2)

## 【0030】

## 【化 6】



50

## 【0031】

[式(2)中、

$R^1$  は、1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基を示し、

$R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示し、

環Aは、5員～8員の環を示し（ここで、環Aの環の構成原子は、6位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

$R^3$  は、水素原子または環Aに置換する1個～4個の同種もしくは異種の置換基を示し、  
ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキソ基および $=NOR^{3'}$ （ここで、 $R^{3'}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよく、

$R^4$  は、保護基を有するアミノ基を示す。]

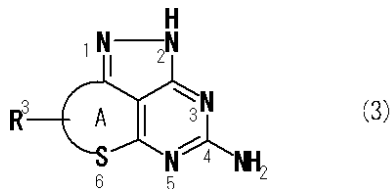
で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

## 【0032】

[12] 式(3)

## 【0033】

【化7】



## 【0034】

[式(3)中、

環Aは、5員～8員の環を示し（ここで、環Aの環の構成原子は、6位の硫黄原子以外、炭素原子である。）、

$R^3$  は、水素原子または環Aに置換する1個～4個の同種もしくは異種の置換基を示し、  
ここで、

同種もしくは異種の置換基は、

それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有してい

てもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよい複素環基、オキソ基および $\text{=NOR}^{31}$ （ここで、 $\text{R}^{31}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、

また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい。]

で表される化合物、その塩またはそれらの溶媒和物。

#### 【0035】

[13] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90阻害剤。

#### 【0036】

[14] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90のATPase活性阻害剤。

#### 【0037】

[15] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を含有するHSP90とATPの結合阻害剤。

#### 【0038】

[16] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬。

#### 【0039】

[17] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含有する抗癌剤。

#### 【0040】

[18] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物、および薬学的に許容し得る担体を含有する医薬組成物。

#### 【0041】

[19] [1]～[10]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物を投与することを特徴とする癌の治療方法。

#### 【0042】

[20] [1]～[12]のいずれか1つに記載の化合物、その塩またはそれらの溶媒和物の、医薬製造のための使用を提供する。

#### 【発明の効果】

#### 【0043】

本発明によって、HSP90の作用を阻害する新規化合物、該化合物を含むHSP90の作用に起因する疾患の治療剤および該化合物を用いたHSP90の作用に起因する疾患の治療方法等が提供される。特に、本発明によって、HSP90のシャペロンタンパク質としての機能を阻害し抗腫瘍活性を有する新規化合物、該化合物を含む抗癌剤および該化合物を用いた癌の治療方法等が提供される。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0044】

本発明において、「熱ショックタンパク質90」、「heat shock protein 90」または「HSP90」は、特に限定しない限り、HSP90ファミリーのいずれかまたは全てを示す。HSP90ファミリーとしては、例えば、HSP90 $\alpha$ 、HSP90 $\beta$ 、94kDa glucose-regulated protein (GR

10

20

30

40

50

P94) および Hsp75/tumor necrosis factor receptor associated protein 1 (TRAP1) が挙げられる。

【0045】

本発明において、「HSP90阻害剤」とは、HSP90の作用を一部もしくは完全に阻害する化合物または組成物をいい、例えば、HSP90の発現を一部もしくは完全に阻害する化合物または組成物、または、HSP90のシャペロンタンパク質としての機能を一部もしくは完全に阻害する化合物または組成物が挙げられる。

【0046】

ここで、「HSP90のシャペロンタンパク質としての機能」とは、HSP90がクライアントタンパク質のフォールディングを補助してクライアントタンパク質をその機能する形態に導くこと、または、HSP90がクライアントタンパク質を安定化させる機能等をいう。

【0047】

従って、HSP90阻害剤として、具体的には、例えば、HSP90の発現を阻害する化合物、HSP90とクライアントタンパク質の結合を阻害する化合物、HSP90とコシャペロンやイムノフィリン類の結合を阻害する化合物、HSP90とATPの結合を阻害する化合物、HSP90のATPase活性を阻害する化合物またはHSP90のコンフォメーション変化を阻害する化合物が挙げられる。HSP90阻害剤は、HSP90の作用に起因する疾患の治療剤として使用することができる。

【0048】

本発明において、「HSP90の作用に起因する疾患」としては、例えば、癌、アルツハイマー病等の神経変性疾患、心臓血管疾患、感染症、自己免疫疾患またはアポトーシスによる細胞傷害が関連する疾患等が挙げられる。

【0049】

以下に、本発明の式(1)～(3)中の各置換基について説明する。

【0050】

まず、 $R^1$  に関して説明する。

【0051】

$R^1$  は、1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基を示す。

【0052】

「1個または2個の炭素数1～8のアルキル基が置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基」とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基が1個または2個置換していてもよいメチレン基、エチレン基またはプロペニレン基をいう。炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチルまたはシクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

【0053】

次に、 $R^2$  に関して説明する。

【0054】

$R^2$  は、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。

【0055】

「置換基を有していてもよいアリール基」におけるアリール基とは、単環または複合環の芳香族炭化水素化合物から導かれる置換基をいう。アリール基はいずれの位置で結合していてもよい。アリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基またはフルオレニル基が挙げられる。これらのアリール基は、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基ならびに後述の置換基群のc)、d)、f)～j)およびl)～q)からなる群から選択される1個または同種もしくは異種の2個～5個の置換基で置換されていてもよい。

## 【0056】

ここで、「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基」における炭素数1～8のアルキル基とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基をいう。炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチルまたはシクロヘキシルエチル基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルキル基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、炭素数1～8のアルキル基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

10

## 【0057】

「置換基を有していてもよい複素環基」における複素環基とは、環構造の構成原子として酸素原子、窒素原子または硫黄原子を1個または複数個含む、飽和または不飽和の単環または縮合環の複素環化合物から導かれる置換基をいう。複素環基はいずれの位置で結合していてもよい。飽和複素環基としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、ホモモルホリンまたはホモピペラジンから導かれる基が挙げられる。不飽和複素環基としては、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、キノリン、イソキノリン、インドール、1,3-ジオキサインダン、ベンゾチアゾール、ベンゾジオキサソール、ベンゾジオキサンまたはチアゾロピリジンから導かれる基が挙げられる。これらの複素環基は、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基ならびに後述の置換基群のc)、d)、f)～j)およびl)～q)からなる群から選択される1個または同種もしくは異種の2個～5個の置換基で置換されていてもよい。ここで、「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基」は、上記と同様に定義される。

20

## 【0058】

次に、 $R^3$  に関して説明する。

30

## 【0059】

$R^3$  は、水素原子または環Aに置換する1個～4個の同種もしくは異種の置換基を示す（ここで、同種もしくは異種の置換基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよいアリアル基、置換基を有していてもよい複素環基、オキソ基および $=NOR^{31}$ （ここで、 $R^{31}$  は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。）からなる群から選択される置換基を示し、また、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい）。

40

## 【0060】

$R^3$  が、2個～4個の同種もしくは異種の置換基を示す場合、これらの置換基は、置換し得る限り、環Aにおける同一炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

50

## 【0061】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基」とは、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される。

## 【0062】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基」における炭素数1～8のアルケニル基とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルケニル基をいう。炭素数1～8のアルケニル基としては、例えば、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、3-メチル-2-ペンテニル基、1-ブテニル基、シクロペンテニル基またはシクロヘキセニルエチル基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルケニル基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、炭素数1～8のアルケニル基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

10

## 【0063】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基」における炭素数1～8のアルキニル基とは、炭素数1～8の直鎖または分枝鎖のアルキニル基をいう。炭素数1～8のアルキニル基としては、例えば、エチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、3-ブチニル基または4-ペンチニル基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルキニル基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、炭素数1～8のアルキニル基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

20

## 【0064】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基」における炭素数1～8のアルコキシ基とは、上記炭素数1～8のアルキル基をその構造に含むアルコキシ基をいう。炭素数1～8のアルコキシ基としては、例えば、メトキシ基、エトキシ基、n-プロピルオキシ基、イソプロピルオキシ基、イソブチルオキシ基、シクロプロピルメチルオキシ基またはシクロペンチルメチルオキシ基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルコキシ基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、炭素数1～8のアルコキシ基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

30

## 【0065】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基」における炭素数1～8のアルコキシカルボニル基とは、上記炭素数1～8のアルコキシ基をその構造に含むアルコキシカルボニル基をいう。炭素数1～8のアルコキシカルボニル基としては、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、n-プロピルオキシカルボニル基、イソプロピルオキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、シクロプロピルメチルオキシカルボニル基またはシクロペンチルメチルオキシカルボニル基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルコキシカルボニル基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、炭素数1～8のアルコキシカルボニル基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

40

## 【0066】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイルオキシ基」における炭素数1～8のアルカノイルオキシ基とは、炭素数1～8のアルカノイル基をその構造に含むアルカノイルオキシ基をいう。「炭素数1～8のアルカノイル基」とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルカノイル基をいい、例えば、ホルミル基、アセチル基、n-プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、シクロプロパンカルボニル基またはシ

50

クロヘキサンカルボニル基等が挙げられる。従って、炭素数1～8のアルカノイルオキシ基としては、例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、n-プロピオニルオキシ基、n-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、シクロプロパンカルボニルオキシ基またはシクロヘキサンカルボニルオキシ基等が挙げられる。これらの炭素数1～8のアルカノイルオキシ基は、後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、アルカノイルオキシ基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

#### 【0067】

「置換基を有していてもよいカルバモイル基」とは、カルバモイル基の他に、置換基を有するカルバモイル基または置換基を有していてもよい4員～7員の飽和含窒素複素環カルボニル基をいう。

10

#### 【0068】

ここで、置換基を有するカルバモイル基とは、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよいアリール基および上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよい複素環基からなる群から選択される1個または同種もしくは異種の2個の置換基で置換されたカルバモイル基をいう。

20

#### 【0069】

また、4員～7員の飽和含窒素複素環カルボニル基としては、例えば、アゼチジノカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基またはピペラジノカルボニル基等が挙げられる。4員～7員の飽和含窒素複素環カルボニル基には、上記と同様に定義される置換基を有していてもよいアルキル基ならびに後述の置換基群のc)～j)およびl)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基または原子が置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、飽和含窒素複素環カルボニル基における同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。また、飽和含窒素複素環カルボニル基が、ピペラジノカルボニル基等のようにカルボニル基に結合する窒素原子以外に窒素原子をその構成原子として含む場合、該カルボニル基に結合する窒素原子以外の窒素原子には、後述の置換基群のa)、b)、j)、k)、n)、p)およびq)の中から選ばれる置換基が置換していてもよい。

30

#### 【0070】

「置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基」とは、上記と同様に定義される置換基を有していてもよいカルバモイル基をその構造に含むカルバモイルオキシ基をいう。カルバモイルオキシ基としては、例えば、カルバモイルオキシ基、メチルカルバモイルオキシ基、エチルカルバモイルオキシ基、シクロプロピルメチルカルバモイルオキシ基、N、N-ジメチルカルバモイルオキシ、N-エチル-N-メチルカルバモイルオキシ、ピロリジノカルボキシ基、モルホリノカルボキシ基または4-メチルピペラジノカルボキシ基等が挙げられる。

40

#### 【0071】

「置換基を有していてもよいアルキルスルホニルオキシ基」とは、上記の定義と同様の置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基をその構造に含むアルキルスルホニルオキシ基をいう。置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニルオキシ基としては、例えば、置換基を有していてもよいメタンスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいエタンスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいイソプロピルスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロプロパンスルホニルオキシ基、置換基を有していてもよいシクロペンタンスルホニルオキシ基または置換基を有していてもよいシクロペンチルメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。

#### 【0072】

50

「置換基を有していてもよいアミノ基」とは、アミノ基の他に、1個または同種もしくは異種の2個の置換基で置換されたアミノ基をいう。アミノ基の置換基は、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシカルボニル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルカノイル基、上記と同様に定義される置換基を有していてもよいカルバモイル基、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよいアリール基、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよい複素環基、置換基を有していてもよいアリールカルボニル基、置換基を有していてもよい複素環カルボニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニル基、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基および置換基を有していてもよい複素環スルホニル基からなる群から選択される。

#### 【0073】

ここで、「置換基を有していてもよいアリールカルボニル基」とは、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよいアリール基をその構造に含むアリールカルボニル基をいう。置換基を有していてもよいアリールカルボニル基としては、例えば、置換基を有していてもよいフェニルカルボニル基、置換基を有していてもよいナフチルカルボニル基または置換基を有していてもよいフルオレニルカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0074】

「置換基を有していてもよい複素環カルボニル基」とは、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよい複素環基をその構造に含む複素環カルボニル基をいう。置換基を有していてもよい複素環カルボニル基としては、例えば、置換基を有していてもよいフロイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロフロイル基、置換基を有していてもよいテトラヒドロピランカルボニル基、置換基を有していてもよいピロリジンカルボニル基、置換基を有していてもよいピペコリノイル基、置換基を有していてもよいモルホリンカルボニル基、置換基を有していてもよいピペラジンカルボニル基、置換基を有していてもよいピコリノイル基、置換基を有していてもよいニコチノイル基、置換基を有していてもよいイミダゾールカルボニル基または置換基を有していてもよいチアゾールカルボニル基等が挙げられる。

#### 【0075】

「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニル基」とは、上記の定義と同様の置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基をその構造に含むアルキルスルホニル基をいう。置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキルスルホニル基としては、例えば、置換基を有していてもよいメタンスルホニル基、置換基を有していてもよいエタンスルホニル基、置換基を有していてもよいイソプロピルスルホニル基、置換基を有していてもよいシクロプロパンスルホニル基、置換基を有していてもよいシクロペンタンスルホニル基または置換基を有していてもよいシクロペンチルメタンスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0076】

「置換基を有していてもよいアリールスルホニル基」とは、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよいアリール基をその構造に含むアリールスルホニル基をいう。置換基を有していてもよいアリールスルホニル基としては、例えば、置換基を有していてもよいフェニルスルホニル基、置換基を有していてもよいナフチルスルホニル基または置換基を有していてもよいフルオレニルスルホニル基等が挙げられる。

#### 【0077】

「置換基を有していてもよい複素環スルホニル基」とは、上記R<sup>2</sup>における定義と同様に定義される置換基を有していてもよい複素環基をその構造に含む複素環スルホニル基をいう。置換基を有していてもよい複素環スルホニル基としては、例えば、置換基を有して

いてもよいテトラヒドロピランスルホニル基、置換基を有していてもよいチオフェンスルホニル基、置換基を有していてもよいフランスルホニル基、置換基を有していてもよいイソキサゾールスルホニル基、置換基を有していてもよいチアゾールスルホニル基、置換基を有していてもよいイミダゾールスルホニル基、置換基を有していてもよいピラゾールスルホニル基または置換基を有していてもよいピリジンスルホニル基等が挙げられる。

【0078】

「置換基を有していてもよいアリール基」とは、上記  $R^2$  における定義と同様に定義される。

【0079】

「置換基を有していてもよい複素環基」とは、上記  $R^2$  における定義と同様に定義される。

【0080】

「同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基は、それらが置換している炭素原子と一緒にあって、置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽和の縮合型もしくはスピロ型の3員～8員の環を形成していてもよい。」とは、式(1)中の環Aに、置換基を有していてもよい3員～8員の環が縮合型またはスピロ型に結合していることをいう。3員～8員の環は、飽和の環であっても不飽和の環であってもよく、環の構成原子として炭素原子以外に、窒素原子、酸素原子または硫黄原子を含んでいてもよい。3員～8員の環は、上記の置換基群のa)～q)の中から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい。これらの置換基は、置換し得る限り、3員～8員の環における同一炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

【0081】

$R^{31}$  における「置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基」は、上記  $R^3$  における定義と同様に定義される。

【0082】

次に、 $R^4$  に関して説明する。

【0083】

$R^4$  は、保護基を有するアミノ基を示す。

【0084】

「保護基を有するアミノ基」の保護基とは、通常の有機化学的反応で用いられる保護基であれば特に限定されない。保護基を有するアミノ基としては、例えば、炭素数1～6のアルカノイルアミノ基、tert-ブチトキシカルボニルアミノ基、ジ(tert-ブチトキシカルボニル)アミノ基、ベンジルオキシカルボニルアミノ基、ジ(ベンジルオキシカルボニル)アミノ基、p-メトキシベンジルアミノ基、ジ(p-メトキシベンジル)アミノ基、2,4-ジメトキシベンジルアミノ基、ジ(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ基またはN-(tert-ブチトキシカルボニル)-N-(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ基等が挙げられる。

【0085】

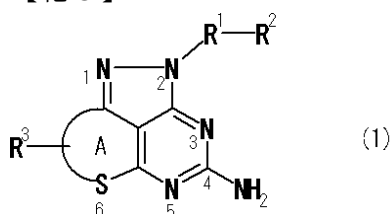
次に、環Aについて説明する。

【0086】

環Aは、5員～8員の環を示す。環Aは、式(1)で表されるように、

【0087】

【化8】



## 【0088】

環の構成原子として硫黄原子を1個、式(1)の化合物の6位部分に含む5員～8員の複素環である。環Aの環の構成原子は、上記硫黄原子以外、炭素原子で構成される。また、環Aは、その環A内に二重結合を有していてもよい。

## 【0089】

## 〔置換基群〕

## a) 炭素数1～8のアルキル基

「炭素数1～8のアルキル基」とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルキル基をいう。炭素数1～8のアルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基またはシクロヘキシルエチル基等が挙げられる。

10

## 【0090】

## b) 炭素数1～8のハロゲン化アルキル基

「炭素数1～8のハロゲン化アルキル基」とは、1個または同一もしくは異なる2個～4個のハロゲン原子が上記a)に定義されるアルキル基に置換した基をいう。ハロゲン原子は、同一の炭素原子に置換していてもよいし、異なる炭素原子に置換していてもよい。

## 【0091】

## c) ハロゲン原子

20

## d) ヒドロキシ基

## e) オキシ基

## f) シアノ基

## g) カルボキシ基

## h) 炭素数1～8のアルコキシ基

「炭素数1～8のアルコキシ基」とは、上記a)に定義される炭素数1～8のアルキル基をその構造に含むアルコキシ基をいう。

## 【0092】

## i) 炭素数1～8のハロゲン化アルコキシ基

「炭素数1～8のハロゲン化アルコキシ基」とは、上記b)に定義される炭素数1～8のハロゲン化アルキル基をその構造に含むアルコキシ基をいう。

30

## 【0093】

## j) 炭素数1～8アルコキシカルボニル基

「炭素数1～8アルコキシカルボニル基」とは、上記h)に定義される炭素数1～8のアルコキシ基をその構造に含むアルコキシカルボニル基をいう。

## 【0094】

## k) 炭素数1～8のアルカノイル基

「炭素数1～8のアルカノイル基」とは、炭素数1～8の直鎖、分枝鎖または環状のアルカノイル基をいう。炭素数1～8のアルカノイル基としては、例えば、ホルミル基、アセチル基、n-プロピオニル基、n-ブチリル基、イソブチリル基、シクロプロピルカルボニル基またはシクロヘキシルアセチル基等が挙げられる。

40

## 【0095】

## l) 炭素数1～8のアルカノイルオキシ基

「炭素数1～8のアルカノイルオキシ基」とは、上記k)に定義される炭素数1～8のアルカノイル基をその構造に含むアルカノイルオキシ基をいう。炭素数1～8アルカノイルオキシ基としては、例えば、ホルミルオキシ基、アセチルオキシ基、n-プロピオニルオキシ基、n-ブチリルオキシ基、イソブチリルオキシ基、シクロプロピルカルボニルオキシ基またはシクロヘキシルアセチルオキシ基等が挙げられる。

## 【0096】

m) 1個または同種もしくは異種の2個の炭素数1～8のアルキル基で置換されること

50

もあるアミノ基

「1個または同種もしくは異種の2個の炭素数1～8のアルキル基で置換されることもあるアミノ基」とは、無置換のアミノ基または上記a)に定義される炭素数1～8のアルキル基1個もしくは2個で置換されたアミノ基をいう。

【0097】

n) 1個または同種もしくは異種の2個の炭素数1～8のアルキル基で置換されることもあるカルバモイル基

「1個または同種もしくは異種の2個の炭素数1～8のアルキル基で置換されることもあるカルバモイル基」とは、無置換のカルバモイル基または上記a)に定義される炭素数1～8のアルキル基1個もしくは2個で置換されたカルバモイル基をいう。

【0098】

o) 炭素数1～8のアルカノイルアミノ基

「炭素数1～8のアルカノイルアミノ基」とは、上記k)に定義される炭素数1～8のアルカノイル基をその構造に含むアルカノイルアミノ基をいう。

【0099】

p) 上記a)～d)およびf)～o)からなる置換基群から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよいフェニル基。

【0100】

q) 上記a)～d)およびf)～o)からなる置換基群から選ばれる1個または同種もしくは異種の2個もしくは3個の置換基で置換されていてもよい、飽和または不飽和の4～7員の単環性複素環基。

飽和の4～7員の単環性複素環基としては、例えば、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、トリアゾリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、オキサゾリジン、チアゾリジン、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピラン、ジオキサン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、ホモモルホリンまたはホモピペラジンから導かれる基が挙げられる。不飽和の4～7員の単環性複素環基としては、例えば、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、ピリジン、ジヒドロピリジン、ピリダジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、インドール、1, 3-ジオキサインダン、ベンゾチアゾールまたはチアゾロピリジンから導かれる基が挙げられる。

【0101】

本発明の1つの実施形態において、 $R^1$ としては、1個または2個の炭素数1～8のアルキル基を有していてもよいメチレン基が好ましく、無置換のメチレン基がより好ましい。

【0102】

$R^2$ としては、置換基を有していてもよい複素環基が好ましい。複素環基としては、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ベンゾチアゾール基またはチアゾロピリジル基が好ましい。複素環基に置換し得る置換基としては、ハロゲン原子、アルキル基、ハロゲン化アルキル基、アルコキシ基またはハロゲン化アルコキシ基が好ましい。

【0103】

$R^3$ としては、水素原子または環Aに置換する1個～4個の同種もしくは異種の置換基(ここで、該同種または異種の置換基は、それぞれ独立して、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルコキシ基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいカルバモイルオキシ基、置換基を有していてもよいアミノ基、シアノ基、置換基を有していてもよい複素環基およびオキソ基からなる群から選択される置換基を示すか、あるいは、同種もしくは異種の置換基が複数ある場合、同種もしくは異種の置換基のうちのいずれか2つの置換基はそれらが置換している炭素原子と一緒にあって置換基を有していてもよい飽和もしくは不飽

10

20

30

40

50

和の縮合型もしくはスピロ型の 3 員～8 員の環を形成する。) が好ましく、水素原子または環 A に置換する 1 個～4 個の同種もしくは異種の置換基 (ここで、該同種または異種の置換基は、それぞれ独立して、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 1～8 のアルキニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基および置換基を有していてもよいアミノ基からなる群から選択される。) がより好ましい。また、同種もしくは異種の置換基の数は、1 または 2 個が好ましい。

【0104】

R<sup>4</sup> としては、ジ (tert-ブチトキシカルボニル) アミノ基またはジ (p-メトキシベンジル) アミノ基が好ましく、ジ (tert-ブチトキシカルボニル) アミノ基がより好ましい。

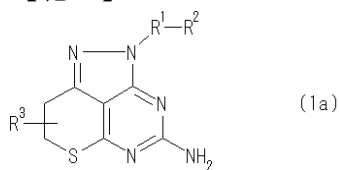
10

【0105】

環 A としては、6 員または 7 員の環が好ましい。具体的には、環 A としては、下記の式 (1a)～(1d)：

【0106】

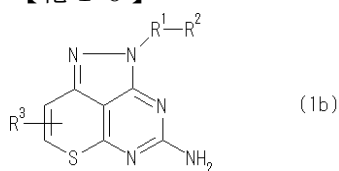
【化 9】



20

【0107】

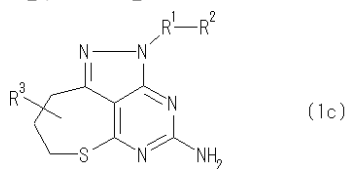
【化 10】



30

【0108】

【化 11】



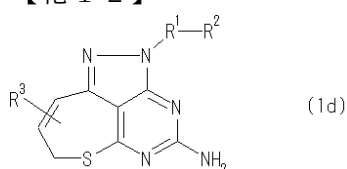
40

【0109】

または

【0110】

【化 12】



50

## 【0111】

(式(1a)～(1d)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は、それぞれ、式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ と同義である。)のいずれかで示される化合物における対応する部分構造のものが好ましい。

## 【0112】

本発明の式(1)で表される化合物には、立体異性体あるいは不斉炭素原子に由来する光学異性体が存在することもあるが、これらの立体異性体、光学異性体およびこれらの混合物のいずれも本発明に含まれる。

## 【0113】

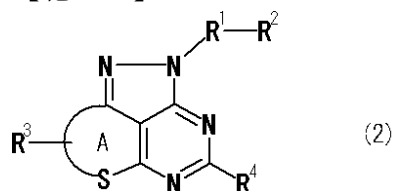
本発明の式(1)で表される化合物は、ピラゾロピリミジンから誘導された新規三環性化合物である。本発明の式(1)で表される化合物は、HSP90のATPase活性を阻害し、HSP90阻害剤として有用である。さらに、本発明の式(1)で表される化合物は、種々の腫瘍細胞に対して抗腫瘍活性を示し、HSP90阻害による抗癌剤として有用である。また、本発明の式(1)で表される化合物は、反応性が高い置換基(例えば、塩素原子等のハロゲン原子)を有していないので、生体内の分子との反応(例えば、生体内のグルタチオンのSH基との反応)により活性が低下するという懸念が少ないという面でも優れている。

## 【0114】

本発明の別の実施形態において、式(2)

## 【0115】

## 【化13】



## 【0116】

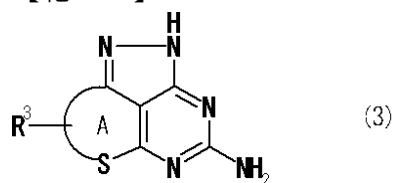
(式(2)中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および環Aは、それぞれ、式(1)中の $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および環Aと同義である。 $R^4$ は、保護基を有しているアミノ基を示す。)で表される化合物は、式(1)で表される化合物の製造中間体として重要である。

## 【0117】

本発明の別の実施形態において、式(3)

## 【0118】

## 【化14】



## 【0119】

(式(3)中、 $R^3$ および環Aは、それぞれ、式(1)中の $R^3$ および環Aと同義である。)で表される化合物は、式(1)で表される化合物の製造中間体として重要である。

## 【0120】

本発明の三環性のピラゾロピリミジン誘導体は遊離体のままでもよいし、塩または溶媒和物の形態であってもよい。

## 【0121】

本発明の一般式(1)で表される化合物の塩としては、医学的に許容し得る塩であれば特に限定されず、例えば、酸付加塩としてあるいはカルボキシ基の塩が挙げられる。酸付加塩とする場合の例としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、リン酸塩等の無機酸塩類、あるいは酢酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、乳酸塩等の有機酸塩類を挙げることができる。また、カルボキシ基の塩としては、例えばリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、トリエチルアミン塩、N-メチルグルカミン塩、トリス-(ヒドロキシメチル)アミノメタン塩等の無機塩類または有機塩類の何れでもよい。

10

## 【0122】

溶媒和物としては、医学的に許容し得るものであれば特に限定されないが、具体的には、水和物、アルコール和物等を挙げることができる。

## 【0123】

次に、式(1)で表される化合物の代表的な製造方法を説明する。なお、各反応は、必要に応じて、適当な保護基を用いてもよいし、通常有機化学的反応で所望の変換を用いてもよく、保護基の種類および各置換基の変換順序は、特に限定されない。

## 【0124】

## (I) 主工程

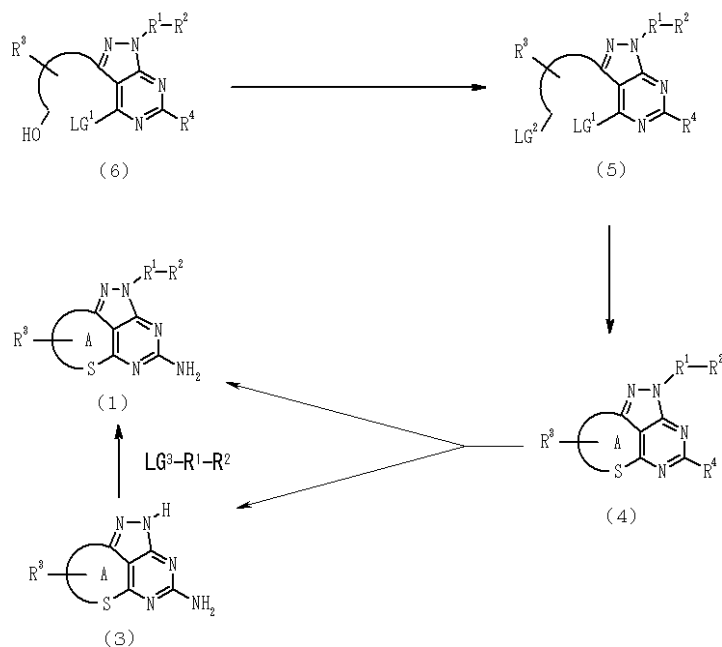
化合物(1)は、例えば、以下のスキーム1に従って製造することができる。

20

## 【0125】

## 【化15】

スキーム1



30

40

## 【0126】

[各式中、R¹、R²、R³、R⁴および環Aは、それぞれ、上記と同様に定義される。LG¹、LG²およびLG³は脱離基を示す。]

脱離基LG¹、LG²およびLG³としては、ハロゲン原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基およびトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられる。LG¹としては、クロル基が好ましい。LG²としては、ブロム基、トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基が好ましい。LG³としては、クロル基、ブロム基またはヨード基が好ましい。

50

## 【0127】

スキーム1に記載のように、化合物(6)の水酸基を有機化学の通常の知識に基づいて、例えば、塩基存在下に塩化チオニル、臭化チオニル、トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドまたはトリフルオロメタンスルホニルクロリド等で処理して、ハロゲン原子、トルエンスルホニルオキシ基、メタンスルホニルオキシ基またはトリフルオロメタンスルホニルオキシ基等の脱離基  $LG^2$  に変換して化合物(5)を得ることができる。

## 【0128】

化合物(5)をN, N-ジメチルホルムアミド中で硫化水素ナトリウムと反応させた後、塩基で処理することにより、化合物(4)を得ることができる。または、化合物(5)をN, N-ジメチルホルムアミド中でチオ酢酸カリウムと反応させることによって、化合物(4)を得ることができる。塩基としては、炭酸カリウムまたは炭酸水素カリウムが挙げられ、炭酸カリウムが好ましい。反応温度は、 $-10^{\circ}C \sim 70^{\circ}C$ であればよく、 $-10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ が好ましい。

10

## 【0129】

化合物(4)は、その  $R^1 - R^2$  基が例えば4-メトキシベンジル基などの保護基である場合には、酸処理または加水素分解した後、保護基を有するアミノ基( $R^4$ )の保護基に適った脱保護反応条件で処理することにより、化合物(3)へ変換することができる。保護基に適った脱保護反応条件として、代表的な例を以下に述べる。例えば、保護基で置換されたアミノ基がアルカノイルアミノ基またはアロイルアミノ基である場合には、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムまたはアンモニア等の水溶液を用いて加水分解することによりアミノ基とすることができる。保護基で置換されたアミノ基がtert-ブトキシカルボニルアミノ基またはジ-tert-ブトキシカルボニルアミノ基である場合には、塩酸またはトリフルオロ酢酸等の酸で処理することによりアミノ基とすることができる。

20

## 【0130】

化合物(3)は、溶媒中で塩基の存在下に  $LG^3 - R^1 - R^2$  と処理することにより、化合物(1)へ導くことができる。溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、テトラヒドロフランまたはジメチルスルホキシド等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、水酸化カリウム、炭酸カリウムまたは炭酸セシウム等が挙げられる。反応温度は、 $0^{\circ}C \sim 100^{\circ}C$ であればよい。反応時間は、1時間～48時間であればよい。

30

## 【0131】

一方、化合物(4)の  $-R^1 - R^2$  基が保護基ではない場合、保護基を有するアミノ基( $R^4$ )を上記の脱保護反応条件で処理することにより、化合物(1)を得ることができる。

## 【0132】

(II) A環上の置換基  $R^3$  の変換工程

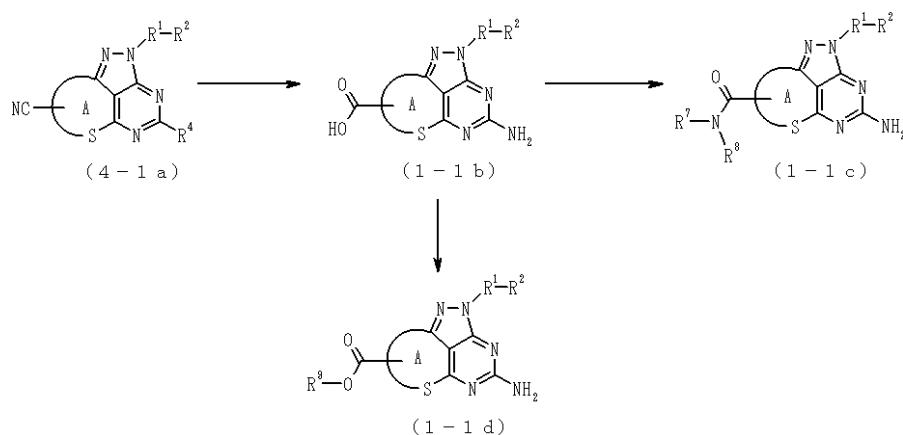
上記のスキーム1で得た化合物(1)または(4)の環A上の置換基  $R^3$  は、下記のスキーム2に示すように有機化学の通常の知識に基づいて他の置換基に変換することができる。

40

## 【0133】

## 【化 1 6】

スキーム2



10

## 【0134】

[各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>および環Aは、それぞれ、上記と同様に定義される。R<sup>7</sup>R<sup>8</sup>NC(O)は、置換基を有していてもよいカルバモイル基を示す（ここで、置換基を有していてもよいカルバモイル基とは、上記R<sup>3</sup>における定義と同様に定義される）。R<sup>9</sup>は、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す（ここで、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基とは、上記R<sup>3</sup>における定義と同様に定義される）。]

20

スキーム2に示すように、例えば、化合物(4)のR<sup>3</sup>がシアノ基であるシアノ誘導体(4-1a)を酸性条件下で加水分解することによりカルボン酸誘導体(1-1b)を得ることができる。その際、酸性条件下の加水分解により、保護基を有するアミノ基(R<sup>4</sup>)は脱保護されて、アミノ基に変換される。

## 【0135】

カルボン酸誘導体(1-1b)は各種アミンとの縮合反応により、アミド誘導体(1-1c)に変換することができる。アミンとの縮合反応には、ペプチド合成法として一般的に用いられる方法を適用すればよい。ペプチド合成法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）法、活性エステル法、カルボニルジイミダゾール法、水溶性カルボジイミドを使用する方法またはジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができる。これらの方法は、M. Bondansky, Y. S. KlausnerおよびM. A. Ondetti著“Peptide Synthesis”（A Wiley-Interscience Publication, New York, 1976年）、G. R. Pettit著“Synthetic Peptides”（Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年）または日本化学会編“第4版実験化学講座22巻、有機合成IV（丸善株式会社、1992年）等に記載されている。この縮合反応に用いる溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等またはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、-20℃～50℃であればよく、-10℃～30℃が好ましい。アミンは、市販の化合物を用いてもよく、文献記載の方法または、実施例に記載の方法もしくはそれらの方法に準じた方法によって製造したものを用いてもよい。

30

## 【0136】

カルボン酸誘導体(1-1b)は、各種アルコール(R<sup>9</sup>-OH)との縮合反応または各種ハロゲン化アルキルとの置換反応により、エステル誘導体(1-1d)に変換することができる。カルボン酸誘導体(1-1b)と各種アルコールとの縮合反応としては、塩

40

50

酸または硫酸等の酸触媒存在下の縮合反応または光延反応等を用いればよい。各種ハロゲン化アルキルとの置換反応においては、溶媒中、適当な塩基を用いてカルボキシル基のアルキル化を行えばよい。

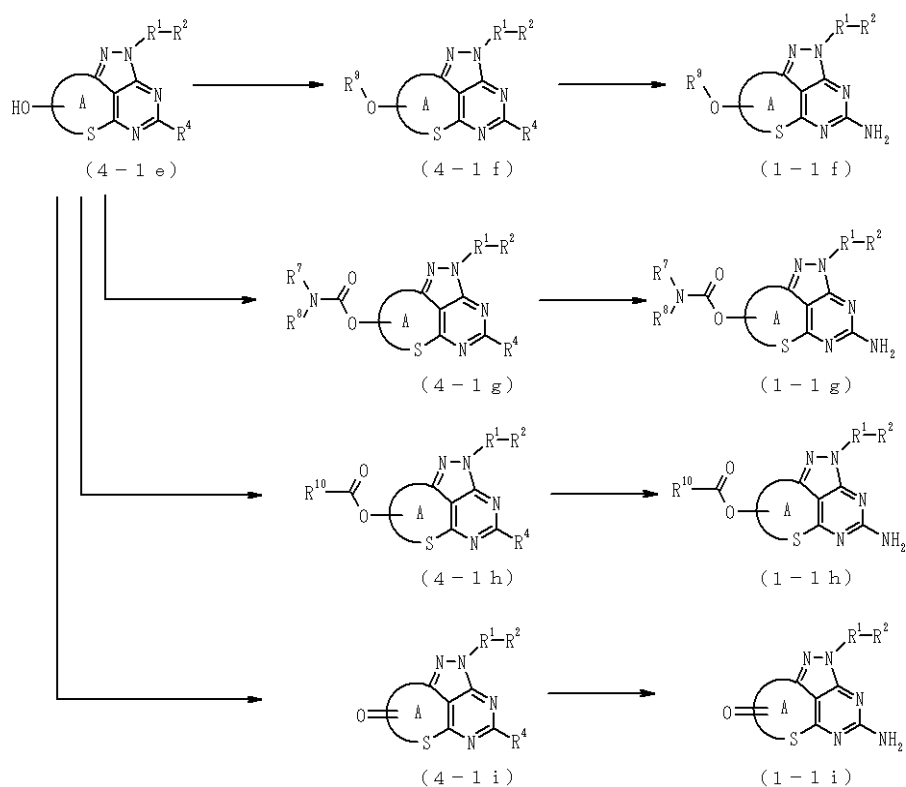
【0137】

また、例えば、化合物(4)中の $R^3$ が水酸基である場合には、スキーム3に記載のように、その水酸基を、アルコキシ基、カルバモイルオキシ基、アルカノイルオキシ基またはオキソ基に変換した後、保護基に適った適当な脱保護反応条件で処理することにより、それぞれ、対応する化合物(1-1f)、化合物(1-1g)、化合物(1-1h)または化合物(1-1i)を得ることができる。

【0138】

【化17】

スキーム3



【0139】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^9$ 、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $NCO$ および環Aは、それぞれ、上記と同様に定義される。 $R^{10}$ は、水素原子または置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキル基を示す(ここで、置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキル基とは、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される)。]

水酸基のアルコキシ基への変換(化合物(4-1e)から化合物(4-1f)への変換)は、エーテルの合成法として一般的に用いられる方法を適用すればよい。例えば、アルコール誘導体(4-1e)を溶媒中、塩基の存在下でハロゲン化アルキルと処理すればよい。溶媒としては、N,N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランまたはトルエン等が挙げられる。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウムtert-ブトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ピリジン、DBUまたはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、水素化ナトリウムが好ましい。反応温度は、-80℃~150℃であればよく、0℃~100℃が好ましい。反応時間は、15分~72時間であればよい。それらの方法は日本化学会編“第4版実験化学講座20巻、有機合成I

10

20

30

40

50

I（丸善株式会社、1992年）等に記載されている。

【0140】

水酸基のカルバモイルオキシ基への変換（化合物（4-1e）から化合物（4-1g）への変換）は、カルバモイル化反応として一般的に用いられる方法を適用すればよい。例えば、アルコール誘導体（4-1e）を溶媒中でイソシアナート誘導体と処理する方法、または、アルコール誘導体（4-1e）を溶媒中で1, 1'-カルボニルジイミダゾールもしくはホスゲンと処理した後にアミンを加える方法等が挙げられる。

【0141】

水酸基のアルカノイルオキシ基への変換（化合物（4-1e）から化合物（4-1h）への変換）は、アルカノイル化反応として一般的に用いられる方法を適用すればよい。例えばアジド法、酸クロリド法、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）法、活性エステル法、カルボニルジイミダゾール法、水溶性カルボジイミドを使用する方法またはジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができる。

【0142】

水酸基のオキシ基への変換（化合物（4-1e）から化合物（4-1i）への変換）方法としては、向山酸化、Swern酸化またはその変法として塩化オキサリルに換えてDCC、トリフルオロ無水酢酸、無水酢酸もしくは三酸化硫黄ピリジン錯体を用いる酸化反応を挙げることができる。それらの方法は日本化学会編“第4版実験化学講座23巻、有機合成V（丸善株式会社、1992年）等に記載されている。

【0143】

上記の方法で製造される化合物（4-1f）、（4-1g）、（4-1h）および（4-1i）は、保護基を有するアミノ基（R<sup>4</sup>）の保護基に適った脱保護反応条件で処理することにより、化合物（1-1f）、（1-1g）、（1-1h）および（1-1i）へ変換することができる。

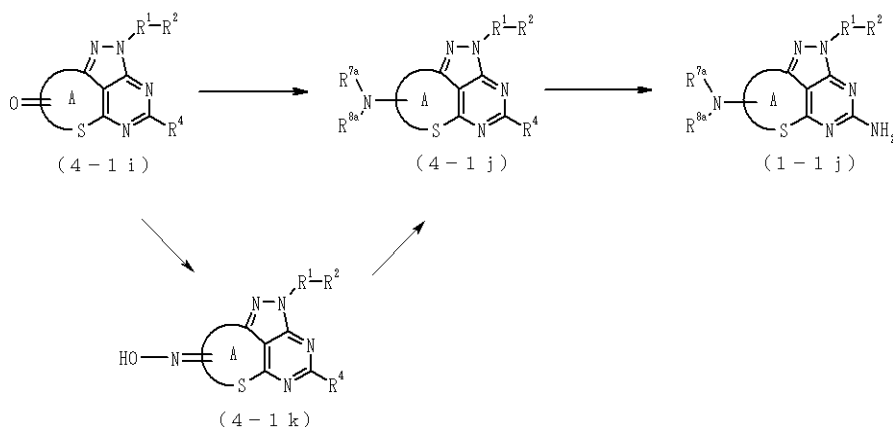
【0144】

さらに、化合物（4）中のR<sup>3</sup>がオキシ基である場合には、スキーム4に記載のように、例えば、ケトン誘導体（4-1i）を原料として、種々のアミンとの還元的アミノ化反応によりアミン誘導体（4-1j）に変換した後、保護基に適った適当な脱保護反応条件で処理することによりアミン誘導体（1-1j）に導くことができる。

【0145】

【化18】

スキーム4



【0146】

[各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>4</sup>および環Aは、それぞれ、上記と同様に定義される。R<sup>7a</sup> R<sup>8a</sup> Nは、置換基を有していてもよいアミノ基を示す（ここで、置換基を有していてもよいアミノ基とは、上記R<sup>3</sup>における定義と同様に定義される）。]

還元的アミノ化反応に用いる還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムまたはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。このような方法は、日本化学会編“第4版実験化学講座20巻、有機合成II（丸善株式会社、1992年）等に記載されている。

#### 【0147】

また、アミン誘導体（4-1j）の $R^{7a}$ および $R^{8a}$ の両方が水素原子である化合物は、ケトン誘導体（4-1i）とヒドロキシルアミンとの縮合反応により得ることができる。オキシム誘導体（4-1k）を還元することによっても得ることができる。

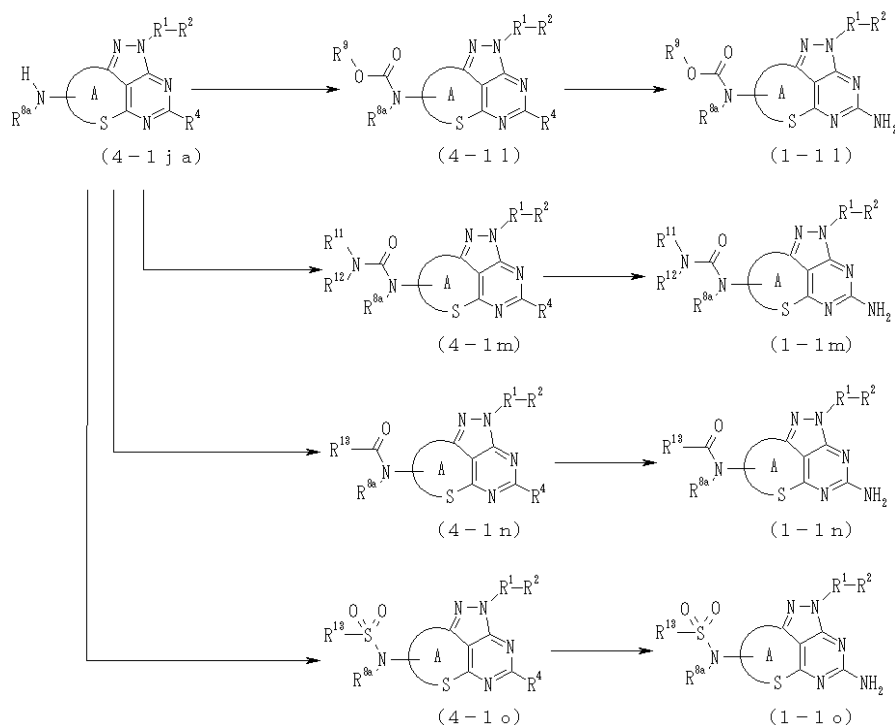
#### 【0148】

さらに、アミン誘導体（4-1j）の $R^{7a}$ と $R^{8a}$ の両方またはいずれか一方が水素原子である場合には、スキーム5に記載のように、さらに化学修飾が可能である。例えば、アミン誘導体（4-1ja）から、アルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物（4-1l）、カルバモイルアミノ基を有する化合物（4-1m）、アルカノイルアミノ基を有する化合物（4-1n）、アルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基または複素環スルホニルアミノ基を有する化合物（4-1o）を製造した後、保護基に適った適当な脱保護反応条件で処理して $R^4$ をアミノ基へ変換することにより、それぞれ、対応する化合物（1-1l）、化合物（1-1m）、化合物（1-1n）または化合物（1-1o）を得ることができる。

#### 【0149】

#### 【化19】

スキーム5



#### 【0150】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ および環Aは、それぞれ、上記と同様に定義される。 $R^{8a}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。 $R^9$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。 $R^{11}$ および $R^{12}$ は、それぞれ独立して、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。 $R^{13}$ は、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基を示す。]

てもよい炭素数1～8のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す。 $R^{13}$ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基を示す（ここで、 $R^{8a}$ 、 $R^9$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ における置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキル基は、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される。 $R^{8a}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ における置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルケニル基は、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される。 $R^{8a}$ 、 $R^{11}$ および $R^{12}$ における置換基を有していてもよい炭素数1～8のアルキニル基は、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される。 $R^{8a}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ における置換基を有していてもよいアリール基は、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される。 $R^{8a}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ および $R^{13}$ における置換基を有していてもよい複素環基は、上記 $R^3$ における定義と同様に定義される）。]

10

アミノ基のアルコキシカルボニルアミノ基への変換（アミン誘導体（4-1ja）からアルコキシカルボニルアミノ基を有する化合物（4-1l）への変換）方法としては、例えば、アミン誘導体（4-1jb）を塩基条件下で、塩化アルコキシカルボニル等のカーボネート誘導体と縮合させる方法等を挙げることができる。このような方法は、日本化学会編“第4版実験化学講座20巻，有機合成II（丸善株式会社、1992年）等に記載されている。

#### 【0151】

アミノ基のカルバモイルアミノ基への変換（アミン誘導体（4-1ja）からカルバモイルアミノ基を有する化合物（4-1m）への変換）方法としては、例えば、アミン誘導体（4-1ja）のシアン酸もしくはイソシアナートへの付加反応、または、アミン誘導体（4-1ja）または導入するアミン（ $R^{11}-NH-R^{12}$ ）の何れか一方を先に溶媒中で1，1'-カルボニルジイミダゾールもしくはホスゲンと処理した後に、残る一方のアミンを加える方法等を挙げることができる。

20

#### 【0152】

アミノ基のアミドへの変換（アミン誘導体（4-1ja）からアミド（4-1n）への変換）方法としては、例えば、アミン誘導体（4-1ja）と種々のカルボン酸との縮合反応を挙げることができる。縮合反応には先に述べたペプチド反応として一般的に用いられる方法を適用すればよい。

30

#### 【0153】

アミノ基のアルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基または複素環スルホニルアミノ基への変換（アミン誘導体（4-1ja）からアルキルスルホニルアミノ基、アリールスルホニルアミノ基または複素環スルホニルアミノ基を有する化合物（4-1o）への変換）方法としては、アミン誘導体（4-1ja）と、種々のアルキルスルホニルクロリド、アリールスルホニルクロリドまたは複素環スルホニルクロリドとの、塩基性条件下での縮合反応を挙げることができる。

#### 【0154】

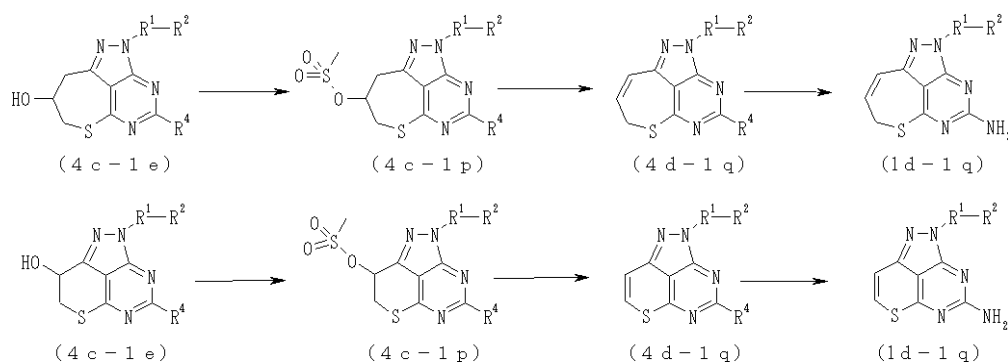
さらに、スキーム6に示すように、化合物（4）の環A上の置換基が水酸基である場合には、環Aに二重結合を含む化合物を製造することができる。

40

#### 【0155】

## 【化 20】

スキーム 6



10

## 【0156】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

スキーム 6 に記載のように、例えば、アルコール (4c-1e) を溶媒中、塩基の存在下でメタンスルホニルクロリドと処理することにより、メタンスルホネート (4c-1p) 得ることができる。溶媒としては、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンまたはテトラヒドロフラン等が好ましく、脱水したこれらの溶媒がより好ましい。塩基としては、トリエチルアミンまたはジイソプロピルエチルアミン等の三級アミンが好ましい。反応温度としては、 $-10 \sim 30^\circ\text{C}$  が好ましい。メタンスルホネート (4c-1p) を溶媒中、塩基と処理することにより、環 A に二重結合を含む (4d-1q) を得ることができる。この反応の溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、トルエン、ジクロロメタン、クロロホルム、ジクロロエタンまたはテトラヒドロフラン等が好ましい。塩基としては、炭酸カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、DBU またはジイソプロピルエチルアミン等が好ましい。反応温度は、用いる塩基に応じて適当な温度に調整すればよく、例えば、炭酸カリウムを塩基として用いる場合は  $50 \sim 80^\circ\text{C}$  が好ましい。化合物 (4d-1q) を、保護基で置換されたアミノ基 ( $R^4$ ) の保護基に適った適当な脱保護反応条件で処理することにより環 A に二重結合を含む誘導体 (1d-1q) に導くことができる。

20

## 【0157】

また、化合物 (4) の環 A 上の置換基がハロゲン原子である場合にも、同様にして塩基処理により環 A に二重結合を含む化合物を製造することができる。

## 【0158】

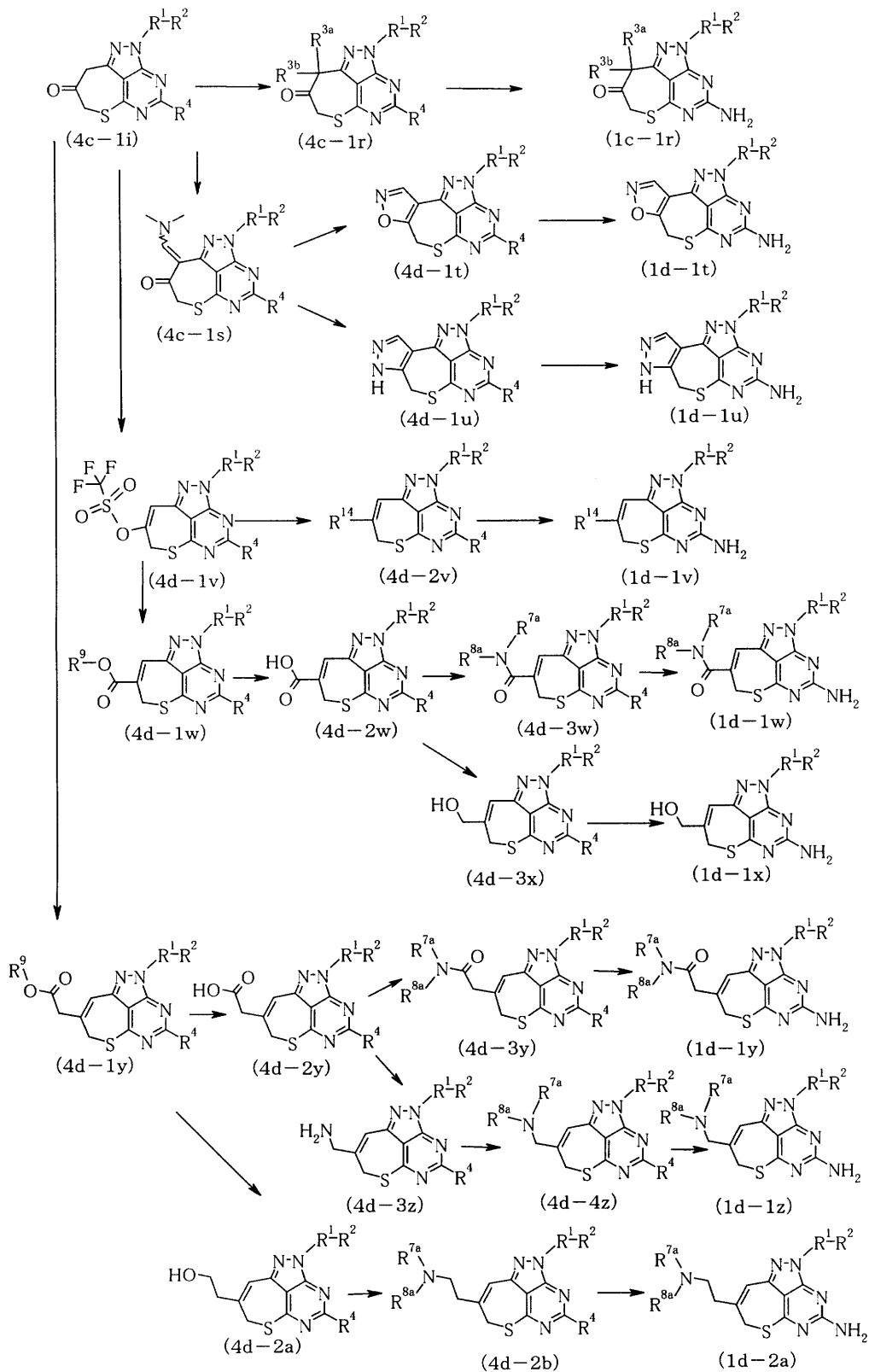
さらに、環 A が 7 員環であり  $R^3$  がオキソ基である場合には、例えば、スキーム 7 に示すように有機化学の通常の知識に基づいて他の置換基に変換することができる。

## 【0159】

30

## 【化 2 1】

スキーム7



## 【0160】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^4$ 、 $R^{7a}$ 、 $R^{8a}$ 、 $N$ および $R^9$ は、上記と同様に定義される。  
 $R^{3a}$ および $R^{3b}$ は上記 $R^3$ の複数の置換基のうちのいずれかを意味し、 $R^{14}$ は置換基を有していてもよいビニル基または置換基を有していてもよいアリール基を意味する。  
 。]

ケトン誘導体(4c-1i)を溶媒中、ケトン誘導体に対して0.5~1.5倍モル等

10

20

30

40

50

量のハロゲノアルカンと塩基の存在下で処理することにより、モノ置換アルキル体 ( $R^3$   
 $a = H$ ,  $4c-1r$ ) および、ケトン誘導体に対して2~3倍モル等量のハロゲノアルカンと塩基の存在下で処理することにより、ジ置換アルキル体 ( $4c-1r$ ) へと変換でき、特にジブロモエタン等のジハロエタンと塩基の存在下で処理することにより、スピロシクロアルカン誘導体 ( $4c-1r$ ) へと変換することができる。また、上記と同様にN-フルオロベンゼンスルホンイミド等と塩基の存在下で処理することにより、モノおよびジフルオロ体 ( $4c-1r$ ) へと変換できる。溶媒としては、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等を挙げることができ、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミドがより好ましい。塩基としては、水素化ナトリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等を挙げることができ、炭酸カリウム、水素化ナトリウムが好ましい。反応温度は、用いる塩基に応じて適当な温度に調整すればよく、例えば、炭酸カリウムの場合は0℃~80℃が好ましく、20℃~40℃がより好ましく、水素化ナトリウムの場合は-78℃~80℃が好ましく、-10℃~40℃がより好ましい。ケトン誘導体 ( $4c-1r$ ) は、スキーム4、スキーム5と同様に処理し、各種誘導体を合成できる。

#### 【0161】

また、ケトン誘導体 ( $4c-1i$ ) をN, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールとトルエンまたはベンゼン等の溶媒中で加熱することにより、β-ケトアルデヒド等価体 ( $4c-1s$ ) を得ることができる。 ( $4c-1s$ ) のようなβ-ケトアルデヒド等価体は、ピリドン誘導体、ピリミジン誘導体、ピラゾール誘導体、オキサゾール誘導体等に変換できることが報告されている (β-ケトアルデヒド等価体のピリドン誘導体への変換方法は、例えば、*Bioorganic & Medicinal Chemistry* (2003) Vol. 11, No. 22, 4749-4759を参照のこと。β-ケトアルデヒド等価体のピリミジン誘導体への変換方法は、*Journal of Medicinal Chemistry* (1978) Vol. 21, No. 7, 623-628を参照のこと。β-ケトアルデヒド等価体のピラゾール誘導体への変換方法は、*Journal of Heterocyclic Chemistry* (1982) Vol. 19, No. 6, 1355-1361を参照のこと。β-ケトアルデヒド等価体のオキサゾール誘導体への変換方法は、*Journal of Heterocyclic Chemistry* (1983), Vol. 20, No. 3, 645-648等を参考にすること。)。例えば、 ( $4c-1s$ ) を塩酸ヒドロキシルアミンと処理することにより、オキサゾール誘導体 ( $4d-1t$ ) へと変換することができる。また、 ( $4c-1s$ ) をヒドラジンと処理することにより、ピラゾール誘導体 ( $4d-1u$ ) へと変換することができる。

#### 【0162】

また、ケトン誘導体 ( $4c-1i$ ) を無水トリフルオロメタンスルホン酸と塩基存在下で処理することにより、トリフレート体 ( $4-1v$ ) へと変換できる。溶媒としては、塩化メチレン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、等を挙げることができ、塩化メチレンが好ましい。塩基としては、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ピリジン、トリエチルアミン、DBUまたはジイソプロピルエチルアミン等が挙げられ、トリエチルアミンが好ましい。反応温度は、-80℃~150℃であればよく、-10℃~40℃が好ましい。ついでトリフレート体 ( $4d-1v$ ) から、ビニルおよびアリール誘導体 ( $4d-2v$ ) を、金属触媒及び塩基の存在下、有機ボロン酸誘導体とのカップリング反応により製造することができる。本カップリング反応では、反応を促進するために適切な添加剤を使用してもよい。有機ボロン酸誘導体は市販又は公知の方法で製造可能であり、有機ボロン酸誘導体の製造法及びカップリング反応の参考文献としては、「*Chemical Reviews*, 1995, 95, 2457-2483」を挙げることができる。

#### 【0163】

有機ボロン酸誘導体の使用量としては、トリフレート体（4 d-1 v）の1～2倍モル当量の範囲が望ましい。金属触媒としてはパラジウム触媒が好ましく、例えば[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）／ジクロロメタン錯体（1：1）、又はジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等を挙げることができる。金属触媒の使用量としては、トリフレート体（4 d-1 v）に対して0.01～0.2倍モル当量の範囲が好ましい。塩基としては、例えばリン酸三カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナリウム、炭酸セシウム等の無機塩基類を挙げることができ、リン酸三カリウム及び炭酸ナリウム等が好ましい。塩基の使用量としては、トリフレート体（4 d-1 v）に対して1～100倍モル当量の範囲が好ましい。添加剤としては、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）フェロセン（d p p f）、トリフェニルホスフィン等の有機りん化合物が挙げられ、添加剤の使用量としては、トリフレート体（4 d-1 v）に対して0.05～0.2モル当量の範囲が好ましい。

10

#### 【0164】

カップリング反応の溶媒としては、反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に制限はなく、例えば1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒、N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン等のアミド系溶媒、トルエン、ベンゼン等の炭化水素系溶媒、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、アセトニトリル、水等の極性溶媒等が好ましく、これらの溶媒は、二種以上の混合溶媒として使用してもよい。反応温度としては、10℃～溶媒の沸点の範囲であり、室温～100℃の範囲が好ましい。反応時間は、通常1～50時間程度である。

20

#### 【0165】

また、上記反応条件で、有機ボロン酸誘導体を用いずに一酸化炭素雰囲気下、溶媒としてアルコール中で反応を行うことにより、エステル体（4 d-1 w）へと変換できる。アルコールとしては、メタノール、エタノールが好ましい。

#### 【0166】

カルボン酸誘導体（4 d-2 w）は、エステル誘導体である化合物（4 d-1 w）を加水分解反応して製造することができる。加水分解反応は、公知のアルカリ加水分解が好ましく、参考文献としては、実験化学講座（第四版、Vol. 22. 日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成I V：酸・アミノ酸・ペプチド、P 6～P 11」等を挙げることができる。アミド誘導体（4 d-3 w）は、スキーム2と同様に製造できる。アルコール誘導体（4 d-3 x）は、カルボン酸誘導体（4 d-2 w）を還元することにより製造ができる。還元反応は、公知の還元反応が好ましく、参考文献としては、実験化学講座（第三版、Vol. 14. 日本化学会編、丸善株式会社）「有機化合物の反応と合成[1]、P 477～P 478」等を挙げることができる。

30

#### 【0167】

酢酸エステル誘導体（4 d-1 y）は、ケトン誘導体（4 c-1 i）をWittig反応を代表とする増炭素反応により製造ができる。増炭素反応は、公知の反応が好ましく、実験化学講座（第四版、Vol. 22. 日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成I：炭化水素・ハロゲン化合物、P 57～P 69」等を挙げることができる。酢酸エステル誘導体（4 d-1 y）から酢酸誘導体（4 d-2 y）への加水分解反応は上記と同様に製造できる。酢酸アミド誘導体（4 d-3 y）は、スキーム2と同様に製造できる。

40

#### 【0168】

アミン誘導体（4 d-3 z）は、カルボン酸誘導体（4 d-2 y）の転位反応により製造できる。転位反応は、公知の転位反応が好ましく、参考文献としては、実験化学講座（第四版、Vol. 22. 日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成I I：アルコール・アミン、P 302～P 308」等を挙げることができる。アミン誘導体（4 d-4 z）は、スキーム5と同様に示す方法により修飾することができる。

#### 【0169】

エタノール誘導体（4 d-2 a）は、酢酸エステル誘導体（4 d-1 y）を還元するこ

50

とにより製造ができる。還元反応は、公知の還元反応が好ましく、参考文献としては、実験化学講座（第三版、V o l . 1 4 . 日本化学会編、丸善株式会社）「有機化合物の反応と合成〔1〕、P 4 7 4 ~ P 4 7 7」等を挙げることができる。エチルアミン誘導体（4 d - 2 b）は、置換反応により製造できる。置換反応は、公知の反応が好ましく、実験化学講座（第四版、V o l . 2 2 . 日本化学会編、丸善株式会社）「有機合成 I I : アルコール・アミン化合物、P 2 8 4 ~ P 2 9 0」等を挙げることができる。

化合物（4 c - 1 r）、（4 d - 1 t）、（4 d - 1 u）、（4 d - 2 v）、（4 d - 3 w）、（4 d - 3 x）、（4 d - 3 y）、（4 d - 4 z）および（4 d - 2 b）は保護基に適った適当な脱保護反応条件で処理することにより、対応するアミン誘導体（1 c - 1 r）、（1 d - 1 t）、（1 d - 1 u）、（1 d - 1 v）、（1 d - 1 w）、（1 d - 1 x）、（1 d - 1 y）、（1 d - 1 z）および（1 d - 2 a）にそれぞれ導くことができる。

【0170】

（I I I）原料の製造工程

スキーム1に示した化合物（6）は、種々の1H-ピラゾロ〔3, 4-d〕ピリミジン誘導体の製造に関する文献（例えば、Synthesis, 10巻, 645-647頁, 1975年; Tetrahedron, 48巻, 8089-8100頁, 1992年; WO2005/28434; またはWO98/4399等）等を参考にして有機化学の通常の知識に基づいて、例えば、以下に記載する方法に従って製造することができる。

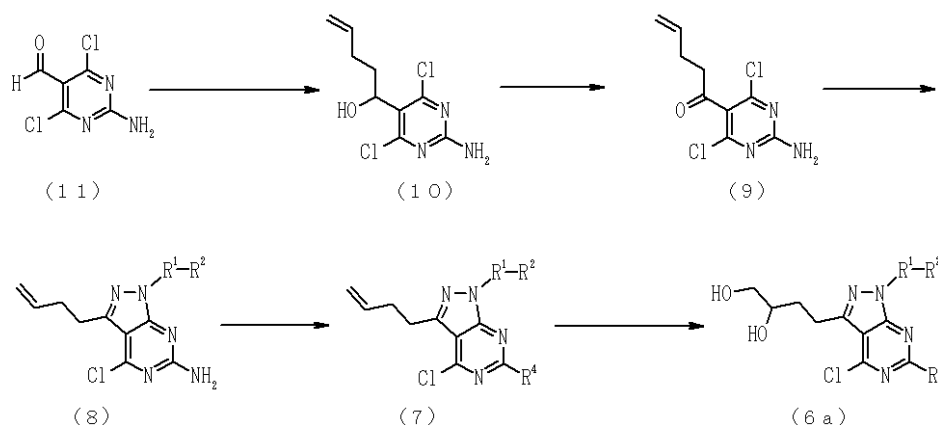
【0171】

一般式（1）中の環Aが7員環または8員環である化合物の合成原料である化合物（6 a）は、例えば、スキーム8に従って製造することができる。

【0172】

【化22】

スキーム8



【0173】

[各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>4</sup>は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

アルデヒド誘導体（11）を溶媒中、3-ブテニルマグネシウムブロミドと処理することにより化合物（10）を得ることができる。この反応に用いる溶媒としては、トルエン、ベンゼン、ジエチルエーテルまたはテトラヒドロフラン等が挙げられ、テトラヒドロフランが好ましい。反応温度は、-78℃~50℃であればよく、-20℃~30℃が好ましい。

【0174】

化合物（10）は、適当な酸化反応条件下で処理することによりケトン誘導体（9）に導くことができる。その場合の酸化反応としては、向山酸化、Swern酸化、その変法

として塩化オキザリルに換えてDCC、トリフルオロ無水酢酸、無水酢酸もしくは三酸化硫黄ピリジン錯体を用いる酸化反応、または、二酸化マンガンを用いる酸化反応が挙げられる。

#### 【0175】

ケトン誘導体(9)は、溶媒中、 $R^2-R^1-NHNH_2$ と処理することにより化合物(8)へと変換することができる。この反応に用いる溶媒としては、アルコール、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等またはこれらの混合溶媒が挙げられる。反応温度は、 $-20^{\circ}C \sim 50^{\circ}C$ であればよく、 $-10^{\circ}C \sim 30^{\circ}C$ が好ましい。 $R^2-R^1-NHNH_2$ に換えてそれらの塩を用いる場合は、塩と当量または過剰量の塩基を用いればよい。塩基としては、トリエチルアミンが挙げられる。

10

#### 【0176】

化合物(8)の6位アミノ基を適当な保護基で保護して化合物(7)に変換した後、1, 2-ジオール化反応を行い、ジオール誘導体(6a)を得ることができる。アルケンのジオール化反応としては、アルカリ存在下で過マンガン酸カリウムを用いる反応、水銀塩存在下での水の付加(Kucherov-Deniges法)反応、触媒量の四酸化オスミウムと共酸化剤としてアミノオキシドとを用いるオスミウム酸化反応またはヨウ素を用いるジヒドロキシ化反応(Prevost法またはWoodward法)等が挙げられる。

#### 【0177】

ジオール誘導体(6a)は、その1級水酸基をtert-ブチルジフェニルシリル基等の嵩高い保護基で保護した後、2級水酸基を脱離基 $LG^2$ (例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基等)に変換して、スキーム1に記載の化合物(5)とした後、閉環反応に付すことにより、環Aが7員環である化合物(4)へ導くことができる。

20

#### 【0178】

また、ジオール誘導体(6a)は、その1級水酸基を選択的に脱離基 $LG^2$ (例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基等)に変換して、スキーム1に記載の化合物(5)とした後、閉環反応に付すことにより、環Aが8員環である化合物(4)へ導くことができる。

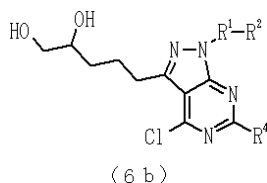
#### 【0179】

スキーム8に記載の化合物(11)から(10)を製造する反応において、3-ブテニルマグネシウムブロミドを4-ペンテニルマグネシウムブロミドに換えて、同様な反応を行うことにより、化合物(1)中の環Aが8員環である化合物の原料となる下記のジオール誘導体(6b)を得ることができる。

30

#### 【0180】

#### 【化23】



40

#### 【0181】

[式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

ジオール誘導体(6b)は、その1級水酸基をtert-ブチルジフェニルシリル基等の嵩高い保護基で保護した後、2級水酸基を脱離基 $LG^2$ (例えば、p-トルエンスルホニルオキシ基またはメタンスルホニルオキシ基等)に変換して、スキーム1に記載の化合物(5)とした後、閉環反応に付すことにより、環Aが8員環である化合物(4)へ導くことができる。

50

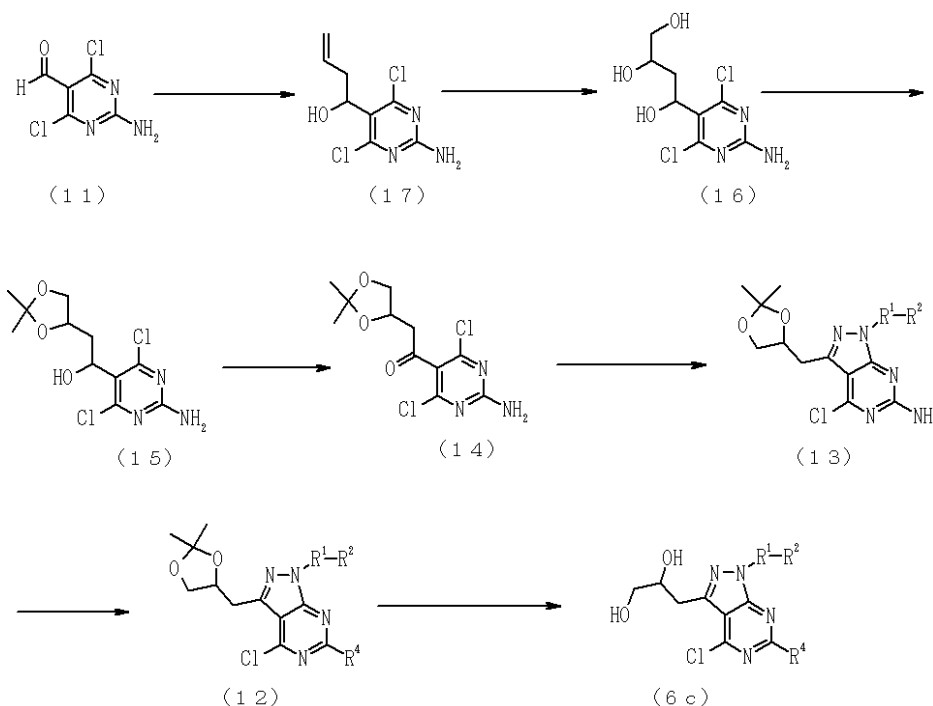
## 【0182】

一般式(1)中の環Aが6員環または7員環である化合物は、例えば、ジオール誘導体(6c)から製造することができる。ジオール誘導体(6c)は、スキーム9に従って製造することができる。

## 【0183】

## 【化24】

スキーム9



## 【0184】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

アルデヒド誘導体(11)を溶媒中アリルプロミドとインジウム粉末で処理することにより化合物(17)を得ることができる。アルケン誘導体(17)は、アルデヒド誘導体(11)とアリルマグネシウムプロミドとを用いたグリニャール反応によっても得ることができる。アルケン誘導体(17)に前述の1, 2-ジオール化反応を行いトリオール誘導体(16)を得ることができる。トリオール誘導体(16)は溶媒中、2, 2-ジメトキシプロパンと触媒量の酸で処理することにより、あるいはアセトン中、酸触媒で処理することにより、アセタール誘導体(15)に変換することができる。酸触媒としては、p-トルエンスルホン酸が挙げられる。アセタール誘導体(15)は、先に述べたスキーム8中の化合物(10)から化合物(7)への変換と同様の3工程の処理により、化合物(14)および化合物(13)を経て、アセタール誘導体(12)に導くことができる。アセタール誘導体(12)をアルコール中、触媒量の酸で処理することによりジオール誘導体(6c)を得ることができる。

## 【0185】

ジオール誘導体(6c)は、上記のジオール誘導体(6a)から環Aが7員環または8員環である化合物(4)に変換する方法と同様にして、環Aが6員環または7員環である化合物(4)へ導くことができる。

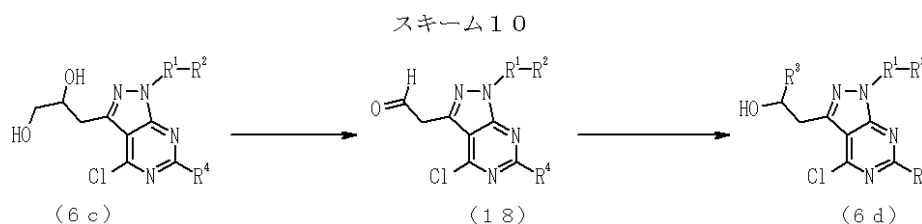
## 【0186】

また、ジオール誘導体(6c)をスキーム10に記載する方法に従ってさらに変換することにより、アルコール誘導体(6d)を得ることができる。アルコール誘導体(6d)は、スキーム1の化合物(1)の環Aが6員環である場合の出発化合物(6)として用い

ることができる。

【0187】

【化25】



10

【0188】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

ジオール誘導体(6c)に対して、過ヨウ素酸ナトリウムを用いた酸化反応を行うことにより、アルデヒド誘導体(18)を得ることができる。アルデヒド誘導体(18)に対して溶媒中、種々の求核試薬を反応させることにより、アルコール誘導体(6d)を得ることができる。求核試薬としては、トリメチルシリルシアニド、種々のグリニャール試薬、有機リチウム試薬または有機亜鉛試薬等を用いることができる。この反応により、置換基 $R^3$ がシアノ基、置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数1~8のアルキニル基、置換基を有していてもよいアリール基または置換基を有していてもよい複素環基等であるアルコール誘導体(6d)を得ることができる。

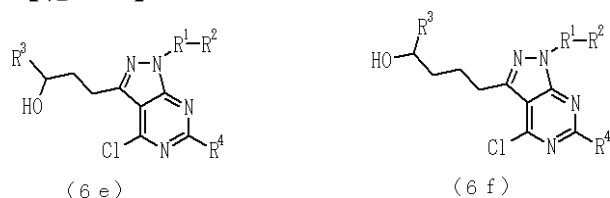
20

【0189】

ジオール誘導体(6c)に換えてジオール誘導体(6a)またはジオール誘導体(6b)を用いて、スキーム9に記載する反応を同様に行うことにより、それぞれ、アルコール誘導体(6e)またはアルコール誘導体(6f)を得ることができる。アルコール誘導体(6e)は、スキーム1の化合物(1)の環Aが7員環である場合の出発化合物(6)として用いることができる。アルコール誘導体(6f)は、スキーム1の化合物(1)の環Aが8員環である場合の出発化合物(6)として用いることができる。

【0190】

【化26】



30

【0191】

[各式中、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は、それぞれ、上記と同様に定義される。]

HSP90のATPase活性は、当業者に通常用いられるATPaseアッセイを用いて調べることができる。例えば、HSP90のATPase活性は、下記の試験例2に記載されるように、試験化合物の存在下または非存在下で、組換えHSP90タンパク質およびATPを用いて検出することができる。あるいは、ATPaseアッセイは、例えば、Analytical Biochemistry 327, 176-183 (2004)あるいはNature 425, 407-410 (2003)に記載されている方法を実施すればよい。

40

【0192】

HSP90の発現の阻害は、当業者に通常用いられるノーザンブロッティング、ウェスタンブロッティングまたはELISA等を用いて調べることができる。例えば、試験化合

50

物の存在下または非存在下で培養した細胞からmRNAを回収してノーザンブロッティングを行い、試験化合物の非存在下と比較して試験化合物の存在下で培養した細胞から回収したmRNAにおけるHSP90 mRNA量が減少している場合、該試験化合物をHSP90の発現を阻害する化合物であると同定する。あるいは、例えば、Cancer. Res. 65, 6401-6408 (2005)に記載されている方法でウェスタンブロッティングを実施し、HSP90のタンパク質量を調べればよい。

#### 【0193】

HSP90とクライアントタンパク質の結合の阻害は、例えば、当業者に通常用いられる免疫沈降およびウェスタンブロッティングを用いて調べることができる。免疫沈降およびウェスタンブロッティングは、例えば、J. Biol. Chem. 277, 10346-10353 (2002)に記載されている方法を実施すればよい。

10

#### 【0194】

HSP90とコシャペロンやイムノフィリン類の結合を阻害する化合物は、例えば、当業者に通常用いられる免疫沈降およびウェスタンブロッティングを用いて調べることができる。例えば、Nature 425, 407-410 (2003)に記載されている方法を実施し、試験化合物の存在下または非存在下で、HSP90とコシャペロンやイムノフィリン類の結合を調べればよい。

#### 【0195】

HSP90とATPの結合の阻害は、例えば、標識したATPとHSP90との結合試験を用いて調べることができる。例えば、J. Biol. Chem. 272, 18608-18613 (1997)に記載されている方法を実施し、試験化合物の存在下または非存在下で、HSP90と標識ATPの結合を調べればよい。

20

#### 【0196】

HSP90のコンフォメーション変化の阻害は、例えば、bis-ANS (1, 1'-bis(4-anilino-5-naphthalene sulfonic acid))を利用したコンフォメーションアルッセイ (conformational assay)を用いて調べることができる。コンフォメーションアルッセイは、例えば、J. Med. Chem. 47, 3865-3873 (2004)に記載されている方法を実施すればよい。

#### 【0197】

本発明の化合物は、例えば、肺癌、消化器癌、卵巣癌、子宮癌、乳癌、肝癌、頭頸部癌、血液癌、腎癌または睾丸腫瘍等の各種癌の治療に使用することができる。

30

#### 【0198】

本発明化合物を含有する医薬組成物は、静脈内注射、筋肉内注射、皮下注射等の各種注射剤として、あるいは、経口投与または経皮投与等の種々の方法によって投与することができる。これらの投与方法の中では水性製剤による静脈内投与および経口投与が好ましい。水性製剤は薬理的に許容される酸と酸付加物を形成させるか、ナトリウム等のアルカリ金属塩とすることで調製できる。経口投与の場合では遊離体のままでも、塩の型のいずれでもよい。

#### 【0199】

製剤の調製方法としては投与方法に応じ適当な製剤を選択し、通常用いられている各種製剤の調製法にて調製できる。本発明の抗腫瘍剤の剤型のうち経口剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤、溶液剤、シロップ剤、エリキシル剤または油性ないし水性の懸濁液等を例示できる。注射剤の場合は製剤中に安定剤、防腐剤または溶解補助剤等を使用することもできる。これらの補助剤等を含むこともある溶液を容器に収納後、凍結乾燥等によって固形製剤として用時調製の製剤としてもよい。また、一回投与量を一の容器に収納してもよく、また複数回投与量を一の容器に収納してもよい。

40

#### 【0200】

固形製剤としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、丸剤、トローチ剤または散剤が挙げられる。これらの固形製剤は、本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物

50

を含んでもよい。添加物としては、例えば、充填剤類、増量剤類、結合剤類、崩壊剤類、溶解促進剤類、湿潤剤類または滑沢剤類が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

#### 【0201】

液体製剤としては、例えば、溶液剤、エリキシル剤、シロップ剤、懸濁剤または乳剤が挙げられる。これらの液体製剤は、本発明化合物とともに薬学上許容されている添加物を含んでもよい。添加物としては、例えば、懸濁化剤または乳化剤が挙げられ、これらを必要に応じて選択して混合し、製剤化することができる。

#### 【0202】

本発明の化合物は、哺乳類、特にヒトの癌治療に用いることができる。投与量および投与間隔は、疾患の場所、患者の身長、体重、性別または病歴によって、医師の判断により適宜選択され得る。本発明の化合物をヒトに投与する場合、投与量の範囲は、1日当たり、約0.01mg/kg体重～100mg/kg体重、好ましくは、約0.05mg/kg体重～50mg/kg体重、より好ましくは、0.1mg/kg体重～10mg/kg体重である。ヒトに投与する場合、好ましくは、1日あたり1回、あるいは2～4回に分けて投与され、適当な間隔で繰り返すのが好ましい。また、1日量は、医師の判断により必要によっては上記の量を超えてもよい。

#### 【0203】

以下に示す実施例によって本発明を具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではなく、これらはいかなる意味においても限定的に解釈されない。また、本明細書において、特に記載のない試薬、溶媒および出発材料は、市販の供給源から容易に入手可能である。

#### 【実施例】

#### 【0204】

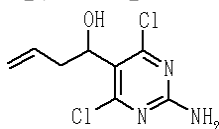
(実施例1)

ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート

1) 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-3-ブテン-1-オール

#### 【0205】

#### 【化27】



#### 【0206】

2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボアルデヒド(63.83g)とN,N-ジメチルホルムアミド(500mL)からなる混合物に、インジウム粉末(45.81g)を加えた後、氷浴冷却下、内温10℃でヨウ化ナトリウム(99.66g)を加えた。得られた混合物にアリルブロミド(67.5mL)を20分間かけて加え、一旦上昇した内温の低下を確認した後、氷浴を外して2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で約200mLまで濃縮した後、残渣に酢酸エチル(1.5L)と飽和重曹水(1L)を加えて攪拌した。混合物をセライト濾過し、濾液を分液した後、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で約150mL程度まで濃縮した。得られた残渣にヘキサンを加えて攪拌した後、固体を濾取すること

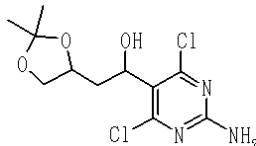
により、標題化合物（57.24 g, 74%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.46 (1H, d), 2.66 (1H, ddd), 2.82 (1H, ddd), 5.13 (1H, d), 5.16 (1H, d), 5.27 (1H, d), 5.33 (2H, br. s), 5.75–5.85 (1H, m).

2) 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)エタン-1-オール

【0207】

【化28】



10

【0208】

上記1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-3-ブテン-1-オール（57.24 g）、N-メチルモルホリン-N-オキシド（147.6 g）、テトラヒドロフラン（500 mL）、アセトン（500 mL）、水（500 mL）および四酸化オスミウム（62 mg）からなる混合物を室温で2日間攪拌した。原料消失を確認した後、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（1 L）を加え、反応混合物を減圧下で約1.5 Lまで濃縮した。残渣に塩化ナトリウムを加えて飽和させ、テトラヒドロフランで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去した。得られた残渣にN,N-ジメチルホルムアミド（500 mL）、2,2-ジメトキシプロパン（210 mL）およびp-トルエンスルホン酸一水和物（18.61 g）を加え、室温にて14時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水（1 L）と水（1 L）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で約100 mLまで濃縮し、残渣にヘキサンを加えて攪拌することにより析出した結晶を濾取し、標題化合物（53.88 g, 77%）を固体として得た。

20

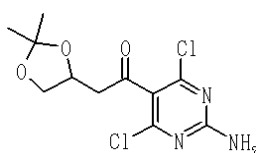
30

【0209】

3) 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)エタン-1-オン

【0210】

【化29】



40

【0211】

氷浴冷却下、上記1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)エタン-1-オール（2.32 g）とジメチルスルホキシド（30 mL）からなる混合物に、トリエチルアミン（5.25 mL）および三酸化硫黄ピリジン錯体（2.45 g）を加え、氷浴を外して2時間攪拌した。反応混合物を0.5規定塩酸水溶液（300 mL）に滴下して加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体（

50

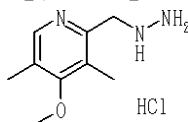
2.08 g, 90%) を固体として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

ESI-MS  $m/z$ : 270 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

4) [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-ヒドラジン塩酸塩

【0212】

【化30】



10

【0213】

氷浴冷却下、ヒドラジン-水和物 (360 ml) とメタノール (3.3 L) との混合物に、2-(クロロメチル)-4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン (125.95 g) を加えて30分間攪拌した後、氷浴を外し、60℃で2.5時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に水 (1.5 L) を加え、減圧下で約3.5 Lの溶媒を留去した。得られた濃縮残渣に2規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 L) と食塩 (300 g) を加えた後、ジクロロメタンで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン (1.5 L) に溶解させ、氷浴冷却下、4規定塩酸ジオキサラン溶液 (550 ml) を加えた後、-2℃で13時間攪拌した。析出した固体を濾取し、ジクロロメタン、イソプロピルエーテル、ジクロロメタンの順に洗浄した後、乾燥させることにより、標題化合物 (112.6 g, 68%) を得た。

20

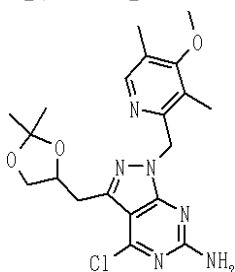
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ: 2.32 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.41 (2H, s), 8.57 (1H, s).

5) 4-クロロ-3-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-アミン

30

【0214】

【化31】



40

【0215】

氷浴冷却下、上記3)の1-(2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-(2, 2-ジメチル-[1, 3]ジオキサラン-4-イル)エタン-1-オン (1.68 g)、4)の[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-ヒドラジン塩酸塩 (2.87 g) および脱水ジクロロメタン (60 mL) からなる混合物に、トリエチルアミン (3.44 mL) の脱水ジクロロメタン溶液を20分間かけて加えた。氷浴を外して2時間攪拌した後、反応混合物にクロロホルムと水を加えて分液した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム

50

)で精製することにより、標題化合物(1.79g, 75%)を固体として得た。

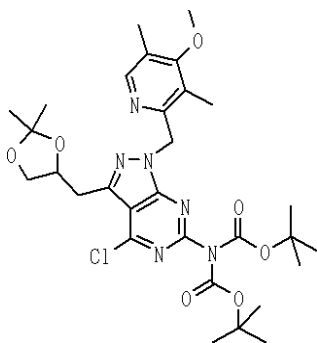
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, s), 1.41 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.10 (1H, dd), 3.44 (1H, dd), 3.71–3.74 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.02 (1H, dd), 4.55–4.60 (1H, m), 5.21 (2H, br. s), 5.47 (2H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

6) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカルボネート

【0216】

【化32】



【0217】

上記6 ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカルボネート(1.29g)と脱水テトラヒドロフラン(50mL)からなる混合物に、4-ジメチルアミノピリジン(36mg)とジ-tert-ブチルジカルボネート(3.90g)を加えた後、室温にて12時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(1.63g, 86%)を油状物として得た。

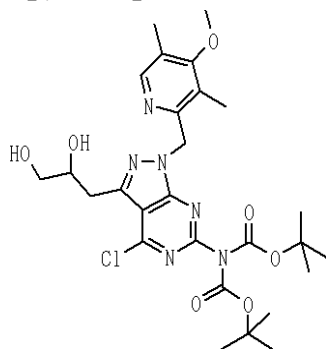
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.35 (3H, s), 1.38 (3H, s), 1.42 (18H, s), 2.20 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.27 (1H, dd), 3.53 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 3.76 (1H, dd), 4.04 (1H, dd), 4.57–4.64 (1H, m), 5.65 (1H, dd), 8.07 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 633 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

7) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカルボネート

【0218】

## 【化 3 3】



10

## 【0 2 1 9】

上記 6 ジーtert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (12.52 g) のメタノール (250 mL) 溶液に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (3.76 g) を加え、室温で 7 時間攪拌した。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (9.64 g, 82%) をアモルファス状物質として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.42 (18H, s), 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.77–2.80 (1H, m), 3.31–3.33 (2H, m), 3.51–3.54 (1H, m), 3.64–3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.76–3.79 (1H, m), 4.24–4.30 (1H, m), 5.66 (2H, s), 8.03 (1H, s).

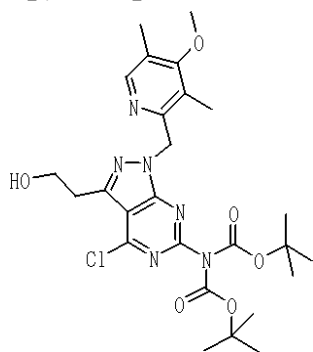
ESI-MS  $m/z$ : 593 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

8) ジーtert-ブチル {4-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

30

## 【0 2 2 0】

## 【化 3 4】



40

## 【0 2 2 1】

氷浴冷却下、上記 6 ジーtert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (154 mg)、テトラヒドロフラン (1 mL)、メタノール (1

50

mL)、水(1 mL)からなる混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム(278 mg)を加え、氷浴を外して1時間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水(40 mL)および酢酸エチル(40 mL)を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にメタノール(4 mL)を加え、氷浴冷却下で水素化ホウ素ナトリウム(25 mg)を少量ずつに分けて加えた後1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、0.1規定塩酸水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体(129 mg, 88%)を油状物として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.36 (2H, t), 3.75 (3H, s), 4.07 (2H, t), 5.66 (2H, s), 8.07 (1H, s).

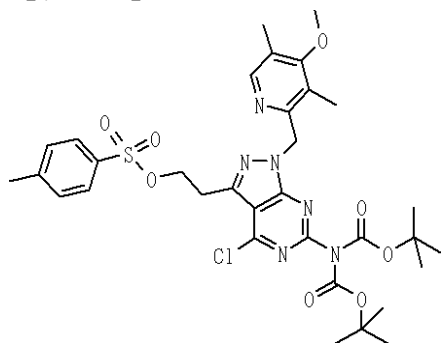
ESI-MS  $m/z$ : 563 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

9) 2- {6- [ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ] -4-クロロ-1- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル} エチル 4-メチルベンゼンスルフォネート

【0222】

【化35】



20

30

【0223】

氷浴冷却下、上記6-tert-ブチル {4-クロロ-3- [(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチル] -1- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート(64 mg)と脱水ジクロロメタン(1 mL)からなる混合物に、トリエチルアミン(0.048 mL)、p-トルエンスルホンクロリド(43 mg)および4-ジメチルアミノピリジン(0.7 mg)を加え、氷浴を外して12時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製することにより、標題化合物(74 mg, 91%)をアモルファス状物質として得た。

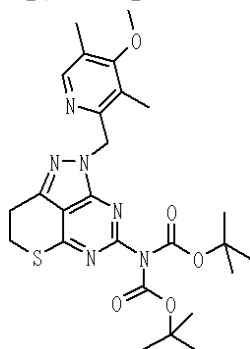
40

ESI-MS  $m/z$ : 717 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10) 2-tert-ブチル {2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル] -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0224】

## 【化 3 6】



10

【 0 2 2 5 】

氷浴冷却下、上記 6-tert-ブチル {4-クロロ-3-[(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル}イミドジカーボネート (74 mg)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) およびチオ酢酸カリウム (19 mg) からなる混合物を 2 時間攪拌した後、氷浴を外して 1.5 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体 (59 mg) を油状物として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

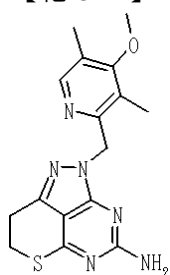
$$\text{ESI} - \text{MS m/z} : 543 \text{ (M+H)}^+.$$

(实施例 2)

2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【 0 2 2 6 】

## 【化 3 7】



30

【 0 2 2 7 】

水浴冷却下、実施例 1 の工程 10) のジ-tert-ブチル {2-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート (59 mg) とジクロロメタン (2 mL) からなる混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えた後、水浴を外して 2 時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、得られた残渣を酢酸エチルに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (26 mg, 85%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.12 (2H, t), 3.43 (2H, t), 3.74 (3H, s), 5.22 (2H, br)

50

. s), 5.44 (2H, s), 8.21 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 343 (M+H)<sup>+</sup>.

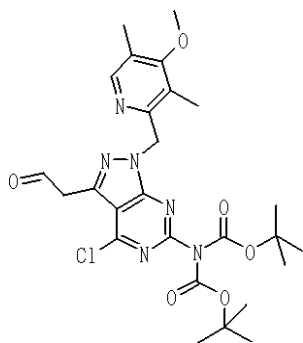
(実施例3)

ジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート

1) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

【0228】

【化38】



【0229】

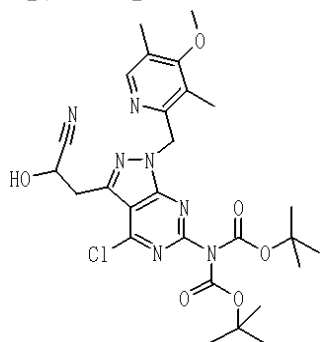
氷浴冷却下、実施例1の工程7)に示したジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (1.34 g)、テトラヒドロフラン (15 mL)、メタノール (15 mL) および水 (15 mL) からなる混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム (1.95 g) を少量ずつに分けて加え、氷浴を外して1時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル (40 mL) を加え、濾過した。濾液を分液し、有機層を水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体 (1.32 g, 104%) をアモルファス状物質として得た。得られた化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.21 (1H, d), 5.70 (2H, s), 8.12 (1H, s), 9.90 (1H, t).

2) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2-シアノ-2-ヒドロキシエチル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

【0230】

## 【化 3 9】



10

## 【0 2 3 1】

氷浴冷却下、上記ジ-tert-ブチル {4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (796 mg) とジクロロメタン (10 mL) からなる混合物に、トリメチルシリルシアニド (0.219 mL) とトリエチルアミン (0.198 mL) を加えた後、氷浴を外して16時間攪拌した。反応混合物にクロロホルム (80 mL) と0.5規定塩酸水溶液 (100 mL) を加えた後分液した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル (20 mL) に溶解させ、1規定塩酸水溶液 (10 mL) を加えて室温で30分間攪拌した。反応混合物に飽和重曹水 (80 mL) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体 (788 mg, 94%) を得た。得られた化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用した。ESI-MS m/z: 588 (M+H)<sup>+</sup>.

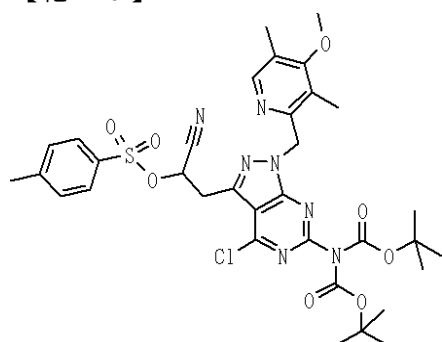
20

3) 2-{6-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-シアノエチル 4-メチルベンゼンスルフォネート

30

## 【0 2 3 2】

## 【化 4 0】



40

## 【0 2 3 3】

上記粗ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2-シアノ-2-ヒドロキシエチル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (788 mg) と脱水ジクロロメタン (12 mL) からなる混合物に、p-トルエンシルホニルクロリド (511 mg) を加えた後、トリエチルアミン (0.56 mL) を滴下して加え、次いで4-

50

ジメチルアミノピリジン（16mg）を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより、標題化合物（450mg, 45%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.68–3.80 (5H, m), 5.51 (1H, dd), 5.60 (2H, d), 5.65 (1H, d), 7.28 (2H, d), 7.67 (2H, d), 8.09 (1H, s).

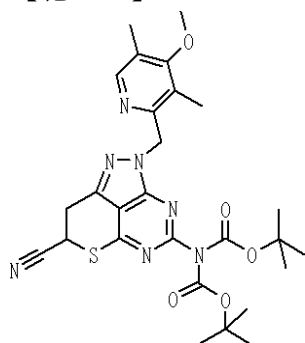
ESI-MS  $m/z$ : 742 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

4) ジーtert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0234】

【化41】



20

【0235】

氷浴冷却下、上記2- {6-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-イル}-1-シアノエチル 4-メチルベンゼンスルフォネート（450mg）と脱水N, N-ジメチルホルムアミド（8mL）からなる混合物に、硫化水素ナトリウム一水和物（58mg）を加えた後、氷浴を外して1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム（84mg）を加えた後、さらに30分間攪拌した。反応混合物に水（100mL）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）で精製することにより、標題化合物（277mg, 81%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.55 (1H, dd), 3.64 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 4.58 (1H, dd), 5.66 (2H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 568 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

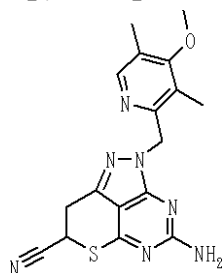
40

（実施例4）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボニトリル

【0236】

## 【化 4 2】



10

## 【0 2 3 7】

実施例 3 の工程 4) のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) とジクロロメタン (1 mL) からなる混合物に、トリフルオロ酢酸 (0.25 mL) を加えた後、氷浴を外して 1 時間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に、飽和重曹水を加え、析出した固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体を乾燥させることにより、標題化合物 (13.8 mg, 71%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.35 (2H, dd), 3.47 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 5.34 (1H, t), 5.37 (2H, s), 7.16 (2H, s), 8.09 (1H, s).

20

ESI-MS  $m/z$ : 368 ( $M+H$ ) $^+$ .

## (実施例 5)

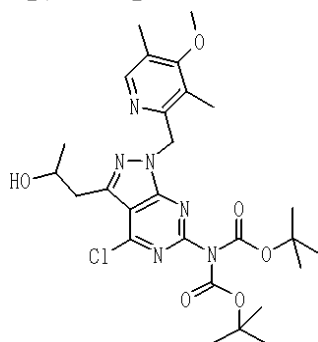
2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7-メチル-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

1) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

30

## 【0 2 3 8】

## 【化 4 3】



40

## 【0 2 3 9】

ドライアイス-アセトン浴冷却下、実施例 3 の工程 1) のジ-tert-ブチル {4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(2-オキソエチル)-1H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (120 mg) と脱水テトラヒドロフラン (1 mL) の混合物に、メチルマグネシウムブロミドの 3 規定ジエチルエーテル溶液 (0.15 mL) を滴下して加えた後

50

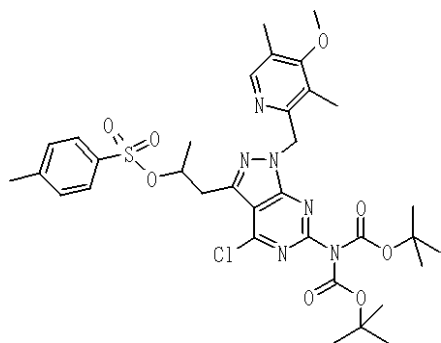
、1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（1 mL）を滴下して加えた後、ドライアイス-アセトン浴を外した。反応混合物に酢酸エチル（30 mL）と水（30 mL）を加えて分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣を、シリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製して、標題化合物（52 mg, 42%）を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 577 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

2) 2- {6- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-クロロ-1- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-イル} -1-メチルエチル 4-メチルベンゼンスルフォネート

【0240】

【化44】



【0241】

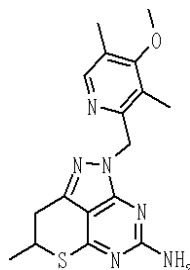
上記 tert-ブチル {4-クロロ-3- (2-ヒドロキシプロピル) -1- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (52 mg) と p-トルエンスルホンクロリド (86 mg) とを用いて、実施例3の工程3)と同様の方法で、標題化合物の粗体 (29 mg, 44%) を油状物として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

ESI-MS  $m/z$ : 731 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

3) 2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7-メチル-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0242】

【化45】



【0243】

氷浴冷却下、上記 2- {6- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -4-クロ

10

20

30

40

50

ロロー１－〔（４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－２－イル）メチル〕－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－３－イル〕－１－メチルエチル ４－メチルベンゼンスルフォネート（２９ｍｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１ｍＬ）との混合物に、硫化水素ナトリウム－水和物（３．８ｍｇ）を加え、２０分間攪拌した後、炭酸カリウム（８．２ｍｇ）を加え、氷浴を外して１０時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈した後、水、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をジクロロメタン（２ｍＬ）に溶解させた後、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ）を加えて２時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した後、得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製して、標題化合物（８．９ｍｇ，６３％）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : １．５６（３Ｈ，ｄ），２．２２（３Ｈ，ｓ），２．２８（３Ｈ，ｓ），２．８４（１Ｈ，ｄｄ），３．２０（１Ｈ，ｄｄ），３．７４（３Ｈ，ｓ），３．８４－３．９３（１Ｈ，ｍ），５．２６（２Ｈ，ｂｒ．ｓ），５．４４（２Ｈ，ｓ），８．２１（１Ｈ，ｓ）．

$\text{ESI-MSm/z}$ : ３５７（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ ．

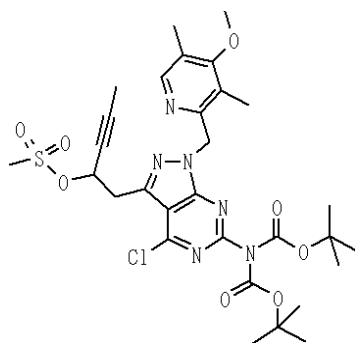
#### （実施例６）

２－〔（４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－２－イル）メチル〕－７－プロペー１－イン－１－イル－７，８－ジヒドロ－２Ｈ－６－チア－１，２，３，５－テトラアザアセナフチレン－４－アミン

１）１－（〔６－〔ビス（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ〕－４－クロロ－１－〔（４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－２－イル）メチル〕－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－３－イル〕メチル）ブチ－２－イン－１－イル メタンスルフォネート

【０２４４】

【化４６】



【０２４５】

ドライアイス－アセトン浴冷却下、実施例３の工程１）のジ－*tert*－ブチル {４－クロロー１－〔（４－メトキシ－３，５－ジメチルピリジン－２－イル）メチル〕－３－（２－オキシエチル）－１Ｈ－ピラゾロ〔３，４－ｄ〕ピリミジン－６－イル} イミドジカーボネート（１２０ｍｇ）と脱水テトラヒドロフランとの混合物に１－プロピニルマグネシウムブロミドの０．５規定テトラヒドロフラン溶液（０．６０ｍＬ）を滴下して加えた後、１時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（１ｍＬ）を滴下して加えた後、ドライアイス－アセトン浴を外した。反応混合物に酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）を加えて分液した後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をジクロロメタン（６ｍＬ）に溶解させ、氷浴冷却下、メタンスルホンクロリド（４６μＬ）を加え、次にトリエ

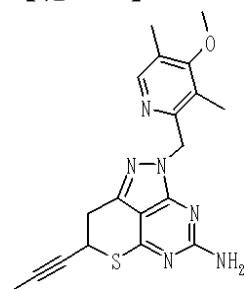
チルアミン（96  $\mu$ L）のジクロロメタン溶液を滴下して加えた。氷浴を外し、3時間攪拌した後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水、飽和食塩水に順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）で精製して、標題化合物（46 mg, 35%）を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 679 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7-プロ  
 プ-1-イン-1-イル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラ  
 アザアセナフチレン-4-アミン

【0246】

【化47】



10

20

【0247】

上記1-({6-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}メチル)ブチ-2-イン-1-イル メタンスルフォネート（46 mg）と硫化水素ナトリウム一水和物（6.5 mg）とを用いて、実施例5の工程3と同様の方法で、標題化合物（7.2 mg, 28%）を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.85 (3H, d), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.16 (1H, dd), 3.36 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 4.48-4.53 (1H, m), 5.44 (2H, s), 8.19 (1H, s).

30

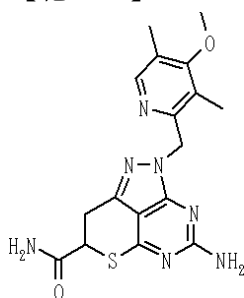
ESI-MS  $m/z$ : 381 (M+H)<sup>+</sup>.

（実施例7）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,  
 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-  
 カルボキサミド

【0248】

【化48】



40

50

## 【0249】

実施例3の工程4)のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート (30mg) と濃塩酸 (1mL) からなる混合物を、室温で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和した。析出物を濾取し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水の順で洗浄した後、得られた固体を乾燥させることにより、標題化合物 (18.5mg, 91%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.09 (1H, dd), 3.26 (1H, dd), 3.71 (3H, s), 4.56 (1H, dd), 5.32 (2H, s), 6.94 (2H, s), 7.42 (1H, s), 7.75 (1H, s), 8.08 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 386 ( $M+H$ ) $^+$ .

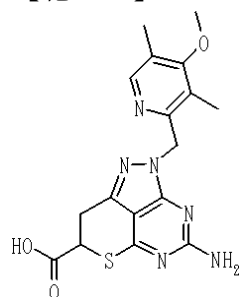
10

## (実施例8)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド

## 【0250】

## 【化49】



20

30

## 【0251】

実施例3の工程4)のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート (210mg) と濃塩酸 (6mL) からなる混合物を、室温で3日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して溶媒を留去した。残渣にジエチルエーテルを加え、固体を粉碎した後、濾取することにより、標記化合物の塩酸塩 (171mg) を得た。得られた塩酸塩の粗体 (42mg) を逆相液体クロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (6.1mg, 17%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.13 (1H, dd), 3.26 (2H, dd), 3.71 (3H, s), 4.71-4.80 (1H, m), 5.32 (2H, s), 6.94 (2H, s), 8.08 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 387 ( $M+H$ ) $^+$ .

40

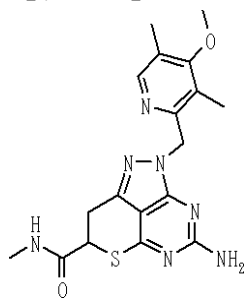
## (実施例9)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0252】

50

## 【化 5 0】



10

## 【0 2 5 3】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド・塩酸塩 (42 mg)、メチルアミン塩酸塩 (13 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (14 mg)、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 (35 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (79  $\mu$ L) および脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) からなる混合物を室温で 48 時間攪拌した。反応混合物に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、固体を濾取した。濾取した固体をクロロホルム-メタノール混合溶媒に溶解させ、シリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール) で精製して、標題化合物 (17.9 mg, 49%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.78 (3H, d), 3.25 (1H, dd), 3.66 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 4.33 (1H, dd), 5.38-5.46 (3H, m), 6.94 (1H, d), 8.15 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 400 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

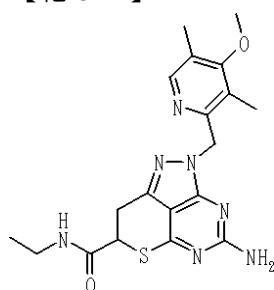
## (実施例 10)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-エチル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

30

## 【0 2 5 4】

## 【化 5 1】



40

## 【0 2 5 5】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド・塩酸塩 (42 mg) とエチルアミン塩酸塩 (16 mg) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (16.0 mg, 42%) を固体として得た。

50

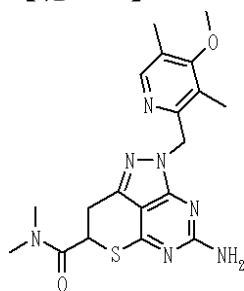
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, t), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.15–3.35 (2H, m), 3.69 (2H, dd), 3.74 (3H, s), 4.29 (1H, dd), 5.38–5.46 (5H, m), 6.60 (1H, br. s), 8.17 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 11)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0256】

【化52】



10

20

【0257】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラザアセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド・塩酸塩 (42 mg) とジメチルアミン塩酸塩 (16 mg) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (5.9 mg, 16%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.17 (3H, s), 3.23 (1H, dd), 3.48 (1H, dd), 3.74 (3H, s), 4.73 (1H, dd), 5.26 (2H, s), 5.45 (2H, s), 8.20 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

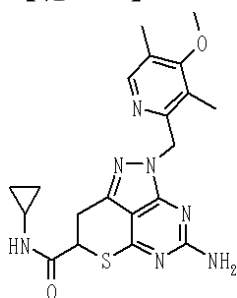
30

(実施例 12)

4-アミノ-N-シクロプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0258】

【化53】



40

50

## 【0259】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(80mg)、シクロプロピルアミン(0.029mL)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(32mg)、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(80mg)および脱水N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)からなる混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水に順で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン-メタノール)で精製して、標題化合物(30mg, 34%)を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.42-0.49 (2H, m), 0.74-0.76 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.65-2.67 (1H, m), 3.24 (1H, dd), 3.70 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 4.24 (1H, dd), 5.24 (2H, s), 5.43 (2H, s), 6.60 (1H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 426 (M+H)<sup>+</sup>.

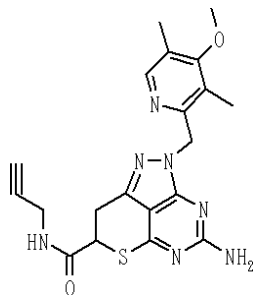
## (実施例13)

20

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-プロピ-2-イン-1-イル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0260】

## 【化54】



30

## 【0261】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(80mg)とプロパルギルアミン(29μL)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(30mg, 34%)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.21-2.22 (4H, m), 2.29 (3H, s), 3.26 (1H, dd), 3.76-3.79 (4H, m), 3.86-3.91 (1H, m), 4.08-4.13 (1H, m), 4.30 (1H, t), 5.24 (2H, s), 5.43 (2H, d), 6.74-6.76 (1H, br. s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 424 (M+H)<sup>+</sup>.

## (実施例14)

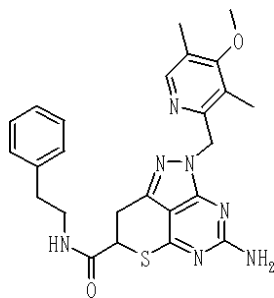
4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-

50

N-(2-フェニルエチル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0262】

【化55】



10

【0263】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリクアシッド(50mg)と2-フェニルエチルアミン(33μL)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(10mg, 16%)を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.20 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.72 (2H, dd), 3.23 (1H, dd), 3.44-3.56 (2H, m), 3.70-3.74 (4H, m), 4.23-4.25 (1H, m), 5.24 (2H, s), 5.45-5.47 (2H, m), 6.49-6.51 (1H, m), 7.03 (2H, d), 7.22-7.28 (3H, m), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 490 (M+H)<sup>+</sup>.

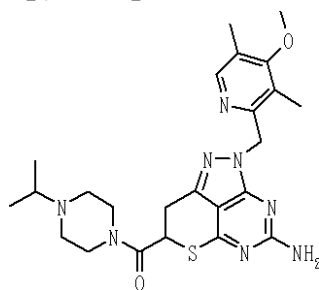
(実施例15)

7-[(4-イソプロピルピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

30

【0264】

【化56】



40

【0265】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリクアシッド(40mg)と1-イソプロピルピペラジン(43μL)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(6mg, 12%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.01 (6H, d), 2.20 (3H, s), 2.2

50

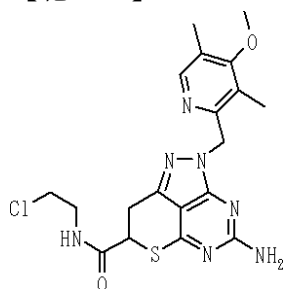
7 (3H, s), 2.45–2.54 (4H, m), 2.68–2.72 (1H, m), 3.21 (1H, dd), 3.44–3.51 (3H, m), 3.71–3.73 (4H, m), 3.83 (1H, br. s), 4.68 (1H, dd), 5.16 (2H, s), 5.43 (2H, s), 8.18 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 497 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 16)

4-アミノ-N-(2-クロロエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0266】

【化57】



【0267】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリク アシッド (40 mg)、2-クロロエチルアミン塩酸塩 (24 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (24 mg)、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 (40 mg)、トリエチルアミン (44 μL) および脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) からなる混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水に順に洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-酢酸エチル) で精製して、標題化合物 (10 mg, 22%) を固体として得た。

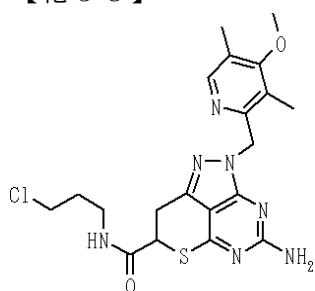
ESI-MSm/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 17)

4-アミノ-N-(3-クロロプロピル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0268】

【化58】



10

20

30

40

50

## 【0269】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(100mg)と2-クロロプロピルアミン塩酸塩(60mg)とを用いて、実施例16と同様の方法で、標題化合物(60mg, 50%)を固体として得た。

ESI-MSm/z: 448 (M+H)<sup>+</sup>.

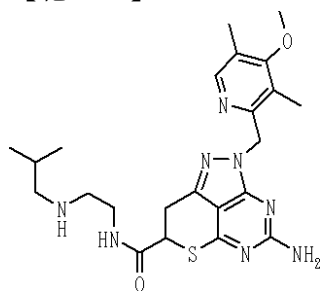
10

## (実施例18)

4-アミノ-N-[2-(イソブチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0270】

## 【化59】



20

## 【0271】

実施例16の4-アミノ-N-(2-クロロエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド(20mg)、イソブチルアミン(0.8mL)およびジオキサン(3mL)からなる混合物を16時間加熱還流した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物(6mg, 28%)を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 0.86(6H, d), 1.64-1.65(1H, m), 2.19(3H, s), 2.27(3H, s), 2.32(2H, d), 2.65-2.67(2H, m), 3.23-3.28(3H, m), 3.62-3.69(4H, m), 4.30(1H, dd), 5.24-5.28(2H, m), 5.41(2H, d), 7.07(1H, s), 8.16(1H, s).

ESI-MSm/z: 485 (M+H)<sup>+</sup>.

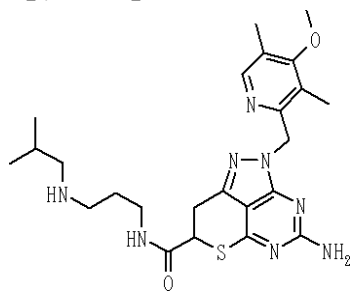
40

## (実施例19)

4-アミノ-N-[3-(イソブチルアミノ)プロピル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0272】

## 【化 60】



10

## 【0273】

実施例 17 の 4-アミノ-N-(3-クロロプロピル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド (30 mg) とイソブチルアミン (2 mL) とを用いて、実施例 18 と同様に反応、後処理を行い、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン-メタノール) で精製して、標題化合物 (20 mg, 62%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.87 (6H, d), 1.63-1.70 (3H, m), 2.20 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.35 (2H, dd), 2.60-2.64 (2H, m), 3.23-3.33 (3H, m), 3.58 (1H, dd), 3.72 (3H, s), 4.26 (1H, dd), 5.19 (2H, s), 5.41 (2H, s), 8.05 (1H, br), 8.17 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 499 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

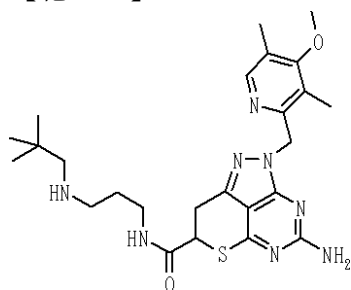
20

## (実施例 20)

4-アミノ-N-{3-[(2,2-ジメチルプロピル)アミノ]プロピル}-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0274】

## 【化 61】



30

40

## 【0275】

実施例 17 の 4-アミノ-N-(3-クロロプロピル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド (30 mg) とネオペンチルアミン (2.0 mL) とを用いて、実施例 19 と同様の方法で、標題化合物 (10 mg, 29%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.86 (9H, s), 1.63-1.70 (2H, m), 2.20-2.21 (4H, m), 2.27-2.28 (4H, m), 2.64 (2H, m), 3.25 (1H, dd), 3.32-3.37 (2H, m), 3.57 (1H

50

, dd), 3.72 (3H, s), 4.25 (1H, dd), 5.17 (2H, s), 5.41 (2H, s), 7.88–7.90 (1H, br), 8.17 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 513 (M+H)<sup>+</sup>.

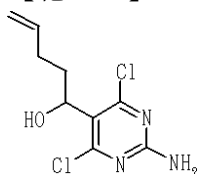
(実施例 21)

ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

1) 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ペンテ-4-エン-1-オール 10

【0276】

【化62】



20

【0277】

窒素雰囲気下、マグネシウム片 (3.17 g) と脱水テトラヒドロフラン (150 mL) からなる混合物に 4-ブロモ-1-ブテン (14.54 mL) を 1 時間かけて加えた。内温の上昇を確認した後、氷浴で冷却しながら内温 25～30℃ で 1 時間攪拌してグリニャール試薬を調整した。2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-カルボアルデヒド (5.00 g) と脱水テトラヒドロフラン (100 mL) からなる混合物に、ドライアイス-アセトン冷却下、前述のグリニャール試薬を 3 時間かけて加えた後、1.5 時間攪拌した。反応混合物に水 (100 mL) を加え、ドライアイス-アセトン浴を外した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 (200 mL) を加えた後、酢酸エチル (200 mL) を加え、有機層を分取した。水層を酢酸エチルで抽出した後、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体 (5.06 g, 78%) を固体として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

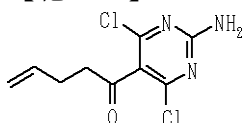
30

【0278】

2) 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ペンテ-4-エン-1-オン

【0279】

【化63】



40

【0280】

上記粗 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ペンテ-4-エン-1-オール (5.06 g)、1,2-ジクロロエタン (300 mL) および二酸化マンガン (20.15 g) からなる混合物を 15 時間加熱還流した。原料の消失を確認した後、反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムク

50

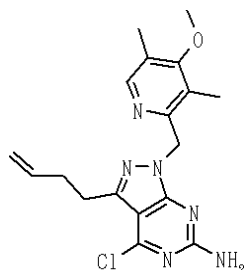
ロマトグラフィー（酢酸エチル－クロロホルム）で精製して、標題化合物（1.22 g, 24.3%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.48 (2H, dd), 2.94 (2H, t), 5.01–5.06 (1H, m), 5.10 (1H, ddd), 5.41 (2H, s), 5.93–5.80 (1H, m).

3) 3-ブテ-3-エン-1-イル-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

【0281】

【化64】



10

【0282】

氷浴冷却下、上記1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)ペンテ-4-エン-1-オン(4.92 g)と実施例1の工程4)の[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]ヒドラジン塩酸塩(8.72 g)とを用いて、実施例1の工程5)と同様の方法で、標題化合物(4.40 g, 59%)を固体として得た。

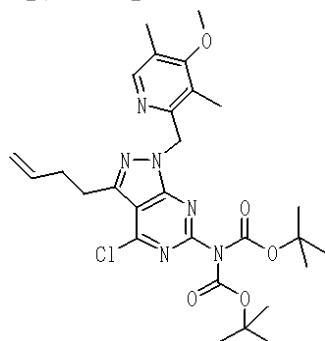
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.15 (3H, s), 2.19 (3H, s), 2.35–2.42 (2H, m), 2.87–2.93 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.91–4.96 (1H, m), 4.99–5.06 (1H, m), 5.37 (2H, s), 5.89–5.78 (1H, m), 7.17 (2H, s), 8.02 (1H, s)

30

4) ジ-tert-ブチル {3-ブテ-3-エン-1-イル-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

【0283】

【化65】



40

【0284】

上記3-ブテ-3-エン-1-イル-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメ

50

チルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン(4.40g)とジ-tert-ブチルジカルボネート(15.46g)とを用いて、実施例1の工程6)と同様の方法で、標題化合物(6.78g, 100%)を固体として得た。

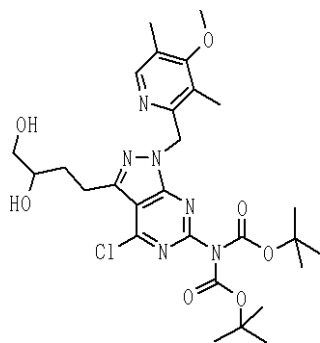
ESI-MS  $m/z$ : 573 (M+H)<sup>+</sup>

5) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3,4-ジヒドロキシブチル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

【0285】

10

【化66】



20

【0286】

上記3-(3-ブテニル)-6-ジ(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-4-クロロ-1-(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン(4.78g)、N-メチルモルホリン-N-オキシド(5.04g)、テトラヒドロフラン(60mL)、アセトン(60mL)および水(60mL)からなる混合物に、四酸化オスミウム(21mg)を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物に酢酸エチル(300mL)と10%チオ硫酸ナトリウム水溶液(500mL)を加え、さらに30分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで抽出した後、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物の粗体(4.60g, 91%)を固体として得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

30

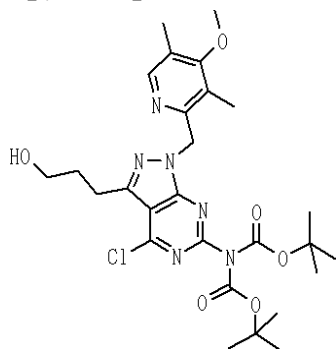
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.41 (18H, s), 1.98 (2H, dd), 2.20 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.08 (1H, d), 3.27 (2H, t), 3.45-3.51 (1H, m), 3.58-3.64 (1H, m), 3.73-3.76 (4H, m), 5.59-5.69 (2H, m), 8.03 (1H, s).

6) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

40

【0287】

## 【化 6 7】



10

## 【0 2 8 8】

氷浴冷却下、上記 6-ジ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-4-クロロ-3-(3, 4-ジヒドロキシブチル)-1-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン (225 mg) と過ヨウ素酸ナトリウム (396 mg) とを用いて、実施例 1 の工程 8) と同様の方法で、標題化合物 (128 mg, 60%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (18H, s), 2.04–2.11 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.23 (2H, t), 3.70–3.73 (2H, m), 3.74 (3H, s), 5.65 (2H, s), 8.04 (1H, s).

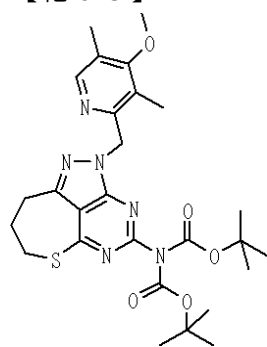
ESI-MS  $m/z$ : 577 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

7) ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

## 【0 2 8 9】

## 【化 6 8】



30

## 【0 2 9 0】

氷浴冷却下、ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3-ヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (64 mg) と脱水ジクロロメタン (3 mL) からなる混合物に、トリエチルアミン (0.12 mL)、p-トルエンスルホンクロリド (152 mg) および 4-ジメチルアミノピリジン (1 mg) を加え、氷浴を外して 17 時間攪拌した。反応混合物に水 (30 mL) および酢酸エチル (30 mL) を加えて分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) およびチオ酢酸カリウム (25 mg) を加え、50℃に加熱して 15 分間攪拌した。反応終了を確認した

40

50

後、反応混合物に水および酢酸エチルを加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル－ヘキサン）により精製し、標題化合物（34 mg, 55%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.46 (2H, dt), 3.22–3.25 (4H, m), 3.73 (3H, s), 5.62 (2H, s), 8.17 (1H, s).

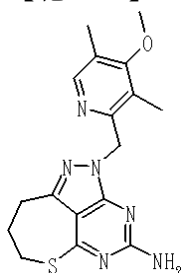
$\text{ESI-MSm/z}$ : 557 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

（実施例 22）

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0291】

【化69】



【0292】

氷浴冷却下、実施例 21 の工程 7) のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (71 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (28 mg, 62%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.37–2.43 (2H, m), 3.11 (2H, t), 3.18 (2H, t), 3.74 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.46 (2H, s), 8.20 (1H, s).

$\text{ESI-MSm/z}$ : 357 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

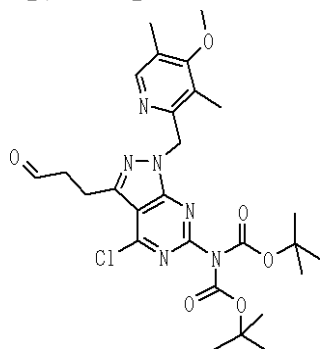
（実施例 23）

ジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

1) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(3-オキソプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

【0293】

## 【化 70】



10

## 【0294】

氷浴冷却下、実施例 21 の工程 5) のジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3,4-ジヒドロキシブチル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (4.60 g) と過ヨウ素酸ナトリウム (1.95 g) とを用いて、実施例 3 の工程 1) と同様の方法で、標題化合物の粗体 (4.34 g, 100%) を得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

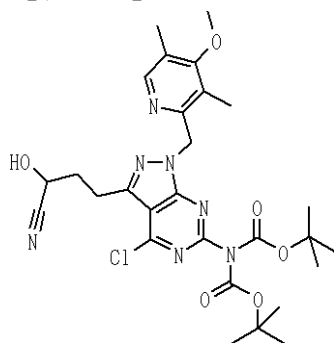
## 【0295】

20

2) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3-シアノ-3-ヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

## 【0296】

## 【化 71】



30

## 【0297】

氷浴冷却下、上記ジ-tert-ブチル {4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-3-(3-オキソプロピル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (1.55 g) とトリメチルシリルシアニド (0.416 mL) とを用いて、実施例 3 の工程 2) と同様の方法で、標題化合物を含む粗体 (1.99 g) を得た。得られた化合物は精製することなく、そのまま次の反応に使用した。

40

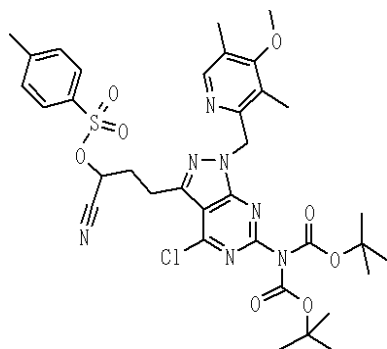
ESI-MS m/z: 602 (M+H)<sup>+</sup>.

3) 3-{6-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-シアノプロピル 4-メチルベンゼンスルフォネート

50

【0298】

【化72】



10

【0299】

上記粗ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(3-シアノ-3-ヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (1.99 g) と p-トルエンスルホニルクロリド (945 mg) とを用いて、実施例3の工程3)と同様の方法で、標題化合物 (2.32 g, 93%) を固体として得た。

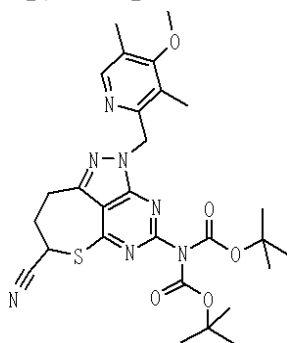
ESI-MS m/z: 756 (M+H)<sup>+</sup>.

20

4) ジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0300】

【化73】



30

【0301】

氷浴冷却下、上記3-{6-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-4-クロロ-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-イル}-1-シアノプロピル 4-メチルベンゼンスルフォネート (2.32 g) と硫化水素ナトリウム一水和物 (273 mg) とを用いて、実施例3の工程4)と同様の方法で、標題化合物 (1.49 g, 84%) を油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.44 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.61-2.68 (1H, m), 2.84-2.92 (1H, m), 3.42-3.59 (2H, m), 3.74 (3H, s), 4.32 (1H, d), 5.65 (2H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS m/z: 582 (M+H)<sup>+</sup>.

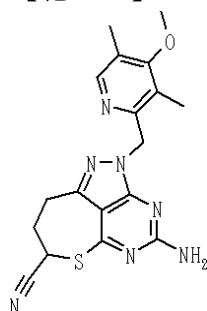
50

(実施例 24)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボニトリル

【0302】

【化74】



10

【0303】

実施例 23 の工程 4) ジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (53 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (21.6 mg, 81%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.51–2.61 (1H, m), 2.75–2.85 (1H, m), 3.28–3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 4.25 (1H, d), 5.34 (2H, br. s), 5.48 (2H, s), 8.22 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 382 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

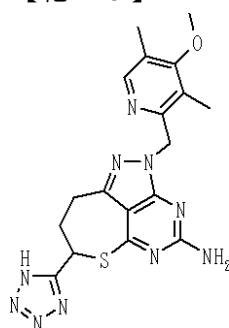
(実施例 25)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7-(1H-テトラゾール-5-イル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

30

【0304】

【化75】



40

【0305】

実施例 23 の工程 4) のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (53 mg)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、トリエチルアミン塩酸

50

塩（14.5m）およびアジ化ナトリウム（6.8mg）からなる混合物を封管し、浴温105℃にて15時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応液に酢酸エチルと0.1規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層に0.1規定塩酸水溶液を加えて酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン（2mL）およびトリフルオロ酢酸（0.5mL）を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール－水の下層）で精製し、標題化合物（5.6mg, 19%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.09 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.64–3.13 (4H, m), 3.66 (3H, s), 4.57–4.85 (1H, m), 5.29 (2H, s), 8.03 (1H, s).

$\text{ESI-MSm/z}$ : 425 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

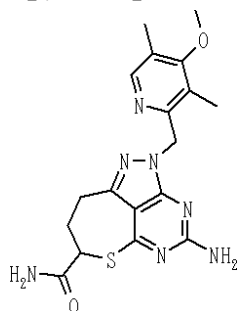
10

#### （実施例26）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキサミド

【0306】

【化76】



20

【0307】

実施例23の工程4)のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (53mg) と濃塩酸 (1mL) からなる混合物を、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (9.7mg, 35%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.21 (3H, s), 2.96–3.00 (2H, m), 3.71 (3H, s), 4.18 (1H, d), 5.32 (1H, d), 5.37 (1H, d), 6.76 (2H, s), 7.32 (1H, s), 7.73 (1H, s), 8.07 (1H, s).

$\text{ESI-MSm/z}$ : 400 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

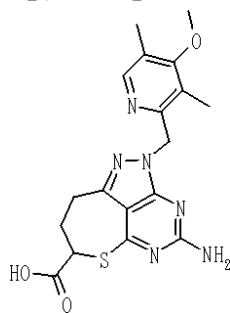
40

#### （実施例27）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキシリックアシッド

【0308】

## 【化 77】



10

## 【0309】

実施例 23 の工程 4) のジ-tert-ブチル {7-シアノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (745 mg) と濃塩酸 (30 mL) からなる混合物を、室温で 4 日間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水で希釈した後、飽和重曹水を加えて中和した。混合物に酢酸 (4 mL) を加え、30 分間氷浴で冷却した。析出物を濾取した後、乾燥して、標題化合物 (420 mg, 82%) を固体として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 401 (M+H)<sup>+</sup>.

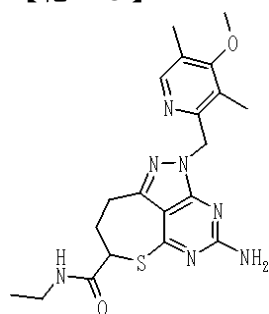
20

## (実施例 28)

4-アミノ-N-エチル-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-7-カルボキサミド

## 【0310】

## 【化 78】



30

## 【0311】

実施例 27 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-7-カルボキシリック アシッド (32 mg) とエチルアミン塩酸塩 (14 mg) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (22.3 g, 68%) を白色固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.12 (3H, t), 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.64-2.71 (2H, m), 3.02 (1H, dt), 3.17 (1H, dt), 3.24-3.33 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.05 (1H, t), 5.42 (3H, s), 7.11-7.20 (1H, m), 8.12 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 428 (M+H)<sup>+</sup>.

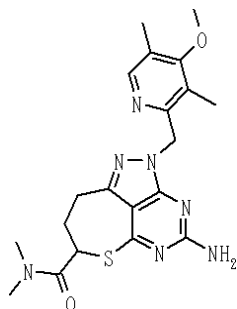
50

## (実施例 29)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキサミド

【0312】

【化79】



10

【0313】

実施例 27 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキシリック アシッド (32 mg) とジメチルアミン塩酸塩 (14 mg) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (22.6 mg, 66%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.51-2.63 (1H, m), 2.77-2.85 (1H, m), 2.93-3.01 (1H, m), 3.02 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.23-3.31 (1H, m), 3.74 (3H, s), 4.39 (1H, d), 5.27 (9H, br. s), 5.43 (1H, d), 5.49 (1H, d), 8.19 (1H, s).

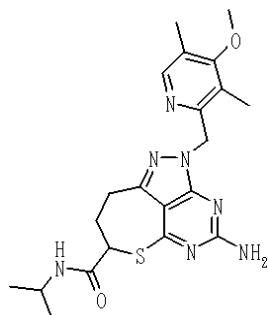
ESI-MS  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## (実施例 30)

4-アミノ-N-イソプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキサミド

【0314】

【化80】



30

40

【0315】

実施例 27 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキシリック アシッド (32 mg) とイソプロピルアミン (0.014 mL) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (27.1

50

mg, 77%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, d), 1.16 (3H, d), 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.58–2.78 (2H, m), 2.96–3.08 (1H, m), 3.12–3.23 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.98–4.09 (2H, m), 5.42 (2H, s), 6.95 (1H, d), 8.12 (1H, s).

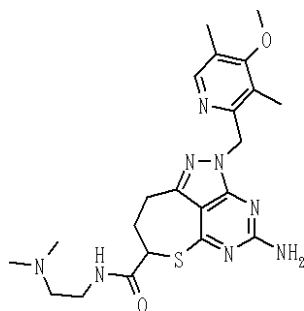
ESI-MS  $m/z$ : 442 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 31)

4-アミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキサミド

【0316】

【化81】



【0317】

実施例 27 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-7-カルボキシリックアシッド (32mg) と N,N-ジエチルエチレンジアミン (18ul) とを用いて、実施例 9 と同様の方法で、標題化合物 (20.0mg, 49%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.41 (3H, s), 2.50 (3H, s), 2.70–2.82 (2H, m), 2.94 (6H, s), 3.04–3.40 (6H, m), 3.56–3.75 (2H, m), 4.14 (3H, s), 4.75 (2H, d), 5.72 (2H, s), 8.55 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 471 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 32)

ジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0318】

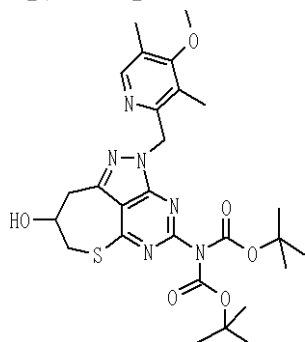
10

20

30

40

## 【化 8 2】



10

## 【0319】

氷浴冷却下、実施例1の工程7)のジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート(510mg)、2,4,6-コリジン(1.15mL)および脱水ジクロロメタン(17mL)からなる混合物に、メタンスルホニルクロリド(73μL)の脱水ジクロロメタン溶液を滴下して加えた後、15時間攪拌した。反応混合物に0.5規定塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド(10mL)に溶解させ、氷浴冷却下、硫化水素ナトリウム一水和物(76mg)を加えた後、20分間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム(142mg)を加え、氷浴を外して1時間攪拌した後、50℃に加熱してさらに2時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)で精製して、標題化合物(453mg, 92%)を油状物として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.44 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.29-3.41 (2H, m), 3.42-3.56 (2H, m), 3.73 (3H, s), 4.55-4.64 (1H, m), 5.60 (1H, d), 5.64 (1H, d), 8.15 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 573 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

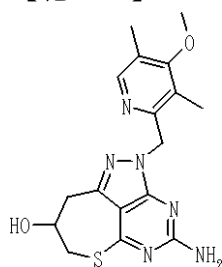
30

## (実施例33)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン8-オール

## 【0320】

## 【化 8 3】



40

## 【0321】

50

実施例 32 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg)、ジクロロメタン (1 mL)、塩酸の 4 規定ジオキサン溶液 (0.5 mL) およびメタノール (0.5 mL) からなる混合物を、室温で 2 日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (12.5 mg, 48%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.19–3.45 (4H, m), 3.74 (3H, s), 4.49–4.50 (1H, m), 5.33 (2H, br. s), 5.44 (2H, s), 8.17 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 373 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

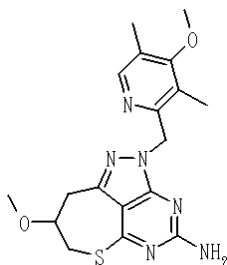
10

(実施例 34)

8-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0322】

【化84】



20

【0323】

実施例 32 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と脱水 N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) の混合物に、水素化ナトリウム (6.7 mg) を加えた後、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物にヨウ化メチル (6.5  $\mu\text{L}$ ) を加え、1.5 時間攪拌した後、水 (20 mL) を加えた。得られた混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (4.8 mg, 18%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.98 (3H, s), 3.18–3.25 (2H, m), 3.32 (1H, dd), 3.38–3.45 (1H, m), 3.75 (3H, s), 4.48 (1H, dt), 5.44 (1H, d), 5.50 (1H, d), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 387 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

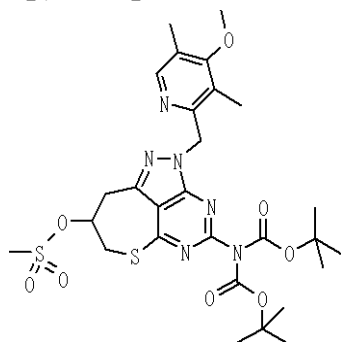
(実施例 35)

4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル メタンスルフォネート

【0324】

50

## 【化 8 5】



10

## 【0 3 2 5】

氷浴冷却下、実施例 3 2 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (240 mg)、脱水ジクロロメタン (6 mL) およびトリエチルアミン (88  $\mu$ L) からなる混合物に、メタンスルホニルクロライド (39  $\mu$ L) を滴下して加え、氷浴を外して 2 時間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣にジクロロメタンとヘキサンを加えて析出した固体を濾取することにより、標題化合物 (253 mg, 93%) を得た。得られた化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用した。

20

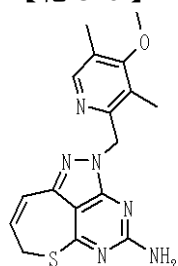
ESI-MS  $m/z$ : 651 (M+H)<sup>+</sup>.

## (実施例 3 6)

2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

## 【0 3 2 6】

## 【化 8 6】



30

## 【0 3 2 7】

実施例 3 5 の 4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル メタンスルフォネート (65 mg)、脱水 N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) および炭酸カリウム (14 mg) からなる混合物を 70 °C で 6 時間加熱攪拌した。反応混合物を冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) とトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫

40

50

酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）で精製し、標題化合物（12.9 mg, 36%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.72 (2H, d), 3.75 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.30 (1H, dt), 6.81 (1H, d), 8.18 (1H, s).

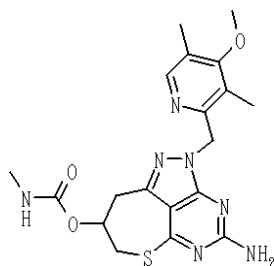
ESI-MS  $m/z$ : 355 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

（実施例 37）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c d]アズレン-8-イル メチルカーバメート

【0328】

【化87】



【0329】

氷浴冷却下、実施例 32 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg)、脱水ジクロロメタン (1 mL)、ピリジン (11  $\mu\text{L}$ ) およびトリホスゲン (8.7 mg) からなる混合物を 3 時間攪拌した。反応混合物にメチルアミンの 2 規定テトラヒドロフラン溶液 (0.6 mL) を加えた後、氷浴を外して 17 時間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物をクロロホルムで希釈し、水で洗浄した。水層をクロロホルムで抽出した後、併せた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) とトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加えて室温で 15 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製して、標題化合物 (6.6 mg, 22%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.78 (3H, d), 3.27-3.40 (3H, m), 3.55 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 4.97-5.02 (1H, m), 5.19 (2H, br. s), 5.42 (1H, d), 5.47 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.19 (1H, s).

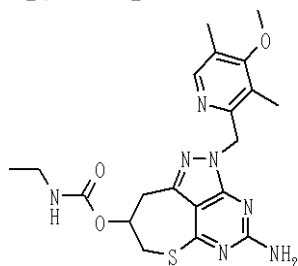
ESI-MS  $m/z$ : 430 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

（実施例 38）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c d]アズレン-8-イル エチルカーバメート

【0330】

## 【化 8 8】



10

## 【0331】

氷浴冷却下、実施例 32 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (60 mg)、トリホスゲン (13 mg) およびエチルアミンの 2 規定テトラヒドロフラン溶液 (0.25 mL) を用いて、実施例 37 と同様の方法で、標題化合物 (18.5 mg, 40%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.16–3.24 (2H, m), 3.28–3.37 (3H, m), 3.54 (1H, dd), 3.75 (3H, s), 5.09–5.15 (1H, m), 5.25–5.52 (4H, m), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 444 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

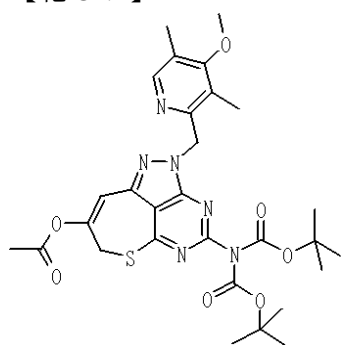
20

## (実施例 39)

4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル アセテート

## 【0332】

## 【化 8 9】



30

40

## 【0333】

窒素雰囲気下、実施例 32 のジ-tert-ブチル {8-ヒドロキシ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (778 mg)、ジメチルスルホキシド (10 mL) および無水酢酸 (1 mL) からなる混合物を室温で 12 時間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、標題化合物 (507 mg, 61%) を油状物として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.90 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.70 (1H, s), 8.14 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 613 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

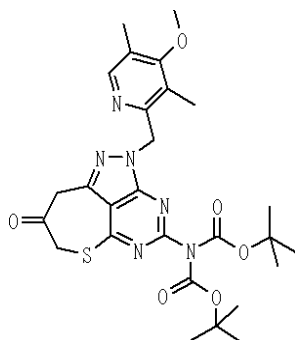
(実施例 40)

ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0334】

10

【化90】



20

【0335】

氷浴冷却下、実施例 39 の 4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル アセテート (507 mg)、メタノール (12 mL) および炭酸カリウム (57 mg) の混合物を 30 分間攪拌した。原料消失を確認した後、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、標題化合物 (430 mg, 91%) を油状物として得た。

30

ESI-MS  $m/z$ : 571 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

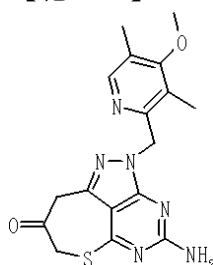
(実施例 41)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,9-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル-7-オン

【0336】

【化91】

40



【0337】

50

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (43 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (21.7 mg, 75%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.80 (2H, s), 4.12-4.13 (1H, m), 4.12 (1H, s), 5.24 (1H, br. s), 5.48 (2H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 371 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

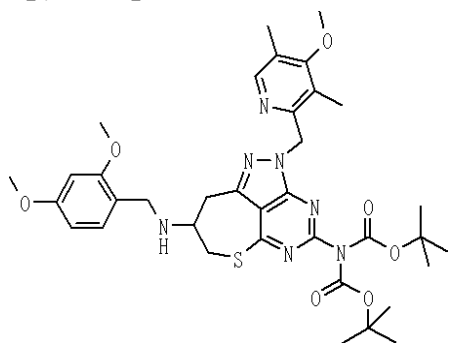
10

(実施例 42)

ジ-tert-ブチル {8-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート

【0338】

【化92】



20

【0339】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (170 mg)、ジクロロエタン (2 mL)、酢酸 (0.034 mL)、および 2,4-ジメトキシベンジルアミン (0.073 mL) からなる混合物を室温で 10 分間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (126 mg) を加えて 2 時間攪拌した。反応混合物にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (63 mg) を加え、さらに 1 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (3 滴) を滴下した後、クロロホルムと 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加えて分液した。水層をクロロホルムで抽出した後、併せた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製して、標題化合物 (108 mg, 50%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.19-3.36 (4H, m), 3.43-3.48 (1H, m), 3.72 (3H, s), 3.78 (6H, s), 5.60 (2H, s), 6.41-6.44 (2H, m), 7.12 (1H, d), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 722 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

(実施例 43)

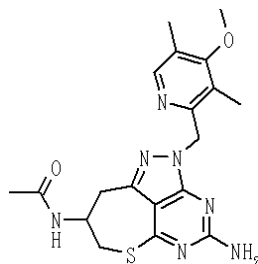
N- {4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]

50

ル] - 2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセタミド

【0340】

【化93】



10

【0341】

氷浴冷却下、実施例42のジ-tert-ブチル {8-[(2, 4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (36 mg)、ピリジン (40  $\mu$ L)、脱水ジクロロメタン (0.7 mL) からなる混合物に、アセチルクロリド (18  $\mu$ L) を滴下して加え、氷浴を外して3時間攪拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈した後、0.2規定塩酸水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (1 mL) と1, 3-ジメトキシベンゼン (12  $\mu$ L) を加えた後、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、標題化合物 (15.6 mg, 76%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.96 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.19 (1H, dd), 3.38 (1H, dd), 3.43-3.51 (2H, m), 3.75 (3H, s), 4.76-4.84 (1H, m), 5.21 (2H, br. s), 5.40 (1H, d), 5.45 (1H, d), 6.37 (1H, d), 8.13 (1H, s).

30

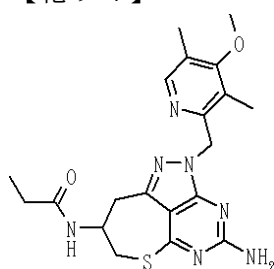
ESI-MS  $m/z$ : 414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例44)

N-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセタミド

【0342】

【化94】



40

50

## 【0343】

実施例42のジ-tert-ブチル {8-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (36 mg) とプロピオニルクロリド (0.022 mL) とを用いて、実施例43と同様の方法で、標題化合物 (14.6 mg, 68%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t), 2.20 (2H, dd), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.21 (1H, dd), 3.36 (1H, dd), 3.44 (1H, d), 3.57 (1H, dd), 3.77 (3H, s), 4.75-4.81 (1H, m), 5.18 (1H, d), 5.39 (1H, d), 5.53 (1H, d), 6.89 (1H, d), 8.05 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

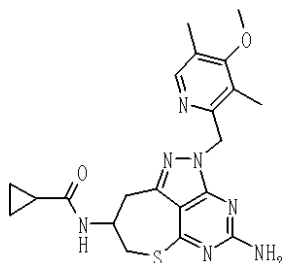
## (実施例45)

N-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル} シクロプロパンカルボキサミド

## 【0344】

## 【化95】

20



## 【0345】

30

実施例42のジ-tert-ブチル {8-[(2,4-ジメトキシベンジル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (36 mg) とシクロプロパンカルボニルクロリド (22  $\mu\text{L}$ ) とを用いて、実施例43と同様の方法で、標題化合物 (12 mg, 55%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.71-0.76 (2H, m), 0.93-0.97 (2H, m), 1.50-1.58 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.30-3.49 (2H, m), 3.60 (1H, dd), 3.79 (3H, s), 4.69-4.76 (1H, m), 5.36 (1H, d), 5.58 (1H, d), 7.84 (1H, d), 7.99 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

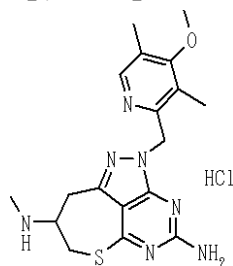
40

## (実施例46)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-メチル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン塩酸塩

## 【0346】

## 【化 9 6】



10

## 【0347】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (28 mg)、ジクロロエタン (0.5 mL)、メチルアミンの 2 規定テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) および酢酸 (6  $\mu$ L) からなる混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (16 mg) を加え、室温で 17 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (3 滴) を滴下した後、0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) とトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製した。得られた固体に塩酸の 4 規定ジオキサン溶液 (20  $\mu$ L) を加え、メタノールとジエチルエーテルを加えて析出した固体を濾取することにより、標題化合物 (5.7 g, 28%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.68 (3H, s), 3.27 (1H, dd), 3.39 (1H, dd), 3.51–3.54 (2H, m), 3.79 (3H, s), 5.46 (2H, s), 8.04 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 386 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

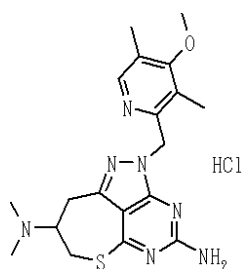
30

(実施例 47)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>, N<sup>8</sup>-ジメチル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン塩酸塩

## 【0348】

## 【化 9 7】



40

## 【0349】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (28 mg) とジメチルアミンの 2 規定テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) とを用いて、実

50

実施例 46 と同様の方法で、標題化合物 (11.9 mg, 56%) を固体として得た。

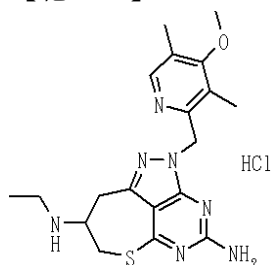
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.63 (6H, s), 3.42 (1H, d), 3.49 (1H, dd), 3.63–3.69 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.45 (2H, s), 8.06 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 400 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 48)

N<sup>8</sup>-エチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン塩酸塩

【0350】

【化98】



10

20

【0351】

実施例 40 の 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-ピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン (28 mg) とエチルアミンの 2 規定テトラヒドロフラン溶液 (0.1 mL) とを用いて、実施例 46 と同様の方法で、標題化合物 (2.4 mg, 11%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.21 (3H, t), 2.24 (3H, s), 2.26 (3H, s), 2.81–3.00 (2H, m), 3.16 (1H, dd), 3.38–3.48 (1H, m), 3.62–3.68 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.45 (2H, s), 8.05 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 400 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

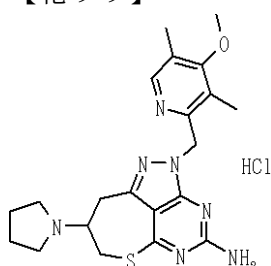
30

(実施例 49)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-ピロリジン-1-イル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン 4-アミン塩酸塩

【0352】

【化99】



40

【0353】

実施例 40 の ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジ

50

ン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(28 mg)とピロリジン(8.2 μL)とを用いて、実施例44と同様の方法で、標題化合物(12.1 mg, 53%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.91-1.98 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.96-3.04 (2H, m), 3.12-3.21 (2H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.48 (1H, dd), 3.56-3.64 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.43 (1H, d), 5.47 (1H, d), 8.05 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

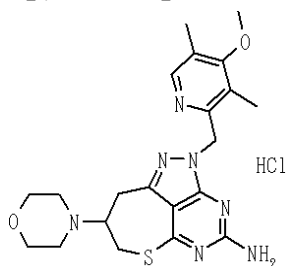
10

(実施例50)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-モルホリン-4-イル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0354】

【化100】



20

【0355】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(28 mg)とモルホリン(8.6 μL)とを用いて、実施例46と同様の方法で、標題化合物(11.2 mg, 48%)を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.64-3.69 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.43 (2H, s), 8.06 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 442 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

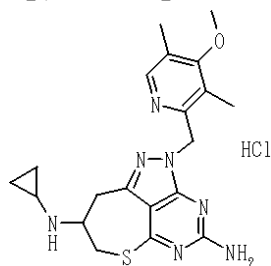
(実施例51)

$\text{N}^8$ -シクロプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン塩酸塩

40

【0356】

## 【化 101】



10

## 【0357】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (28 mg) とピロリジン (6.8 μL) とを用いて、実施例46と同様の方法で、標題化合物 (5.5 mg, 22%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.21 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.53-2.59 (2H, m), 2.65-2.72 (2H, m), 3.14-3.24 (4H, m), 3.34-3.37 (2H, m), 3.64-3.69 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.43 (2H, s), 8.06 (1H, s).

20

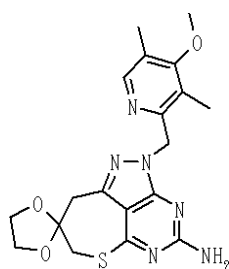
ESI-MS  $m/z$ : 412 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## (実施例52)

2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2',9'-ジヒドロスピロ[1,3-ジオキサラン-2,8'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-アミン

## 【0358】

## 【化 102】



30

## 【0359】

実施例41の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,9-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン 8 (7H)-オン (16 mg)、エチレングリコール (24 μl) およびトルエン (0.5 ml) からなる混合物に、p-トルエンスルホン酸一水和物 (16 mg) を加えた後、18時間加熱還流した。室温まで冷却した後、反応混合物に飽和重曹水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を濃縮して得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、標題化合物 (8.6 mg, 48%) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.38 (2H, s), 3.39 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.06-4.09 (4H, m), 5.11 (2H, s), 5.44 (2H, s), 8.19 (1H, s).

50

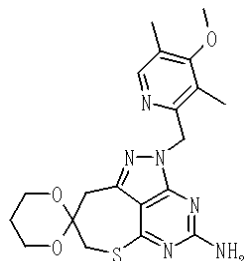
E S I - M S m/z : 415 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 53)

2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2',9'-ジヒドロスピロ[1,3-ジオキサン-2,8'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-アミン

【0360】

【化103】



10

【0361】

実施例 41 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,9-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン 8 (7H)-オン (16 mg) と 1,3-プロパンジオール (31 μl) とを用いて、実施例 52 と同様の方法で、標題化合物 (5.1 mg, 28%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.61-1.70 (1H, m), 1.85-1.96 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.44 (2H, s), 3.55 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.96-4.02 (4H, m), 5.06 (2H, s), 5.44 (2H, s), 8.19 (1H, s).

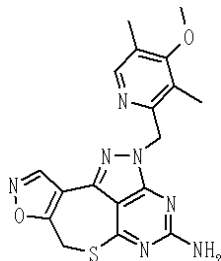
E S I - M S m/z : 429 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 54)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-8-オキサー-6-チア-1,2,3,5,9-ペンタアザベンゾ[c,d]シクロペンタ[h]アズレン 4-アミン

【0362】

【化104】



40

【0363】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン 4-イル} イミドジカーボネート (40 mg)、ジメチルホルムアミド-ジメチルアセタール (56 μl) およびトルエン (0.5 ml) からなる混合物を 80 °C で 1 時間加熱攪拌した。原料消失を確認した後、反応液

50

を減圧下で濃縮した。得られた残渣にエタノール（0.5 ml）および塩酸ヒドロキシルアミン（9 mg）を加えた後、80℃で4時間加熱攪拌した。反応液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン（2 ml）およびトリフルオロ酢酸（0.5 ml）を加えて、室温で2時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮した後、残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和重曹水の順で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物（15.1 mg, 55%）を固体として得た。

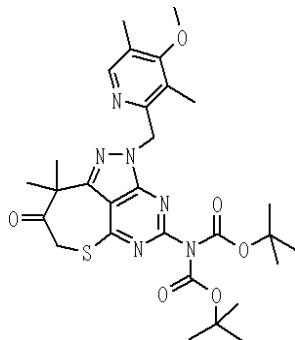
$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$ ：2.17（3H, s）, 2.27（3H, s）, 3.73（3H, s）, 4.74（2H, s）, 5.48（2H, s）, 7.07（2H, s）, 8.05（1H, s）, 8.97（1H, s）.

$\text{ESI-MSm/z}$ ：396（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$

10

#### （実施例55）

ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-9,9-ジメチル-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート  
【0364】  
【化105】



20

#### 【0365】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート（86 mg）、ヨウ化メチル（38  $\mu\text{l}$ ）、炭酸カリウム（83 mg）および脱水ジメチルスルホキシド（1 ml）からなる混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製して、標題化合物（28 mg, 31%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{CDCl}_3$ ） $\delta$ ：1.44（18H, s）, 1.63（6H, s）, 2.22（3H, s）, 2.27（3H, s）, 3.74（3H, s）, 3.90（2H, s）, 5.67（2H, s）, 8.11（1H, s）.

$\text{ESI-MSm/z}$ ：599（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$

40

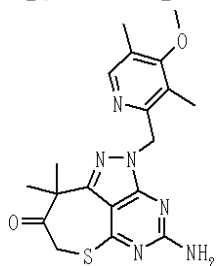
#### （実施例56）

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-9,9-ジメチル-2,9-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-8(7H)-オン

#### 【0366】

50

## 【化 1 0 6】



10

## 【 0 3 6 7】

実施例 55 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-9,9-ジメチル-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (28 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (12.3 mg, 66%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.57 (6H, s), 2.23 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.25 (2H, br. s), 5.49 (2H, s), 8.17 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 399 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

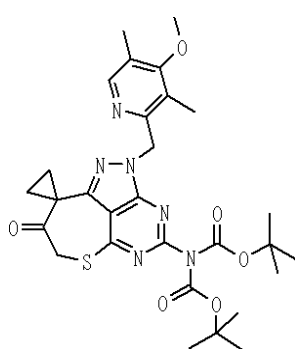
20

## (実施例 57)

ジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート

## 【 0 3 6 8】

## 【化 1 0 7】



30

## 【 0 3 6 9】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg)、ジブロモエタン (9.1  $\mu\text{l}$ )、炭酸カリウム (28.7 mg) およびジメチルスルフィド (0.5 ml) からなる混合物を室温で 38 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製して、標題化合物 (21 mg, 50%) を油状物として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (18H, s), 1.77-1.81 (2H,

50

m), 1.89–1.93 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.94 (2H, s), 5.59 (2H, s), 8.10 (1H, s).

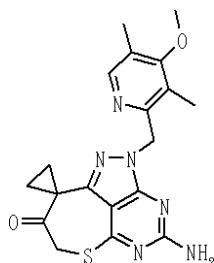
ESI-MS  $m/z$ : 597 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 58)

4'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-8'-(7'H)-オン

【0370】

【化108】



10

【0371】

実施例 57 のジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (21mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で、標題化合物 (12.0mg, 86%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.70–1.73 (2H, m), 1.81–1.85 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.87 (2H, s), 5.26 (2H, br. s), 5.42 (2H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 397 (M+H)<sup>+</sup>

20

30

(実施例 59)

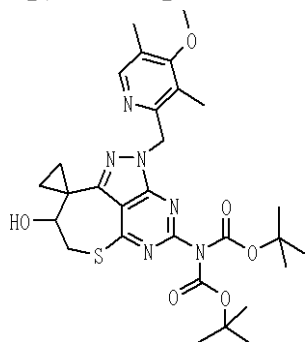
N-{4'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-8'-イル} アセタミド

1) ジ-tert-ブチル {8'-ヒドロキシ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート

【0372】

40

## 【化 1 0 9】



10

## 【0 3 7 3】

氷浴冷却下、実施例 57 のジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (100 mg) とメタノール (4 ml) からなる混合物に水素化ホウ素ナトリウム (19 mg) を加えた後、30 分間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物の粗体 (91 mg, 91 %)

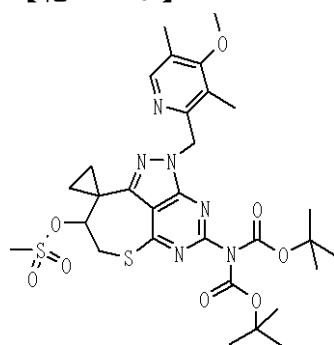
20

E S I - M S m / z : 599 (M+H) <sup>+</sup>

2) 4'-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c d]アズレン]-8'-イル メタンスルフォネート

## 【0 3 7 4】

## 【化 1 1 0】



30

## 【0 3 7 5】

氷浴冷却下、上記粗ジ-tert-ブチル {8'-ヒドロキシ-2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (91 mg)、トリエチルアミン (42 μl) およびジクロロメタン (4 ml) からなる混合物に塩化メタンスルホン (14 μl) を加えた後、氷浴を外して3時間攪拌した。反応液を再度氷浴で冷却し、塩化メタンスルホン (6 μl) を加えた後、氷浴を外して4時間攪拌した。反応液を水で洗浄した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物の粗体 (115 mg) を油状物として得た。得られた化合物は精製することな

40

50

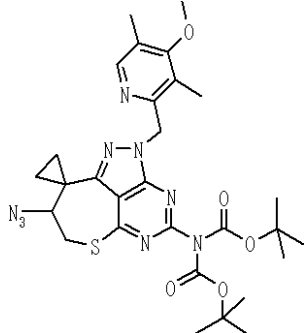
くそのまま次の反応に使用した。

E S I - M S m/z : 677 (M+H) <sup>+</sup>

3) ジーtert-ブチル {8'-アジド-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート

【0376】

【化111】



10

【0377】

上記粗4'-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-8'-イルメタンсульフォネート(33mg)、アジ化ナトリウム(37mg)およびN-メチルピロリドン(0.5ml)からなる混合物を80℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に0.2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水(30ml)で洗浄した後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物の粗体(35mg)を油状物として得た。得られた化合物は精製することなくそのまま次の反応に使用した。

20

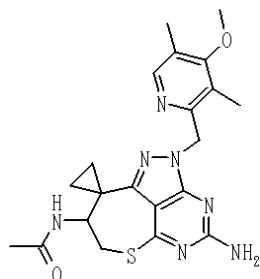
30

【0378】

4) N-{4'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1, 9'-[6]チア[1, 2, 3, 5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-8'-イル} アセタミド

【0379】

【化112】



40

【0380】

50

上記粗ジ-tert-ブチル {8'-アジド-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (35 mg)、テトラヒドロフラン (0.9 ml) および水 (0.1 ml) からなる混合物にトリフェニルホスフィン (22 mg) を加えた後、50℃で3時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物に水 (3 ml) および1規定塩酸水溶液 (0.6 ml) を加え、酢酸エチルで洗浄した。得られた水層に1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.2 ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧下で濃縮し、得られた残渣に脱水ジクロロメタン (0.5 ml)、ピリジン (18  $\mu$ l) および無水酢酸 (16  $\mu$ l) を加えて室温で18時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加えて室温で3時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をクロロホルムに溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (4.2 mg, 17%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.97–1.05 (2H, m), 1.09–1.15 (1H, m), 1.70–1.76 (1H, m), 1.99 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.46 (1H, dd), 3.71 (1H, d), 3.76 (3H, s), 3.85 (1H, t), 5.10 (2H, s), 5.35 (1H, d), 5.43 (1H, d), 6.39 (1H, d), 8.13 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

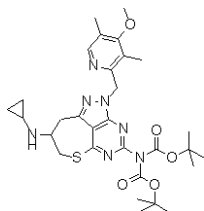
#### (実施例60)

N-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N-シクロプロピルアセトアミド

1) ジ-tert-ブチル {8-(シクロプロピルアミノ)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0381】

【化113】



【0382】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (5.71 g)、メタノール (50 mL)、テトラヒドロフラン (25 mL)、シクロプロピルアミン (1.04 mL) および酢酸 (1.72 mL) からなる混合物に、氷冷攪拌下シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.89 g) を加え、室温で14時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸エチルに溶解して飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層

を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して標題化合物（5.91 g, 97%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.32–0.56 (4H, m), 1.44 (18H, s), 2.17–2.21 (1H, m), 2.21 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.24–3.43 (4H, m), 3.69–3.64 (1H, m), 3.73 (3H, s), 5.62 (2H, s), 8.16 (1H, s).

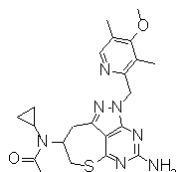
$\text{ESI-MS } m/z$ : 612 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) N- {4-アミノ-2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} -N-シクロプロピルアセトアミド

10

【0383】

【化114】



20

【0384】

上記ジ-tert-ブチル {8- (シクロプロピルアミノ) -2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (100 mg)、ジクロロメタン (2 mL)、トリエチルアミン (42  $\mu\text{L}$ ) からなる混合物に氷冷攪拌下、塩化アセチル (14  $\mu\text{L}$ ) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (4 mL) とトリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に氷冷下飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (55 mg, 75%) を油状物として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.76–1.00 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.71–2.76 (1H, m), 2.97 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 3.14 (1H, d,  $J=16.6\text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.88–3.99 (2H, m), 4.38–4.33 (1H, m), 5.16 (2H, s), 5.45 (2H, dd,  $J=26.4, 15.1\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 454 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

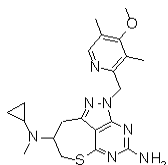
40

(実施例61)

N<sup>8</sup>-シクロプロピル-2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -N<sup>8</sup>-メチル-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4, 8-ジアミン

【0385】

## 【化 1 1 5】



## 【0 3 8 6】

実施例 60 のジ-tert-ブチル {8-(シクロプロピルアミノ)-2-[(4-メ  
トキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒド  
ロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミド  
ジカルボネート (400 mg)、メタノール (2 mL)、35%ホルマリン溶液 (111 μ  
L)、酢酸 (156 μL)、およびモレキュラーシーブス 3A よりなる混合物を室温にて  
40分攪拌後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (163 mg) を加え、室温で14時間攪  
拌した。モレキュラーシーブスを濾別後、溶媒を減圧留去し、残渣を酢酸エチルに溶解し  
て飽和重曹水、次いで飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾  
過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) とトリフルオ  
ロ酢酸 (2 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られ  
た残渣に氷冷下飽和重曹水を加えてクロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウ  
ムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト  
グラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (233 m  
g, 84%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 0.38-0.52 (4H, m), 1.85-1.90 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.40 (3H, s), 3.12-3.36 (4H, m), 3.55-3.49 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.42 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s).

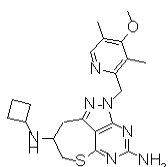
ESI-MS  $m/z$ : 426 (M+H)<sup>+</sup>.

## (実施例 62)

N<sup>8</sup>-シクロブチル-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メ  
チル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ  
[c d] アズレン-4, 8-ジアミン

## 【0 3 8 7】

## 【化 1 1 6】



## 【0 3 8 8】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジ  
ン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1,  
2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34  
mg)、ジクロロエタン (0.7 mL)、シクロブチルアミン (15 μl) および酢酸 (10 μl)  
からなる混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (16 mg) を加  
え、室温で一夜攪拌した。反応混合物にメタノール (3 滴) を滴下した後、1 規定水酸化  
ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し  
、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 mL) とトリフ

ルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製した。得られた油状物をジオキサンに溶解し、凍結乾燥することにより、標題化合物 (6.3 mg, 25%) を無色アモルファスとして得た。

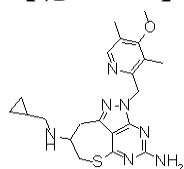
ESI-MS  $m/z$ : 426 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 63)

N<sup>8</sup>-(シクロプロピルメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0389】

【化117】



【0390】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) とシクロプロピルメチルアミン (17 mg) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (6.0 mg, 24%) をアモルファスとして得た。

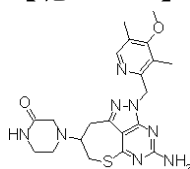
ESI-MS  $m/z$ : 426 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 64)

4-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル} ピペラジン-2-オン

【0391】

【化118】



【0392】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) と 2-ピペリジノン (18 mg) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (5.2 mg, 19%) をアモルファスとして得た。

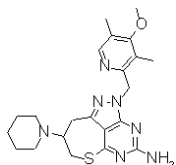
ESI-MS  $m/z$ : 455 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 65)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-ピペリジン-1-イル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0393】

## 【化 1 1 9】



## 【0 3 9 4】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) とピペリジン (18  $\mu$ l) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (13.7 mg, 52%) をアモルファスとして得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.57–1.65 (2H, m), 1.68–1.82 (4H, m), 2.93–3.07 (4H, m), 3.38–3.45 (1H, m), 3.51 (1H, dd,  $J=15.3, 7.2\text{ Hz}$ ), 3.64–3.67 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.43–5.47 (2H, m), 8.06 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

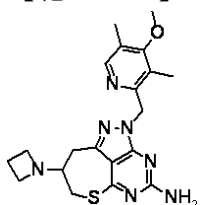
## (実施例 66)

8-アゼチジン-1-イル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

20

## 【0 3 9 5】

## 【化 1 2 0】



30

## 【0 3 9 6】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) とアゼチジン塩酸塩 (17 mg)、トリエチルアミン (17  $\mu$ l) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (18.5 mg, 75%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.26 (4H, d,  $J=9.8\text{ Hz}$ ), 2.32–2.43 (2H, m), 3.05–3.13 (1H, m), 3.40–3.48 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.88–3.97 (1H, m), 3.97–4.07 (1H, m), 5.46 (2H, s), 8.06 (1H, s).

40

ESI-MS  $m/z$ : 412 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## (実施例 67)

1-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-L-プロリンアミド

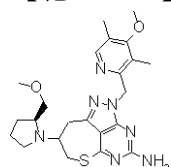
## 【0 3 9 7】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) と (S)-ピロリジニカルボン酸アミド (17 mg) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (12.3 mg, 43%) をアモルファスとして得た。

10

2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[(2S)-2-(メトキシメチル)ピロリジン-1-イル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

【化 1 2 2】

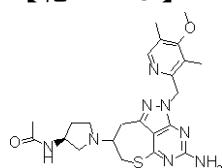


実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) と (S)-2-メトキシメチルピロリジン (24  $\mu$ l)、とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (11.0 mg, 39%) をアモルファスとして得た。

30

N-[(3S)-1-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}ピロリジン-3-イル]アセトアミド

【化 1 2 3】



実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) と (3S) -( - ) -3-アセトアミドピロリジン (24 μl) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (22.6 mg, 78%) をアモルファスとして得た。

50

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.86–1.90 (2H, m), 1.90–1.93 (1H, m), 2.23–2.28 (6H, m), 2.29–2.39 (1H, m), 2.94–3.10 (1H, m), 3.11–3.26 (1H, m), 3.33–3.39 (2H, m), 3.45–3.54 (2H, m), 3.62–3.67 (2H, m), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.29–4.38 (1H, m), 5.43–5.50 (2H, m), 8.07 (1H, s).

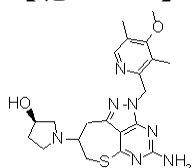
ESI-MS m/z: 483 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例70)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0403】

【化124】



【0404】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (34 mg) と (R)-(+)-3-ピロリジノール (19 μl) とを用いて、実施例62と同様の方法で、標題化合物 (17.4 mg, 65%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.87–1.96 (1H, m), 2.07–2.21 (1H, m), 3.03–3.18 (2H, m), 3.18–3.27 (1H, m), 3.32–3.40 (4H, m), 3.51–3.61 (3H, m), 3.70–3.76 (1H, m), 3.78 (3H, s), 4.42–4.48 (1H, m), 5.46 (2H, s), 8.06 (1H, s).

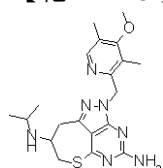
ESI-MS m/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例71)

N<sup>8</sup>-イソプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0405】

【化125】



【0406】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg)、メタノール (0.4 ml)、テトラヒドロフラン (0.2 ml) および酢酸 (12 μl) からなる混合物に、イソプロピルアミン (5.5 μl) を加えた後、室温にて2

10

20

30

40

50

時間攪拌した。反応混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム（10 mg）をメタノール（0.4 ml）に溶解した溶液を加え、室温にて一夜攪拌した。反応混合物を濃縮して得られた残渣に0.2規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン（1 ml）とトリフルオロ酢酸（0.25 ml）を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム-メタノール）にて精製した。得られた油状物をジオキササンに溶解し、凍結乾燥することにより、標題化合物（6.3 mg, 29%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.08 (3H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 1.10 (3H, d,  $J=4.2\text{ Hz}$ ), 2.24 (6H, s), 2.99–3.07 (2H, m), 3.23 (1H, dd,  $J=16.8, 3.4\text{ Hz}$ ), 3.32–3.38 (1H, m), 3.52–3.57 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.44 (2H, s), 8.05 (1H, s).

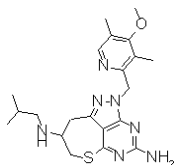
ESI-MS  $m/z$ : 414 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

#### (実施例72)

$\text{N}^8$ -イソブチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0407】

【化126】



【0408】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) とイソブチルアミン (7.9  $\mu\text{l}$ ) とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物 (19.9 mg, 88%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.92 (6H, dd,  $J=6.7, 2.6\text{ Hz}$ ), 1.69–1.79 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.45 (1H, dd,  $J=11.3, 6.5\text{ Hz}$ ), 2.53 (1H, dd,  $J=11.3, 7.1\text{ Hz}$ ), 3.01–3.10 (1H, m), 3.20–3.39 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.42 (2H, s), 8.05 (1H, s).

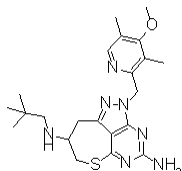
ESI-MS  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

#### (実施例73)

$\text{N}^8$ -(2,2-ジメチルプロピル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0409】

【化127】



10

20

30

40

50

## 【0410】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30 mg)とネオペンチルアミン(9.2  $\mu$ l)とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物(20.6 mg, 89%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.90 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.38 (1H, d,  $J=11.3\text{ Hz}$ ), 2.50 (1H, d,  $J=11.0\text{ Hz}$ ), 3.04-3.11 (1H, m), 3.19-3.40 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.42 (2H, s), 8.06 (1H, s).

$\text{ESI-MSm/z}$ : 442 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

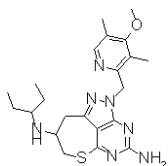
10

## (実施例74)

$\text{N}^8$ -(1-エチルプロピル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

## 【0411】

## 【化128】



20

## 【0412】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30 mg)と1-エチルプロピルアミン(9.2  $\mu$ l)とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物(11.4 mg, 49%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.82 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 0.91 (3H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 1.38-1.53 (4H, m), 2.56 (1H, dt,  $J=11.8, 5.6\text{ Hz}$ ), 3.07 (1H, dd,  $J=16.8, 8.5\text{ Hz}$ ), 3.19 (1H, dd,  $J=16.8, 3.4\text{ Hz}$ ), 3.26-3.38 (2H, m), 3.50-3.56 (1H, m), 3.78 (3H, s), 5.43 (2H, s), 8.06 (1H, s).

$\text{ESI-MSm/z}$ : 442 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

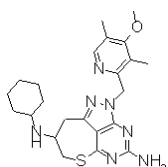
30

## (実施例75)

$\text{N}^8$ -シクロヘキシル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

## 【0413】

## 【化129】



40

## 【0414】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30 mg)とネオペンチルアミン(9.2  $\mu$ l)とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物(20.6 mg, 89%)をアモルファスとして得た。

50

ン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30 mg)とシクロヘキシルアミン(9.0 μl)とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物(15.8 mg, 66%)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)δ:1.02-1.31(4H, m), 1.60-1.77(4H, m), 1.84-1.97(2H, m), 2.58-2.66(1H, m), 3.02(1H, dd, J=16.9, 8.9 Hz), 3.21(1H, dd, J=16.9, 3.2 Hz), 3.27-3.37(2H, m), 3.55-3.62(1H, m), 3.77(3H, s), 5.43(2H, s), 8.05(1H, s).

ESI-MSm/z:454(M+H)<sup>+</sup>

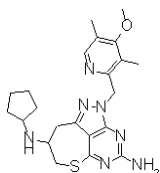
10

(実施例76)

N<sup>8</sup>-シクロペンチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0415】

【化130】



20

【0416】

実施例40のジ-tert-ブチル{2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30 mg)とシクロペンチルアミン(7.7 μl)とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物(16.2 mg, 70%)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CD<sub>3</sub>OD)δ:1.29-1.39(2H, m), 1.51-1.60(2H, m), 1.67-1.75(2H, m), 1.87-1.95(2H, m), 2.24(6H, s), 3.04(1H, dd, J=16.1, 9.9 Hz), 3.21-3.38(4H, m), 3.44-3.50(1H, m), 3.77(3H, s), 5.43(2H, s), 8.05(1H, s).

ESI-MSm/z:440(M+H)<sup>+</sup>

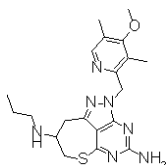
30

(実施例77)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-プロピル-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0417】

【化131】



40

【0418】

実施例40のジ-tert-ブチル{2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート(30

50

mg) と *n*-プロピルアミン (6.5  $\mu$ l) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (15.1 mg, 70%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.48–1.59 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.55–2.72 (2H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=16.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 3.21–3.43 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.43 (2H, s), 8.05 (1H, s).

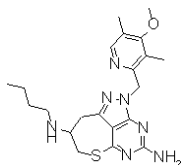
ESI-MS  $m/z$ : 414 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(実施例 78)

$\text{N}^8$ -ブチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0419】

【化132】



【0420】

実施例 40 のジ-*tert*-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) と *n*-ブチルアミン (7.8  $\mu$ l) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (16.7 mg, 74%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.92 (3H, t,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 1.31–1.41 (2H, m), 1.46–1.54 (2H, m), 2.23 (6H, s), 2.58–2.66 (1H, m), 2.68–2.75 (1H, m), 3.05 (1H, dd,  $J=16.9, 8.8\text{ Hz}$ ), 3.21–3.42 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.42 (2H, s), 8.05 (1H, s).

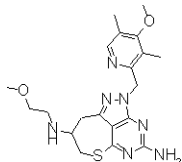
ESI-MS  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(実施例 79)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]- $\text{N}^8$ -(2-メトキシエチル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0421】

【化133】



【0422】

実施例 40 のジ-*tert*-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) と 2-メトキシエチルアミン (6.9  $\mu$ l) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (17.7 mg, 78%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.23 (3H, s), 2.7

7-2.84 (1H, m), 2.87-2.94 (1H, m), 3.07 (1H, dd, J=16.8, 8.7 Hz), 3.19-3.29 (2H, m), 3.32 (3H, s), 3.34-3.52 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.42 (2H, s), 8.06 (1H, s).

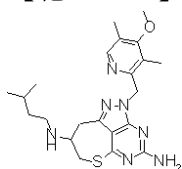
ESI-MSm/z: 430 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 80)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-(3-メチルブチル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0423】

【化134】



【0424】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) とイソアミルアミン (9.1 μl) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (16.1 mg, 69%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 0.88-0.94 (6H, m), 1.36-1.45 (4H, m), 1.55-1.66 (1H, m), 2.24 (6H, s), 2.59-2.67 (1H, m), 2.70-2.77 (1H, m), 3.06 (1H, dd, J=16.8, 8.7 Hz), 3.21-3.44 (4H, m), 3.77 (3H, s), 5.43 (2H, s), 8.05 (1H, s).

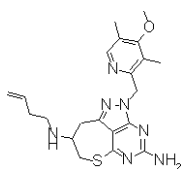
ESI-MSm/z: 442 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 81)

N<sup>8</sup>-ブテ-3-エン-1-イル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0425】

【化135】



【0426】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) と 1-アミノ-3-ブテン塩酸塩 (8.5 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (7.6 mg, 34%) をアモルファスとして得た。

【0427】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.25-2.30 (2H, m), 2.65-2.72 (1H, m), 2.75-2.84 (

10

20

30

40

50

1 H, m), 3.07 (1 H, dd,  $J=16.9, 8.6$  Hz), 3.19–3.26 (1 H, m), 3.33–3.47 (3 H, m), 3.78 (3 H, s), 4.96–5.01 (1 H, m), 5.02–5.10 (1 H, m), 5.43 (2 H, s), 5.80 (1 H, ddt,  $J=17.4, 10.3, 6.9$  Hz), 8.06 (1 H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 426 (M+H)<sup>+</sup>

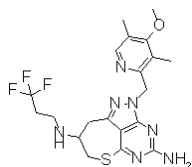
(実施例 82)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-(3,3,3-トリフルオロプロピル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

10

【0428】

【化136】



【0429】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (30 mg) と 3,3,3-トリフルオロプロピルアミン塩酸塩 (11.8 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (10.6 mg, 43%) をアモルファスとして得た。

20

【0430】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.24 (6 H, s), 2.31–2.44 (2 H, m), 2.82–2.89 (1 H, m), 2.93–3.01 (1 H, m), 3.09 (1 H, dd,  $J=16.9, 8.1$  Hz), 3.22 (1 H, dd,  $J=16.9, 3.2$  Hz), 3.33–3.37 (2 H, m), 3.41–3.47 (1 H, m), 3.78 (3 H, s), 5.43 (2 H, s), 8.05 (1 H, s).

30

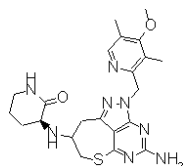
ESI-MS  $m/z$ : 468 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 83)

(3S)-3-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)ピペリジン-2-オン

【0431】

【化137】



40

【0432】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (S)-3-アミノピペリジン-2-オン塩酸塩 (21 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (18.3 mg, 56%) をアモルファスとして得た。

。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.55–1.71 (1H, m), 1.77–2.01 (2H, m), 2.18–2.31 (7H, m), 3.12–3.29 (3H, m), 3.40–3.62 (4H, m), 3.68–3.90 (4H, m), 5.44 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.19 (1H, brs).  
ESI-MS  $m/z$ : 469 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

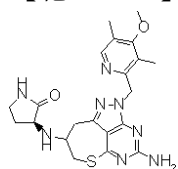
(実施例 84)

(3S)-3-( {4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル} アミノ)ピロリジン-2-オン

10

【0433】

【化138】



【0434】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オクソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (S)-3-アミノピロリジン-2-オン塩酸塩 (19 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (18.3 mg, 56%) をアモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.84–1.99 (1H, m), 2.24–2.26 (6H, m), 2.44–2.53 (1H, m), 3.12–3.22 (1H, m), 3.26–3.39 (3H, m), 3.40–3.47 (2H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.90–3.97 (1H, m), 5.45 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, brs).

ESI-MS  $m/z$ : 455 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

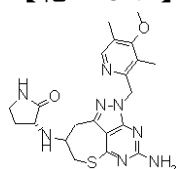
30

(実施例 85)

(3R)-3-( {4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル} アミノ)ピロリジン-2-オン

【0435】

【化139】



40

【0436】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オクソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (R)-3-アミノピロリジン-2-オン塩酸塩 (19 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (12.7 mg, 40%) をアモルファスとして得た。

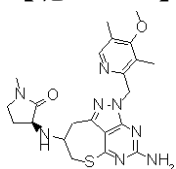
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.84–1.99 (1H, m), 2.24–2.26

50

(6H, m), 2.44–2.53 (1H, m), 3.12–3.22 (1H, m), 3.26–3.39 (3H, m), 3.40–3.47 (2H, m), 3.68–3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 3.90–3.97 (1H, m), 5.45 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, brs).  
ESI-MSm/z: 455 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 86)

(3S)-3-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)-1-メチルピロリジン-2-オン  
【0437】  
【化140】



【0438】

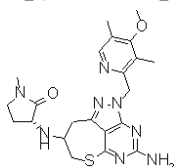
実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と (S)-3-アミノ-1-メチルピロリジン-2-オン塩酸塩 (17 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (21.6 mg, 66%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.75–1.90 (1H, m), 2.23–2.26 (6H, m), 2.37–2.46 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.08–3.19 (1H, m), 3.23–3.49 (4H, m), 3.65–3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87–3.94 (1H, m), 5.44 (2H, s), 8.06 (1H, brs), 8.13 (1H, s).

ESI-MSm/z: 469 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 87)

(3R)-3-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)-1-メチルピロリジン-2-オン  
【0439】  
【化141】



【0440】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と (R)-3-アミノ-1-メチルピロリジン-2-オン塩酸塩 (16 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (21.2 mg, 60%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.75–1.90 (1H, m), 2.23–2.26

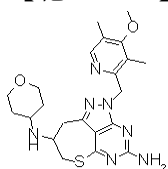
(6H, m), 2.37–2.46 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.08–3.19 (1H, m), 3.23–3.49 (4H, m), 3.65–3.74 (1H, m), 3.79 (3H, s), 3.87–3.94 (1H, m), 5.44 (2H, s), 8.06 (1H, br s), 8.13 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 469 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 88)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0441】

【化142】



【0442】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (50 mg) と 4-アミノテトラヒドロピラン塩酸塩 (36 mg)、トリエチルアミン (24 μl) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (6.5 mg, 16%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.33–1.49 (2H, m), 1.81 (2H, t, J=12.9 Hz), 2.22 (3H, s), 2.28 (4H, s), 2.79–2.88 (1H, m), 3.11–3.44 (6H, m), 3.62–3.67 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.94–3.99 (2H, m), 5.10 (2H, s), 5.45 (2H, s), 8.18 (1H, s).

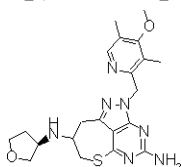
ESI-MSm/z: 456 (M+H)

(実施例 89)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0443】

【化143】



【0444】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (50 mg) と (R)-3-アミノテトラヒドロフラン・p-トルエンスルホン酸塩 (68 mg)、トリエチルアミン (24 μl) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (7.5 mg, 23%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.63–1.78 (1H, m), 2.05–2.19

10

20

30

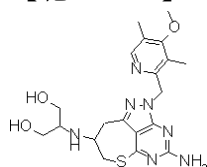
40

50

(1H, m), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.12–3.37 (4H, m), 3.46–3.58 (3H, m), 3.74 (3H, s), 3.75–3.96 (3H, m), 5.07 (2H, br s), 5.43 (2H, d, J=15.9 Hz), 5.47 (2H, d, J=15.9 Hz), 8.19 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 442 (M+H)

(実施例90)

2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)プロパン-1,3-ジオール  
【0445】  
【化144】



【0446】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と 2-アミノプロパン-1,3-ジオール (13 mg) とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物 (13.1 mg, 42%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.85–2.90 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J=16.7, 8.7 Hz), 3.23 (1H, dd, J=16.7, 3.3 Hz), 3.34–3.41 (2H, m), 3.47–3.55 (2H, m), 3.57–3.68 (3H, m), 3.78 (2H, s), 5.43 (2H, s), 8.06 (1H, s).

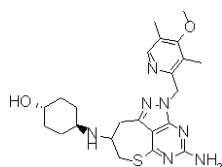
ESI-MSm/z: 446 (M+H)

(実施例91)

trans-4-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)シクロヘキサノール

【0447】

【化145】



【0448】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と trans-4-アミノシクロヘキサノール (16 mg) とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物 (7.3 mg, 22%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD+CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.12–1.39 (5H, m), 1.89–2.02 (4H, m), 2.26 (6H, s), 2.60–2.69 (1H, m), 3.10 (1H, dd, J=16.7, 8.4 Hz), 3.20–3.40 (2H, m)

10

20

30

40

50

, 3.50–3.60 (1H, m), 3.60–3.69 (1H, m), 3.79 (3H, s), 5.44 (2H, s), 8.10 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 470 (M+H)

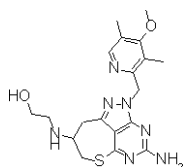
(実施例 92)

2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)エタノール

【0449】

【化146】

10



【0450】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と 2-アミノエタノール塩酸塩 (14 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (3.6 mg, 12%) をアモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (6H, s), 2.75–2.92 (2H, m), 3.11 (1H, dd,  $J=16.9, 8.5\text{ Hz}$ ), 3.25 (1H, dd,  $J=16.9, 3.5\text{ Hz}$ ), 3.31–3.43 (2H, m), 3.46–3.52 (1H, m), 3.66 (2H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 5.44 (2H, s), 8.06 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 416 (M+H) $^+$ .

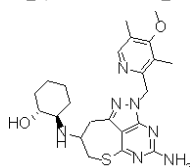
(実施例 93)

(1R,2R)-2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アミノ)シクロヘキサノール

30

【0451】

【化147】



【0452】

40

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート (40 mg) と (1R,2R)-2-アミノシクロヘキサノール (12 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (5.9 mg, 18%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.02–1.10 (1H, m), 1.18–1.32 (3H, m), 1.67–1.82 (3H, m), 1.96–2.11 (2H, m), 2.20–2.29 (6H, m), 2.30–2.39 (1H, m), 3.09–3.23 (3H, m), 3.24–3.38 (2H, m), 3.55–3.71 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.04–5.10 (2H, m), 5.41–5.50 (2H, m)

50

), 8.16–8.19 (1H, m).

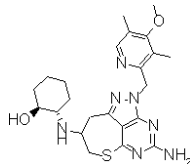
ESI-MSm/z: 470 (M+H)

(実施例 94)

(1S, 2S)-2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アミノ) シクロヘキサノール

【0453】

【化148】



10

【0454】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (1S, 2S)-2-アミノシクロヘキサノール (12 mg) とを用いて、実施例 71 と同様の方法で、標題化合物 (6.8 mg, 21%) をアモルファスとして得た。

20

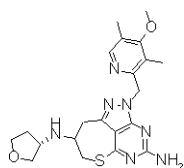
ESI-MSm/z: 470 (M+H)

(実施例 95)

2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N<sup>8</sup>-[(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4, 8-ジアミン

【0455】

【化149】



30

【0456】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (50 mg) と (S)-3-アミノテトラヒドロフラン・p-トルエンスルホン酸塩 (68 mg)、トリエチルアミン (24 μl) とを用いて、実施例 62 と同様の方法で、標題化合物 (17.9 mg, 46%) をアモルファスとして得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.66–1.77 (1H, m), 2.04–2.18 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.11–3.36 (4H, m), 3.46–3.58 (3H, m), 3.74 (6H, s), 3.75–3.96 (3H, m), 5.16 (2H, br s), 5.45 (2H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MSm/z: 442 (M+H)

(実施例 96)

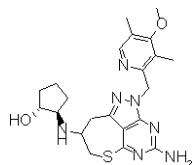
(1R, 2R)-2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-

50

テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アミノ) シクロペンタノール

【0457】

【化150】



【0458】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (1R,2R)-2-アミノシクロペンタノール (15 mg) とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物 (2.1 mg, 7%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.76-2.07 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.94-3.03 (1H, m), 3.17-3.38 (4H, m), 3.53-3.69 (1H, m), 3.74 (2H, s), 3.81-3.90 (1H, m), 5.03-5.10 (2H, m), 5.41-5.46 (2H, m), 8.13-8.19 (1H, m).

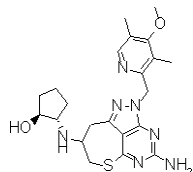
ESI-MS m/z: 456 (M+H)

(実施例97)

(1S,2S)-2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アミノ) シクロペンタノール

【0459】

【化151】



【0460】

実施例40のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (40 mg) と (1S,2S)-2-アミノシクロペンタノール (15 mg) とを用いて、実施例71と同様の方法で、標題化合物 (3.4 mg, 11%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.77-2.15 (6H, m), 2.21 (3H, s), 2.26-2.28 (3H, m), 2.97-3.07 (1H, m), 3.19-3.41 (4H, m), 3.55-3.72 (1H, m), 3.74 (3H, s), 3.82-3.96 (1H, m), 5.11 (2H, s), 5.40-5.49 (2H, m), 8.12-8.21 (1H, m).

ESI-MS m/z: 456 (M+H)

(実施例98)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4,8-ジアミン

【0461】

10

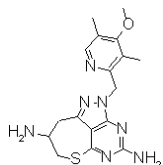
20

30

40

50

## 【化 1 5 2】



## 【0 4 6 2】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (50 mg)、酢酸アンモニウム (68 mg)、モレキュラーシーブス 4A (50 mg) およびメタノール (1.5 ml) からなる混合物を室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム (12 mg) を加え、室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物中の不溶物をセライト濾過により除去した後、メタノール (4 ml) にて 2 回洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣に、ジクロロメタン (2 ml) とトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣にジエチルエーテル (20 ml) を入れ、スラリー洗浄した後、溶媒をデカンテーションにより除去した。得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーにより精製し、標題化合物 (14.1 mg, 43%) を固体して得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.25-3.33 (1H, m), 3.40-3.50 (2H, m), 3.57 (1H, dd,  $J=15.4, 8.0\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 4.12 (1H, dt,  $J=3.2, 8.0\text{ Hz}$ ), 5.44 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 5.49 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.22 (1H, brs).

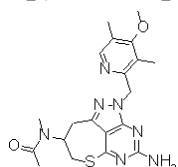
ESI-MS  $m/z$ : 372 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## (実施例 99)

N-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル}-N-メチルアセトアミド

## 【0 4 6 3】

## 【化 1 5 3】



## 【0 4 6 4】

実施例 40 のジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (57 mg)、ジクロロエタン (1 ml)、2 規定メチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.2 ml) および酢酸 (23  $\mu\text{l}$ ) からなる混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (32 mg) を加え、室温で一夜攪拌した。反応混合物にメタノール (1 滴) を滴下した後、0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣に、ジクロロメタン (2 ml) を加え、氷冷下にてピリジン (24  $\mu\text{l}$ ) および塩化アセチル (14  $\mu\text{l}$ ) を滴下し、4-ジメチルアミノピリジン (1 mg) を加え氷冷下にて 10 分間、室温にて 3 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層ク

ロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製した後、実施例 2 と同様にして標題化合物（19 mg, 79%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.11 (3H, s), 2.23 (3H, t,  $J=11.7\text{ Hz}$ ), 2.24 (3H, s), 3.06 (3H, s), 3.11 (2H, d,  $J=14.6\text{ Hz}$ ), 3.45 (1H, dd,  $J=16.5, 12.1\text{ Hz}$ ), 3.72 (1H, dd,  $J=14.6, 8.1\text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 3.79 (3H, s), 5.01–5.08 (1H, m), 5.40–5.50 (2H, m), 8.07 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 428 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

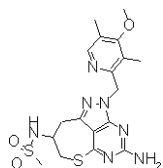
10

（実施例 100）

N- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} メタンスルホンアミド

【0465】

【化154】



20

【0466】

実施例 42 のジ-tert-ブチル {8- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ]-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (47 mg) とトリエチルアミン (36  $\mu\text{l}$ )、メシル酸クロリド (22  $\mu\text{l}$ ) とを用いて、実施例 43 と同様の方法で、標題化合物 (7.1 mg, 24%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.26 (3H, s), 3.01 (3H, s), 3.19–3.26 (1H, m), 3.28–3.34 (1H, m), 3.44–3.47 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.25–4.31 (1H, m), 5.40 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 5.47 (1H, d,  $J=15.9\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s).

30

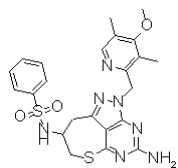
ESI-MS  $m/z$ : 450 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

（実施例 101）

N- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} ベンゼンスルホンアミド

【0467】

【化155】



40

【0468】

実施例 42 のジ-tert-ブチル {8- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ]-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4

50

ール} イミドジカーボネート (47 mg) とトリエチルアミン (36  $\mu$ l)、4-ジメチルアミノピリジン (0.8 mg)、ベンゼンスルホン酸クロリド (25  $\mu$ l) とを用いて、実施例 43 と同様の方法で、標題化合物 (22 mg, 65%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.18 (3H, s), 2.90–3.01 (2H, m), 3.07–3.16 (1H, m), 3.29–3.44 (2H, m), 3.70 (3H, s), 3.71–3.79 (1H, m), 5.30 (2H, s), 6.78 (2H, s), 7.57–7.69 (3H, m), 7.85 (2H, d,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.04 (1H, s), 8.24–8.29 (1H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 512

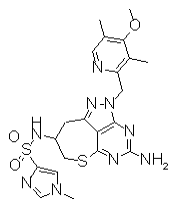
10

(実施例 102)

N- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} -1-メチル-1H-イミダゾール-4-スルホンアミド

【0469】

【化156】



20

【0470】

実施例 42 のジ-tert-ブチル {8- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (42 mg) とトリエチルアミン (41  $\mu$ l)、4-ジメチルアミノピリジン (0.7 mg)、1-メチルイミダゾール-4-イルスルホンクロリド (32  $\mu$ l) とを用いて、実施例 43 と同様の方法で、標題化合物 (18 mg, 60%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl $_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.14–3.28 (2H, m), 3.37 (1H, d,  $J=14.7\text{ Hz}$ ), 3.44 (1H, dd,  $J=14.5, 7.8\text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.76 (3H, s), 4.19–4.26 (1H, m), 5.39 (1H, d,  $J=15.7\text{ Hz}$ ), 5.46 (1H, d,  $J=15.7\text{ Hz}$ ), 7.49 (1H, s), 7.51 (1H, s), 8.08 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 516 (M+H) $^+$

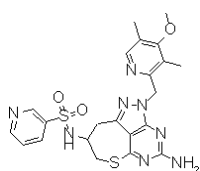
30

(実施例 103)

N- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} ピリジン-3-スルホンアミド

【0471】

【化157】



【0472】

実施例 42 のジ-tert-ブチル {8- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ]

50

40

ー 2 - [ ( 4 - メ ト キ シ - 3 , 5 - ジ メ チ ル ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ) メ チ ル ] - 2 , 7 , 8 , 9 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 6 - チ ア - 1 , 2 , 3 , 5 - テ ト ラ ア ザ ベ ン ズ [ c d ] ア ズ レ ン 4 - イ ル } イ ミ ド ジ カ ー ボ ネ ー ト ( 4 2 m g ) と ト リ エ チ ル ア ミ ン ( 4 1  $\mu$  l ) 、 4 - ジ メ チ ル ア ミ ノ ピ リ ジ ン ( 0 . 7 m g ) 、 ピ リ ジ ン - 3 - ス ル ホ ニ ル ク ロ リ ド ( 3 1 m g ) と を 用 い て 、 実 施 例 4 3 と 同 様 の 方 法 で 、 標 題 化 合 物 ( 1 5 m g , 5 0 % ) を 固 体 と し て 得 た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2 . 2 1 ( 3 H , s ) , 2 . 2 5 ( 3 H , s ) , 3 . 1 4 ( 1 H , d d , J = 1 7 . 1 , 3 . 7 \text{ Hz} ) , 3 . 1 9 - 3 . 3 0 ( 2 H , m ) , 3 . 4 3 ( 1 H , d , J = 1 4 . 9 \text{ Hz} ) , 3 . 7 5 ( 3 H , s ) , 5 . 2 9 ( 2 H , s ) , 5 . 3 5 ( 2 H , s ) , 6 . 5 7 - 6 . 6 3 ( 1 H , b r m ) , 7 . 3 6 ( 1 H , d d , J = 8 . 1 , 4 . 9 \text{ Hz} ) , 8 . 1 1 ( 1 H , s ) , 8 . 1 3 ( 1 H , d d d , J = 8 . 1 , 2 . 4 , 1 . 8 \text{ Hz} ) , 8 . 7 4 ( 1 H , d d , J = 4 . 9 , 1 . 8 \text{ Hz} ) , 9 . 0 6 ( 1 H , d , J = 2 . 4 \text{ Hz} ) .

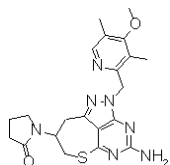
ESI-MS  $m/z$  : 5 1 3 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$

( 実 施 例 1 0 4 )

1 - { 4 - ア ミ ノ - 2 - [ ( 4 - メ ト キ シ - 3 , 5 - ジ メ チ ル ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ) メ チ ル ] - 2 , 7 , 8 , 9 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 6 - チ ア - 1 , 2 , 3 , 5 - テ ト ラ ア ザ ベ ン ズ [ c d ] ア ズ レ ン - 8 - イ ル } ピ ロ リ ジ ン - 2 - オ ン

【 0 4 7 3 】

【 化 1 5 8 】



【 0 4 7 4 】

実施例 4 2 の ジ ー t e r t - ブ チ ル { 8 - [ ( 2 , 4 - ジ メ ト キ シ ベ ン ジ ル ) ア ミ ノ ] - 2 - [ ( 4 - メ ト キ シ - 3 , 5 - ジ メ チ ル ピ リ ジ ン - 2 - イ ル ) メ チ ル ] - 2 , 7 , 8 , 9 - テ ト ラ ヒ ド ロ - 6 - チ ア - 1 , 2 , 3 , 5 - テ ト ラ ア ザ ベ ン ズ [ c d ] ア ズ レ ン 4 - イ ル } イ ミ ド ジ カ ー ボ ネ ー ト ( 4 7 m g ) 、 ト リ エ チ ル ア ミ ン ( 3 6  $\mu$  l ) 、 ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 1 m l ) お よ び 4 - ク ロ ロ ブ チ リ ル ク ロ リ ド ( 1 4  $\mu$  l ) か ら な る 混 合 物 を 室 温 に て 1 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 に 0 . 1 規 定 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル に て 抽 出 し た 。 有 機 層 を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 し 、 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を 脱 水 ジ ク ロ ロ メ タ ン ( 1 . 5 m l ) に 溶 解 し 、 1 , 3 - ジ メ ト キ シ ベ ン ゼ ン ( 1 6  $\mu$  l ) お よ び ト リ フ ル オ ロ 酢 酸 ( 1 . 5 m l ) を 加 え 室 温 に て 一 夜 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 を 減 圧 下 に て 濃 縮 し て 得 ら れ た 残 渣 に 0 . 1 規 定 水 酸 化 ナ ト リ ウ ム 水 溶 液 を 加 え 、 酢 酸 エ チ ル に て 抽 出 し た 。 有 機 層 を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 し 、 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 で 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 に ジ メ チ ル ホ ル ム ア ミ ド ( 1 m l ) お よ び カ リ ウ ム t e r t - ブ ト キ シ ド ( 1 5 m g ) を 加 え 室 温 に て 2 時 間 攪 拌 し た 。 反 応 混 合 物 に 水 お よ び ク ロ ロ ホ ル ム を 加 え 分 液 後 、 有 機 層 を 硫 酸 ナ ト リ ウ ム に て 乾 燥 し 、 濾 過 後 、 濾 液 を 減 圧 下 に て 濃 縮 し た 。 得 ら れ た 残 渣 を シ リ カ ゲ ル 薄 層 ク ロ マ ト グ ラ フ ィ ー ( ク ロ ロ ホ ル ム - メ タ ノ ール ) に て 精 製 し 、 標 題 化 合 物 ( 1 3 m g , 4 6 % ) を 固 体 と し て 得 た。

$^1\text{H-NMR}$  (  $\text{CD}_3\text{OD} + \text{CDCl}_3$  )  $\delta$  : 2 . 0 6 - 2 . 1 4 ( 2 H , m ) , 2 . 2 5 ( 3 H , s ) , 2 . 2 6 ( 3 H , s ) , 2 . 4 3 ( 2 H , t , J = 8 . 4 \text{ Hz} ) , 3 . 1 5 ( 1 H , d , J = 1 4 . 8 \text{ Hz} ) , 3 . 2 1 ( 1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 3 . 4 \text{ Hz} ) , 3 . 4 2 ( 1 H , d d , J = 1 7 . 0 , 1 0 . 6 \text{ Hz} ) , 3 . 4 7 - 3 . 5 4 ( 2 H , m ) , 3 . 6 8 ( 1 H , d d , J = 1 4 . 8 , 8 . 2 \text{ Hz} ) , 3 . 7 9 ( 3 H , s ) , 4 . 7 3 - 4 . 8 0 ( 1 H , m ) , 5 . 4 5 ( 2 H , s ) , 8 . 1 0 ( 1 H , s ) .

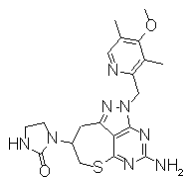
ESI-MS  $m/z$  : 4 4 0 (  $\text{M} + \text{H}$  )  $^+$

## (実施例 105)

1- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} イミダゾリジン-2-オン

【0475】

【化159】



10

【0476】

実施例 42 のジ-tert-ブチル {8- [(2, 4-ジメトキシベンジル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (47 mg)、ジクロロメタン (1 ml) および 2-クロロエチルイソシアナート (8  $\mu$ l) からなる混合物を室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物に 0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を脱水ジクロロメタン (1.5 ml) に溶解し、1, 3-ジメトキシベンゼン (16  $\mu$ l) およびトリフルオロ酢酸 (1.5 ml) を加え室温にて一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に 0.1 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジメチルホルムアミド (1 ml) およびカリウム tert-ブトキシド (15 mg) を加え室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水およびクロロホルムを加え分液後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製し、標題化合物 (9 mg, 31%) を固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.13-3.19 (2H, m), 3.35-3.44 (3H, m), 3.48-3.60 (2H, m), 3.64 (1H, dd,  $J=14.6, 8.3\text{ Hz}$ ), 3.78 (3H, s), 4.45-4.52 (1H, m), 5.45 (2H, s), 8.07 (1H, s).

30

ESI-MS  $m/z$ : 441 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

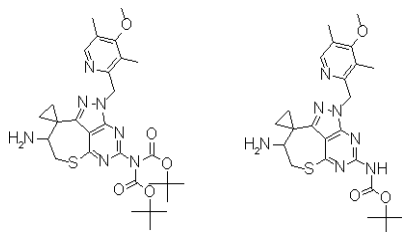
## (実施例 106)

1) ジ-tert-ブチル {8'-アミノ-2'- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'- [6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4'-イル} イミドジカーボネートと tert-ブチル {8'-アミノ-2'- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'- [6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4'-イル} カーボネートの混合物

40

【0477】

## 【化 1 6 0】



## 【0 4 7 8】

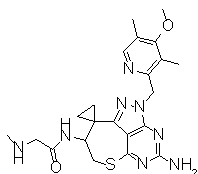
実施例 57 のジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (203 mg)、酢酸アンモニウム (367 mg)、モレキュラーシーブス 4A (500 mg) およびメタノール (4 ml) からなる混合物を室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム (68 mg) を加えた後、浴温 55℃にて 16 時間加熱攪拌した。反応混合物中の不溶物をセライト濾過により除去し、不溶物をメタノール (10 ml) にて洗浄した。濾液および洗液を減圧下で濃縮して得られた残渣に 0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。濃縮残渣として標題化合物 (177 mg) を油状物として得た。この成績体はこれ以上精製せず、そのまま次の反応に使用した。

## 【0 4 7 9】

2) N-{4'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-8'-イル}-N'-メチルグリシンアミド

## 【0 4 8 0】

## 【化 1 6 1】



## 【0 4 8 1】

上記ジ-tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネートと tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[c,d]アズレン]-4'-イル} カーボネートの混合物 (35 mg)、ジクロロメタン (0.8 ml)、N-(tert-ブトキシカルボニル)-N-メチルグリシン (20 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (11 mg)、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 (27 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (36 μl) からなる混合物を室温にて一夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に 0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を減圧下で濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) および

トリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製した。得られた油状物をジオキサランに溶解し、凍結乾燥することにより、標題化合物 (4.8 mg, 15%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.99–1.06 (2H, m), 1.09–1.16 (1H, m), 1.69–1.75 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.38 (3H, s), 3.33 (2H, s), 3.45 (1H, dd,  $J=14.5$ , 8.2 Hz), 3.72 (1H, d,  $J=14.5$  Hz), 3.74 (3H, s), 3.87 (1H, t,  $J=7.9$  Hz), 5.19 (2H, s), 5.39 (2H, s), 7.92 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 8.13 (1H, s).

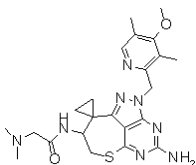
ESI-MS  $m/z$ : 469 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### (実施例107)

N- {4'-アミノ-2'-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [cd] アズレン] -8'-イル} -N<sup>2</sup>, N<sup>2</sup>-dimethylグリシンアミド

【0482】

【化162】



【0483】

実施例106-1) のジ-tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [cd] アズレン] -4'-イル} イミドジカーボネートと tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [cd] アズレン] -4'-イル} カーボネートの混合物 (35 mg) と N, N-ジメチルグリシン (11 mg) とを用い、実施例 106-2) と同様の方法で、標題化合物 (12 mg, 85%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.96–1.15 (3H, m), 1.61–1.71 (1H, m), 2.24–2.28 (12H, m), 3.05 (2H, s), 3.53 (1H, dd,  $J=14.6$ , 8.3 Hz), 3.74–3.83 (4H, m), 5.37 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 5.45 (1H, d,  $J=15.6$  Hz), 8.04 (1H, s).

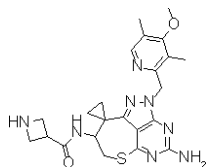
ESI-MS  $m/z$ : 483 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

#### (実施例108)

N- {4'-アミノ-2'-[ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6] チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [cd] アズレン] -8'-イル} アゼチジン-3-カルボキサミド

【0484】

## 【化 1 6 3】



## 【0 4 8 5】

実施例 106-1) のジ-tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6]チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4'-イル} イミドジカーボネートと tert-ブチル {8'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6]チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4'-イル} カーボネートの混合物 (35 mg) と tert-ブトキシカルボニルアゼチジン-3-カルボン酸 (21 mg) とを用い、実施例 106-2) と同様の方法で、標題化合物 (1.9 mg, 6%) をアモルフ

10

スとして得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.96-1.14 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.35-3.45 (1H, m), 3.51 (1H, dd,  $J=14.6, 8.3\text{ Hz}$ ), 3.61-3.78 (6H, m), 3.78-3.97 (3H, m), 5.08 (2H, br s), 5.34 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 5.43 (1H, d,  $J=15.4\text{ Hz}$ ), 6.74 (1H, d,  $J=5.9\text{ Hz}$ ), 8.11 (1H, s).

20

ESI-MS  $m/z$ : 481 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

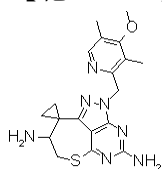
## (実施例 109)

2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6]チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4', 8'-ジアミン

## 【0 4 8 6】

30

## 【化 1 6 4】



## 【0 4 8 7】

実施例 57 のジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7', 8'-ジヒドロ-2'H-スピロ [シクロプロパン-1, 9'-[6]チア [1, 2, 3, 5] テトラアザベンゾ [c d] アズレン] -4'-イル} イミドジカーボネート (29 mg)、酢酸アンモニウム (45 mg) およびメタノール (0.5 ml) からなる混合物を室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物に水素化シアノホウ素ナトリウム (6.4 mg) を加え、室温にて 4 時間攪拌した。さらに水素化シアノホウ素ナトリウム (6.4 mg) を追加し、45℃にて 3 時間、55℃にて 5 時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲ

40

50

ルクロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製して得られた油状物をジオキサンに溶解し、凍結乾燥することにより標題化合物（8.7mg, 45%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.86–0.97 (2H, m), 1.00–1.06 (1H, m), 1.61–1.67 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.79 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.24 (1H, dd,  $J=14.8, 7.8\text{Hz}$ ), 3.77 (1H, s), 3.79 (1H, d,  $J=14.8\text{Hz}$ ), 5.35 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 5.41 (1H, d,  $J=15.5\text{Hz}$ ), 8.03 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 398 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

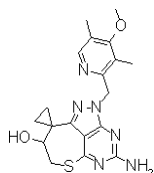
10

（実施例110）

4'-アミノ-2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[cd]アズレン]-8'-オール

【0488】

【化165】



20

【0489】

実施例57の4-ジ-tert-ブチル {2'-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8'-オキソ-7',8'-ジヒドロ-2'H-スピロ[シクロプロパン-1,9'-[6]チア[1,2,3,5]テトラアザベンゾ[cd]アズレン]-4'-イル} イミドジカーボネート (29mg)、メタノール (2ml) からなる混合物に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6mg) を加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5ml) を加え室温にて2日間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（クロロホルム－メタノール）にて精製し、標題化合物 (16mg, 81%) を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.91–0.99 (1H, m), 1.02–1.17 (2H, m), 1.56–1.63 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.34 (2H, dd,  $J=14.6, 8.3\text{Hz}$ ), 3.65 (1H, d,  $J=14.6\text{Hz}$ ), 3.68 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 3.76 (3H, s), 5.33 (1H, d,  $J=15.6\text{Hz}$ ), 5.41 (1H, d,  $J=15.4\text{Hz}$ ), 8.06 (1H, s).

40

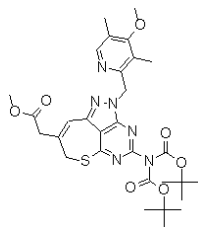
ESI-MS  $m/z$ : 399 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

（実施例111）

メチル {4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[cd]アズレン-8-イル} アセテート

【0490】

## 【化 1 6 6】



## 【0 4 9 1】

1) 実施例 40 のジ-*tert*-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (752 mg)、トリフェニルホスファニリデン酢酸メチル (617 mg) およびトルエン (14 ml) からなる混合物を 60℃ にて 10 時間加熱攪拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、水にて洗浄後、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液減圧下で濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製することにより、標題化合物 (275 mg, 33%) を油状物として得た。

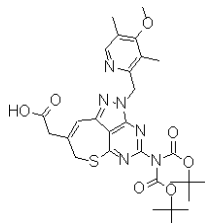
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.43 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.39 (2H, s), 3.73 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.86 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.80 (1H, s), 8.14 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 627 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

2) {4-[ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド

## 【0 4 9 2】

## 【化 1 6 7】



## 【0 4 9 3】

上記メチル {4-[ビス(*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセテート (69 mg)、メタノール (2 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 ml) からなる混合物を室温にて 16 時間攪拌した。1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を追加し、3 時間攪拌後、さらに 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.3 ml) を追加し 3 時間攪拌した。反応混合物に 1 規定塩酸水溶液 (1.5 ml) を滴下後、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣として油状物 (60 mg, 89%) を得た。この成績体は副生成物を含むがこれ以上精製せずそのまま次の反応に使用した。

ESI-MS  $m/z$ : 613 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

3) ジ-*tert*-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

## 【0 4 9 4】

10

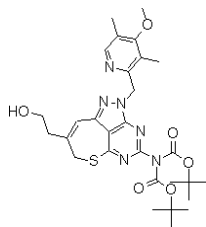
20

30

40

50

## 【化 1 6 8】



## 【0 4 9 5】

上記 {4- [ビス (t e r t -ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (60 mg)、およびテトラヒドロフラン (2 ml) からなる混合物に、氷冷下 N-メチルモルホリン (22  $\mu$ l) を加えた後、クロロ蟻酸イソブチル (39  $\mu$ l) を加え、0  $^{\circ}$ C にて 1 時間攪拌した。反応混合物に N-メチルモルホリン (44  $\mu$ l) およびクロロ蟻酸イソブチル (39  $\mu$ l) を追加し、さらに 0  $^{\circ}$ C にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にテトラヒドロフラン (2 ml) および水 (0.4 ml) を加えた後、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (15 mg) を加え、0  $^{\circ}$ C にて 1 時間攪拌した。反応混合物にメタノール (2 ml) を滴下後、室温に戻し 16 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、標題化合物 (16 mg, 27%) を油状物として得た。

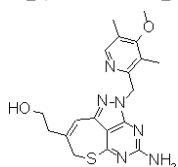
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.43 (18H, s), 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.62 (2H, t, J=6.0 Hz), 3.73 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.89 (2H, t, J=6.0 Hz), 5.66 (2H, s), 6.76 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS m/z: 599 (M+H)<sup>+</sup>

4) 2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} エタノール

## 【0 4 9 6】

## 【化 1 6 9】



## 【0 4 9 7】

上記ジ-tert-ブチル {8- (2-ヒドロキシエチル) -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (16 mg)、ジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) からなる混合物を室温にて 4 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を NH シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製して得られた油状物をジオキサンに溶解し、凍結乾燥することにより標題化合物 (8.3 mg, 78%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.5

9 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.72 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.64 (1H, s), 8.19 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 399 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

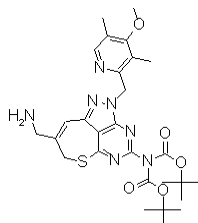
(実施例 112)

ジ-tert-ブチル {8-(アミノメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0498】

10

【化170】



【0499】

1) 実施例 111 のメチル {4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} アセテート (121 mg)、ジフェニルホスホリルアジド (64  $\mu\text{l}$ )、トリエチルアミン (69  $\mu\text{l}$ ) およびベンゼン (2 ml) からなる混合物を浴温 55°C にて 2 時間加熱攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣にテトラヒドロフラン (8 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加えて浴温 55°C にて 1 時間加熱攪拌した。0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製することにより、標題化合物 (41 mg) を褐色油状物として得た。この成績体は不純物を含むがこれ以上精製せずそのまま次の反応に使用した。

20

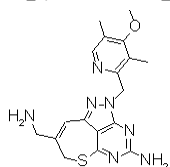
30

ESI-MS  $m/z$ : 584 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

2) 8-(アミノメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-アミン

【0500】

【化171】



40

【0501】

上記ジ-tert-ブチル {8-(アミノメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (8.6 mg) を用いて実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (2.6 mg) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.55 (2H, s), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.14 (2H, s)

50

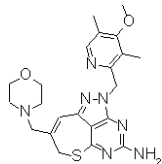
, 5.51 (2H, s), 6.73 (1H, s), 8.19 (1H, s).  
ESI-MSm/z: 384 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例113)

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(モルホリン-4-イルメチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0502】

【化172】



10

【0503】

実施例112のジ-tert-ブチル {8-(アミノメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (20mg)、90%ビス(2-ブロモエチル)エーテル (10μl)、炭酸カリウム (9.5mg) およびアセトニトリル (0.3ml) からなる混合物を55℃にて24時間加熱攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5ml) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製して得られた油状物をジオキサニに溶解し、凍結乾燥することにより標題化合物 (5.6mg) をアモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.45-2.48 (4H, m), 3.14 (2H, s), 3.70 (4H, t, J=4.5 Hz), 3.74 (3H, s), 5.14 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.70 (1H, s), 8.20 (1H, s).

30

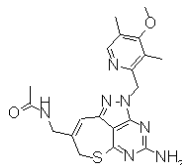
ESI-MSm/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例114)

N-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}メチル)アセトアミド

【0504】

【化173】



40

【0505】

実施例112のジ-tert-ブチル {8-(アミノメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (20mg)、ピリジン (8.3μl)、無水酢酸 (5μl) およびジクロロメタン (0.5

50

ml) からなる混合物を室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製し、標題化合物 (3.7 mg) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.04 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.68 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.09 (2H, d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 5.48 (2H, s), 6.62 (1H, s), 6.92 (1H, t,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ ), 8.14 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

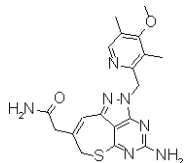
10

(実施例 115)

2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} アセトアミド

【0506】

【化174】



20

【0507】

実施例 111 の {4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (24 mg)、ジメチルホルムアミド (0.7 ml)、塩化アンモニウム (13 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (6 mg)、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 (15 mg) およびジイソプロピルエチルアミン (34  $\mu\text{l}$ ) からなる混合物を室温にて 3 日間攪拌した。反応混合物中の溶媒を吹付け留去して得られた残渣に 0.2 規定水酸化ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を減圧下で濃縮して得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製し、標題化合物 (16.1 mg, 70%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.27 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.82 (2H, s), 5.48 (2H, s), 6.67 (1H, s), 8.13 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 412 ( $\text{M} + \text{H}$ )<sup>+</sup>

30

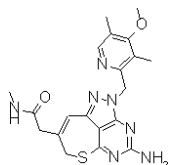
40

(実施例 116)

2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} -N-メチルアセトアミド

【0508】

## 【化 175】



## 【0509】

実施例111の{4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(24mg)とメチルアミン塩酸塩(17mg)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(12.5mg, 75%)を固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.79 (3H, d,  $J=4.7\text{ Hz}$ ), 3.24 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.59–6.64 (1H, m), 6.66 (1H, s), 8.14 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

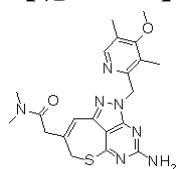
## (実施例117)

2-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N,N-ジメチルアセトアミド

20

## 【0510】

## 【化 176】



## 【0511】

実施例111の{4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(24mg)とジメチルアミン塩酸塩(20mg)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(8.7mg, 50%)を固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.41 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.13 (2H, brs), 5.50 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

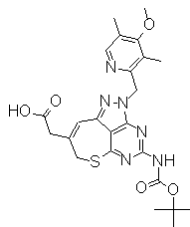
40

## (実施例118)

{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド

## 【0512】

## 【化 1 7 7】



## 【0 5 1 3】

1) 実施例 1 1 1 のメチル {4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} アセテート (218 mg)、メタノール (8 ml) および 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0.22 ml) からなる混合物を室温にて 8 時間攪拌した。反応混合物に氷冷下 1 規定塩酸水溶液 (2.5 ml) を滴下後、反応混合物中のメタノールを減圧下で留去した。得られた残渣に 0.5 規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を減圧下で濃縮乾固し、標題化合物 (173 mg, 97%) をアモルファスとして得た。

10

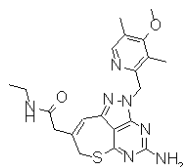
ESI-MS  $m/z$ : 513 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

2) 2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} -N-エチルアセトアミド

20

## 【0 5 1 4】

## 【化 1 7 8】



## 【0 5 1 5】

上記 {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (21 mg) とエチルアミン塩酸塩 (11 mg) とを用いて実施例 1 1 5 と同様の方法で合成し、標題化合物 (8.3 mg, 46%) を固体として得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.25 (2H, s), 3.29 (2H, dt,  $J=13.0, 7.4$  Hz), 3.75 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.32-5.35 (2H, m), 5.50 (2H, s), 6.06-6.12 (1H, m), 6.68 (1H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

40

## (実施例 1 1 9)

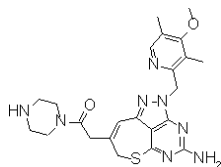
2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル} -N- [(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル] アセトアミド

## 【0 5 1 6】



【0520】

【化181】



【0521】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(21mg)とN-(tert-ブトキシカルボニル)-ピペラジン(23mg)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(15.3mg, 78%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.84 (4H, dd,  $J=10.1, 5.0\text{ Hz}$ ), 3.42 (2H, s), 3.46 (2H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3.60 (2H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.81 (2H, s), 5.24 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.62 (1H, s), 8.19 (1H, s).

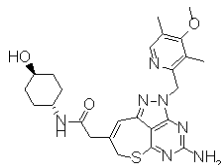
ESI-MS  $m/z$ : 481 ( $M+H$ ) $^+$

(実施例122)

2-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセトアミド

【0522】

【化182】



【0523】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(21mg)とtrans-4-アミノシクロヘキサノール(14mg)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(7.1mg, 34%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.14-1.25 (2H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.92-2.00 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.50-3.58 (1H, m), 3.68-3.75 (1H, m), 3.76 (3H, s), 3.78 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.21 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 6.66 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 510 ( $M+H$ ) $^+$

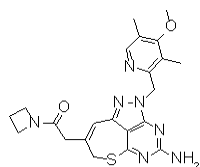
(実施例123)

8-(2-アゼチジン-1-イル-2-オキソエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,

5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

【0524】

【化183】



【0525】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (25mg) とアゼチジン塩酸塩 (14mg) とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物 (9.2mg, 42%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.28 (1H, q,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.15 (2H, s), 3.72 (1H, q,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.83 (2H, s), 4.05 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 4.20 (2H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 5.34 (2H, br s), 5.51 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.21 (1H, s).

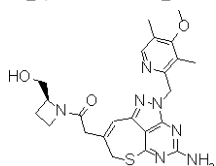
ESI-MS  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

(実施例124)

[(2S)-1-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセチル) アゼチジン-2-イル] メタノール

【0526】

【化184】



【0527】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (25mg) と (2S)-アゼチジン-2-イルメタノール・シュウ酸塩 (26mg) とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物 (11.2mg, 48%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.25-2.34 (1H, m), 2.29 (3H, s), 3.17 (2H, s), 3.68-3.80 (3H, m), 3.75 (3H, s), 3.82 (2H, s), 4.04-4.19 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 5.29 (1H, s), 5.50 (2H, s), 6.63 (1H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 482 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

(実施例125)

2-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセチル) アゼチジン-2-イル] メタノール

10

20

30

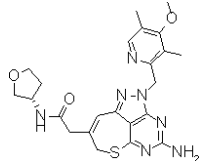
40

50

ル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} - N - [(3S) - テトラヒドロフラン-3-イル] アセトアミド

【0528】

【化185】



【0529】

実施例118の{4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-7,8-dihydro-6-thia-1,2,3,5-tetraaza-benzoc[d]azulene-8-ylidene} アセティック アシッド (25mg) と (R) - 3-アミノテトラヒドロフラン・p-トルエンスルホン酸塩 (38mg) とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物 (12.6mg, 54%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.77-1.86 (1H, m), 2.19-2.27 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.23 (2H, s), 3.66 (1H, dd, J=9.6, 2.6 Hz), 3.73-3.84 (3H, m), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.91 (1H, q, J=7.8 Hz), 4.46-4.53 (1H, m), 5.39 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.66 (1H, s), 8.16 (1H, s).

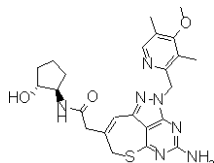
ESI-MS m/z: 482 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例126)

2-[(4-アミノ-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-7,8-dihydro-6-thia-1,2,3,5-tetraaza-benzoc[d]azulene-8-ylidene)-N-[(1R,2R)-2-ヒドロキシシクロペンチル]アセトアミド

【0530】

【化186】



【0531】

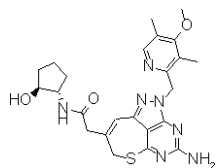
実施例118の{4-[(tert-butoxycarbonyl)amino]-2-[(4-methoxy-3,5-dimethylpyridin-2-yl)methyl]-7,8-dihydro-6-thia-1,2,3,5-tetraaza-benzoc[d]azulene-8-ylidene} アセティック アシッド (25mg) と (1R,2R)-2-アミノシクロペンタノール塩酸塩 (14mg) とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物 (9.1mg, 38%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub> + CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.37-1.47 (1H, m), 1.58-1.71 (2H, m), 1.73-1.84 (1H, m), 1.91-2.01 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, s), 3.80-3.88 (1H, m), 3.95 (1H, dd, J=12.7, 5.9 Hz), 5.40 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=4.9 Hz), 6.67 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS m/z: 496 (M+H)<sup>+</sup>

## (実施例 1 2 7)

2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} -N- [(1R, 2R) -2-ヒドロキシシクロペンチル] アセトアミド  
 【0 5 3 2】  
 【化 1 8 7】



10

## 【0 5 3 3】

実施例 1 1 8 の {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (25mg) と (1S, 2S) -2-アミノシクロペンタノール塩酸塩 (14mg) とを用いて実施例 1 1 5 と同様の方法で合成し、標題化合物 (7.4mg, 31%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.37-1.47 (1H, m), 1.59-1.71 (2H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 1.92-2.02 (1H, m), 2.07-2.17 (1H, m), 2.23 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.26 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.82-3.87 (1H, m), 3.95 (1H, dd,  $J=12.7, 5.9\text{ Hz}$ ), 5.49 (2H, s), 6.61 (1H, d,  $J=4.9\text{ Hz}$ ), 6.67 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 496 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

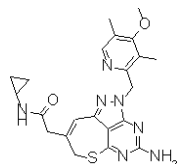
20

## (実施例 1 2 8)

2- {4-アミノ-2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} -N-シクロプロピルアセトアミド

## 【0 5 3 4】

## 【化 1 8 8】



30

## 【0 5 3 5】

実施例 1 1 8 の {4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル} アセティック アシッド (25mg) とシクロプロピルアミン (10  $\mu\text{l}$ ) とを用いて実施例 1 1 5 と同様の方法で合成し、標題化合物 (11.8mg, 53%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 0.47-0.53 (2H, m), 0.72-0.78 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.65-2.73 (1H, m), 3.21 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.63 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

40

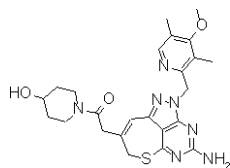
50

## (実施例 129)

1-({4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセチル)ピペリジン-4-オール

【0536】

【化189】



10

【0537】

実施例 118 の {4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド (25 mg) とピペリジン-4-オール (15 mg) とを用いて実施例 115 と同様の方法で合成し、標題化合物 (10.2 mg, 42%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 1.45–1.57 (2H, m), 1.79–1.92 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.19–3.30 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.80 (2H, s), 3.86–3.93 (2H, m), 4.02–4.10 (1H, m), 5.50 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 496 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

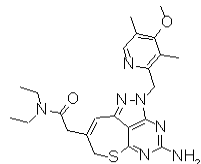
20

## (実施例 130)

2-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N,N-ジエチルアセトアミド

【0538】

【化190】



30

【0539】

実施例 118 の {4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド (28 mg) とジエチルアミン (17  $\mu\text{l}$ ) とを用いて実施例 115 と同様の方法で合成し、標題化合物 (8.2 mg, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 1.20 (3H, t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.31–3.41 (4H, m), 3.39 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.84 (2H, s), 5.20 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.62 (1H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 468 ( $\text{M} + \text{H}$ ) $^+$

40

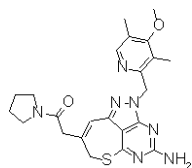
## (実施例 131)

50

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-オキソ-2-ピロリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0540】

【化191】



10

【0541】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(28mg)とピロリジン(14μl)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(7.0mg, 27%)を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)δ:1.82-1.89(2H, m), 1.92-1.98(2H, m), 2.22(3H, s), 2.28(3H, s), 3.35(2H, s), 3.48(4H, td, J=6.7, 4.1Hz), 3.74(4H, s), 3.85(2H, s), 5.19(2H, brs), 5.50(2H, s), 6.62(1H, s), 8.19(1H, s).

20

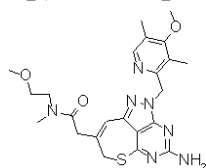
ESI-MSm/z: 466 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例132)

2-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド

【0542】

【化192】



30

【0543】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(28mg)と2-メトキシ-N-メチルエタナミン(15μl)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(11.8mg, 48%)を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>)δ:8.19(1H, s), 6.66-6.60(1H, m), 5.50(2H, s), 5.19(2H, s), 3.81-3.80(2H, m), 3.74(3H, s), 3.59-2.97(12H, m), 2.29-2.22(6H, m).

ESI-MSm/z: 484 (M+H)<sup>+</sup>

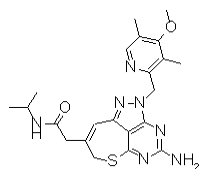
(実施例133)

2-{4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}-N-イソプロピルアセトアミド

50

【0544】

【化193】



【0545】

実施例118の{4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセティックアシッド(28mg)とイソプロピルアミン(14 $\mu$ l)とを用いて実施例115と同様の方法で合成し、標題化合物(8.9mg, 36%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.14 (3H, s), 1.15 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.24 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (2H, s), 4.04-4.14 (1H, m), 5.23 (2H, brs), 5.51 (2H, s), 5.60 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.70 (1H, s), 8.20 (1H, s).

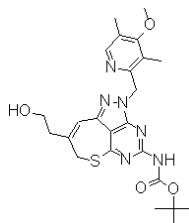
ESI-MS  $m/z$ : 454 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例134)

1) tert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート

【0546】

【化194】



【0547】

実施例111のメチル {4-[ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-イル}アセテート(957mg)および脱水テトラヒドロフラン(18ml)からなる混合物に、氷冷下水素化ホウ素リチウム(67mg)を加え、0℃にて2時間攪拌した後、室温に戻し一夜攪拌した。再び氷冷し、水素化ホウ素リチウム(33mg)を追加後、0℃にて2時間攪拌した。反応混合物にメタノール(6ml)および1規定水酸化ナトリウム水溶液(6ml)を加えた後、室温に戻し4時間攪拌した。反応混合物中の有機溶媒を減圧下にて留去した後、0.2規定塩酸水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄した後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製することにより、標題化合物(301mg, 40%)を油状物として得た。

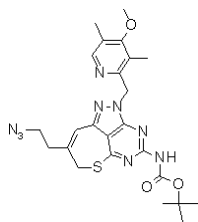
$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (10H, s), 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.60 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.75 (2H, s), 3.88 (2H, s), 5.63 (2H, s), 6.70 (1H, s), 7.42 (1H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 499 (M+H)<sup>+</sup>

2) *tert*-ブチル {8-(2-アジドエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバメート

【0548】

【化195】



10

【0549】

上記 *tert*-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバネート (25 mg)、トリエチルアミン (15  $\mu$ l) および脱水ジクロロメタン (0.5 ml) からなる混合物に、氷冷下メシル酸クロライド (5  $\mu$ l) を滴下し、0℃にて20分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を合わせて硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣にアジ化ナトリウム (5.3 mg) および脱水ジメチルホルムアミド (0.5 ml) を加えて浴温 55℃にて16時間攪拌した。溶媒を留去した後、0.2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濃縮した。標題化合物 (31 mg) を油状物として得た。この成績体はそのまま次の反応に使用した。

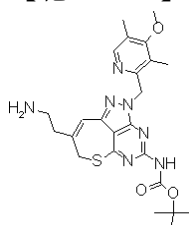
20

ESI-MS;  $m/z$ : 524 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

3) *tert*-ブチル {8-(2-アミノエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバメート

【0550】

【化196】



30

【0551】

上記 *tert*-ブチル {8-(2-アジドエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバネート (31 mg)、トリフェニルホスフィン (23 mg)、テトラヒドロフラン (0.9 ml) および水 (0.1 ml) からなる混合物を室温にて5時間攪拌した。反応混合物に0.2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NHシリカ使用, 酢酸エチル:クロロホルム) にて精製し、標題化合物 (17 mg) を油状物として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.49 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 2.96 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.71 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.63 (2H, s

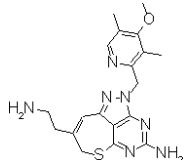
50

), 6.66 (1H, s), 7.52 (1H, br s), 8.18 (1H, s).  
ESI-MS; m/z: 498 (M+H)<sup>+</sup>.

4) 8-(2-アミノエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0552】

【化197】



10

【0553】

上記tert-ブチル {8-(2-アミノエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバメート (17mg) および、ジクロロメタン (2ml) からなる混合物にトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加えた後、室温にて6時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去して得られた残渣に0.2N水酸化ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール) にて精製し、油状物を得た。これをジオキサン (0.5ml) に溶解し、凍結乾燥することにより、標題化合物 (9.4mg) をアモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.47 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.96 (2H, t, J=6.4 Hz), 3.68 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.19 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS; m/z: 398 (M+H)<sup>+</sup>.

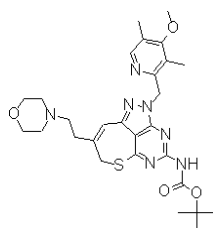
30

(実施例135)

1) tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート

【0554】

【化198】



40

【0555】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (25mg)、脱水ジクロロメタン (0.5ml) およびトリエチルアミン (14 μl) からなる混合物に、氷冷下、メシル酸クロライド (5 μl) を滴下し、0℃にて10分間攪拌した。原料消失を確認後、反応混合物中の溶媒を吹付け留去した。残渣にジオキサン (0.2ml) およびアミンとしてモルホリン (44 μl) を加えて60℃にて6時間攪拌した。

50

反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に、0.5規定水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を濃縮して得られた残渣をNHシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサンー酢酸エチル）にて精製することにより、標題化合物（17 mg, 60%）を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.47–2.62 (8H, m), 3.70–3.73 (6H, m), 3.74 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.18 (1H, s).

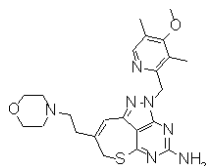
ESI-MS  $m/z$ : 568 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

10

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0556】

【化199】



20

【0557】

上記tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-モルホリン-4-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (17 mg) を用いて、実施例111と同様の方法で合成し、標題化合物 (11.6 mg, 68%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.47–2.61 (8H, m), 3.70–3.73 (6H, m), 3.74 (3H, s), 5.16 (2H, s), 5.50 (2H, s), 6.60 (1H, s), 8.19 (1H, s).

30

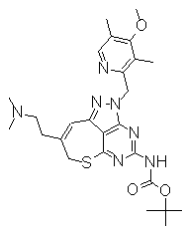
ESI-MS  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

(実施例136)

1) tert-ブチル {8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート

【0558】

【化200】



40

【0559】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (27 mg) とアミンとして2規定ジメチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.2 ml) を用いて実施例135と同様の方法で合成し、標題化合物 (17 mg, 60%) を油状物として

50

得た。

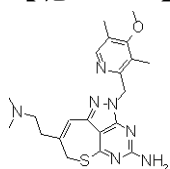
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.30 (3H, s), 2.51 (2H, s), 3.72–3.75 (5H, m), 5.62 (2H, s), 6.65 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 526 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

2) 8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0560】

【化201】



【0561】

上記tert-ブチル {8-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート (17mg) を用いて、実施例111と同様の方法で合成し、標題化合物 (7.9mg, 57%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.26 (6H, s), 2.28 (3H, s), 2.47–2.51 (4H, m), 3.70 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.14 (2H, br s), 5.49 (2H, s), 6.60 (1H, s), 8.19 (1H, s).

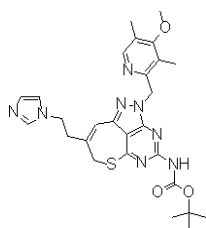
ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

(実施例137)

1) tert-ブチル {8-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート

【0562】

【化202】



【0563】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート (27mg) とアミンとしてイミダゾール (37mg) を用いて実施例135と同様の方法で合成し、標題化合物 (11mg, 37%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.80 (2H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, s), 3.

10

20

30

40

50

7.5 (3H, s), 4.19 (2H, t,  $J=7.1$  Hz), 5.61 (2H, s), 6.58–6.58 (1H, m), 6.95 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.04 (1H, t,  $J=1.2$  Hz), 7.45 (1H, s), 7.49–7.52 (1H, m), 8.17 (1H, s).

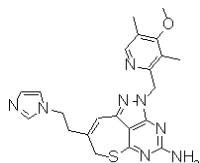
ESI-MS  $m/z$ : 549 (M+H)<sup>+</sup>

2) 8-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0564】

10

【化203】



【0565】

上記tert-ブチル {8-[2-(1H-イミダゾール-1-イル)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート (11mg) を用いて、実施例111と同様の方法で合成し、標題化合物 (6.1mg, 68%) をアモルファスとして得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.78 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.65 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.18 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 5.16 (2H, br s), 5.49 (2H, s), 6.52 (1H, s), 6.95–6.96 (1H, m), 7.04–7.04 (1H, m), 7.51 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 449 (M+H)<sup>+</sup>

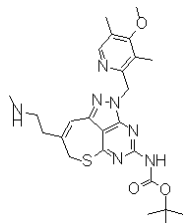
(実施例138)

30

1) tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート

【0566】

【化204】



40

【0567】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート (27mg) とアミンとして2規定メチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.2ml) を用いて実施例135と同様の方法で合成し、標題化合物 (9mg, 33%) を油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 2.

50

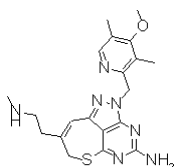
8.3 (2H, t,  $J=6.7$  Hz), 3.72 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.62 (2H, s), 6.66 (1H, s), 7.50 (1H, br s), 8.18 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 512 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0568】

【化205】



【0569】

上記tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[2-(メチルアミノ)エチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバネート (9 mg) を用いて、実施例111と同様の方法で合成し、標題化合物 (7.4 mg, 100%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.45 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 2.82 (2H, t,  $J=6.5$  Hz), 3.69 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.16 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.19 (1H, s).

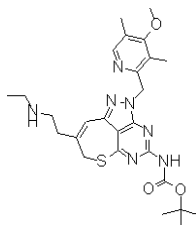
ESI-MS  $m/z$ : 412 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

(実施例139)

1) tert-ブチル {8-[2-(エチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバネート

【0570】

【化206】



【0571】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とアミンとして2規定エチルアミンテトラヒドロフラン溶液 (0.5 ml) を用いて実施例135と同様の方法で合成し、標題化合物 (17 mg, 56%) を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 526 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

2) 8-[2-(エチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラア

10

20

30

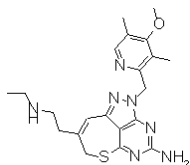
40

50

ザベンゾ [c d] アズレンー 4-アミン

【0572】

【化207】



【0573】

上記 tert-ブチル {8-[2-(エチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (17 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、ジエチルエーテルにてトリチュレーションすることにより、標題化合物 (4.4 mg, 31%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.31 (3H, t,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.75 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.97 (2H, q,  $J=7.2\text{ Hz}$ ), 3.07 (2H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.69 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.26 (2H, br s), 5.48 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.46 (1H, br s).

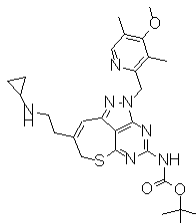
ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

(実施例 140)

1) tert-ブチル {8-[2-(シクロプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート

【0574】

【化208】



【0575】

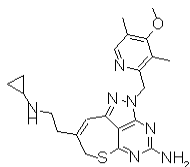
実施例 134 の tert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とアミンとしてシクロプロピルアミン (20  $\mu\text{l}$ )、アミノ化反応の反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 135 と同様の方法で合成し、標題化合物 (16 mg, 51%) を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 538 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

2) 8-[2-(シクロプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

【0576】

## 【化 2 0 9】



## 【0 5 7 7】

上記 *tert*-ブチル {8-[2-(シクロプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (16 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (6.3 mg, 4.8%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.60–0.66 (2H, m), 0.69–0.74 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.32–2.38 (1H, m), 2.66 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.09 (2H, t,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 3.75 (3H, s), 5.33 (2H, br s), 5.49 (2H, s), 6.62 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.26 (1H, br s).

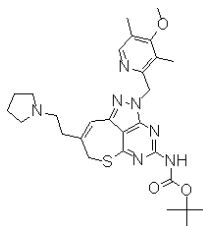
$\text{ESI-MS } m/z$ : 438 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

## (実施 1 4 1)

1) *tert*-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート

## 【0 5 7 8】

## 【化 2 1 0】



## 【0 5 7 9】

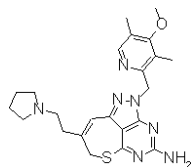
実施例 134 の *tert*-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とアミンとしてピロリジン (24  $\mu\text{l}$ )、アミノ化反応の反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 135 と同様の方法で合成し、標題化合物 (11 mg, 34%) を油状物として得た。

$\text{ESI-MS } m/z$ : 552 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

## 【0 5 8 0】

## 【化 2 1 1】



## 【0 5 8 1】

上記 *tert*-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピロリジン-1-イルエチル)-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (11 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (4.8 mg, 53%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.99–2.03 (4H, m), 2.22 (4H, s), 2.29 (3H, s), 2.73–2.79 (2H, m), 3.06–3.12 (6H, m), 3.73 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.19 (2H, brs), 5.49 (2H, s), 6.59 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.47 (1H, brs).

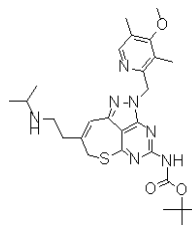
ESI-MS  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

## (実施例 142)

1) *tert*-ブチル {8-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート

## 【0 5 8 2】

## 【化 2 1 2】



## 【0 5 8 3】

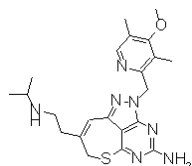
実施例 134 の *tert*-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とアミンとしてイソプロピルアミン (25  $\mu\text{l}$ )、アミノ化反応の反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 134 と同様の方法で合成し、標題化合物 (16 mg, 51%) を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 540 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

2) 8-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

## 【0 5 8 4】

## 【化 2 1 3】



10

20

30

40

50

## 【0585】

上記 *tert*-ブチル {8-[2-(イソプロピルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (16 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (4.4 mg, 36%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07 (6H, d,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.54 (2H, t,  $J=6.5\text{ Hz}$ ), 2.80–2.88 (3H, m), 3.70 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.12 (2H, brs), 5.50 (2H, s), 6.62 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 440 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

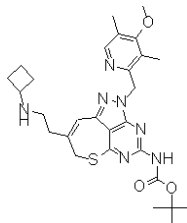
10

## (実施例 143)

1) *tert*-ブチル {8-[2-(シクロブチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート

## 【0586】

## 【化 214】



20

## 【0587】

実施例 134 の *tert*-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (29 mg) とシクロブチルアミン (25  $\mu\text{l}$ )、反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 134 と同様の方法で合成し、標題化合物 (20 mg, 62%) を油状物として得た。

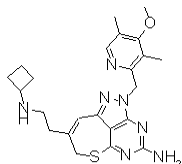
ESI-MS  $m/z$ : 552 ( $\text{M}+\text{H}$ )<sup>+</sup>

30

2) 8-[2-(シクロブチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

## 【0588】

## 【化 214】



40

## 【0589】

上記 *tert*-ブチル {8-[2-(シクロブチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバネート (20 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (8.0 mg, 49%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.74–1.59 (4H, m), 2.19–2.23

50

(2H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 2.77 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ), 3.24–3.32 (1H, m), 3.69 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.15 (2H, br s), 5.50 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.19 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 452 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

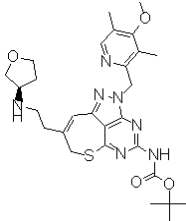
(実施例 144)

1) tert-ブチル (2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-{2-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]エチル}-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル)カーバネート

10

【0590】

【化215】



【0591】

20

実施例 134 の tert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート (29 mg) とアミンとして (R)-3-アミノテトラヒドロフラン・p-トルエンスルホン酸塩 (91 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (50  $\mu\text{l}$ )、アミノ化反応の反応溶媒として脱水ジメチルホルムアミド (0.5 ml) を用いて実施例 135 と同様の方法で合成し、標題化合物 (10 mg, 30%) を油状物として得た。

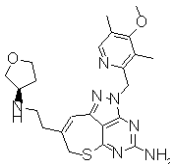
ESI-MS  $m/z$ : 568 ( $M+H$ )<sup>+</sup>

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-{2-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]エチル}-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

30

【0592】

【化216】



【0593】

40

上記 tert-ブチル (2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-{2-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルアミノ]エチル}-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル)カーバネート (10 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (6.0 mg, 73%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.68–1.76 (1H, m), 2.04–2.14 (1H, m), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 2.53 (2H, t,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ ), 2.80–2.88 (2H, m), 3.37–3.43 (1H, m), 3.57 (1H, dd,  $J = 8.9, 4.0 \text{ Hz}$ ), 3.70 (2H, d,  $J = 3.7 \text{ Hz}$ ), 3.74 (3H, s), 3.75–3.84 (2H, m), 3.87–3.93 (

50

1 H, m), 5.14 (2 H, br s), 5.50 (2 H, s), 6.62 (1 H, s), 8.19 (1 H, s).

ESI-MSm/z: 468 (M+H)<sup>+</sup>

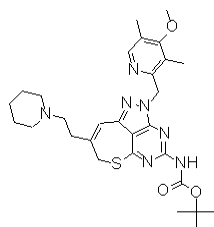
(実施例 145)

1) tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート

【0594】

【化217】

10



【0595】

実施例 134 の tert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とピペリジン (29 μl)、反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 135 と同様の方法で合成し、標題化合物 (25 mg, 75%) を油状物として得た。

20

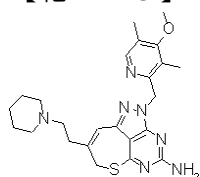
ESI-MSm/z: 566 (M+H)<sup>+</sup>

2) 2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

【0596】

【化218】

30



【0597】

上記 tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-(2-ピペリジン-1-イルエチル)-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (25 mg) を用いて、実施例 111 と同様の方法で合成し、標題化合物 (16.8 mg, 83%) をアモルファスとして得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.40-1.47 (2 H, m), 1.56-1.62 (4 H, m), 2.21 (3 H, s), 2.28 (3 H, s), 2.39-2.46 (4 H, m), 2.48-2.56 (4 H, m), 3.70 (2 H, s), 3.74 (3 H, s), 5.23 (2 H, br s), 5.49 (2 H, s), 6.58 (1 H, s), 8.19 (1 H, s).

ESI-MSm/z: 466 (M+H)<sup>+</sup>

(実施例 146)

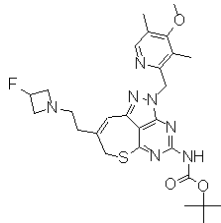
1) tert-ブチル {8-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル]-

50

2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート

【0598】

【化219】



10

【0599】

実施例134のtert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート(29mg)とアミンとして3-フルオロアゼチジン塩酸塩(23mg)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン(26μl)、アミノ化反応の反応溶媒として脱水ジメチルスルホキシド(0.5ml)を用いて実施例135と同様の方法で合成し、標題化合物(9mg, 27%)を油状物として得た。

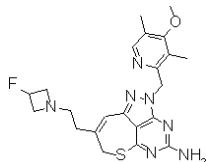
ESI-MSm/z: 556 (M+H)<sup>+</sup>

20

2) 8-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0600】

【化220】



30

【0601】

上記tert-ブチル {8-[2-(3-フルオロアゼチジン-1-イル)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート(9mg)を用いて、実施例111と同様の方法で合成し、標題化合物(4.6mg, 65%)をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 2.22(3H, s), 2.29(3H, s), 2.37(2H, t, J=7.3Hz), 2.72(2H, t, J=7.3Hz), 3.09-3.19(2H, m), 3.65-3.75(2H, m), 3.68(2H, s), 3.74(3H, s), 5.00-5.20(1H, m), 5.11(2H, s), 5.50(2H, s), 6.58(1H, s), 8.19(1H, s).

ESI-MSm/z: 456 (M+H)<sup>+</sup>

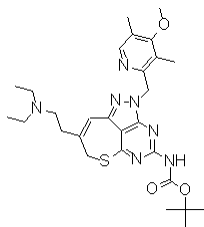
40

(実施例147)

1) tert-ブチル {8-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバネート

【0602】

## 【化 2 2 1】



## 【0 6 0 3】

実施例 1 3 4 の tert-ブチル {8-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (29 mg) とジエチルアミン (90  $\mu$ l)、反応溶媒としてテトラヒドロフラン (0.5 ml) を用いて実施例 1 3 5 と同様の方法で合成し、標題化合物 (14 mg, 44%) を油状物として得た。

10

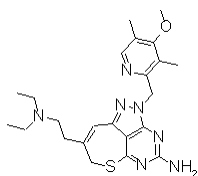
ESI-MSm/z: 554 (M+H)<sup>+</sup>

2) 8-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

## 【0 6 0 4】

20

## 【化 2 2 2】



## 【0 6 0 5】

上記 tert-ブチル {8-[2-(ジエチルアミノ)エチル]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート (14 mg) を用いて、実施例 1 1 1 と同様の方法で合成し、標題化合物 (8.9 mg, 77%) をアモルファスとして得た。

30

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.03 (6H, t, J=7.2 Hz), 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.47 (2H, dd, J=9.2, 6.2 Hz), 2.56 (4H, q, J=7.2 Hz), 2.68 (2H, dd, J=9.2, 6.2 Hz), 3.70 (2H, s), 3.74 (3H, s), 5.15 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.58 (1H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MSm/z: 454 (M+H)<sup>+</sup>

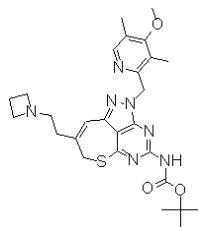
## (実施例 1 4 8)

40

1) tert-ブチル {8-(2-アゼチジン-1-イルエチル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバネート

## 【0 6 0 6】

## 【化 2 2 3】



## 【0 6 0 7】

実施例 1 3 4 の t e r t -ブチル { 8 - ( 2 -ヒドロキシエチル) - 2 - [ ( 4 -メトキシ - 3 , 5 -ジメチルピリジン - 2 -イル) メチル] - 2 , 7 -ジヒドロ - 6 -チア - 1 , 2 , 3 , 5 -テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 -イル} カーバネート ( 2 9 m g ) とアミンとしてアゼチジン塩酸塩 ( 2 7 m g ) 、 1 , 8 -ジアザビシクロ [ 5 . 4 . 0 ] - 7 -ウンデセン ( 3 9  $\mu$  l ) 、 アミノ化反応の反応溶媒として脱水ジメチルスルホキシド ( 0 . 5 m l ) を用いて実施例 1 3 5 と同様の方法で合成し、 標題化合物 ( 1 0 m g , 3 1 % ) を油状物として得た。

10

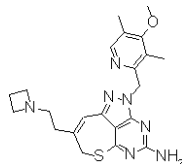
E S I - M S m / z : 5 3 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

2 ) 8 - ( 2 -アゼチジン - 1 -イルエチル) - 2 - [ ( 4 -メトキシ - 3 , 5 -ジメチルピリジン - 2 -イル) メチル] - 2 , 7 -ジヒドロ - 6 -チア - 1 , 2 , 3 , 5 -テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 -アミン

20

## 【0 6 0 8】

## 【化 2 2 4】



## 【0 6 0 9】

上記 t e r t -ブチル { 8 - ( 2 -アゼチジン - 1 -イルエチル) - 2 - [ ( 4 -メトキシ - 3 , 5 -ジメチルピリジン - 2 -イル) メチル] - 2 , 7 -ジヒドロ - 6 -チア - 1 , 2 , 3 , 5 -テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 -イル} カーバネート ( 1 0 m g ) を用いて、実施例 1 1 1 と同様の方法で合成し、 標題化合物 ( 7 . 7 m g , 7 5 % ) をアモルファスとして得た。

30

<sup>1</sup> H - N M R ( C D C l <sub>3</sub> )  $\delta$  : 2 . 0 3 - 2 . 1 0 ( 2 H , m ) , 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 2 . 2 8 ( 3 H , s ) , 2 . 3 3 ( 2 H , t , J = 7 . 6 H z ) , 2 . 6 0 ( 2 H , t , J = 7 . 4 H z ) , 3 . 2 0 ( 4 H , t , J = 7 . 0 H z ) , 3 . 6 8 ( 2 H , s ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s ) , 5 . 1 1 ( 2 H , s ) , 5 . 4 9 ( 2 H , s ) , 6 . 5 7 ( 1 H , s ) , 8 . 1 9 ( 1 H , s ) .

E S I - M S m / z : 4 3 8 ( M + H ) <sup>+</sup>

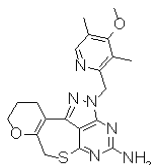
40

## (実施例 1 4 9)

2 - [ ( 4 -メトキシ - 3 , 5 -ジメチルピリジン - 2 -イル) メチル] - 7 , 9 , 1 0 , 1 1 -テトラヒドロ - 2 H - 8 -オキサ - 6 -チア - 1 , 2 , 3 , 5 -テトラアザベンゾ [ c d , h ] アズレン - 4 -アミン

## 【0 6 1 0】

## 【化 2 2 5】



## 【0 6 1 1】

実施例 40 の 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン (40 mg)、1, 3-ジブロモプロパン (11  $\mu$ l)、炭酸カリウム (19 mg) およびジメチルスルホキシド (0.5 ml) からなる混合物を室温で 20 時間攪拌した。反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加えて、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣に飽和重曹水を入れ、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製して、標題化合物 (13.3 mg, 46%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.94 (2H, tt,  $J=6.4, 5.0\text{ Hz}$ ), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 2.50 (2H, t,  $J=6.4\text{ Hz}$ ), 3.69 (2H, s), 3.76 (3H, s), 4.10 (2H, t,  $J=5.0\text{ Hz}$ ), 5.41 (2H, br s), 5.48 (2H, s), 8.19 (1H, s).

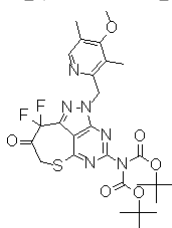
ESI-MS  $m/z$ : 411 ( $M+H$ ) $^+$

## (実施例 150)

1) ジ-tert-ブチル {9, 9-ジフルオロ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

## 【0 6 1 2】

## 【化 2 2 6】



## 【0 6 1 3】

実施例 40 の 4-ジ (tert-ブトキシカルボニル) アミノ-2-(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イルメチル)-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン (57 mg) および脱水ジメチルホルムアミド (1.5 ml) からなる混合物に、氷冷下 60% 水素化ナトリウム (8 mg) を加え、0  $^{\circ}\text{C}$  にて 15 分間攪拌した後、N-フルオロベンゼンスルホイミド (63 mg) の脱水ジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液を滴下し、0  $^{\circ}\text{C}$  にて 20 分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出後、有機層を水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣として標題化合物 (83 mg) を油状物として得た。この成績体は不純物を含むがそのまま次の反応に使用した。

## 【0 6 1 4】

10

20

30

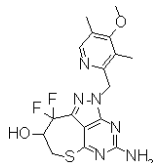
40

50

2) 4-アミノ-9, 9-ジフルオロ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-オール

【0615】

【化227】



10

【0616】

上記ジ-tert-ブチル {9, 9-ジフルオロ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-オキソ-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (41 mg) およびメタノール (2 ml) からなる混合物に、氷冷下水素化ホウ素ナトリウム (6 mg) を加え、0℃にて30分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水にて洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にジクロロメタン (2 ml) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 ml) を加えて、室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮して得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製することにより、標題化合物 (8.7 mg, 実施例110より通算で42%) を固体として得た。

20

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.47 (2H, dd, J=15.9, 7.6 Hz), 3.53 (1H, d, J=15.9 Hz), 3.75 (3H, s), 4.59-4.66 (1H, m), 5.34 (2H, br s), 5.57 (2H, s), 8.14 (1H, s).

ESI-MS m/z: 409 (M+H)<sup>+</sup>

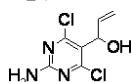
(実施例151)

1) 1-(2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロピ-2-エン-1-オール

30

【0617】

【化228】



【0618】

2-アミノ-4, 6-ジクロロピリミジン-5-カルボアルデヒド (100 g) をテトラヒドロフラン (4000 ml) に懸濁させ、ビニルマグネシウムブロミドの1規定テトラヒドロフラン溶液 (2200 g) を氷冷下で滴下し、滴下終了後から2時間氷冷下で攪拌した。反応液に水 (2000 ml) を加え、1規定塩酸水溶液 (2500 ml) を加え、溶液を酸性にした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、ろ過した後、濃縮した。得られた残渣にメタノールを加え、1時間攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製することにより、標題化合物 (50 g, 49%) を固体として得た。

40

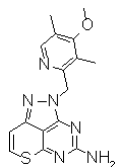
ESI-MS m/z: 220 (M+H)<sup>+</sup>.

2) 2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0619】

50

## 【化 2 2 9】



## 【0 6 2 0】

上記 1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)プロピ-2-エン-1-オールに対し、実施例 1-7)、実施例 32、実施例 35、実施例 36 と同様の方法を適用して標題化合物を合成した。

ESI-MS  $m/z$ : 341 (M+H)<sup>+</sup>.

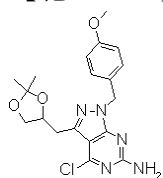
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 8.22 (1H, s), 7.06 (1H, d, J=9.8 Hz), 6.72 (1H, d, J=9.8 Hz), 5.45 (2H, s), 5.15 (2H, br s), 3.74 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.23 (3H, s).

## (実施例 152)

1) 4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン

## 【0 6 2 1】

## 【化 2 3 0】



## 【0 6 2 2】

氷浴冷却下、1-(2-アミノ-4,6-ジクロロピリミジン-5-イル)-2-(2,2-ジメチル-[1,3]ジオキサラン-4-イル)エタン-1-オン (16 g)、(4-メトキシベンジル)-ヒドラジン塩酸塩 (14.1 g) およびジクロロメタン (400 ml) からなる混合物に、トリエチルアミン (29.1 ml) のジクロロメタン溶液 (100 ml) を 15 分間かけて加えた。氷浴冷却下で 1.5 時間攪拌した後、反応混合物に 0.2 N 塩酸水溶液 (1000 ml) を加え、ジクロロメタン (400 ml) で抽出した。有機層を飽和食塩水 (500 ml) で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製することにより、標題化合物 (16.5 g, 78%) を固体として得た。

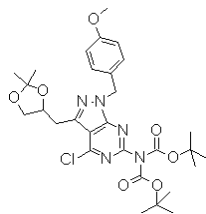
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.36 (4H, s), 1.43 (3H, s), 3.10 (1H, dd, J=14.6, 8.2 Hz), 3.43 (1H, dd, J=14.6, 5.4 Hz), 3.75 (1H, dd, J=8.3, 6.6 Hz), 3.77 (3H, s), 4.07 (1H, dd, J=8.3, 5.9 Hz), 4.54-4.61 (1H, m), 5.22 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.82 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.24 (2H, d, J=8.5 Hz).

ESI-MS  $m/z$ : 404 (M+H)<sup>+</sup>.

2) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

## 【0 6 2 3】

## 【化 2 3 1】



## 【0 6 2 4】

上記 4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-アミン (16.5 g) とテトラヒドロフラン (400 mL) からなる混合物に、4-ジメチルアミノピリジン (500 mg) とジ-tert-ブチルジカルボネート (53.5 g) を加えた後、室温にて 12 時間攪拌した。反応混合物を濾過した後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (22 g, 89%) を油状物として得た。

10

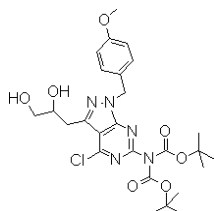
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.37 (3H, s), 1.40 (3H, s), 1.45 (18H, s), 3.25 (1H, dd,  $J=15.1, 7.1\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, dd,  $J=15.1, 5.0\text{ Hz}$ ), 3.73-3.81 (1H, m), 3.77 (3H, s), 4.12 (1H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.58-4.66 (1H, m), 5.46 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 5.51 (1H, d,  $J=15.1\text{ Hz}$ ), 6.81 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.28 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).  
ESI-MS  $m/z$ : 604 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

3) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

## 【0 6 2 5】

## 【化 2 3 2】



30

## 【0 6 2 6】

上記 ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-[(2,2-ジメチル-1,3-ジオキサラン-4-イル)メチル]-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (22 g) をメタノール (400 mL) に溶かし、p-トルエンスルホン酸ピリジン塩 (10 g) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣に水 (100 mL) を加え、酢酸エチル (500 mL) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (19.5 g, 95%) をアモルファスとして得た。

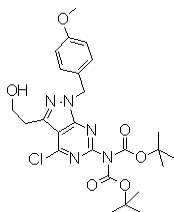
40

ESI-MS  $m/z$ : 564 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4) ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート

## 【0 6 2 7】

## 【化 2 3 3】



## 【0 6 2 8】

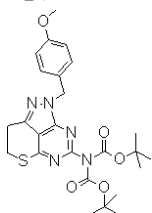
氷浴冷却下、上記ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (10 g)、テトラヒドロフラン (100 ml)、メタノール (100 ml)、水 (100 ml) からなる混合物に、過ヨウ素酸ナトリウム (19 g) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水 (600 mL) および酢酸エチル (400 mL) を加えて分液した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣にメタノール (200 mL) を加え、氷浴冷却下で水素化ホウ素ナトリウム (1000 mg) を加えた後1時間攪拌した。反応混合物に水 (400 mL) を加えた後、酢酸エチル (300 mL) で2回抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮して溶媒を留去することにより、標題化合物 (8.5 g, 90%) を油状物として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 534 ( $M+H$ )<sup>+</sup>.

5) ジ-tert-ブチル {2-(4-メトキシベンジル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート

## 【0 6 2 9】

## 【化 2 3 4】



## 【0 6 3 0】

上記ジ-tert-ブチル {4-クロロ-3-(2-ヒドロキシエチル)-1-(4-メトキシベンジル)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル} イミドジカーボネート (8.5 g) をジクロロメタン (100 ml) に溶かし、トリエチルアミン (4.5 ml) を加え、氷浴冷却下でメタンスロホニルクロライド (1.9 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液をジクロロメタンと酢酸エチルで希釈し、水洗した後、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) に溶かし、氷浴冷却下で硫化水素ナトリウム-水和物 (1.5 g) を加えた後、氷浴を外して1時間攪拌した。反応混合物に炭酸カリウム (3.3 g) を加えた後、さらに16時間攪拌した。反応混合物に水 (1000 mL) を加え、ジクロロメタン (500 mL) で2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製することにより、標題化合物 (6.0 g, 74%) を油状物として得た。

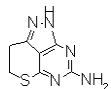
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.46 (18H, s), 3.23 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.50 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.77 (3H, s), 5.44 (2H, s), 6.82-6.84 (2H, m), 7.28-7.31 (2H, m).

E S I - M S m / z : 514 (M+H)<sup>+</sup>.

6) 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0631】

【化235】



【0632】

10

上記ジ-tert-ブチル {2-(4-メトキシベンジル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-イル} イミドジカーボネート (6.0 g) にアニソール (2.5 ml) とトリフルオロ酢酸 (30 ml) を加え、室温で16時間攪拌した後、55℃で6時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルを加え、攪拌した。析出した固体をろ過し、酢酸エチルで洗浄することで標題化合物 (1.75 g, 78%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 3.06 (2H, s), 3.52 (2H, s).

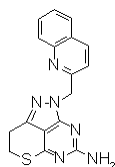
E S I - M S m / z : 194 (M+H)<sup>+</sup>.

7) 2-(キノリン-2-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

20

【0633】

【化236】



【0634】

30

上記7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン (30 mg)、2-(クロロメチル)キノリン塩酸塩 (51 mg)、炭酸カリウム (98 mg) およびジメチルホルムアミド (1 mL) からなる混合物を60℃で終夜攪拌した。不溶物を濾別後、溶媒を窒素気流下留去し、残渣を逆相液体クロマトグラフィー (アセトニトリル-ギ酸) にて精製することにより、標題化合物 (19 mg, 35%) をアモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 3.15 (2H, t, J=6.1 Hz), 3.46 (2H, t, J=6.1 Hz), 5.44 (2H, s), 5.68 (2H, s), 7.17 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.52 (1H, dd, J=7.6, 7.6 Hz), 7.69-7.78 (2H, m), 8.11-8.07 (2H, m).

E S I - M S m / z : 335 (M+H)<sup>+</sup>.

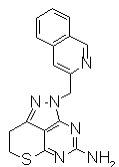
40

(実施例153)

2-(イソキノリン-3-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0635】

## 【化 2 3 7】



## 【0 6 3 6】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (30 mg) と 2-(クロロメチル) イソキノリン塩酸塩 (49 mg) とを用いて、実施例 1 5 2-7) と同様の方法で、標題化合物 (19 mg, 35%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.16 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.42 (2H, s), 5.65 (2H, s), 7.45 (1H, s), 7.57 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.66 (1H, dd,  $J=8.0, 8.0\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.95 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 9.23 (1H, s).

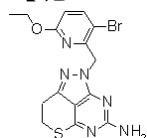
ESI-MS  $m/z$ : 335 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 1 5 4)

2-[(3-ブロモ-6-エトキシピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

## 【0 6 3 7】

## 【化 2 3 8】



## 【0 6 3 8】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と 3-ブロモ-2-ブロモメチル-6-エトキシピリジン臭酸塩 (59 mg) を用いて、実施例 1 5 2-7) と同様の方法で、標題化合物 (2 mg, 4%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.41 (3H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.19-3.13 (1H, m), 3.48-3.45 (1H, m), 3.79 (1H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.00 (1H, br s), 4.38 (2H, q,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 4.67 (2H, s), 6.58 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ), 7.68 (1H, d,  $J=8.6\text{ Hz}$ ).

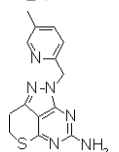
ESI-MS  $m/z$ : 407 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 1 5 5)

2-[(5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

## 【0 6 3 9】

## 【化 2 3 9】



## 【0 6 4 0】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザ

10

20

30

40

50

アセナフチレン-4-アミン (25 mg) と 2-クロロメチル-5-メチルピリジン塩酸塩 (38 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 14%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.47 (2H, s), 7.00 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.44 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 8.24 (1H, s), 8.41 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 299 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

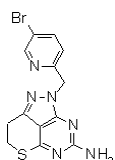
(実施例 156)

10

2-[(5-ブロモピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0641】

【化240】



【0642】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と 2-クロロメチル-5-ブロモピリジン塩酸塩 (38 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (8 mg, 16%) をアモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, s), 5.45 (2H, s), 7.01 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, dd,  $J=8.3, 2.2\text{ Hz}$ ), 8.63 (1H, d,  $J=2.2\text{ Hz}$ ).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 363 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

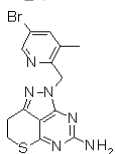
(実施例 157)

30

2-[(5-ブロモ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0643】

【化241】



【0644】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と 2-クロロメチル-3-メチル-5-ブロモピリジン (40 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (4 mg, 8%) をアモルファスとして得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.38 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.44 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 5.43 (2H, s), 7.63 (1H, s), 8.45 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 377 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 158)

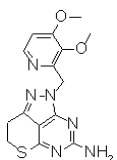
2-[(3,4-ジメトキシピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-

50

6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0645】

【化242】



【0646】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と2-クロロメチル-3, 4-ジメトキシピリジン塩酸塩 (35 mg) とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物 (4 mg, 9%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.84 (3H, s), 3.91 (3H, s), 5.51 (2H, s), 6.79 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, s), 8.18 (1H, d,  $J=5.4\text{ Hz}$ ).

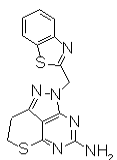
ESI-MS  $m/z$ : 345 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例159)

2-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0647】

【化243】



【0648】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と2-ブロモメチルベンゾチアゾール (59 mg) とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物 (15 mg, 34%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.26 (2H, s), 5.78 (2H, s), 7.38-7.37 (1H, m), 7.47-7.45 (1H, m), 7.81 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 8.03 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ).

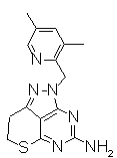
ESI-MS  $m/z$ : 341 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例160)

2-[(3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0649】

【化244】



【0650】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と2-クロロメチル-3, 5-ジメチルピリ

10

20

30

40

50

ジン塩酸塩（50 mg）とを用いて、実施例152-7）と同様の方法で、標題化合物（5 mg，12%）をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.26 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.42 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.15–5.10 (2H, m), 5.45 (2H, s), 7.18 (1H, s), 8.24 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 313 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

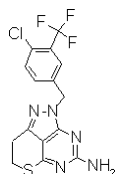
（実施例161）

2-[4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

10

【0651】

【化245】



【0652】

実施例152-6)の7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン（25 mg）と1-クロロ-4-クロロメチル-2-トリフルオロメチルベンゼン（60 mg）とを用いて、実施例152-7）と同様の方法で、標題化合物（5 mg，10%）をアモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.18 (2H, s), 5.35 (2H, s), 7.46–7.43 (2H, m), 7.68–7.68 (1H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 386 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

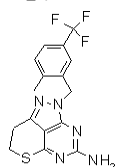
（実施例162）

2-[2-メチル-5-(トリフルオロメチル)ベンジル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

30

【0653】

【化246】



【0654】

実施例152-6)の7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン（25 mg）と2-クロロメチル-1-メチル-4-トリフルオロメチルベンゼン（56 mg）とを用いて、実施例152-7）と同様の方法で、標題化合物（5 mg，10%）をアモルファスとして得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 5.36 (2H, s), 7.29 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, s), 7.44 (1H, d,  $J=8.0\text{ Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$ : 366 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

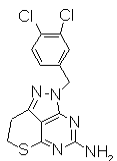
（実施例163）

50

2- (3, 4-ジクロロベンジル) -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0655】

【化247】



【0656】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン (25 mg) と1, 2-ジクロロ-4-クロロメチル-ベンゼン (51 mg) とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 10%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 5.29 (2H, s), 7.15 (1H, dd,  $J=8.2, 2.1\text{ Hz}$ ), 7.40-7.38 (2H, m).

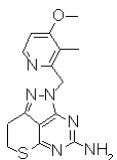
ESI-MS  $m/z$ : 352 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例164)

2- [(4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル] -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0657】

【化248】



【0658】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン (25 mg) と2-クロロメチル-4-メトキシ-3-メチル-ピリジン塩酸塩 (45 mg) とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 12%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.86 (3H, s), 5.46 (2H, s), 6.71 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 8.30 (1H, d,  $J=5.6\text{ Hz}$ ).

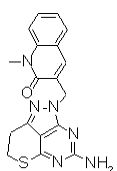
ESI-MS  $m/z$ : 329 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例165)

3- [(4-アミノ-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-2-イル)メチル] -1-メチルキノリン-2 (1H)-オン

【0659】

【化249】



【0660】

実施例152-6)の7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザ

10

20

30

40

50

アセナフチレン-4-アミン (15 mg) と 3-クロロメチル-1-メチル-1H-キノリン-2-オン (33 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 18%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.40 (2H, s), 7.20 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.32 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=8.7\text{ Hz}$ ), 7.48 (1H, dd,  $J=7.8, 1.4\text{ Hz}$ ), 7.57-7.52 (1H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 365 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

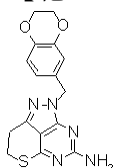
10

(実施例 166)

2-(2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシソール-6-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0661】

【化250】



20

【0662】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (15 mg) と 6-クロロメチル-2,3-ジヒドロベンゾ [1,4] ジオキシソール (29 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 19%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.0\text{ Hz}$ ), 4.24-4.22 (4H, m), 5.22 (2H, s), 6.82-6.81 (3H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 342 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

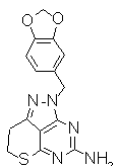
30

(実施例 167)

2-(1,3-ベンゾジオキサソール-5-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0663】

【化251】



40

【0664】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (15 mg) と 5-クロロメチルベンゾ [1,3] ジオキサソール (27 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 20%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 3.44 (2H, t,  $J=6.2\text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, s), 5.25 (2H, s), 5.92 (2H, s), 6.75 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.84-6.82 (2H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 328 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

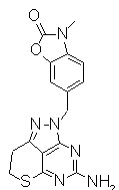
50

(実施例 168)

6-[(4-アミノ-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-2-イル)メチル]-3-メチル-1,3-ベンゾオキサゾール-2(3H)-オン

【0665】

【化252】



10

【0666】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (20 mg) と 6-クロロメチル-3-メチル-3H-ベンゾオキサゾール-2-オン (39 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 14%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.13 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.39 (3H, s), 3.46 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.36 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 7.23-7.21 (2H, m).

20

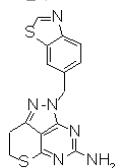
ESI-MS  $m/z$ : 355 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 169)

2-(1,3-ベンゾチアゾール-6-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0667】

【化253】



30

【0668】

実施例 152-6) の 7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (20 mg) と 6-クロロメチルベンゾチアゾール (39 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 14%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.47 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.50 (2H, s), 7.52 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, s), 8.07 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 9.01 (1H, s).

40

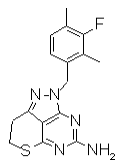
ESI-MS  $m/z$ : 341 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 170)

2-(3-フルオロ-2,4-ジメチルペ, 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ )ンジル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0669】

## 【化 2 5 4】



## 【0 6 7 0】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2 H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (20 mg) と 1-クロロメチル-3-フルオロ-2, 4-ジメチルベンゼン (36 mg) とを用いて、実施例 1 5 2-7) と同様の方法で、標題化合物 (10 mg, 29%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.44 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.17 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.81 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 6.95 (1H, m).

ESI-MS  $m/z$ : 330 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

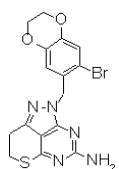
10

## (実施例 1 7 1)

2-[(7-ブromo-2, 3-ジヒドロ-1, 4-ベンゾジオキシシ-6-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2 H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

## 【0 6 7 1】

## 【化 2 5 5】



## 【0 6 7 2】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2 H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (20 mg) と 6-ブromo-7-クロロメチル-2, 3-ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシシ (55 mg) とを用いて、実施例 1 5 2-7) と同様の方法で、標題化合物 (5 mg, 12%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.16 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.46 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.20-4.18 (4H, m), 5.16 (2H, s), 5.35 (2H, s), 6.40 (1H, s), 7.09 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 420 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

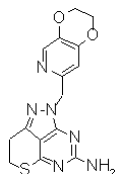
30

## (実施例 1 7 2)

2-(2, 3-ジヒドロ[1, 4]ジオキシシノ[2, 3-c]ピリジシ-7-イルメチル)-7, 8-ジヒドロ-2 H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

## 【0 6 7 3】

## 【化 2 5 6】



## 【0 6 7 4】

実施例 1 5 2-6) の 7, 8-ジヒドロ-2 H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (20 mg) と 6-クロロメチル-2, 3-ジヒドロベン

40

50

ゾ [1, 4] ジオキシシン (39 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、  
 標題化合物 (2 mg, 5.7%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.15 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 4.29-4.25 (4H, m), 5.32 (2H, s), 5.37 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.13 (1H, s).

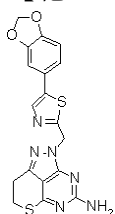
$\text{ESI-MS } m/z$ : 343 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 173)

2- { [5- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) -1, 3-チアゾール-2-イル] メチル } -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナ  
 フチレン-4-アミン

【0675】

【化257】



【0676】

実施例 152-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザ  
 セナフチレン-4-アミン (20 mg) と 5-ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イ  
 ル-2-クロロメチルチアゾール (53 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の  
 方法で、標題化合物 (5 mg, 12%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.18 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.48 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.70 (2H, s), 5.99 (2H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.35 (1H, d,  $J=1.7\text{ Hz}$ ), 7.39 (1H, dd,  $J=8.3, 1.7\text{ Hz}$ ).

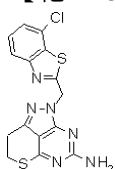
$\text{ESI-MS } m/z$ : 411 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 174)

2- [ (7-クロロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) メチル ] -7, 8-ジヒド  
 ロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0677】

【化258】



【0678】

実施例 152-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザ  
 セナフチレン-4-アミン (10 mg) と 2-ブロモメチル-7-クロロベンゾチアゾ  
 ール (20 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (2 mg  
 , 10%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 3.19 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.49 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.24 (2H, s), 5.77 (2H, s), 7.37 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 7.42 (1H, dd,  $J=7.8, 7.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ).

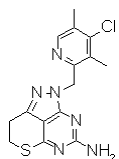
$\text{ESI-MS } m/z$ : 375 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## (実施例 175)

2-[(4-クロロ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0679】

【化259】



10

【0680】

実施例152-6)の7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン(25mg)と4-クロロ-2-クロロメチル-3,5-ジメチルピリジン(44mg)とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物(5.1mg, 11%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 2.32 (3H, s), 2.43 (3H, s), 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.20 (2H, br s), 5.49 (2H, s), 8.25 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 347 (M+H)<sup>+</sup>.

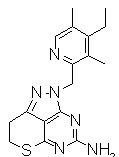
20

## (実施例 176)

2-[(4-エチル-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0681】

【化260】



30

【0682】

実施例152-6)の7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン(25mg)と、参考例1で得られた2-クロロメチル-4-エチル-3,5-ジメチルピリジン塩酸塩(51mg)とを用いて、実施例152-7)と同様の方法で、標題化合物(9.1mg, 21%)をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 1.09 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.31 (3H, s), 2.65 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 3.12 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.34 (2H, s), 5.47 (2H, s), 8.17 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 341 (M+H)<sup>+</sup>.

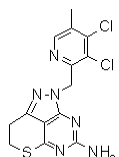
40

## (実施例 177)

2-[(3,4-ジクロロ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-4-アミン

【0683】

【化260】



【0684】

50

実施例 152-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と、参考例 2 で得られた 2-クロロメチル-3, 4-ジクロロ-5-メチルピリジン塩酸塩 (57 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (8.0 mg, 17%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.36 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 5.22 (2H, s), 5.61 (2H, s), 8.25 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 367 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

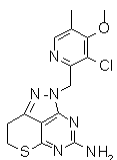
(実施例 178)

10

2-[(3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0685】

【化261】



【0686】

実施例 152-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と、参考例 3 で得られた 2-クロロメチル-3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルピリジン塩酸塩 (56 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (16 mg, 34%) をアモルファスとして得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 3.14 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.45 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.90 (3H, s), 5.26 (2H, s), 5.58 (2H, s), 8.20 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 363 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

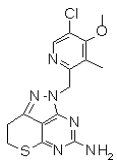
(実施例 179)

30

2-[(5-クロロ-4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン

【0687】

【化262】



【0688】

実施例 152-6) の 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-4-アミン (25 mg) と、参考例 4 で得られた 2-クロロメチル-5-クロロ-4-メトキシ-3-メチルピリジン塩酸塩 (56 mg) とを用いて、実施例 152-7) と同様の方法で、標題化合物 (16 mg, 34%) をアモルファスとして得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 3.13 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.44 (2H, t,  $J=6.1\text{ Hz}$ ), 3.89 (3H, s), 5.19 (2H, s), 5.44 (2H, s), 8.35 (1H, s).

$\text{ESI-MS } m/z$ : 363 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

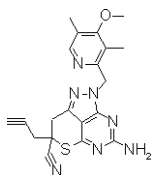
50

## (実施例 180)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7-プロピ-2-イン-1-イル-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボニトリル

【0689】

【化263】



10

【0690】

実施例4の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボニトリル (50 mg) をテトラヒドロフラン (5 ml) に溶解し、-78度でリチウムジイソプロピルアミドの2規定テトラヒドロフラン溶液 (0.050 ml) を加え、同温で15分間攪拌した後、プロパルギルブロミド (0.015 ml) を加え、同温で3時間攪拌した。反応液に水を加えた後、室温まで昇温し、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣を逆相液体クロマトグラフィーで精製した。得られた固体を50%トリフルオロ酢酸-ジクロロメタン溶液 (1 ml) に溶かし、1時間攪拌した。反応液を減圧下で濃縮し、エタノールで共沸を行い、得られた固体をエーテルで洗うことで、標題化合物 (2 mg, 99%) を固体として得た。<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.22 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.34 (1H, dd, J=16.6, 8.5 Hz), 3.44 (1H, dd, J=16.6, 4.6 Hz), 3.74 (3H, s), 3.78 (2H, s), 4.49 (1H, dd, J=8.5, 4.6 Hz), 5.20 (2H, s), 5.45 (2H, d, J=3.2 Hz), 8.20 (1H, s).

20

ESI-MS; m/z: 406 (M+H)<sup>+</sup>

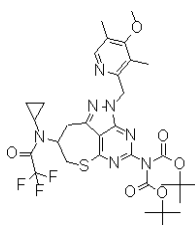
## (実施例 181)

1) ジ-tert-ブチル {8-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

30

【0691】

【化264】



40

【0692】

実施例60のジ-tert-ブチル {8-(シクロプロピルアミノ)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7, 8, 9-テトラヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (3.0 g) およびジクロロメタン (60 ml) からなる混合物に、氷冷下にて無水トリフルオロ酢酸 (1.55 g) を含むジクロロメタン (30 ml) 溶液を加え、氷冷下で2時間攪拌した。氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エ

50

チル：n-ヘキサン；1：1，v/v）にて精製し、標題化合物（2.9g，84%）を無色固体として得た。

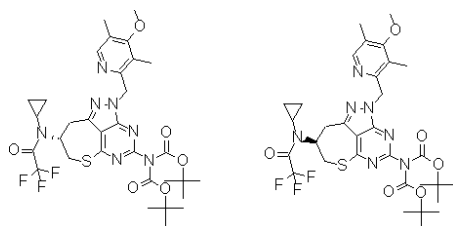
E S I - M S ; m / z : 708 (M+H)<sup>+</sup>

2) ジ-tert-ブチル {8-(S)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

ジ-tert-ブチル {8-(R)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0693】

【化265】



【0694】

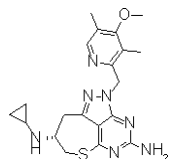
ジ-tert-ブチル {8-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (1.0g) をエタノール (20ml) に溶かし、ADカラム 50x500mm (15%エタノール/n-ヘキサン 50.0ml/min) で光学分割を行った。この操作を3回繰り返すことで、ジ-tert-ブチル {8-(S)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (R<sub>T</sub> = 70min) (1.3g, 43%) を、ジ-tert-ブチル {8-(R)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (R<sub>T</sub> = 130min) (1.0g, 33%) を得た。

【0695】

3) N<sup>8</sup>-(S)-シクロプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0696】

【化266】



【0697】

ジ-tert-ブチル {8-(S)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

ン-4-イル} イミドジカーボネート (400 mg) を塩酸-メタノール (50 ml) に溶かし、窒素で置換し、密閉して65℃で2日間攪拌した。反応液を濃縮して、酢酸エチル (300 ml) で希釈し、氷冷下で0.5 N水酸化ナトリウム水溶液30 mlを加え、分液した後、水層を酢酸エチル (50 ml) で抽出し、有機層を合わせて、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をNHシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) で精製し、標題化合物 (150 mg, 65%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.37–0.48 (4H, m), 2.22 (4H, s), 2.26 (3H, s), 3.16–3.32 (4H, m), 3.58–3.60 (1H, brm), 3.73 (3H, s), 5.02 (2H, s), 5.45 (2H, s), 8.19 (1H, s).

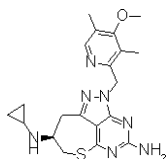
10

(実施例182)

$\text{N}^8$ -(R)-シクロプロピル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4,8-ジアミン

【0698】

【化267】



【0699】

ジ-tert-ブチル {8-(R)-[シクロプロピル(トリフルオロアセチル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7,8,9-テトラヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (450 mg) から、実施例181と同様にして標題化合物 (150 mg, 57%) をアモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.35–0.51 (4H, m), 2.19 (4H, s), 2.27 (3H, s), 3.15–3.32 (4H, m), 3.58–3.62 (1H, m), 3.74 (3H, s), 5.01 (2H, s), 5.45 (2H, s), 8.19 (1H, s).

20

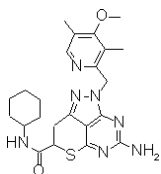
30

(実施例183)

4-アミノ-N-シクロヘキシル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0700】

【化268】



【0701】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド (40 mg) とシクロヘキシルアミン (0.030 ml) とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物 (6 mg, 10%) を固体として得た。

40

50

## 【0702】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.11–1.17 (2H, m), 1.30–1.37 (2H, m), 1.55–1.69 (6H, m), 2.26 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.27 (1H, dd,  $J=16.7, 4.3\text{ Hz}$ ), 3.60 (1H, dd,  $J=16.7, 7.7\text{ Hz}$ ), 3.69–3.70 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.34 (1H, dd,  $J=7.7, 4.3\text{ Hz}$ ), 5.47 (2H, d,  $J=3.5\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, br s), 8.22 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

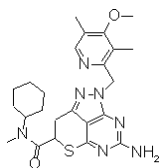
10

## (実施例184)

4-アミノ-N-シクロヘキシル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0703】

## 【化269】



20

## 【0704】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(40mg)とN-メチルシクロヘキシルアミン(0.030ml)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(6mg, 10%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07–1.81 (10H, m), 2.19–2.22 (6H, m), 2.27–2.28 (3H, m), 2.59–2.60 (3H, m), 3.15–3.20 (1H, m), 3.45–3.51 (1H, m), 3.67–3.69 (1H, m), 3.73 (3H, s), 4.65–4.72 (1H, m), 5.32 (2H, s), 5.42–5.44 (2H, br m), 8.19 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 482 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

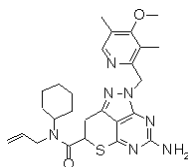
30

## (実施例185)

N-アリル-4-アミノ-N-シクロヘキシル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

## 【0705】

## 【化270】



40

## 【0706】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(40mg)とN-アリルシクロヘキシルアミン(0.038ml)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(3mg, 5%

50

）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.07–2.06 (10H, m), 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, d,  $J=6.8\text{ Hz}$ ), 3.11–3.19 (1H, m), 3.44–3.51 (1H, m), 3.77–3.77 (3H, bsm), 3.90–4.04 (2H, m), 4.41 (1H, brs), 4.53 (1H, dd,  $J=10.7, 3.9\text{ Hz}$ ), 4.74–4.75 (1H, m), 5.08–5.18 (2H, m), 5.28 (2H, s), 5.48–5.49 (2H, m), 5.80 (1H, brs), 8.25 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 508 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

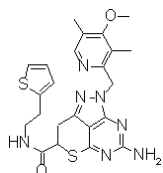
10

(実施例186)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-[2-(2-チエニル)エチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0707】

【化271】



20

【0708】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(40mg)と2-(2-チエニル)エタナミン(0.024ml)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(10mg, 20%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.91–2.94 (2H, m), 3.22 (1H, dd,  $J=16.7, 4.8\text{ Hz}$ ), 3.40 (1H, dd,  $J=13.3, 6.2\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, dd,  $J=13.3, 6.2\text{ Hz}$ ), 3.70 (1H, dd,  $J=16.7, 6.2\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.26–4.28 (1H, m), 5.31 (1H, brs), 5.46 (2H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 6.62 (1H, d,  $J=2.4\text{ Hz}$ ), 6.71 (1H, brs), 6.86 (1H, dd,  $J=5.1, 3.4\text{ Hz}$ ), 7.09 (1H, dd,  $J=5.1, 1.2\text{ Hz}$ ), 8.20 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 496 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

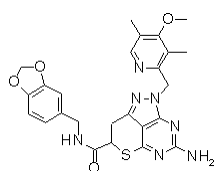
30

(実施例187)

4-アミノ-N-(1, 3-ベンゾジオキサール-5-イルメチル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0709】

【化272】



【0710】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)

40

50

メチル] - 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1- (1, 3-ベンゾジオキソール-5-イル) メタナミン (0.038 ml) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 30%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.10-3.25 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.18-4.20 (2H, m), 4.59 (1H, dd,  $J=8.8, 4.4$  Hz), 5.31 (2H, s), 5.97 (2H, s), 6.69-6.71 (1H, m), 6.79 (1H, d,  $J=1.7$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=7.8$  Hz), 6.93 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.75 (1H, t,  $J=5.8$  Hz).

ESI-MS  $m/z$ : 520 ( $M+H$ ) $^+$ .

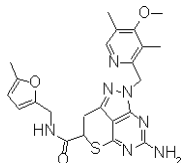
10

(実施例 188)

4-アミノ-N- (5-メチルフラン-2-イルメチル) -2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0711】

【化273】



20

【0712】

実施例 8 の 4-アミノ-2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1- (5-メチル-2-フリル) メタナミン (29 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 2.21 (3H, s), 3.14-3.22 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.20-4.23 (2H, m), 4.56 (1H, dd,  $J=9.1, 4.4$  Hz), 5.30 (2H, s), 5.97-5.97 (1H, m), 6.09 (1H, d,  $J=2.9$  Hz), 6.93 (2H, s), 8.07 (1H, s), 8.74 (1H, t,  $J=5.5$  Hz)

ESI-MS  $m/z$ : 480 ( $M+H$ ) $^+$ .

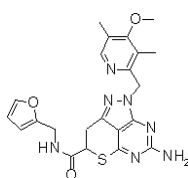
30

(実施例 189)

4-アミノ-N- (2-フリルメチル) -2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0713】

【化274】



40

【0714】

実施例 8 の 4-アミノ-2- [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)

50

メチル] - 7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1-(2-フリル) メタナミン (25 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 33%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.10-3.18 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.27-4.29 (2H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=9.1, 4.4$  Hz), 5.30 (2H, s), 6.23 (1H, dd,  $J=3.2, 0.7$  Hz), 6.38 (1H, dd,  $J=3.2, 2.0$  Hz), 6.94 (2H, s), 7.57-7.57 (1H, m), 8.07 (1H, s), 8.79 (1H, t,  $J=5.5$  Hz)  
ESI-MS  $m/z$ : 466 ( $M+H$ ) $^+$ .

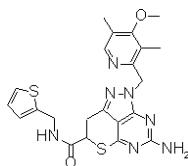
10

(実施例 190)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-(2-チエニルメチル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0715】

【化275】



20

【0716】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1-(2-チエニル) メタナミン (29 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.20 (3H, s), 3.11-3.18 (2H, m), 3.70 (3H, s), 4.44-4.46 (2H, m), 4.57 (1H, dd,  $J=8.9, 4.5$  Hz), 5.31 (2H, s), 6.94-6.95 (4H, m), 7.38 (1H, dd,  $J=4.7, 1.7$  Hz), 8.07 (1H, s), 8.94 (1H, t,  $J=5.5$  Hz)  
ESI-MS  $m/z$ : 482 ( $M+H$ ) $^+$ .

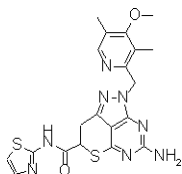
30

(実施例 191)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-(1, 3-チアゾール-2-イル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0717】

【化276】



40

【0718】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザセナフチ

50

レン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1, 3-チアゾール-2-アミン (26 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 33%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.28-3.36 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.79 (1H, t,  $J=5.6$  Hz), 5.34 (2H, s), 6.97 (2H, s), 7.23 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J=3.4$  Hz), 8.10 (1H, s)

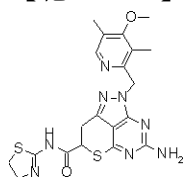
ESI-MS  $m/z$ : 469 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 192)

4-アミノ-N-(4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-イル)-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0719】

【化277】



【0720】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 4, 5-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-2-アミン (36 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (16 mg, 26%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.08 (1H, dd,  $J=16.8, 9.4$  Hz), 3.22-3.27 (3H, m), 3.62 (2H, t,  $J=8.1$  Hz), 3.71 (3H, s), 4.68 (1H, dd,  $J=9.4, 4.4$  Hz), 5.31 (2H, s), 6.90 (2H, s), 8.09 (1H, s)

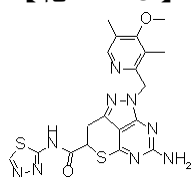
ESI-MS  $m/z$ : 471 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 193)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0721】

【化278】



【0722】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1, 3, 4-チアジアゾール-2-アミン (26 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (25 mg, 41%) を固体として得た。

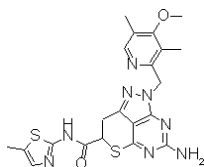
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 3.28–3.31 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.81 (1H, t,  $J=5.6\text{ Hz}$ ), 5.34 (2H, s), 6.99 (2H, s), 8.10 (1H, s), 9.16 (1H, s)  
 $\text{ESI-MSm/z}$ : 470 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 194)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0723】

【化279】



【0724】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 5-メチル-1, 3-チアゾール-2-アミン (30 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 32%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.24 (2H, dd,  $J=16.8, 7.0\text{ Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 4.76 (1H, dd,  $J=7.0, 4.7\text{ Hz}$ ), 5.33 (2H, s), 6.99 (2H, s), 7.15 (1H, s), 8.10 (1H, s)

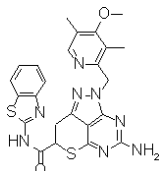
$\text{ESI-MSm/z}$ : 483 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 195)

4-アミノ-N-1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0725】

【化280】



【0726】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7, 8-ジヒドロ-2H-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) とベンゾチアゾール-2-アミン (24 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 33%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.35–3.38 (2H, m), 3.72 (3H, s), 4.84 (1H, t,  $J=5.5\text{ Hz}$ ), 5.35 (2H, s), 6.96 (2H, s), 7.30 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.43 (1H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 7.75 (1H, d,  $J=7.6$

10

20

30

40

50

H z), 7.94 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.10 (1H, s), 8.28 (1H, s).

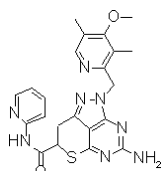
ESI-MSm/z: 519 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 196)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-ピリジン-2-イル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0727】

【化281】



【0728】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) と 2-アミノピリジン (24 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (15 mg, 25%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.21 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J = 16.7, 4.4 Hz), 3.69-3.73 (4H, m), 4.45-4.48 (1H, m), 5.45 (4H, s), 7.05 (1H, dd, J = 7.4, 4.9 Hz), 7.68 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.11 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 3.9 Hz), 9.23 (1H, s).

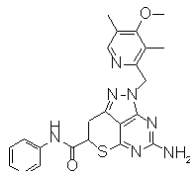
ESI-MSm/z: 463 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 197)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-フェニル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキサミド

【0729】

【化282】



【0730】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリック アシッド (50 mg) とアニリン (0.025 ml) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (15 mg, 25%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.23 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.35 (1H, dd, J = 16.7, 4.2 Hz), 3.62 (1H, dd, J = 16.7, 8.8 Hz), 3.76 (3H, s), 4.58 (1H, dd, J = 8.8, 4.2 Hz), 5.43 (2H, d, J = 4.2 Hz), 7.12 (1H, t, J = 7.4 Hz),

10

20

30

40

50

7. 32 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7. 53–7. 55 (2H, m), 8. 12 (1H, s)

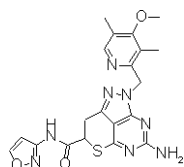
ESI–MS m/z : 462 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 198)

4–アミノ–N–イソオキサゾール–3–イル–2–[(4–メトキシ–3, 5–ジメチルピリジン–2–イル)メチル]–7, 8–ジヒドロ–2H–6–チア–1, 2, 3, 5–テトラアザアセナフチレン–7–カルボキサミド

【0731】

【化283】



【0732】

実施例 8 の 4–アミノ–2–[(4–メトキシ–3, 5–ジメチルピリジン–2–イル)メチル]–7, 8–ジヒドロ–2H–6–チア–1, 2, 3, 5–テトラアザアセナフチレン–7–カルボキシリック アシッド (50 mg) と 1, 2–オキサゾール–3–アミン (0. 019 ml) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (10 mg, 17%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 21 (3H, s), 2. 28 (3H, s), 3. 34 (1H, dd, J = 16. 2, 4. 6 Hz), 3. 74–3. 78 (4H, m), 4. 47 (1H, t, J = 5. 4 Hz), 5. 27 (2H, s), 5. 45 (2H, d, J = 4. 6 Hz), 6. 99 (1H, s), 8. 17 (1H, s), 8. 27 (1H, d, J = 1. 7 Hz), 9. 60 (1H, s)

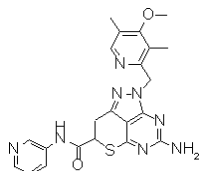
ESI–MS m/z : 453 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 199)

4–アミノ–2–[(4–メトキシ–3, 5–ジメチルピリジン–2–イル)メチル]–N–ピリジン–3–イル–7, 8–ジヒドロ–2H–6–チア–1, 2, 3, 5–テトラアザアセナフチレン–7–カルボキサミド

【0733】

【化284】



【0734】

実施例 8 の 4–アミノ–2–[(4–メトキシ–3, 5–ジメチルピリジン–2–イル)メチル]–7, 8–ジヒドロ–2H–6–チア–1, 2, 3, 5–テトラアザアセナフチレン–7–カルボキシリック アシッド (50 mg) と 3–アミノピリジン (24 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (10 mg, 17%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H–NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 2. 24 (3H, s), 2. 28 (3H, s), 3. 37–3. 38 (1H, m), 3. 53 (1H, dd, J = 16. 5, 8. 9 Hz), 3. 77 (3H, s), 4. 62 (1H, dd, J = 8. 9, 4. 2 Hz), 5. 44 (2H, s), 7. 29–7. 32 (1H, m), 8. 12 (1H, s), 8. 24 (1H, d, J = 8. 3 Hz), 8. 29 (1H, d, J = 4. 9 Hz), 8. 56 (1H, s).

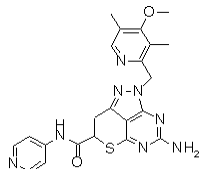
E S I - M S m / z : 463 (M+H)<sup>+</sup>.

(実施例 200)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-ピリジン-4-イル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0735】

【化285】



10

【0736】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリク アシッド (50 mg) と 4-アミノピリジン (24 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (15 mg, 25%) を固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.24 (3H, s), 2.29 (3H, d, J=5.6 Hz), 3.34 (1H, dd, J=16.7, 4.2 Hz), 3.53 (1H, dd, J=16.7, 8.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.59 (1H, dd, J=8.8, 4.2 Hz), 5.44 (2H, d, J=4.2 Hz), 7.56 (2H, dd, J=4.9, 1.5 Hz), 8.12 (1H, s), 8.43 (2H, dd, J=4.9, 1.5 Hz).

20

E S I - M S m / z : 463 (M+H)<sup>+</sup>.

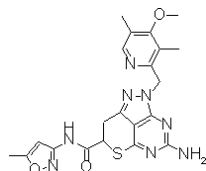
(実施例 201)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-(5-メチルイソオキサゾール-3-イル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

30

【0737】

【化286】



【0738】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリク アシッド (50 mg) と 5-メチル-1,2-オキサゾール-3-アミン (25 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (8 mg, 13%) を固体として得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.38-2.41 (9H, m), 3.13 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.01 (3H, s), 4.70 (1H, s), 5.63 (2H, s), 6.61 (1H, s), 8.48 (1H, s).

E S I - M S m / z : 467 (M+H)<sup>+</sup>.

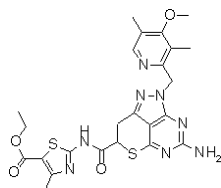
(実施例 202)

50

エチル 2-[(4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-イル}カルボニル)アミノ]-4-メチル-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

【0739】

【化287】



10

【0740】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-カルボキシリックアシッドエチルエステル(48mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(20mg, 32%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.33 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.28 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.38 (1H, dd,  $J=16.7, 7.4\text{ Hz}$ ), 3.59 (1H, dd,  $J=16.7, 7.4\text{ Hz}$ ), 3.82 (3H, s), 4.29 (2H, q,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 4.65 (1H, dd,  $J=7.4, 4.4\text{ Hz}$ ), 5.50 (2H, d,  $J=8.1\text{ Hz}$ ), 8.25 (1H, s)

20

ESI-MS  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

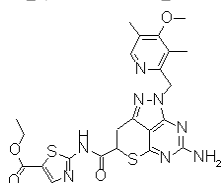
(実施例203)

エチル 2-[(4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-イル}カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-5-カルボキシレート

30

【0741】

【化288】



【0742】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と2-アミノチアゾール-5-カルボキシリックアシッドエチルエステル(45mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(20mg, 29%)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.39 (3H, t,  $J=7.1\text{ Hz}$ ), 2.25 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.36-3.41 (1H, m), 3.55 (1H, dd,  $J=16.8, 7.5\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.39 (2H, q,  $J=7.5\text{ Hz}$ ), 4.63 (1H, dd,  $J=7.5, 4.4\text{ Hz}$ ), 5.45 (2H, s), 7.82 (1H, s), 8.16 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 541 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

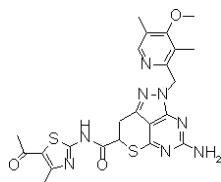
50

(実施例 204)

N-(5-アセチル-4-メチル-1,3-チアゾール-2-イル)-4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0743】

【化289】



10

【0744】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド (50 mg) と 1-(2-アミノ-4-メチルチアゾール-5-イル)エタノン (40 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 30%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.30 (6H, s), 2.49 (3H, s), 2.64 (3H, s), 3.37-3.40 (1H, m), 3.53 (1H, dd,  $J=16.7, 7.4$  Hz), 3.85 (3H, s), 4.68 (1H, dd,  $J=7.4, 4.4$  Hz), 5.51 (2H, d,  $J=8.6$  Hz), 8.26 (1H, s).

20

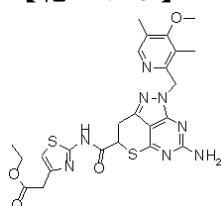
ESI-MS  $m/z$ : 525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 205)

エチル {2-[(4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-イル)カルボニル)アミノ]-1,3-チアゾール-4-イル}アセテート

【0745】

【化290】



30

【0746】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド (50 mg) と (2-アミノチアゾール-4-イル)アセティックアシッドエチルエステル (48 mg) を用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 28%) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.27 (3H, t,  $J=7.1$  Hz), 2.30 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.37 (1H, dd,  $J=16.7, 4.5$  Hz), 3.55 (1H, dd,  $J=16.7, 7.7$  Hz), 3.69 (2H, s), 3.88 (3H, s), 4.18 (2H, q,  $J=7.2$  Hz), 4.67 (1H, dd,  $J=7.7, 4.5$  Hz), 5.54 (2H, d,  $J=6.6$  Hz), 6.82 (1H, s), 8.32 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 555 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

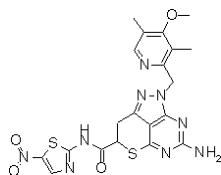
50

(実施例 206)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-(5-ニトロ-1,3-チアゾール-2-イル)-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0747】

【化291】



10

【0748】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリク アシッド (50 mg) と 5-ニトロチアゾール-2-アミン (38 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (20 mg, 30%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.37 (1H, dd,  $J=16.7, 4.5\text{ Hz}$ ), 3.52 (1H, dd,  $J=16.7, 7.1\text{ Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 4.68 (1H, dd,  $J=7.1, 4.5\text{ Hz}$ ), 5.47 (2H, s), 8.17 (1H, s), 8.32 (1H, s).

20

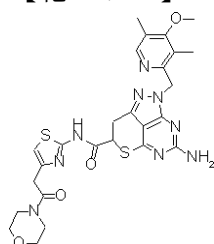
ESI-MS  $m/z$ : 514 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例 207)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-[4-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソエチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0749】

【化292】



30

【0750】

実施例 8 の 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリク アシッド (50 mg) と 2-(2-アミノ-チアゾール-4-イル)-1-モルホリン-4-イル-エタノン (59 mg) とを用いて、実施例 12 と同様の方法で、標題化合物 (30 mg, 39%) を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.38-3.39 (1H, m), 3.56-3.62 (9H, m), 3.77 (3H, s), 4.65 (1H, dd,  $J=7.8, 4.4\text{ Hz}$ ), 5.43 (2H, d,  $J=2.0\text{ Hz}$ ), 6.77 (1H, s), 8.13 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 596 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

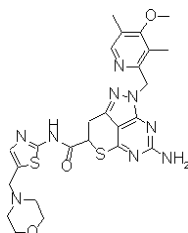
(実施例 208)

50

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-[5-(モルホリン-4-イルメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0751】

【化293】



10

【0752】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と5-(モルホリン-4-イル)-1,3-チアゾール-2-アミン(52mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(20mg, 27%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.28 (3H, s), 2.48 (4H, s), 3.38 (1H, d,  $J=3.9\text{ Hz}$ ), 3.53 (1H, dd,  $J=16.5, 7.7\text{ Hz}$ ), 3.70 (4H, t,  $J=4.5\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.65 (1H, dd,  $J=7.7, 4.5\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, d,  $J=2.7\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 8.14 (1H, s).

20

ESI-MS  $m/z$ : 568 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

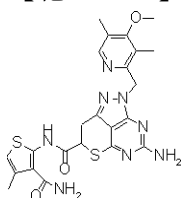
(実施例209)

4-アミノ-N-(3-カルバモイル-4-メチル-2-チエニル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0753】

30

【化294】



【0754】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と2-アミノ-4-メチル-チオフェン-3-カルボキサミド(40mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(10mg, 15%)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.44 (3H, s), 3.35-3.40 (1H, m), 3.67 (1H, dd,  $J=16.6, 6.3\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 4.67 (1H, dd,  $J=6.3, 4.6\text{ Hz}$ ), 5.42 (2H, d,  $J=3.4\text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J=1.2\text{ Hz}$ ), 7.49 (2H, s), 8.14 (1H, br s).

ESI-MS  $m/z$ : 525 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

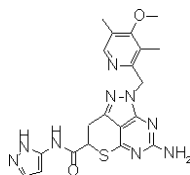
(実施例210)

50

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-1H-ピラゾール-5-イル-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0755】

【化295】



10

【0756】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と5-アミノピラゾール(22mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(8mg, 14%)を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.40-3.45 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.44 (2H, s), 5.55 (1H, t,  $J=5.4\text{ Hz}$ ), 5.98 (1H, d,  $J=3.2\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 8.16 (1H, s).

20

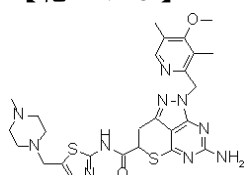
ESI-MS  $m/z$ : 452 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例211)

4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-{5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]-1,3-チアゾール-2-イル}-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキサミド

【0757】

【化296】



30

【0758】

実施例8の4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ-2H-6-チア-1,2,3,5-テトラアザアセナフチレン-7-カルボキシリックアシッド(50mg)と5-((4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル)-1,3-チアゾール-2-アミン(55mg)とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物(20mg, 28%)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.25 (4H, brs), 2.28 (6H, s), 2.48 (8H, brs), 3.37 (1H, dd,  $J=16.8, 4.4\text{ Hz}$ ), 3.54 (1H, dd,  $J=16.8, 8.1\text{ Hz}$ ), 3.66 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.65 (1H, dd,  $J=8.1, 4.4\text{ Hz}$ ), 5.44 (2H, d,  $J=2.9\text{ Hz}$ ), 7.22 (1H, s), 8.15 (1H, s).

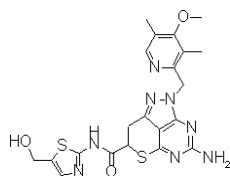
ESI-MS  $m/z$ : 581 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例212)

4-アミノ-N-[5-(ヒドロキシメチル)-1,3-チアゾール-2-イル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-7,8-ジヒドロ

50

－2H－6－チア－1，2，3，5－テトラアザアセナフチレン－7－カルボキサミド  
 【0759】  
 【化297】



【0760】

実施例8の4－アミノ－2－〔（4－メトキシ－3，5－ジメチルピリジン－2－イル）メチル〕－7，8－ジヒドロ－2H－6－チア－1，2，3，5－テトラアザアセナフチレン－7－カルボキシリク アシッド（50mg）と（2－アミノ－1，3－チアゾール－5－イル）－メタノール（34mg）とを用いて、実施例12と同様の方法で、標題化合物（15mg，23%）を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ （ $\text{DMSO-d}_6$ ） $\delta$ ：2.18（3H，s），2.21（3H，s），3.27－3.29（2H，m），3.72（3H，s），4.57（2H，d， $J=5.1\text{Hz}$ ），4.78－4.79（1H，m），5.34（2H，s），5.38（1H，t， $J=5.6\text{Hz}$ ），6.98（2H，s），7.31（1H，s），8.10（1H，s）。

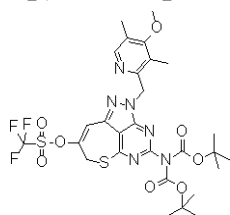
ESI－MS  $m/z$ ：499（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

（実施例213）

1）4－〔ビス（tert－ブトキシカルボニル）アミノ〕－2－〔（4－メトキシ－3，5－ジメチルピリジン－2－イル）メチル〕－2，7－ジヒドロ－6－チア－1，2，3，5－テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン－8－イル トリフルオロメタンスルフォネート

【0761】

【化298】



【0762】

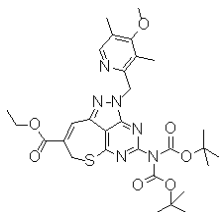
氷浴冷却下、4－〔ビス（tert－ブトキシカルボニル）アミノ〕－2－〔（4－メトキシ－3，5－ジメチルピリジン－2－イル）メチル〕－2，9－ジヒドロ－6－チア－1，2，3，5－テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン－8－オン（300mg）を脱水ジクロロメタン（5ml）に溶解し、トリエチルアミン（146 $\mu$ l）を加えた後、トリフルオロメタンスルフォニック アンハイドライド（106 $\mu$ l）を加え、0℃で3時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサーン／酢酸エチル）により精製し、標題化合物を固体（255mg，69%）として得た。

ESI－MS  $m/z$ ：703（ $\text{M}+\text{H}$ ） $^+$ 。

2）エチル 4－〔ビス（tert－ブトキシカルボニル）アミノ〕－2－〔（4－メトキシ－3，5－ジメチルピリジン－2－イル）メチル〕－2，7－ジヒドロ－6－チア－1，2，3，5－テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン－8－カルボキシレート

【0763】

【化299】



【0764】

4-〔ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル〕-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン-8-イル トリフルオロメタンスルフォネート (25mg) をエタノール (2ml) に溶解し、トリエチルアミン (6μl)、ビス(トリフェニルフォスフィン)パラジウム (II) ジクロライド (2.5mg) を室温にて加え、一酸化炭素雰囲気下、40℃にて3時間攪拌した。反応液を濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) により精製し、標題化合物を油状物質 (14mg, 62%) として得た。

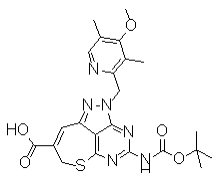
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.35 (3H, t, J=7.19Hz), 1.44 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.18 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.15Hz), 5.73 (2H, s), 8.02 (1H, s), 8.15 (1H, s).

ESI-MS m/z: 627 (M+H)<sup>+</sup>.

3) 4-〔(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル〕-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン-8-カルボキシリックアシッド

【0765】

【化300】



【0766】

氷浴冷却下、エチル 4-〔ビス(tert-ブトキシカルボニル)アミノ〕-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル〕-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン-8-カルボキシレート (0.92g) をメタノール (10ml) に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (10ml) を加え、徐々に室温に戻しながら16時間攪拌した。反応液に0.5規定塩酸水を加え中和した後、溶媒を濃縮し、得られた残渣をクロロホルムで希釈して、10%クエン酸水溶液で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をヘキサンと酢酸エチルから再結晶し、標題化合物を固体 (0.68g, 91%) として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ: 1.54 (9H, s), 2.25 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.81 (3H, s), 4.18 (2H, s), 5.78 (2H, s), 7.81 (1H, s), 8.07 (1H, s).

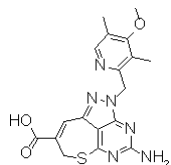
ESI-MS m/z: 499 (M+H)<sup>+</sup>.

4) 4-アミノ-2-〔(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル〕-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ〔cd〕アズレン

ー 8 - カルボキシリック アシッド

【 0 7 6 7 】

【 化 3 0 1 】



【 0 7 6 8 】

4 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 - [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 2 , 7 - ジヒドロ - 6 - チア - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 8 - カルボキシリック アシッド ( 3 0 m g ) を用いて、実施例 2 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 ( 1 5 m g , 6 3 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( DMSO- $\text{D}_6$  )  $\delta$  : 2 . 1 7 ( 3 H , s ) , 2 . 2 6 ( 3 H , s ) , 3 . 7 3 ( 3 H , s ) , 4 . 0 9 ( 2 H , s ) , 5 . 5 0 ( 2 H , s ) , 7 . 0 5 ( 2 H , b r s ) , 7 . 6 1 ( 1 H , s ) , 8 . 0 5 ( 1 H , s ) .

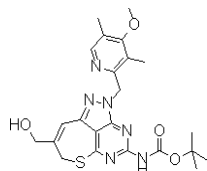
E S I - M S m / z : 3 9 9 ( M + H )  $^{+}$  .

( 実施例 2 1 4 )

1 ) t e r t - ブチル { 8 - ( ヒドロキシメチル ) - 2 - [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 2 , 7 - ジヒドロ - 6 - チア - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 4 - イル } カーバメート

【 0 7 6 9 】

【 化 3 0 2 】



【 0 7 7 0 】

氷浴冷却下、4 - [ ( t e r t - ブトキシカルボニル ) アミノ ] - 2 - [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 2 , 7 - ジヒドロ - 6 - チア - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラアザベンゾ [ c d ] アズレン - 8 - カルボキシリック アシッド ( 5 0 m g ) をテトラヒドロフラン ( 1 m l ) に溶解し、N - メチルモルフォリン ( 1 3  $\mu$  l ) 、エチル クロロフォルメート ( 1 2  $\mu$  l ) を加え 2 時間攪拌した。引き続き反応液に水素化ホウ素ナトリウム ( 1 2 m g ) 、メタノール ( 1 m l ) を加え、徐々に室温に戻しながら 3 時間攪拌した。反応液に 1 0 % クエン酸水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ( クロロホルム - メタノール ) により精製し、標題化合物を油状物質 ( 3 5 m g , 7 2 % ) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( C D C l  $_3$  )  $\delta$  : 1 . 5 3 ( 9 H , s ) , 2 . 2 2 ( 3 H , s ) , 2 . 3 1 ( 3 H , s ) , 3 . 7 4 ( 3 H , s ) , 3 . 7 5 ( 2 H , s ) , 4 . 3 2 - 4 . 3 5 ( 2 H , m ) , 5 . 6 4 ( 2 H , s ) , 6 . 8 5 ( 1 H , t , J = 1 . 3 8 \text{ Hz} ) , 7 . 4 3 ( 1 H , s ) , 8 . 1 7 ( 1 H , s ) .

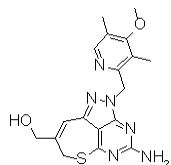
E S I - M S m / z : 4 8 5 ( M + H )  $^{+}$  .

2 ) { 4 - アミノ - 2 - [ ( 4 - メトキシ - 3 , 5 - ジメチルピリジン - 2 - イル ) メチル ] - 2 , 7 - ジヒドロ - 6 - チア - 1 , 2 , 3 , 5 - テトラアザベンゾ [ c d ] アズレ

ン-8-イル} メタノール

【0771】

【化303】



【0772】

tert-ブチル {8-(ヒドロキシメチル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバメート (35 mg) を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (15 mg, 54%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 3.71 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.31 (2H, d,  $J=1.38\text{ Hz}$ ), 5.19 (2H, br s), 5.51 (2H, s), 6.78-6.79 (1H, m), 8.19 (1H, s).

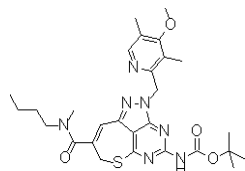
ESI-MS  $m/z$ : 385 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例215)

1) tert-ブチル {8-[ブチル(メチル)カルバモイル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カルバメート

【0773】

【化304】



【0774】

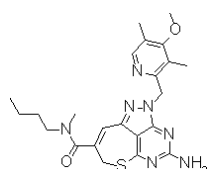
4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキシリック アシッド (50 mg) と n-メチル-n-ブチルアミン (23  $\mu\text{l}$ ) を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (54 mg, 95%) として得た。

ESI-MS  $m/z$ : 568 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 4-アミノ-N-ブチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキサミド

【0775】

【化305】



【0776】

tert-ブチル {8-[ブチル(メチル)カルバモイル]-2-[(4-メトキシ-

10

20

30

40

50

3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバメート (54 mg) を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (22 mg, 50%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.89–0.96 (3H, m), 1.26–1.36 (2H, m), 1.54–1.61 (2H, m), 2.23 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.06 (3H, br s), 3.47 (2H, t,  $J=7.57\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 3.94 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.89 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 468 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

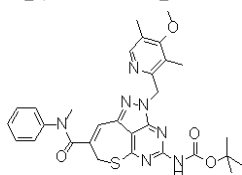
10

(実施例216)

1) tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[メチル(フェニル)カルバモイル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバメート

【0777】

【化306】



20

【0778】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-カルボキシリック アシッド (50 mg) と N-メチルアニリン (21  $\mu\text{l}$ ) を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (63 mg, 59%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.51 (9H, s), 2.21 (3H, s), 2.28 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.74 (3H, s), 3.79 (2H, s), 5.59 (2H, s), 7.03 (1H, s), 7.16–7.24 (3H, m), 7.32–7.39 (3H, m), 8.15 (1H, s).

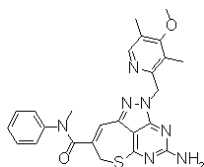
ESI-MS  $m/z$ : 588 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

30

2) 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-メチル-N-フェニル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-カルボキサミド

【0779】

【化307】



40

【0780】

tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-[メチル(フェニル)カルバモイル]-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} カーバメート (63 mg) を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (23 mg, 44%) として得た。

50

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.41 (3H, s), 3.75 (3H, s), 3.77 (2H, s), 5.15 (2H, br s), 5.48 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.16–7.24 (3H, m), 7.34 (2H, t,  $J=7.79\text{ Hz}$ ), 8.19 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

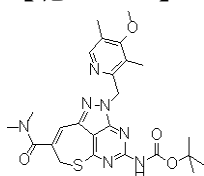
(実施例 217)

1) tert-ブチル {8-(ジメチルカルバモイル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} カルバメート

10

【0781】

【化308】



【0782】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-カルボキシリック アシッド (50 mg) とジメチルアミン塩酸塩 (16 mg) を用いて、実施例 9 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (53 mg, 定量的) として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.34 (3H, s), 3.10 (6H, br s), 3.75 (3H, s), 3.97 (2H, s), 5.67 (2H, s), 6.97 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.17 (1H, s).

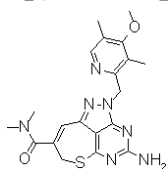
ESI-MS  $m/z$ : 526 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N,N-ジメチル-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-カルボキサミド

30

【0783】

【化309】



【0784】

40

tert-ブチル {8-(ジメチルカルバモイル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} カルバメート (53 mg) を用いて実施例 2 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (17 mg, 40%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.23 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.10 (6H, br s), 3.75 (3H, s), 3.95 (2H, s), 5.19 (2H, s), 5.54 (2H, s), 6.92 (1H, s), 8.19 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 426 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

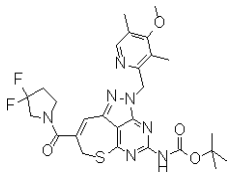
(実施例 218)

50

1) tert-ブチル {8-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバメート

【0785】

【化310】



10

【0786】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキシリックアシッド(50mg)と3,3-ジフルオロピロリジン塩酸塩(29mg)を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(60mg, 定量的)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.54-1.57 (9H, m), 2.23 (3H, s), 2.35 (3H, s), 2.37-2.44 (2H, m), 3.76 (3H, s), 3.87 (2H, t,  $J=6.88\text{ Hz}$ ), 3.94 (2H, t,  $J=12.61\text{ Hz}$ ), 4.02 (2H, s), 5.67 (2H, s), 7.10 (1H, s), 7.46 (1H, s), 8.18 (1H, s).

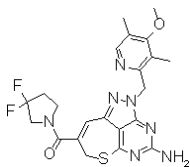
ESI-MS  $m/z$ : 588 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

2) 8-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-アミン

【0787】

【化311】



30

【0788】

tert-ブチル {8-[(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)カルボニル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバメート(60mg)を用いて、実施例2と同様に合成し、標題化合物を固体(23mg, 46%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.38-2.47 (2H, m), 3.31-3.34 (2H, m), 3.72 (4H, s), 3.78-3.88 (2H, m), 3.81 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.01 (1H, s), 7.03 (2H, brs), 8.06 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 488 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

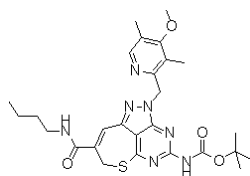
(実施例219)

1) tert-ブチル {8-(ブチルカルバモイル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}カーバメート

50

【0789】

【化312】



【0790】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキシリックアシッド(50mg)とn-ブチルアミン(20μl)を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(53mg, 95%)として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 0.95 (3H, t,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 1.35-1.44 (3H, m), 1.50-1.56 (17H, m), 2.22 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.37 (3H, dd,  $J=12.61, 7.11\text{ Hz}$ ), 3.75 (3H, s), 4.14 (2H, s), 5.67 (2H, s), 5.96 (2H, br s), 7.29 (1H, s), 7.45 (1H, s), 8.18 (1H, s).

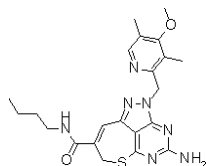
ESI-MS  $m/z$ : 554 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

2) 4-アミノ-N-ブチル-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキサミド

【0791】

【化313】



30

【0792】

tert-ブチル {8-(ブチルカルバモイル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバメート(53mg)を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(27mg, 62%)として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 0.88 (3H, t,  $J=7.34\text{ Hz}$ ), 1.25-1.34 (2H, m), 1.42-1.49 (2H, m), 2.17 (3H, s), 2.24 (3H, s), 3.17 (2H, q,  $J=6.42\text{ Hz}$ ), 3.72 (3H, s), 4.06 (2H, s), 5.47 (2H, s), 7.02 (2H, br s), 7.39 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.40 (1H, t,  $J=5.50\text{ Hz}$ ).

40

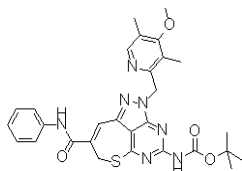
ESI-MS  $m/z$ : 454 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(実施例220)

1) tert-ブチル {8-(アニリノカルボニル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバメート

【0793】

## 【化 3 1 4】



## 【0 7 9 4】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキシリックアシッド(50mg)とアニリン(18μl)を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(56mg, 97%)として得た。

10

<sup>1</sup>H-NMR(CDC1<sub>3</sub>) δ: 1.57(9H, s), 2.23(3H, s), 2.34(3H, s), 3.76(3H, s), 4.19(2H, s), 5.69(2H, s), 7.16(1H, t, J=7.34Hz), 7.36(2H, t, J=7.79Hz), 7.49(1H, s), 7.56(2H, d, J=7.79Hz), 7.78(1H, s), 8.18(1H, s).

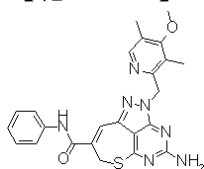
ESI-MSm/z: 574(M+H)<sup>+</sup>.

2) 4-アミノ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-N-フェニル-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキサミド

20

## 【0 7 9 5】

## 【化 3 1 5】



## 【0 7 9 6】

30

tert-ブチル {8-(アニリノカルボニル)-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル} カーバメート(56mg)を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(25mg, 54%)として得た。

<sup>1</sup>H-NMR(DMSO-D<sub>6</sub>) δ: 2.18(3H, s), 2.26(3H, s), 3.73(3H, s), 4.15(2H, s), 5.51(2H, s), 7.06-7.11(3H, m), 7.33(2H, t, J=7.79Hz), 7.61(1H, s), 7.71(2H, d, J=7.79Hz), 8.08(1H, s), 10.24(1H, s).

ESI-MSm/z: 474(M+H)<sup>+</sup>.

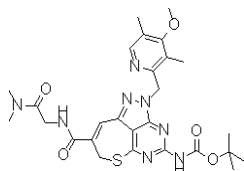
40

## (実施例 2 2 1)

1) tert-ブチル (8-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバモイル}-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル) カーバメート

## 【0 7 9 7】

## 【化 3 1 6】



## 【0 7 9 8】

4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキシリックアシッド(50mg)とグリシンジメチルアミド酢酸塩(81mg)を用いて、実施例9と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(22mg, 38%)として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.53 (9H, s), 2.23 (3H, s), 2.33 (3H, s), 3.01 (6H, s), 3.76 (3H, s), 4.12-4.14 (4H, m), 5.68 (2H, s), 7.19 (1H, s), 7.49 (1H, s), 8.19 (1H, s).

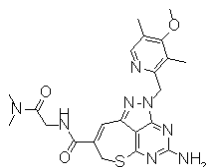
ESI-MS  $m/z$ : 583 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 4-アミノ-N-[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-8-カルボキサミド

20

## 【0 7 9 9】

## 【化 3 1 7】



## 【0 8 0 0】

tert-ブチル (8-{[2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル]カルバモイル}-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル)カーバメート(20mg)を用いて、実施例2と同様の方法で合成し、標題化合物を固体(10mg, 60%)として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.17 (3H, s), 2.25 (3H, s), 2.83 (3H, s), 2.99 (3H, s), 3.29 (2H, s), 4.01 (2H, d,  $J=5.96\text{ Hz}$ ), 4.08 (2H, s), 5.49 (3H, s), 7.01 (2H, brs), 7.48 (1H, s), 8.07 (1H, s), 8.55 (1H, t,  $J=5.96\text{ Hz}$ ).

ESI-MS  $m/z$ : 483 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

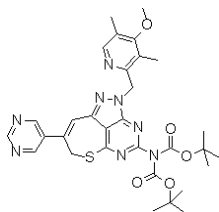
40

## (実施例 2 2 2)

1) ジ-tert-ブチル {2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル]-8-ピリミジン-5-イル-2,7-ジヒドロ-6-チア-1,2,3,5-テトラアザベンゾ[c,d]アズレン-4-イル}イミドジカーボネート

## 【0 8 0 1】

## 【化 3 1 8】



## 【0 8 0 2】

4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル トリフルオロメタンスルフォネート (50 mg) を1, 4-ジオキサン (4 ml) に溶解し、ピリミジン-5-ボロニックアシッド (13 mg)、2 規定炭酸ナトリウム水溶液 (2 ml)、ビス (トリフェニルフォスフィン) パラジウム (II) ジクロライド (5 mg) を加え、40 °C にて2時間攪拌した。反応液に水を入れ酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) により精製し、標題化合物を油状物質 (45 mg) として得た。

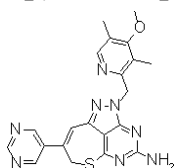
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (9H, s), 1.56 (9H, s), 2.22 (3H, s), 2.32 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.73 (2H, s), 7.26 (1H, s), 8.15 (1H, s), 8.90 (2H, s), 9.21 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 633 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-ピリミジン-5-イル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

## 【0 8 0 3】

## 【化 3 1 9】



## 【0 8 0 4】

ジ-tert-ブチル {2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-ピリミジン-5-イル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (45 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (8 mg, 26%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.32 (2H, s), 5.48 (2H, s), 7.01 (2H, br s), 7.28 (1H, s), 8.08 (1H, s), 9.11 (2H, s), 9.14 (1H, s).

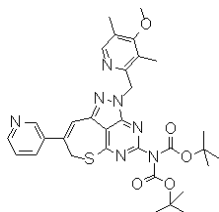
ESI-MS  $m/z$ : 433 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## (実施例 2 2 3)

1) ジ-tert-ブチル {2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-ピリミジン-3-イル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0805】

【化320】



【0806】

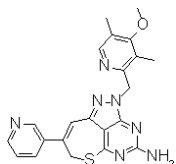
4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] -2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-8-イル トリフルオロメタンスルフォネート (50 mg) とピリジン-3-ボロニック アシッド ネオペンチルグリコールエステル (21 mg) を用いて、実施例 222 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (48 mg, 定量的) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.31 (3H, s), 3.75 (3H, s), 4.21 (2H, s), 5.72 (2H, s), 7.21 (1H, s), 7.65-7.81 (2H, m), 8.16 (1H, s), 8.60 (1H, dd,  $J=4.58, 1.38\text{ Hz}$ ), 8.79 (1H, d,  $J=1.83\text{ Hz}$ ).

2) 2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-ピリジン-3-イル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-アミン

【0807】

【化321】



【0808】

ジ-tert-ブチル {2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-ピリジン-3-イル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (49 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (12 mg, 36%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.47 (2H, s), 6.98 (2H, br s), 7.13 (1H, s), 7.43 (1H, dd,  $J=8.02, 4.81\text{ Hz}$ ), 8.04-8.08 (2H, m), 8.54 (1H, dd,  $J=4.81, 1.60\text{ Hz}$ ), 8.86 (1H, d,  $J=2.29\text{ Hz}$ ).

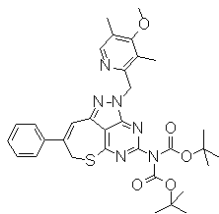
ESI-MS  $m/z$ : 432 ( $M+H$ ) $^+$ .

(実施例 224)

1) ジ-tert-ブチル {2- [(4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] -8-フェニル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [cd] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート

【0809】

## 【化 3 2 2】



## 【0 8 1 0】

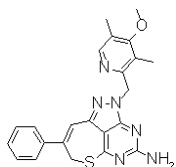
4- [ビス (tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-8-イル トリフルオロメタンスルフォネート (50 mg) とフェニルボロニック アシッド (13 mg) を用いて、実施例 222 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (32 mg, 71%) として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.45 (18H, s), 2.22 (3H, s), 2.30 (3H, s), 3.74 (3H, s), 4.22 (2H, s), 5.71 (2H, s), 7.17 (1H, s), 7.35-7.52 (5H, m), 8.17 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 631 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 2 - [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 8-フェニル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-アミン

## 【0 8 1 1】

## 【化 3 2 3】



## 【0 8 1 2】

ジ-tert-ブチル {2 - [ (4-メトキシ-3, 5-ジメチルピリジン-2-イル) メチル] - 8-フェニル-2, 7-ジヒドロ-6-チア-1, 2, 3, 5-テトラアザベンゾ [c d] アズレン-4-イル} イミドジカーボネート (32 mg) を用いて、実施例 2 と同様の方法で合成し、標題化合物を固体 (12 mg, 55%) として得た。

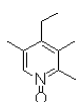
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$ : 2.18 (3H, s), 2.25 (3H, s), 3.73 (3H, s), 4.26 (2H, s), 5.46 (2H, s), 6.96 (2H, br s), 7.00 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.62-7.65 (2H, m), 8.08 (1H, s).  
ESI-MS  $m/z$ : 431 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## (参考例 1)

1) 4-エチル-2, 3, 5-トリメチルピリジン 1-オキシド

## 【0 8 1 3】

## 【化 3 2 4】



## 【0 8 1 4】

4-ブロモ-2, 3, 5-トリメチルピリジン 1-オキシド (5.76 g)、テトラヒドロフラン (60 mL), 15% トリエチルアルミニウム/トルエン溶液 (40 mL) およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (1.54 g) からなる混

10

20

30

40

50

合物を6時間加熱還流した。室温まで放冷後反応液にトルエン(60 mL)、メタノール(12 mL)次いで飽和塩化アンモニウム水溶液(18 mL)を加え、1時間加熱還流した。室温まで放冷後不溶物を濾別し、濾液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)にて精製して標題化合物(3.84 g, 87%)を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.10 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.22 (3H, s), 2.27 (3H, s), 2.52 (3H, s), 2.62 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 8.01 (1H, s).

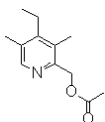
ESI-MS  $m/z$ : 166 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

2) (4-エチル-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル アセテート

【0815】

【化325】



【0816】

上記4-エチル-2,3,5-トリメチルピリジン 1-オキシド(3.84 g)および無水酢酸(50 mL)からなる混合物を30分加熱還流した。室温まで放冷後反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解後飽和重曹水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-ヘキサン)にて精製して標題化合物(3.64 g, 76%)を油状物として得た。

20

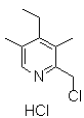
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.12 (3H, t,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 2.12 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.68 (2H, q,  $J=7.6\text{ Hz}$ ), 5.22 (2H, s), 8.21 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 208 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

3) 2-クロロメチル-4-エチル-3,5-ジメチルピリジン ハイドロクロライド

【0817】

【化326】



【0818】

上記(4-エチル-3,5-ジメチルピリジン-2-イル)メチル アセテート(415 mg),メタノール(5 mL)および炭酸カリウム(553 mg)からなる混合物を50℃で30分撹拌した。室温まで放冷後反応液を減圧濃縮し、クロロホルムに溶解後水洗した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解し、氷冷下塩化チオニル(1 mL)を加えて室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧留去し、トルエンにてデカント洗浄して標題化合物(299 mg, 68%)を固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23 (3H, t,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 2.50 (3H, s), 2.55 (3H, s), 2.90 (2H, q,  $J=7.7\text{ Hz}$ ), 5.16 (2H, s), 8.34 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 184 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(参考例2)

1) 3-クロロ-2,5-ジメチルピリジン 1-オキシド

【0819】

50

## 【化 3 2 7】



## 【0 8 2 0】

3-クロロ-2,5-ジメチルピリジン (1.10 g) をジクロロメタン (30 mL) に溶解し、氷冷攪拌下 m-クロロ過安息香酸 (1.61 g) を加えて室温にて終夜攪拌した。反応液を 1 規定水酸化ナトリウムにて洗浄し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 (1.21 g, 99%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.27 (3H, s), 2.59 (3H, s), 7.13 (1H, s), 8.07 (1H, s).

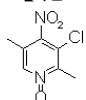
ESI-MS  $m/z$ : 158 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

## 2) 3-クロロ-2,5-ジメチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド

## 【0 8 2 1】

## 【化 3 2 8】



## 【0 8 2 2】

上記 3-クロロ-2,5-ジメチルピリジン 1-オキシド (1.20 g) を濃硫酸 (6 mL) に溶解し、氷冷攪拌下発煙硝酸 (9.5 mL) と発煙硫酸 (5.5 mL) の混液を 25 分で滴下した。そのまま 30 分攪拌後 90℃ で 2 時間攪拌した。反応液を放冷後氷水中に投入し、室温攪拌下炭酸アンモニウムを添加して中和した。不溶物を濾別後クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) にて精製して標題化合物 (1.11 g, 72%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.29 (3H, s), 2.63 (3H, s), 8.13 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 203 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

20

30

## 3) 3,4-ジクロロ-2,5-ジメチルピリジン 1-オキシド

## 【0 8 2 3】

## 【化 3 2 9】



## 【0 8 2 4】

上記 3-クロロ-2,5-ジメチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド (405 mg) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、氷冷攪拌下オキシ塩化リン (915  $\mu\text{L}$ ) を加えた。室温にて終夜攪拌後、反応液を氷水中に投入し、氷冷攪拌下 5 規定水酸化ナトリウムと飽和重曹水にて中和した。クロロホルムで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して標題化合物 (387 mg, 定量的) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.66 (3H, s), 8.12 (1H, s).

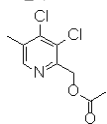
ESI-MS  $m/z$ : 192 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

40

## 4) (3,4-ジクロロ-5-メチルピリジン-2-イル) メチル アセテート

## 【0 8 2 5】

## 【化 3 3 0】



## 【0 8 2 6】

上記 3, 4-ジクロロ-2, 5-ジメチルピリジン 1-オキシド (384 mg) を用いて参考例 1-2) と同様の方法にて標題化合物 (156 mg, 33%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.40 (3H, s), 5.32 (2H, s), 8.33 (1H, s).

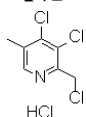
ESI-MS  $m/z$ : 234 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

10

5) 2-クロロメチル-3, 4-ジクロロ-5-メチルピリジン ハイドロクロライド

## 【0 8 2 7】

## 【化 3 3 1】



## 【0 8 2 8】

上記 (3, 4-ジクロロ-5-メチルピリジン-2-イル) メチル アセテート (150 mg) を用いて参考例 1-3) と同様の方法にて標題化合物 (141 mg, 89%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.60 (3H, s), 5.13 (2H, s), 8.56 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 210 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

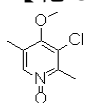
20

(参考例 3)

1) 3-クロロ-4-メトキシ-2, 5-ジメチルピリジン 1-オキシド

## 【0 8 2 9】

## 【化 3 3 2】



## 【0 8 3 0】

参考例 2-2) で得た 3-クロロ-2, 5-ジメチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド (700 mg) を 0.59 M ナトリウムメトキシド/メタノール溶液に加え、アルゴン雰囲気下室温にて 18 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去して標題化合物 (625 mg, 96%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.24 (3H, s), 2.62 (3H, s), 3.87 (3H, s), 8.07 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

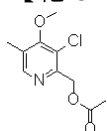
30

40

2) (3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル) メチル アセテート

## 【0 8 3 1】

## 【化 3 3 3】



50

## 【0832】

上記 3-クロロ-4-メトキシ-2, 5-ジメチルピリジン 1-オキシド (620 mg) 用いて参考例 1-2) と同様の方法にて標題化合物 (460 mg, 61%) を油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.16 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.30 (2H, s), 8.29 (1H, s).

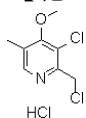
ESI-MS  $m/z$ : 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

3) 2-クロロメチル-3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルピリジン ハイドロクロライド

10

## 【0833】

## 【化334】



## 【0834】

上記 (3-クロロ-4-メトキシ-5-メチルピリジン-2-イル) メチル アセテート (450 mg) 用いて参考例 1-3) と同様の方法にて標題化合物 (118 mg, 79%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.45 (3H, s), 4.29 (3H, s), 5.15 (2H, s), 8.43 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

(参考例 4)

1) 5-クロロ-2, 3-ジメチルピリジン 1-オキシド

## 【0835】

## 【化335】



## 【0836】

30

5-クロロ-2, 3-ジメチルピリジン (1.72 g) 用いて参考例 2-1) と同様の方法にて標題化合物 (1.92 g, 定量的) を固体として得た。

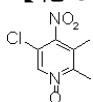
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.34 (3H, s), 2.46 (3H, s), 7.08 (1H, s), 8.20 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 158 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

2) 5-クロロ-2, 3-ジメチル-4-ニトロピリジン 1-オキシド

## 【0837】

## 【化336】



40

## 【0838】

上記 5-クロロ-2, 3-ジメチルピリジン 1-オキシド (1.90 g) 用いて参考例 2-2) と同様の方法にて標題化合物 (1.94 g, 79%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.33 (3H, s), 2.51 (3H, s), 8.29 (1H, s).

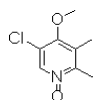
ESI-MS  $m/z$ : 203 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

3) 5-クロロ-4-メトキシ-2, 3-ジメチルピリジン 1-オキシド

50

【0839】

【化337】



【0840】

上記5-クロロ-2,3-ジメチル-4-メトキシピリジン 1-オキシド (455 mg) 用いて参考例3-1)と同様の方法にて標題化合物 (405 mg, 96%) を固体として得た。

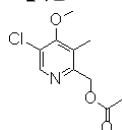
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.28 (3H, s), 2.48 (3H, s), 3.86 (3H, s), 8.24 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 188 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

4) (5-クロロ-4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル アセテート

【0841】

【化338】



【0842】

上記5-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジメチルピリジン 1-オキシド (400 mg) 用いて参考例1-2)と同様の方法にて標題化合物 (346 mg, 71%) を油状物として得た。

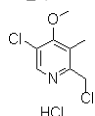
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.13 (3H, s), 2.29 (3H, s), 3.92 (3H, s), 5.19 (2H, s), 8.39 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 230 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

5) 2-クロロメチル-5-クロロ-4-メトキシ-3-メチルピリジン ハイドロクロライド

【0843】

【化339】



【0844】

上記(5-クロロ-4-メトキシ-3-メチルピリジン-2-イル)メチル アセテート (340 mg) 用いて参考例1-3)と同様の方法にて標題化合物 (326 mg, 91%) を固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.47 (3H, s), 4.32 (3H, s), 5.09 (2H, s), 8.54 (1H, s).

ESI-MS  $m/z$ : 206 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

【0845】

(試験例1 抗細胞試験)

2種類の細胞(ヒト乳癌由来細胞株SK-BR-3、ヒト肺癌由来細胞株NCI-H460)を用いて抗細胞試験を実施した。

【0846】

各細胞を、それぞれ、培地に懸濁し、96ウェルのマルチウェルプレートに500細胞/150  $\mu\text{L}$ /ウェルで播種した。試験化合物をDMSOに溶解し、これを培地で希釈して検体溶液とした(DMSO濃度 0.5%以下)。播種の翌日、試験化合物を添加して

10

20

30

40

50

いないDMSO入り培地（以下、DMSO希釈液と称する。DMSO濃度 0.5%以下）または検体溶液を、細胞に50  $\mu$ Lずつ添加した。MTTアッセイを、検体溶液またはDMSO希釈液を細胞に添加した直後と72時間後に実施した。MTTアッセイは以下のように実施した。

【0847】

5 mg/mLのMTT（3-（4,5-ジメチルチアゾール-2-イル）-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド）溶液を各ウェルに20  $\mu$ Lずつ添加した。その後、プレートを37℃、5% CO<sub>2</sub>下で4時間培養した。プレートを1200 rpmで5分間遠心した後、培養上清をディスペンサーにて吸引除去した。DMSOを各ウェルに150  $\mu$ Lずつ添加し、生成されたフォルマザンを溶解した。プレートミキサーを用いてプレートを攪拌することにより、各ウェルの発色を均一にした。各ウェルの吸光度をOD 540 nm、reference 660 nmの条件下、プレートリーダーを用いて測定した。

10

【0848】

検体溶液添加の直後に測定したOD値をSとし、検体溶液添加の72時間後に測定したOD値をTとし、DMSO希釈液添加の72時間後に測定したOD値をCとし、下記の計算式より各濃度におけるT/C（%）を求めて用量反応曲線を描き、50%増殖抑制濃度（GI<sub>50</sub>値）を算出した。

$$T/C (\%) = (T - S) / (C - S) \times 100$$

以下に結果を示す。

20

【0849】

【表 1】

|                | G I <sub>50</sub> 値 (nM) |               |
|----------------|--------------------------|---------------|
|                | S K-B R-3                | N C I-H 4 6 0 |
| 実施例 2 の化合物     | 1 4 8                    | 2 2 4         |
| 実施例 4 の化合物     | 4 4                      | 6 9           |
| 実施例 9 の化合物     | 1 3 7                    | 1 5 9         |
| 実施例 1 2 の化合物   | 1 5 0                    | 4 6 0         |
| 実施例 3 6 の化合物   | 5 2                      | 8 6           |
| 実施例 3 7 の化合物   | 3 0 7                    | 4 1 1         |
| 実施例 4 3 の化合物   | 9 1                      | 2 5 3         |
| 実施例 5 1 の化合物   | 5 8                      | 1 5 0         |
| 実施例 6 7 の化合物   | 1 3 0                    | 3 0 0         |
| 実施例 9 9 の化合物   | 3 2 0                    | 6 5 0         |
| 実施例 1 1 1 の化合物 | 4 9                      | 9 4           |
| 実施例 1 1 5 の化合物 | 7 7                      | 1 9 4         |
| 実施例 1 1 6 の化合物 | 3 7                      | 8 9           |
| 実施例 1 1 8 の化合物 | 3 3                      | 5 1 0         |
| 実施例 1 2 3 の化合物 | 3 8                      | 7 1           |
| 実施例 1 3 7 の化合物 | 6 7                      | 2 0 0         |
| 実施例 1 4 1 の化合物 | 4 1                      | 2 6 0         |
| 実施例 1 4 5 の化合物 | 1 9                      | 4 5           |
| 実施例 1 5 1 の化合物 | 4 8                      | 1 1 0         |
| 実施例 1 5 3 の化合物 | 2 6 0 0                  | 5 9 0 0       |
| 実施例 1 6 4 の化合物 | 4 1 0                    | 7 6 0         |
| 実施例 1 6 5 の化合物 | 6 8 0 0                  | 1 6 0 0 0     |
| 実施例 1 6 7 の化合物 | 3 3 0 0                  | 7 3 0 0       |
| 実施例 1 7 2 の化合物 | 未実施                      | 未実施           |
| 実施例 1 7 4 の化合物 | 未実施                      | 未実施           |
| 実施例 1 7 5 の化合物 | 未実施                      | 未実施           |
| 実施例 1 7 6 の化合物 | 未実施                      | 未実施           |
| 実施例 1 8 1 の化合物 | 4 5                      | 7 6           |
| 実施例 1 9 1 の化合物 | 2 0                      | 5 7           |
| 実施例 1 9 4 の化合物 | 1 7                      | 3 7           |
| 実施例 2 1 8 の化合物 | 7 5                      | 1 6 0         |
| 実施例 2 2 3 の化合物 | 1 4 0                    | 2 5 0         |

## 【0850】

(試験例 2 H s p 9 0 A T P a s e アッセイ)

組換え酵母 H s p 9 0 タンパク質 (以下、r H s p 9 0 と称する) を用いて H s p 9 0 A T P a s e アッセイを行った。酵母 H s p 9 0 D N A を、常法に従って、酵母ゲノム D N A ライブラリーからクローニングした。クローニングした酵母 H s p 9 0 D N A を、大腸菌発現用プラスミドに組込み、このプラスミドを大腸菌で発現させることによって、r H s p 9 0 を得た。

## 【0851】

試験化合物を D M S O を用いて 1 0 m M になるように溶解した。溶解した溶液を、4 m M から 3 倍希釈で 8 段階の濃度に D M S O を用いて希釈した。各希釈溶液を、アッセイバッファー (1 0 0 m M T r i s、p H 7. 4、2 0 m M K C l、6 m M M g C l<sub>2</sub>) を用いてさらに 1 0 倍希釈した (各試験化合物溶液の濃度: 4 0 0 μ M、1 3 3 μ M、4 4. 4 μ M、1 4. 8 μ M、4. 9 4 μ M、1. 6 5 μ M、0. 5 4 9 μ M、0. 1 8 3 μ M。D M S O 濃度 1 0 %)。

## 【0852】

rHsp90をTEバッファー（20mM Tris、pH7.4、1mM EDTA）を用いて2.531mg/mLの濃度に溶解した。溶解した溶液を、アッセイバッファーを用いて125μg/mLに希釈し、96ウェルのアッセイプレートの各ウェルに40μLずつ分注した（終濃度100μg/mL）。

## 【0853】

試験化合物溶液を各ウェルに5μLずつ分注し、次いで、各ウェルの溶液をプレートミキサーを用いて混和した。100mM ATP（Sigma、カタログ番号A-7699）を、アッセイバッファーを用いて1mMに希釈し、各ウェルに5μLずつ分注した（終濃度100μM）。各ウェルの溶液をプレートミキサーを用いて混和した後、アッセイプレートを37℃に設定したインキュベータ中で2時静置した。

10

## 【0854】

BIOMOL GREEN Reagent（BIOMOL、カタログ番号AK-111）を各ウェルに100μLずつ分注し、反応を停止させた。各ウェルの溶液をピペッティング（3回）にて混和し、次いで、34% クエン酸ナトリウムを各ウェルに10μLずつ分注した。各ウェルの溶液をピペッティング（3回）にて混和した後、アッセイプレートを室温に10分間放置した。各ウェルの吸光度を $V_{max}$  630nmで測定した。

## 【0855】

試験化合物およびrHsp90を添加したウェルの吸光度をAとし、rHsp90のみを添加したウェルの吸光度をBとし、試験化合物およびrHsp90のいずれも添加していないウェルの吸光度をCとし、以下の計算式により試験化合物添加群と試験化合物非添加群との比（T/C値）を求めた。

20

## 【0856】

$$T/C = (A - C) / (B - C)$$

さらに、GraphPad Prism 4（Graph Pad社）を用いてATP活性が50%阻害される濃度（IC<sub>50</sub>値）を算出した。以下に、結果を示す。

## 【0857】

【表 2】

|                | I C <sub>50</sub> 値 (μ M) |
|----------------|---------------------------|
| 実施例 2 の化合物     | 1. 0                      |
| 実施例 4 の化合物     | 0. 8 7                    |
| 実施例 9 の化合物     | 1. 2                      |
| 実施例 1 2 の化合物   | 2. 2                      |
| 実施例 3 6 の化合物   | 0. 9 7                    |
| 実施例 3 7 の化合物   | 3. 3                      |
| 実施例 4 3 の化合物   | 1. 4                      |
| 実施例 5 1 の化合物   | 2. 4                      |
| 実施例 6 7 の化合物   | 1. 2                      |
| 実施例 9 9 の化合物   | 0. 8 2                    |
| 実施例 1 1 1 の化合物 | 0. 8 1                    |
| 実施例 1 1 5 の化合物 | 0. 7 4                    |
| 実施例 1 1 6 の化合物 | 1. 1                      |
| 実施例 1 1 8 の化合物 | 0. 6 1                    |
| 実施例 1 2 3 の化合物 | 0. 6 3                    |
| 実施例 1 3 7 の化合物 | 0. 9 5                    |
| 実施例 1 4 1 の化合物 | 1. 0                      |
| 実施例 1 4 5 の化合物 | 0. 8 9                    |
| 実施例 1 5 1 の化合物 | 0. 8 9                    |
| 実施例 1 5 3 の化合物 | 1. 9                      |
| 実施例 1 6 4 の化合物 | 0. 9 7                    |
| 実施例 1 6 5 の化合物 | 2. 0                      |
| 実施例 1 6 7 の化合物 | 5. 4                      |
| 実施例 1 7 2 の化合物 | 1. 5                      |
| 実施例 1 7 4 の化合物 | 3. 4                      |
| 実施例 1 7 5 の化合物 | 1. 2                      |
| 実施例 1 7 6 の化合物 | 0. 8 9                    |
| 実施例 1 8 1 の化合物 | 3. 1                      |
| 実施例 1 9 1 の化合物 | 1. 5                      |
| 実施例 1 9 4 の化合物 | 1. 8                      |
| 実施例 2 1 4 の化合物 | 0. 7 6                    |
| 実施例 2 1 8 の化合物 | 2. 3                      |
| 実施例 2 2 3 の化合物 | 1. 1                      |

10

20

30

40

フロントページの続き

|                       |                  |                |
|-----------------------|------------------|----------------|
| (51)Int.Cl.           |                  | F I            |
| <i>C 0 7 D 519/00</i> | <i>(2006.01)</i> | C 0 7 D 519/00 |
| <i>C 0 7 D 495/22</i> | <i>(2006.01)</i> | C 0 7 D 495/22 |
| <i>C 0 7 D 498/22</i> | <i>(2006.01)</i> | C 0 7 D 498/22 |

(72)発明者 池田 政浩  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 永田 親弘  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 島田 多堅  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

(72)発明者 柴田 憲宏  
東京都江戸川区北葛西一丁目16番13号 第一三共株式会社内

審査官 谷尾 忍

(56)参考文献 国際公開第2005/028434 (WO, A2)  
国際公開第2005/021568 (WO, A2)  
特表2001-526639 (JP, A)  
He, H. et al., Identification of potent water soluble purine-scaffold inhibitors of the heat shock protein 90, J. Med. Chem., 2005年12月8日, vol.49, no.1, p.381-90  
KAMAL, A., et al., Therapeutic and diagnostic implications of Hsp90 activation, Trends Mol. Med., 2004年6月, Vol.10, No.6, p.283-90  
HAMMOND, David M. et al., The syntheses of tricyclic analogues of 06-methylguanine, Organic & Biomolecular Chemistry, 2003年10月22日, vol.1, no.23, p.4166-4172  
HORNILLO-ARAUJO, Ana R. et al., The syntheses and properties of tricyclic pyrrolo[2,3-d]pyrimidine analogues of S6-methylthioguanine and 06-methylguanine, Organic & Biomolecular Chemistry, 2006年3月23日, vol.4, no.9, p.1723-1729

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D 4 9 5 / 1 6  
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9  
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7  
C 0 7 D 4 9 5 / 2 2  
C 0 7 D 4 9 8 / 2 2  
C 0 7 D 5 1 9 / 0 0  
C A p l u s (STN)  
R E G I S T R Y (STN)