

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2012-518598

(P2012-518598A)

(43) 公表日 平成24年8月16日 (2012.8.16)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C07D 487/14 (2006.01)	C O 7 D 487/14 C S P	4 C O 5 0
A61K 31/519 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	4 C O 7 2
A61K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	4 C O 8 4
A61K 31/551 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	4 C O 8 6
A61K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 199 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2011-535742 (P2011-535742)
 (86) (22) 出願日 平成22年2月18日 (2010.2.18)
 (85) 翻訳文提出日 平成23年10月14日 (2011.10.14)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2010/052910
 (87) 国際公開番号 W02010/098367
 (87) 国際公開日 平成22年9月2日 (2010.9.2)
 (31) 優先権主張番号 特願2009-42873 (P2009-42873)
 (32) 優先日 平成21年2月25日 (2009.2.25)
 (33) 優先権主張国 日本国 (JP)

(71) 出願人 595152759
 MSD株式会社
 東京都千代田区九段北一丁目13番12号
 北の丸スクエア
 (74) 代理人 100146318
 弁理士 岩瀬 吉和
 (74) 代理人 100114188
 弁理士 小野 誠
 (74) 代理人 100119253
 弁理士 金山 賢敦
 (74) 代理人 100124855
 弁理士 坪倉 道明
 (74) 代理人 100129713
 弁理士 重森 一輝

最終頁に続く

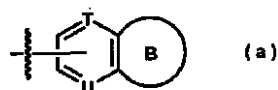
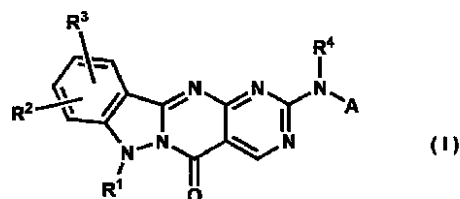
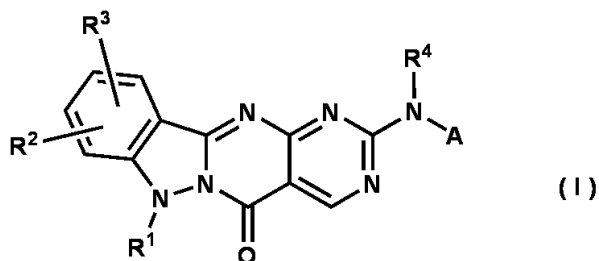
(54) 【発明の名称】 ピリミドピリミドインダゾール誘導体

(57) 【要約】

本発明の目的は、新規な抗がん剤又はがんの化学療法若しくは放射線療法の増感剤を提供することにある。

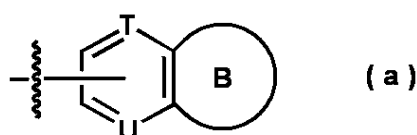
一般式 (I)

【化1】



〔式中、Aはアリール基又はヘテロアリール基、或いは式 (a)〕

【化2】

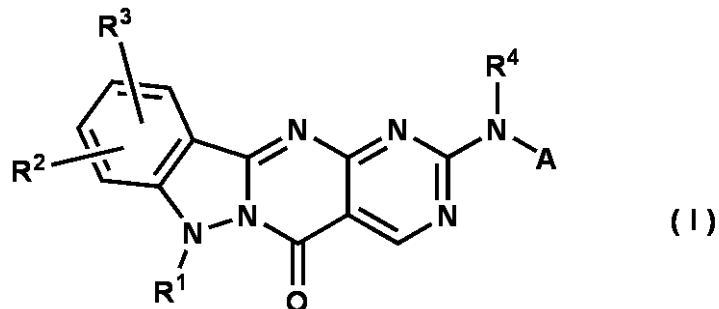


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



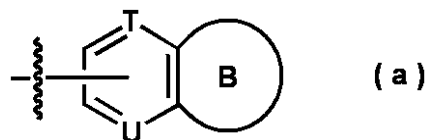
10

〔式中、

a 及び b は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し；

A は、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基及び $-Q^{1a} - R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、或いは A は、式 (a)

【化 2】

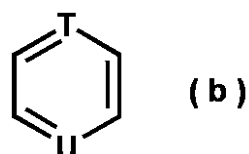


20

で表される基を意味し；

環 B は、式 (b)

【化 3】



30

で表される環と縮合する 5 員ないし 7 員の脂肪族環を意味し、ここで、該環 B を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{1b})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、該環 B を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基又は $-Q^{1b} - N(R^{2b}) R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

Q^{1a} 、 Q^{1b} 、 Q^{2a} 及び Q^{3a} は、それぞれ独立して、単結合又は (C 1 - C 6) アルキレン基を意味し、ここで該 (C 1 - C 6) アルキレン基を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{2a})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基又は $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよく；

40

R^{1a} は、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 2 - C 6) アルケニル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 3 - C 6) シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基、アルケニル基及びシクロアルキル基は、それぞれ独立して、 R^{1c} で置換されていてもよく、該アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ独立して、 R^{1d} で置換されていてもよく；

50

R^{1a} は、水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよく、又はハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基、 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基及び $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基若しくはシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{1b} は、水素原子又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_a N(R^{4b}) R^{5b}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{1c} は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基、 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基及びシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、そして、該アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ独立して、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{2c}) R^{3c}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^{1d} は、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{2d}) R^{3d}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4e} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{1e}) R^{2e}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく；

R^4 は、水素原子又は $(C1-C6)$ アルキル基を意味し；

R^{5a} は、水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよく、又は R^{5a} は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-Q^{3a}-R^{6a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、そして、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基若しくは $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよく；

R^{6a} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；そして

T 及び U は、それぞれ独立して、窒素原子を意味するか、又はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよいメチン基を意味し、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい] で表される化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは N-オキシド誘導体。

【請求項 2】

R^1 が、 R^{1d} で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基である、請求

10

20

30

40

50

項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは N-オキシド誘導体。

【請求項 3】

R¹ が、R^{1d} で置換されていてもよい、フェニル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基又はピリミジニル基である、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは N-オキシド誘導体。

【請求項 4】

R² 及び R³ が、それぞれ独立して、水素原子又は水酸基である請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N-オキシド誘導体。

10

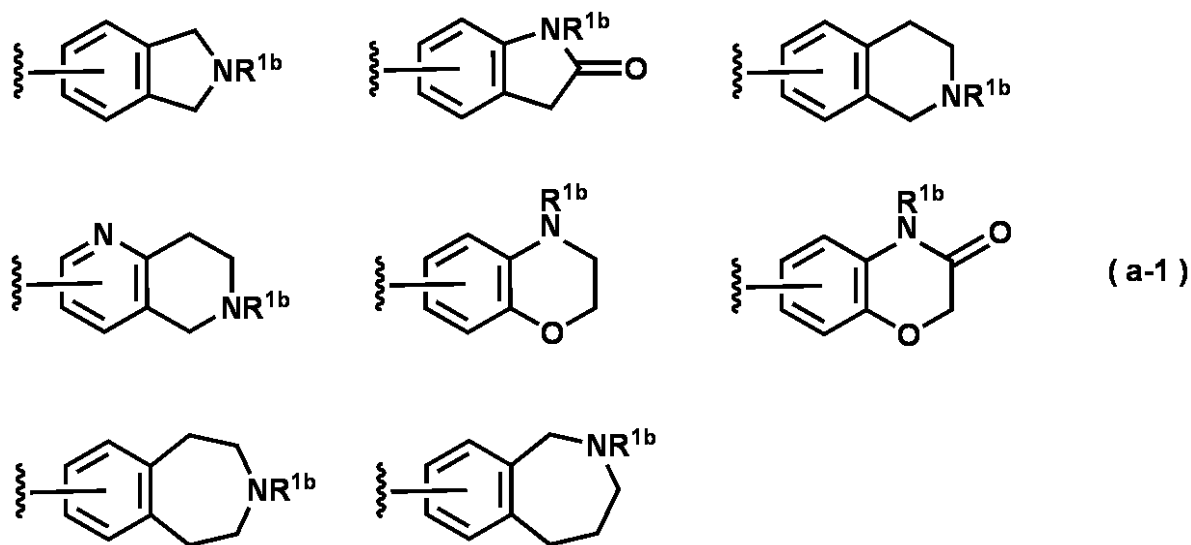
【請求項 5】

A が、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6) アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基であり、そして、該置換基のアルキル基が、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは N-オキシド誘導体。

【請求項 6】

A が、式 (a) で表される基であって、該基が、式 (a-1)

【化 4】



20

30

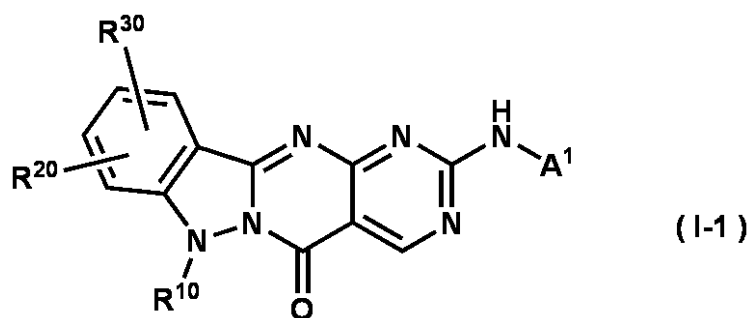
から選択される基であり、かつ該基の脂肪族環を構成する 1 若しくは 2 以上のメチレン基が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6) アルキル基又は $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基が、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、エステル、若しくは N-オキシド誘導体。

【請求項 7】

一般式 (I-1)

40

【化 5】

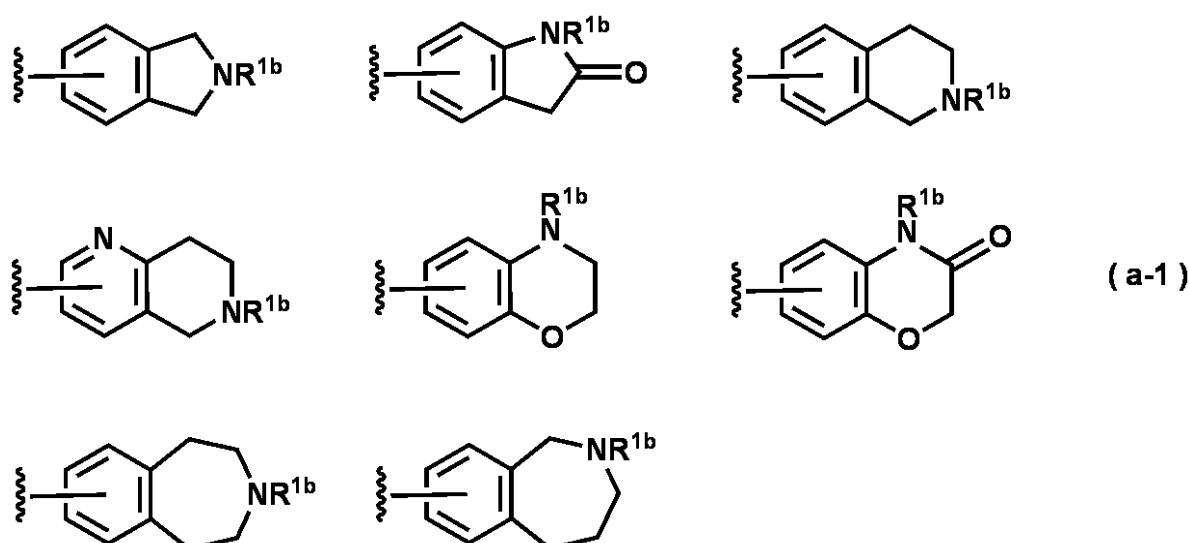


10

〔式中、

A^1 は、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ ($C1-C6$) アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基を意味し、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、或いは、 A^1 は、式 (a-1)

【化 6】



20

30

から選択される基を意味し、該基の脂肪族環を構成する 1 若しくは 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ ($C1-C6$) アルキル基又は $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^{10} は、 R^{1d} で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し；そして

R^{20} 及び R^{30} は、それぞれ独立して、水素原子又は水酸基を意味する」で表される化合物である請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N-オキシド誘導体。

40

【請求項 8】

$-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基において、

(i) Q^{1a} が、($C1-C6$) アルキレン基であり、ここで、該 ($C1-C6$) アルキレン基を構成する 1 のメチレン基が、酸素原子で置き換えられていてもよく、また、該 ($C1-C6$) アルキレン基を構成する 1 又は 2 のメチレン基が、水酸基又は $-(C=O)_aO_b$ ($C1-C6$) アルキル基で置換されていてもよく；かつ R^{1a} が、 $-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}$ で表される基であるか；

(ii) Q^{1a} が、($C1-C6$) アルキレン基であり、ここで、該 ($C1-C6$) アルキレン基を構成する 1 のメチレン基が、酸素原子で置き換えられていてもよく、ま

50

た、該 (C 1 - C 6) アルキレン基を構成する 1 又は 2 のメチレン基が、水酸基又は - (C = O) _a O _b (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよく；かつ R ^{1 a} が、- (C = O) _a O _b (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、該置換基のアルキル基が、水酸基若しくは - (C = O) _a O _b (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよい；又は

(i i i) Q ^{1 a} が、単結合であり；かつ R ^{1 a} が、水酸基、オキシ基及び - (C = O) _a O _b (C 1 - C 6) アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、該置換基のアルキル基が、水酸基、- (C = O) _a O _b (C 1 - C 6) アルキル基若しくは - (C = O) _a N (R ^{3 a}) R ^{4 a} で表される基で置換されていてもよい、請求項 1 又は 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド誘導体。

10

【請求項 9】

R ^{1 a} のヘテロ環基が、アゼチジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基又はペルヒドロ - 1, 4 - ジアゼピニル基である、請求項 1 又は 7 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N - オキシド誘導体。

【請求項 10】

以下の化合物である請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩：

2 - { [3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イル) フェニル] アミノ }
- 7 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b]
インダゾール - 5 (7 H) - オン；

20

2 - { [4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 7 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - [(2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 6 - イル) アミノ] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - [(2 - メチル - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 7 - イル) アミノ] - 7 - (ピリジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - { [3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イル) フェニル] アミノ }
- 7 - (3 - チエニル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

30

2 - { [3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イル) フェニル] アミノ }
- 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b]
インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - { [4 - (4 - メチルピペラジニン - 1 - イル) フェニル] アミノ } - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - ({ 4 - [(3 S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル] フェニル }
アミノ) - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b]
インダゾール - 5 (7 H) - オン；

40

2 - { [4 - (1 , 4 - ジメチルピペリジン - 4 - イル) フェニル] アミノ } - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - ({ 4 - [2 - (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3 - メチルフェニル } アミノ)
- 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b]
インダゾール - 5 (7 H) - オン；

2 - ({ 4 - [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } アミノ) - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン；

50

2-（{4-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕フェニル}アミノ）-7-（ピリミジン-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔（2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アミノ〕-7-（ピリミジン-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔（2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）アミノ〕-7-（ピリミジン-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔（2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル）アミノ〕-7-（ピリミジン-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

7-（ピリミジン-2-イル）-2-〔（1, 1, 2-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アミノ〕ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-（{4-〔3-（ジメチルアミノ）プロポキシ〕フェニル}アミノ）-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔（2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル）アミノ〕-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔（2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル）アミノ〕-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-（{4-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル}アミノ）-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-（{1-〔2-（ジメチルアミノ）エチル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}アミノ）-7-（1, 3-チアゾール-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-7-（1, 3-チアゾール-4-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；

7-（フラン-3-イル）-2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン；又は

9-ヒドロキシ-2-〔〔4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニル〕アミノ〕-7-（ピリジン-2-イル）ピリミド〔4', 5': 4, 5〕ピリミド〔1, 2-b〕インダゾール-5（7H）-オン。

【請求項 1 1】

治療的に有効量の請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくはN-オキシド誘導体、及び薬学的に許容される担体、若しくは希釈剤を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 1 2】

請求項 1 1 記載の医薬組成物を含むことを特徴とする抗がん剤。

【請求項 1 3】

がん治療において同時に、別々に、又は順次に投与するための組み合わせ製剤であって、

10

20

30

40

50

以下の (a) 及び (b) の 2 つの別個の製剤を含むことを特徴とする組み合わせ製剤。

(a) 薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、上記一般式 (I) で示される化合物又はその薬学的に許容される塩若しくは N-オキシド誘導体を含む製剤、並びに

(b) 薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容される塩若しくは N-オキシド誘導体を含む製剤；

ここで、抗がん性アルキル化剤は、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンであり、

抗がん性代謝拮抗剤は、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、フルダラビン又はベメトレクスド ジソディウムであり、

抗がん性抗生物質は、アクチノマイシン D、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシン C、アクラルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスチマラマー、イダルビシン、シロリムス、又はバルルビシンであり、

植物由来抗がん剤は、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサシ、ドセタキセル、パクリタキセル、又はビノレルビンであり、

抗がん性白金配位化合物は、シスプラチン、カルボプラチン、ネダプラチン、又はオキザリプラチンであり、

抗がん性カンプトテシン誘導体は、イリノテカン、トポテカン、又はカンプトテシンであり、

抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤は、ゲフィチニブ、イマチニブ、又はエルロチニブであり、

モノクローナル抗体は、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ又はトラスツズマブであり、

インターフェロンは、インターフェロン α 、インターフェロン $\alpha-2a$ 、インターフェロン $\alpha-2b$ 、インターフェロン β 、インターフェロン $\gamma-1a$ 、又はインターフェロン $\gamma-n1$ であり、

生物学的応答調節剤は、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、又はウベニメクスであり、そして、

その他抗がん剤は、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ビカルタミド、リユープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガプタニブ オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリユーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタビン、又はゴセレリンである。

【請求項 14】

薬学的に許容される担体又は希釈剤と一緒に、請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N-オキシド誘導体、並びに抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 13 の記載と同じである）からなる群から選択される抗がん剤、又はその薬学的に許容される塩を含むことを特徴とする医薬組成物。

【請求項 15】

10

20

30

40

50

請求項 1 1 記載の医薬組成物を含むことを特徴とする放射線増感剤。

【請求項 1 6】

請求項 1 1 記載の医薬組成物を含むことを特徴とする、抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤（ここで、各抗がん剤の定義は、請求項 1 3 の記載と同じである）からなる群から選択される抗がん剤、又はその薬学的に許容される塩の増感剤。

【請求項 1 7】

抗がん剤を製造するための請求項 1 記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩、若しくは N-オキシド誘導体の使用。

10

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は医薬の分野において有用である。更に詳しくは、本発明のピリミドピリミドインダゾール誘導体は、キナーゼ阻害剤、特に Wee1 キナーゼ阻害剤として、各種がん治療の分野において有用である。

【背景技術】

【0002】

細胞は、DNA に損傷を受けると細胞周期を一時的に停止し、これを修復するチェックポイント機構を持っている [セル・プロリフェレーション (Cell Proliferation)、第 33 巻、261-274 頁]。ヒトのがんの約半数において、がん抑制遺伝子である p53 が変異あるいは欠損しているために G1 チェックポイントの機能が失われている。しかしながら、そのようながん細胞にはまだ G2 チェックポイント機能が残されており、DNA 作用性の抗がん剤や放射線に対して細胞の感受性を低下させる要因の 1 つとなっていると考えられている。

20

【0003】

Wee1 キナーゼは細胞周期の G2 チェックポイントに関与するチロシンキナーゼである。Wee1 は、細胞周期の G2 期から M 期への進行に関与する Cdc2 (Cdk1) のチロシン 15 をリン酸化することにより Cdc2 を不活性化し、細胞周期を一時的に G2 期に停止させる [ザ・エンボ・ジャーナル (The EMBO Journal)、第 12 巻、75-85 頁]。したがって、p53 の機能が欠損したがん細胞では、DNA 損傷時にこれを修復し細胞死を回避するために、Wee1 による G2 チェックポイント機能が重要であると考えられる。これまでに、RNA 干渉による Wee1 発現の低下や化合物による Wee1 の阻害は、がん細胞のアドリアマイシンやエックス線、ガンマ線に対する感受性を増加させることが報告された [キャンサー・バイオロジー・アンド・セラピー (Cancer Biology & Therapy)、第 3 巻、305-313 頁、あるいはキャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第 61 巻、8211-8217 頁]。以上のことから、Wee1 阻害剤は、p53 欠損がん細胞の G2 チェックポイント機能を阻害することにより、DNA 作用性の抗がん剤や放射線に対する細胞の感受性を高めることが出来ると考えられる。

30

40

【0004】

低分子の Wee1 キナーゼ阻害剤としては、例えば米国特許出願 US 2005/0250836 号公報 (特許文献 1)、国際公開第 2003/091255 号パンフレット (特許文献 2)、国際公開第 2007/126128 号パンフレット (特許文献 3)、国際公開第 2008/153207 号パンフレット (特許文献 4)、キャンサー・リサーチ (Cancer Research)、第 61 巻、8211-8217 頁 (非特許文献 1) 又はバイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ (Bioorg & Med. Chem. Lett.)、第 15 巻、1931-1935 頁 (非特許文献 2) 等に記載の化合物が知られているが、これら文献に記載の化合物は本発明の化合物と

50

は構造が全く異なる。

【発明の概要】

【0005】

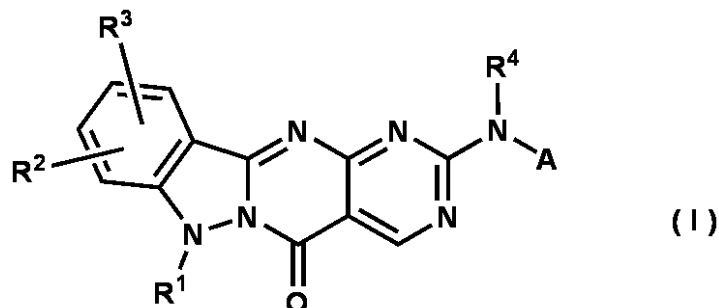
本発明の目的は、キナーゼ阻害作用、特に Wee1 キナーゼ阻害作用を有する新規な抗がん剤、又はがんの化学療法若しくは放射線療法の増感剤を提供することにある。

【0006】

本発明者らは、鋭意研究の結果、一般式 (I)

【0007】

【化1】



10

【0008】

[式中、

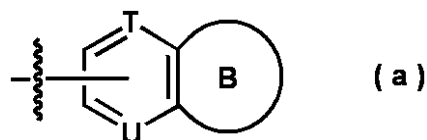
20

a 及び b は、それぞれ独立して、0 又は 1 を意味し；

A は、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C_1-C_6)$ アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、或いは、A は、式 (a)

【0009】

【化2】



30

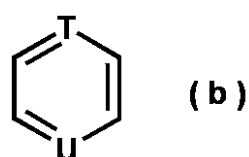
【0010】

で表される基を意味し；

環 B は、式 (b)

【0011】

【化3】



40

【0012】

で表される環と縮合する 5 員ないし 7 員の脂肪族環を意味し、ここで、該環 B を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{1b})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、該環 B を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C_1-C_6)$ アルキル基又は $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

Q^{1a} 、 Q^{1b} 、 Q^{2a} 及び Q^{3a} は、それぞれ独立して、単結合又は $(C_1-C$

50

6) アルキレン基を意味し、ここで、該(C 1-C 6)アルキレン基を構成する1又は2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{2a})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基又は $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基で置換されていてもよく；

R^1 は、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 2-C 6)アルケニル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 3-C 6)シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基、アルケニル基又はシクロアルキル基は、それぞれ独立して、 R^{1c} で置換されていてもよく、そして、該アリール基又はヘテロアリール基は、それぞれ独立して、 R^{1d} で置換されていてもよく；

R^{1a} は、水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基若しくは $-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよく、又は、 R^{1a} は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 3-C 6)シクロアルキル基及び $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基若しくはシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基若しくは $-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{1b} は、水素原子又は $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_aN(R^{4b})R^{5b}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{1c} は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 3-C 6)シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基又はシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、そして、該アリール基又はヘテロアリール基は、それぞれ独立して、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基及び $-(C=O)_aN(R^{2c})R^{3c}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^{1d} は、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基又は $-(C=O)_aN(R^{2d})R^{3d}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^{1e} 、 R^{2a} 、 R^{2b} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3a} 、 R^{3b} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 、 R^{4a} 、 R^{4b} 、 R^{4e} 及び R^{5b} は、それぞれ独立して、水素原子又は $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基又は $-(C=O)_aN(R^{1e})R^{2e}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基及び $-(C=O)_aN(R^{3e})R^{4e}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく；

R^4 は、水素原子又は(C 1-C 6)アルキル基を意味し；

R^{5a} は、水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基若しくは $-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}$ で表される基を意味し、該アルキル基は、ハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよく、又は、 R^{5a} は、ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基及び $-Q^{3a}-R^{6a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基は、ハロゲン原子、水酸基若しくは $-(C=O)_aO_b$ (C 1-C 6)アルキル基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

R^{6a} は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく；そして

T 及び U は、それぞれ独立して、窒素原子を意味するか、又はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよいメチン基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい」で表される化合物が優れたキナーゼ阻害作用、特に Wee1 キナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成した。

【0013】

本発明化合物 (I) は、キナーゼ阻害作用、特に Wee1 キナーゼ阻害作用を有することにより、例えば脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、肺がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫等、各種がんの治療剤、又はこれらに対する化学療法若しくは放射線療法の増感剤として有用である。

【0014】

特に、本発明化合物 (I) は、例えば乳がん、肺がん、膵がん、結腸がん、卵巣がん、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫等の治療剤、又はこれらに対する化学療法若しくは放射線療法の増感剤として有用である。

【0015】

本発明は、一般式 (I) で表される化合物、その薬学的に許容される塩、エステル又は N-オキシド誘導体並びにそれらの製造法及び用途に関する。

【0016】

以下に、本明細書において用いられる用語の意味を記載し、本発明について更に詳細に説明する。

【0017】

「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を意味する。

【0018】

「(C1-C6) アルキル基」とは、炭素数 1 ないし 6 の直鎖状又は分岐状のアルキル基を意味し、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基等が挙げられる。

【0019】

「 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基」とは、式： $-(C=O)_aO_b-$ を介して他の基に結合する前記 (C1-C6) アルキル基を意味する。

【0020】

「アリール基」とは、芳香族炭化水素環基を意味し、例えばフェニル基、ナフチル基等が挙げられる。

【0021】

「ヘテロアリール基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 ないし 3 のヘテロ原子を含有する 5 員若しくは 6 員の単環式ヘテロアリール基又は該単環式ヘテロアリール基と前記アリール基が縮合した縮合環式ヘテロアリール基、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロアリール基が縮合した縮合環式ヘテロアリール基を意味し、例えばピロリル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、オキサジアゾリル基、1, 2, 3-チアジアゾリル基、1, 2, 4-チアジアゾリル基、1, 3, 4-チアジアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、1, 2

10

20

30

40

50

、4-トリアジニル基、1, 3, 5-トリアジニル基、インドリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾイソオキサゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾイソチアゾリル基、インダゾリル基、プリニル基、キノリル基、イソキノリル基、フタラジニル基、ナフチリジニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、ピリド[3, 2-b]ピリジル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジル基、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジル基等が挙げられる。

【0022】

「5員ないし7員の脂肪族環」とは、5ないし7の原子が環状に互いに結合した構造であって、それ自体は単環式の飽和構造であるか、又は不飽和結合を含む芳香環以外の環を意味する。例えばシクロペンタン、シクロペンテン、シクロヘキサン、シクロヘキセン、シクロヘプタン、シクロヘプテン等が挙げられる。該脂肪族環を構成するメチレン基は後述のとおり、所定の原子又は基によって「置き換え」又は「置換」され得る。

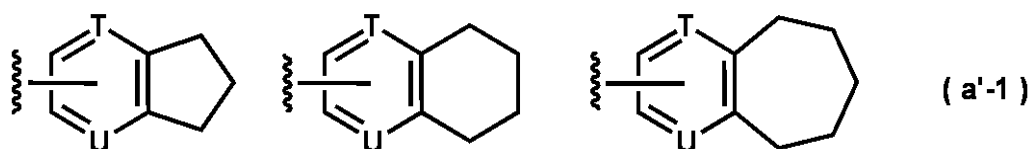
10

【0023】

「式(b)で表される環と縮合する5員ないし7員の脂肪族環」とは、前記5員ないし7員の脂肪族環と式(b)で表される環とがオルト縮合する二環式の縮合環を意味し、例えば以下の式(a'-1)

【0024】

【化4】



20

【0025】

で表される基を意味する。

【0026】

「(C1-C6)アルキレン基」とは、炭素数1ないし6のアルキレン基を意味し、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基が挙げられる。

【0027】

「(C2-C6)アルケニル基」とは、炭素数2ないし6の直鎖又は分岐状のアルケニル基を意味し、例えばビニル基、1-プロペニル基、アリル基、イソプロペニル基、3-ブテニル基、2-ブテニル基、1-ブテニル基、1-メチル-2-プロペニル基、1-メチル-1-プロペニル基、1-エチル-1-エテニル基、2-メチル-2-プロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-2-ブテニル基、4-ペンテニル基等が挙げられる。

30

【0028】

「-(C=O)_aO_b(C2-C6)アルケニル基」とは、式：-(C=O)_aO_b-を介して他の基に結合する前記(C2-C6)アルケニル基を意味する。

【0029】

「(C3-C6)シクロアルキル基」とは、炭素数3ないし6のシクロアルキル基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

40

【0030】

「-(C=O)_aO_b(C3-C6)シクロアルキル基」とは、式：-(C=O)_aO_b-を介して他の基に結合する前記(C3-C6)シクロアルキル基を意味する。

【0031】

「(C=O)_aO_b」において、「a」又は「b」が0であるとき、-(C=O)-又は-O-がそれぞれ不存在であることを表す。すなわち、例えば、「-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基」は、(C1-C6)アルキル基、-O-(C1-C6)アル

50

キル基、 $-(C=O)-(C1-C6)$ アルキル基、及び $-(C=O)-O-(C1-C6)$ アルキル基を含むことを意味する。

【0032】

「ヘテロ環基」とは、酸素原子、窒素原子及び硫黄原子からなる群より、同一若しくは異なって選ばれる1若しくは2以上、好ましくは1ないし3のヘテロ原子を含有する3員ないし7員の単環式ヘテロ環基又は該単環式ヘテロ環基と3員ないし7員の炭素環基が縮合した縮合環式ヘテロ環基、若しくは同一若しくは異なる該単環式ヘテロ環基が縮合した縮合環式ヘテロ環基を意味し、前記ヘテロアリール基を含む。具体例としては、前記ヘテロアリール基として例示した基に加え、例えばアゼチジニル基、ピロリジニル基、ジヒドロ-1, 2, 4-トリアゾリル基、ジヒドロ-1, 2, 4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1, 3, 4-オキサジアゾリル基、ジヒドロ-1, 2, 4-チアジアゾリル基、ジヒドロ-1, 2, 3, 5-オキサチアジアゾリル基、ジヒドロピリジル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピニル基等が挙げられる。

10

【0033】

本発明化合物の「薬学的に許容される塩」とは、医薬として許容される慣用的なものを意味する。例えば、当該化合物が、カルボキシル基若しくは水酸基を有する場合、それは、当該カルボキシル基若しくは水酸基における塩基付加塩を形成してもよく；又は該化合物が、アミノ基若しくは塩基性の含窒素ヘテロ環基その他のヘテロ環基を有する場合、当該アミノ基若しくは塩基性の含窒素ヘテロ環基その他のヘテロ環基における酸付加塩の塩類を形成してもよい。

20

【0034】

該塩基付加塩としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；例えばカルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；例えばアンモニウム塩；例えばトリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン塩等の有機アミン塩等が挙げられる。

【0035】

該酸付加塩としては、例えば無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、スルファミン酸、リン酸、及び硝酸等）から誘導される塩、並びに、有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、コハク酸、グリコール酸、ステアリン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パモン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、フェニル酢酸、グルタミン酸、安息香酸、サリチル酸、スルファニル酸、2-アセトキシ安息香酸、フマル酸、トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、イセチオン酸、及びトリフルオロ酢酸等）から調製される塩を包含する。

30

【0036】

本発明化合物の「薬学的に許容されるエステル」としては、例えばカルボキシル基を有する場合の当該カルボキシル基における医薬として許容されうる慣用的なものを意味する。例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基等の低級アルキル基とのエステル、ベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基とのエステル、アリル基、2-ブテニル基等の低級アルケニル基とのエステル、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基等の低級アルコキシ低級アルキル基とのエステル、アセトキシメチル基、ピバロイルオキシメチル基、1-ピバロイルオキシエチル基等の低級アルカノイルオキシ低級アルキル基とのエステル、メトキシカルボニルメチル基、イソプロポキシカルボニルメチル基等の低級アルコキシカルボニル低級アルキル基とのエステル、カルボキシメチル基等のカルボキシ低級アルキル基とのエステル、1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基等の低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基とのエステル、カルバモイルオキシメチル基等のカルバモイルオキシ低級

40

50

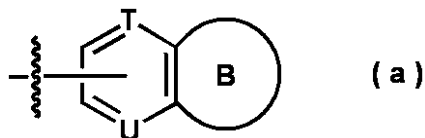
アルキル基とのエステル、フタリジル基とのエステル、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基等の（５－置換－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル）メチル基とのエステル等が挙げられる。

【００３７】

本発明化合物の「薬学的に許容されるＮ－オキシド誘導体」とは、当該化合物上に存在するＮ－オキシド形成可能な１又は２以上の任意の窒素原子が酸化されＮ－オキシドを形成した化合物であって、薬学的に許容されるものを意味する。例えばそれらは、ピリミド〔４′，５′：４，５〕ピリミド〔１，２－ｂ〕インダゾール骨格の環上の窒素原子が酸化した本発明化合物、又は式（ａ）

【００３８】

【化５】



【００３９】

で表される基の環上に窒素原子が酸化した本発明化合物等が挙げられる。

【００４０】

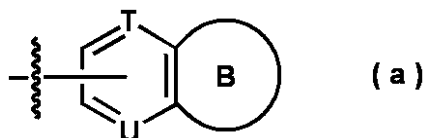
本発明の化合物を更に具体的に開示するため、本明細書等において用いられる各種記号につき、その好適な具体例を挙げて更に詳細に説明する。

【００４１】

Aはハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ （C 1－C 6）アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味するか、或いは式（ａ）

【００４２】

【化６】



【００４３】

で表される基を意味する。

【００４４】

「ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ （C 1－C 6）アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」とは、無置換の前記アリール基若しくはヘテロアリール基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記アリール基若しくはヘテロアリール基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ （C 1－C 6）アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より、同一又は異なって１又は２以上、好ましくは１又は２選択することができる。

【００４５】

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【００４６】

該置換基の「 $-(C=O)_aO_b$ （C 1－C 6）アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。a及びbは、それぞれ独立して、0又は1を意味する。ここで、好ましくは、a及びbがともに0であるか、或いはaが0であり、かつbが1である。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択され

10

20

30

40

50

る置換基で置換された前記アルキル基を意味する。かかる置換基の例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

【0047】

該置換基の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、メトキシ基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0048】

該置換基の $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基において、 Q^{1a} は単結合又は $(C1-C6)$ アルキレン基を意味し、ここで該 $(C1-C6)$ アルキレン基を構成する1又は2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{2a})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよく； R^{1a} は水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基を意味するか、又はハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基、 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基及び $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味する。

【0049】

Q^{1a} の $(C1-C6)$ アルキレン基としては、例えばメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基等が好適である。

【0050】

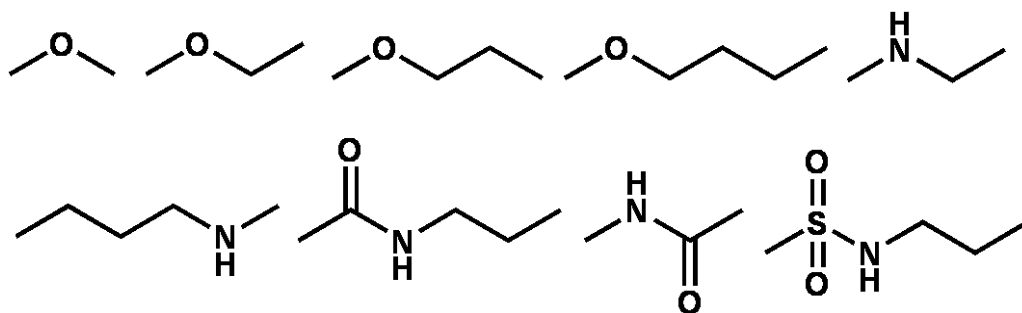
Q^{1a} の $(C1-C6)$ アルキレン基を構成する1若しくは2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{2a})-$ で表される基で置き換えられていてもよい。ここで R^{2a} は水素原子又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味する。 R^{2a} のアルキル基それ自体としてはメチル基、エチル基等が好適であり、a及びbとしては、ともに0のときが好適である。

【0051】

Q^{1a} の $(C1-C6)$ アルキレン基（ここで、メチレン基が上記の原子又は基により置き換えられている）としては、例えば式(a a 1)

【0052】

【化7】



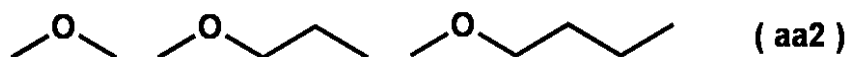
(aa1)

【0053】

から選択される基が好適であり、中でも式(a a 2)

【0054】

【化8】



(aa2)

【0055】

10

20

30

40

50

から選択される基等がより好ましい。

【0056】

Q^{1a} の(C1-C6)アルキレン基を構成するメチレン基が上記の原子又は基で置き換えられた、上記式(a a 1)若しくは(a a 2)等で表される基において、該基中の置換可能な任意の位置のメチレン基は、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基及び $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基からなる群より、同一又は異なって選択される1又は2以上、好ましくは1又は2の置換基で置換されていてもよい。

【0057】

該置換基としては、例えばフッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子、水酸基、メチル基等の $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基等が好適である。

10

【0058】

R^{1a} の「 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、a及びbとしては、ともに1である。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

【0059】

R^{1a} の $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基(ここで、該アルキル基は置換されていてもよい)としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等が好適である。

20

【0060】

R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基において、aは0又は1、好ましくは0を意味し； R^{3a} 及び R^{4a} は、それぞれ独立して、水素原子又は $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基を意味する。

【0061】

R^{3a} 又は R^{4a} の「 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、a及びbとしては、ともに0である。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

30

【0062】

R^{3a} 又は R^{4a} の $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基(ここで、該アルキル基は置換されていてもよい)としては、メチル基、エチル基等が好適である。

【0063】

R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基としては、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基等が好適である。

40

【0064】

R^{1a} の「ハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C3-C6)シクロアルキル基及び $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基」とは、無置換の前記ヘテロ環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記ヘテロ環基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、オキソ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6)アルキル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C3-C6)シクロアルキル基及び $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0065】

50

該置換基のハロゲン原子としては、例えばフッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0066】

該置換基の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」のアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等が好適である。ここで、好ましくは、a 及び b としては、ともに 0 であるか、a が 1 であり、かつ b が 0 であるか、又はともに 1 である。また、当該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 ～ 3 のハロゲン原子並びに 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

10

【0067】

当該アルキル基の置換基の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基としては、メトキシ基、エトキシ基等が好適である。

【0068】

当該アルキル基の置換基である $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基の好適な例は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基における好適な例と同様である。

【0069】

かかる置換されたアルキル基の例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシ-1-メチルエチル基、2-ヒドロキシエチル基、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、ジメチルアミノメチル基等が挙げられる。

20

【0070】

R^{1a} のヘテロ環基の置換基の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、アセチル基、イソブチル基、ピバロイル基、ヒドロキシアセチル基、2-メトキシアセチル基、2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル基、tert-ブトキシカルボニル基、2-ジメチルアミノアセチル基等が好適である。

30

【0071】

R^{1a} のヘテロ環基の置換基の「 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基」のシクロアルキル基それ自体としては、シクロプロピル基、シクロブチル基等が好適である。ここで、好ましくは、a 及び b としては、ともに 0 であるか、又は a が 1 であり、かつ b が 0 である。また、当該シクロアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該シクロアルキル基は無置換の前記シクロアルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 ～ 3 のハロゲン原子及び 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記シクロアルキル基を意味する。

40

【0072】

R^{1a} のヘテロ環基の置換基の $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基（ここで、該シクロアルキル基は置換されていてもよい）としては、シクロプロピル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチル基、シクロブチルカルボニル基等が好適である。

【0073】

R^{1a} のヘテロ環基の置換基の $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基において、 Q^{2a} は前記 Q^{1a} と同様の意味を有し； R^{5a} は水素原子、水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子若しくは水酸基で置換されていてもよく、或いは R

50

5^a はハロゲン原子、水酸基、オキシ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-Q^{3a}-R^{6a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子、水酸基若しくは $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよい。

【0074】

Q^{2a} としては単結合が好適である。

【0075】

R^{5a} の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基は、 R^{1a} の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基とそれぞれ同様の意味を有し、好適な例もまた同様であるが、特にメトキシ基、ジメチルアミノ基、ジメチルカルバモイル基等が好適である。

10

【0076】

R^{5a} の「ハロゲン原子、水酸基、オキシ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-Q^{3a}-R^{6a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基」とは、無置換の前記ヘテロ環基、又は置換可能な任意の位置に置換基を有する前記ヘテロ環基を意味し、該置換基は上記から同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0077】

該置換基の $-Q^{3a}-R^{6a}$ で表される基において、 Q^{3a} は前記 Q^{1a} と同様の意味を有し； R^{6a} は水素原子、ハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。

20

【0078】

Q^{3a} としては単結合が好適である。 R^{6a} としては、水素原子；フッ素原子、塩素原子等のハロゲン原子；水酸基；又はメチル基、エチル基、メトキシ基、アセチル基等の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基が好適である。

【0079】

R^{5a} の「ヘテロ環基」それ自体としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基等が挙げられる。

30

【0080】

R^{1a} の前記「置換基を有していてもよいヘテロ環基」のヘテロ環それ自体としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、モルホリニル基、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピニル基又は1, 2, 4-オキサジアゾリル基等が挙げられる。中でもアゼチジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基又はペルヒドロ-1, 4-ジアゼピニル基等が好適であり、特にピペリジニル基、ピペラジニル基等が好ましい。

【0081】

R^{1a} の前記「置換基を有していてもよいヘテロ環基」の置換基としては、水酸基、オキシ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）、 $-Q^{2a}-R^{5a}$ で表される基等が好適である。

40

【0082】

より具体的には、 R^{1a} の前記「置換基を有していてもよいヘテロ環基」としては、例えば1-アゼチジニル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル基、1-ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、3-ジメチルアミノピロリジン-1-イル基、1-ピペリジニル基、2-ピペリジニル基、4-ピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル基、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル基、1-ピペラジニル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-2-イル基、2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル基、3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルピペラジン-1-イル基、

50

3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル基、2-メトキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、4-イソブチルピペラジン-1-イル基、4-ピバロイルピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-シクロプロピルピペラジン-1-イル基、4-シクロプロピルカルボニルピペラジン-1-イル基、4-シクロブチルカルボニルピペラジン-1-イル基、3-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-モルホリニル基、ベルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-ベルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-5-オキソ-ベルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-ジメチルアミノメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適であり、中でも3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、4-ヒドロキシピペリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル基等がより好ましい。

10

20

【0083】

-Q^{1a}-R^{1a}で表される基の一実施態様としては、

(i) Q^{1a}が(C1-C6)アルキレン基であり、ここで該(C1-C6)アルキレン基を構成する1のメチレン基が酸素原子で置き換えられていてもよく、また、当該1又は2のメチレン基が水酸基又は-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基で置換されていてもよく；かつR^{1a}が-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}で表される基であるときに挙げられる。

【0084】

より具体的には、例えばジメチルアミノメチル基、ジエチルアミノメチル基、2-ジメチルアミノエチル基、3-ジメチルアミノプロピル基、3-ジメチルアミノ-1-ヒドロキシプロピル基、2-ジメチルアミノエトキシ基、2-ジエチルアミノエトキシ基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ基、2-ジメチルアミノプロポキシ基、3-ジメチルアミノプロポキシ基、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ基、3-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ基等が挙げられる。中でも3-ジメチルアミノ-1-ヒドロキシプロピル基、2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ基、2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ基、2-ジメチルアミノプロポキシ基、3-ジメチルアミノプロポキシ基、3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ基等がより好ましい。

30

【0085】

-Q^{1a}-R^{1a}で表される基の別の実施態様としては、

(ii) Q^{1a}が(C1-C6)アルキレン基であり、ここで該(C1-C6)アルキレン基を構成する1のメチレン基が酸素原子で置き換えられていてもよく、また、当該1又は2のメチレン基が水酸基又は-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基で置換されていてもよく；かつR^{1a}が-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基で置換されていてもよいヘテロ環基であり、該置換基のアルキル基が水酸基若しくは-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基で置換されていてもよいときに挙げられる。

40

【0086】

より具体的には、例えば2-(1-ピロリジニル)エチル基、1-メチルピロリジン-3-イルオキシ基、ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル基、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ基、4-メチルピペラジン-1-イルメチル基、4-イソ

50

ブチリルピペラジン-1-イルメチル基、4-ピバロイルピペラジン-1-イルメチル基等が挙げられる。中でもヒドロキシ(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル基、1-メチルピペリジン-4-イルオキシ基等がより好ましい。

【0087】

-Q^{1a}-R^{1a}で表される基の更に別の実施態様としては、
(iii) Q^{1a}が単結合であり；かつR^{1a}が水酸基、オキシ基及び-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基であり、該置換基のアルキル基が水酸基、-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基若しくは-(C=O)_aN(R^{3a})R^{4a}で表される基で置換されていてもよいと
きが挙げられる。

10

【0088】

より具体的には、例えば1-アゼチジニル基、3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、1-ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジン-1-イル基、1-ペリジニル基、2-ペリジニル基、4-ペリジニル基、4-ヒドロキシペリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル基、1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル基、1-ピペラジニル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-2-イル基、2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル基、3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルピペラジン-1-イル基、3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、2-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-イル基、2-メトキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-アセチルピペラジン-1-イル基、4-イソブチリルピペラジン-1-イル基、4-ピバロイルピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-モルホリニル基、ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、4-メチル-5-オキソ-ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル基、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、5-ジメチルアミノメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基等が好適である。中でも3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル基、4-ヒドロキシペリジン-1-イル基、1-メチルピペリジン-4-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル基、4-イソプロピルピペラジン-1-イル基、3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル基等がより好ましい。

20

30

【0089】

Aの前記「置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」のアリール基それ自体としては、フェニル基等が好適であり、ヘテロアリール基それ自体としてはピラゾリル基、インドリル基、インダゾリル基等が挙げられる。また、当該置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基(ここでアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい)及び-Q^{1a}-R^{1a}で表される基からなる群より選択される置換基が好適である。更には当該置換基として、少なくとも1つの-Q^{1a}-R^{1a}で表される基が存在することが好ましい。

40

【0090】

より具体的には、Aの前記「置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」としては、フェニル基、4-ジエチルアミノフェニル基、4-(3-エトキシカルボニルプロポキシ)フェニル基、4-ジメチルアミノメチルフェニル基、4-ジエチルアミノメチルフェニル基、4-(2-ジメチルアミノエチル)フェニル基、4-(3-ジメチルアミノプロピル)フェニル基、4-(3-ジメチルアミノ-1-ヒドロキシプロピル

50

) フェニル基、4-(2-ジメチルアミノエトキシ) フェニル基、4-(2-ジメチルア
 ミノエトキシ)-3-メチルフェニル基、4-(2-ジエチルアミノエトキシ) フェニル
 基、4-(2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ) フェニル基、4-[2-[イソブ
 ロピル(メチル)アミノ]エトキシ] フェニル基、4-(2-ジメチルアミノプロポキシ
) フェニル基、3-(3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル基、4-(3-ジメチル
 アミノプロポキシ) フェニル基、3-(3-ジメチルアミノプロポキシ)-4-メチルフ
 ェニル基、3-メトキシ-4-(3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル基、4-メト
 キシ-3-(3-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル基、4-(3-ジメチルアミノ-
 2-ヒドロキシプロポキシ) フェニル基、4-(3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプ
 ロポキシ)-3-メチルフェニル基、3-(3-ジメチルアミノ-2-メチルプロポキシ) 10
) フェニル基、4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イルメチル) フェニル基、4-(
 1-メチルピロリジン-3-イルオキシ) フェニル基、4-[ヒドロキシ(1-メチルピ
 ペリジン-4-イル)メチル] フェニル基、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキ
 シ) フェニル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル) フェニル基、4-(4-
 イソブチリルピペラジン-1-イルメチル) フェニル基、4-(4-ピバロイルピペラ
 ジン-1-イルメチル) フェニル基、4-(1-アゼチジニル) フェニル基、4-(3-
 ヒドロキシアゼチジン-1-イル)-3-メチルフェニル基、4-(3-ジメチルアミノ
 アゼチジン-1-イル) フェニル基、4-(3-ジメチルアミノアゼチジン-1-イル)
 -3-フルオロフェニル基、4-(1-ピロリジニル) フェニル基、4-(3-ジメチル
 アミノピロリジン-1-イル) フェニル基、4-(1-ピペリジニル) フェニル基、4- 20
 (2-ピペリジニル) フェニル基、4-(4-ピペリジニル) フェニル基、4-(4-ヒ
 ドロキシピペリジン-1-イル)-3-メチルフェニル基、4-(1-メチルピペリジン
 -4-イル) フェニル基、4-(1, 4-ジメチルピペリジン-4-イル) フェニル基、
 4-(1-tert-ブトキシカルボニルピペリジン-2-イル) フェニル基、4-(1-
 ピペラジニル) フェニル基、4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-
 (4-メチルピペラジン-2-イル) フェニル基、3-フルオロ-4-(4-メチルピ
 ペラジン-1-イル) フェニル基、3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)
) フェニル基、3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、3-
 ヒドロキシメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、3-(1-
 ヒドロキシエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、3-ジメチ 30
 ルカルバモイル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(2, 4-
 ジメチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(3, 4-ジメチルピペラジン-1-
 イル) フェニル基、4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(
 3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(4-(2-ヒ
 ドロキシエチル)ピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(4-(2-ヒドロキシエチ
 ル)ピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニル基、4-(2-ヒドロキシメチル-4-
 メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(3-ヒドロキシメチル-4-メチル
 ピペラジン-1-イル) フェニル基、4-[4-(2-メトキシエチル)ピペラジン-1-
 イル]-3-メチルフェニル基、4-(2-メトキシメチル-4-メチルピペラジン-
 1-イル) フェニル基、4-(4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(40
 4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニル基、4-(4-イソブチリル
 ピペラジン-1-イル) フェニル基、4-(4-ピバロイルピペラジン-1-イル) フェ
 ニル基、4-[4-(2-ヒドロキシアセチル)ピペラジン-1-イル] フェニル基、3-
 フルオロ-4-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル] フェニル基、
 3-クロロ-4-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル] フェニル基、
 4-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルフェニル基、
 3-ヒドロキシメチル-4-[4-(2-メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル] フ
 ェニル基、4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-イ
 ル] フェニル基、4-[4-(2-ジメチルアミノアセチル)ピペラジン-1-イル] フ
 ェニル基、4-(4-シクロプロピルピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニル基、 50

4- (4-シクロプロピルカルボニルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (4-シクロブチルカルボニルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (3-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (3-ジメチルカルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イル) -3-メチルフェニル基、3-ヒドロキシメチル-4- (4-モルホリル) フェニル基、4- (ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル) フェニル基、4- (4-メチル-ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル) フェニル基、4- (4-メチル-5-オキソ-ペルヒドロ-1, 4-ジアゼピン-1-イル) フェニル基、1- (1-メチルピペリジン-4-イル) ピラゾール-4-イル基、5-ジメチルアミノメチル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル基、1-エチルインドール-5-イル基、1- (2-ジメチルアミノエチル) インドール-5-イル基、1- [2- (1-ピロリジニル) エチル] インドール-5-イル基、1-エチルインダゾール-5-イル基、1-エチルインダゾール-6-イル基、2-エチルインダゾール-5-イル基、2-エチルインダゾール-6-イル基等が挙げられる。中でも4- (3-ジメチルアミノ-1-ヒドロキシプロピル) フェニル基、4- (2-ジメチルアミノ-1-メチルエトキシ) フェニル基、4- [2- [イソプロピル (メチル) アミノ] エトキシ] フェニル基、4- (2-ジメチルアミノプロポキシ) フェニル基、4- (3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシプロポキシ) -3-メチルフェニル基、4- [ヒドロキシ (1-メチルピペリジン-4-イル) メチル] フェニル基、4- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -3-メチルフェニル基、4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -3-メチルフェニル基、4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル) フェニル基、4- (3-ヒドロキシメチル-4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル基、3-クロロ-4- [4- (2-メトキシアセチル) ピペラジン-1-イル] フェニル基、4- [4- (2-ジメチルアミノアセチル) ピペラジン-1-イル] フェニル基等が好適である。

10

20

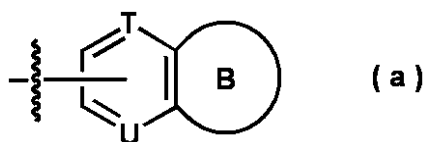
【0091】

Aの式(a)

【0092】

30

【化9】



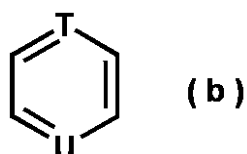
【0093】

で表される基において、環Bは、式(b)

【0094】

【化10】

40



【0095】

で表される環と縮合する5員ないし7員の脂肪族環を意味する。

【0096】

T及びUは、それぞれ独立して、窒素原子を意味するか、又はハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_aO_b-(C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよいメチン基を意味する。

50

【0097】

「ハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよいメチン基」とは、無置換のメチン基、又はハロゲン原子、水酸基、シアノ基及び $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基からなる群より選択される置換基で置換されたメチン基を意味する。

【0098】

該置換基のハロゲン原子としては、フッ素原子若しくは塩素原子等が好適である。

【0099】

該置換基の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、a及びbとしては、ともに0のときが好ましい。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。かかる置換された基の例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

【0100】

該置換基である $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、メトキシ基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等が好適である。

【0101】

該置換基としては、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）が好適である。

【0102】

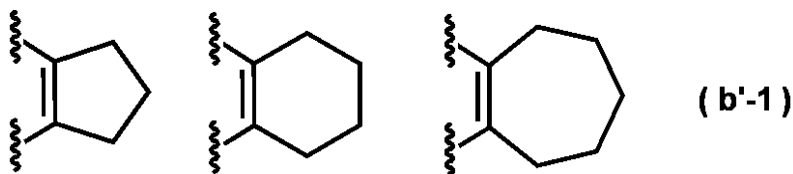
T及びUの好ましい実施態様としては、その両者が無置換のメチン基であるか；又はT及びUのいずれか一方が窒素原子であり、かつ他方がハロゲン原子、水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基で置換されていてもよいメチン基、より好ましくは無置換のメチン基である。中でも特に好ましくは、T及びUの両者が無置換のメチン基である。

【0103】

式(b)で表される環と縮合する5員ないし7員の脂肪族環としては、式(b'-1)

【0104】

【化11】



【0105】

から選択される環等が挙げられる。

【0106】

上記環Bを構成する1又は2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{1b})-$ で表される基で置き換えられていてもよい。

【0107】

ここで上記「環Bを構成する1又は2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基又は $-N(R^{1b})-$ で表される基で置き換えられていてもよい」とは、上記環Bを構成する1若しくは2以上のメ

10

20

30

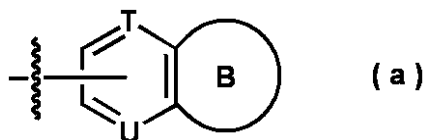
40

50

チレン基が酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、カルボニル基及び-N
(R^{1b})-で表される基からなる群より、同一若しくは異なって1若しくは2以上、好ましくは1ないし3選択された基又は原子で当該メチレン基それ自体が置き換えられているか、又は置き換えられていないことを意味し、そのような「置き換え」を含む結果、式
(a b-1)

【0108】

【化12】



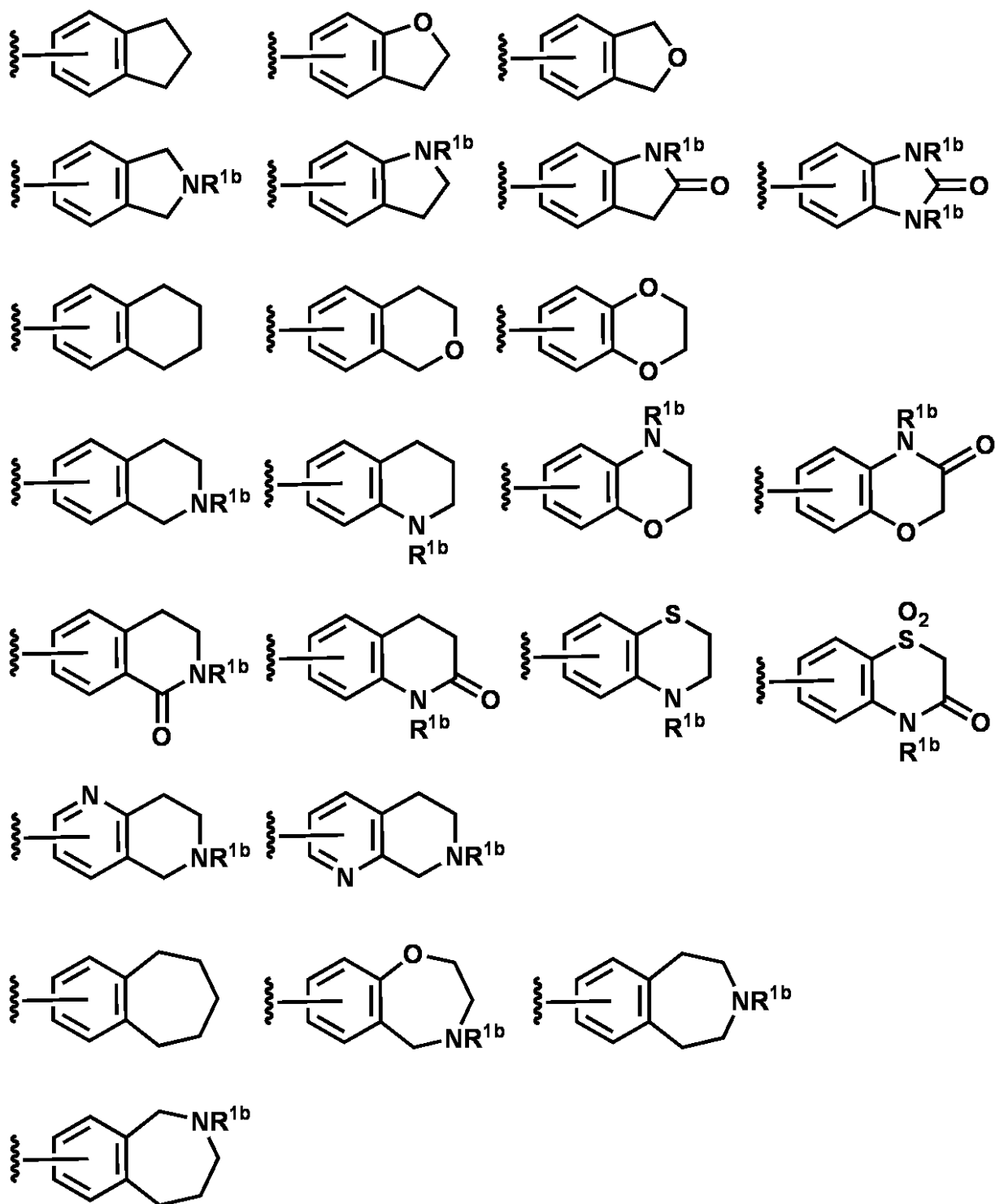
10

【0109】

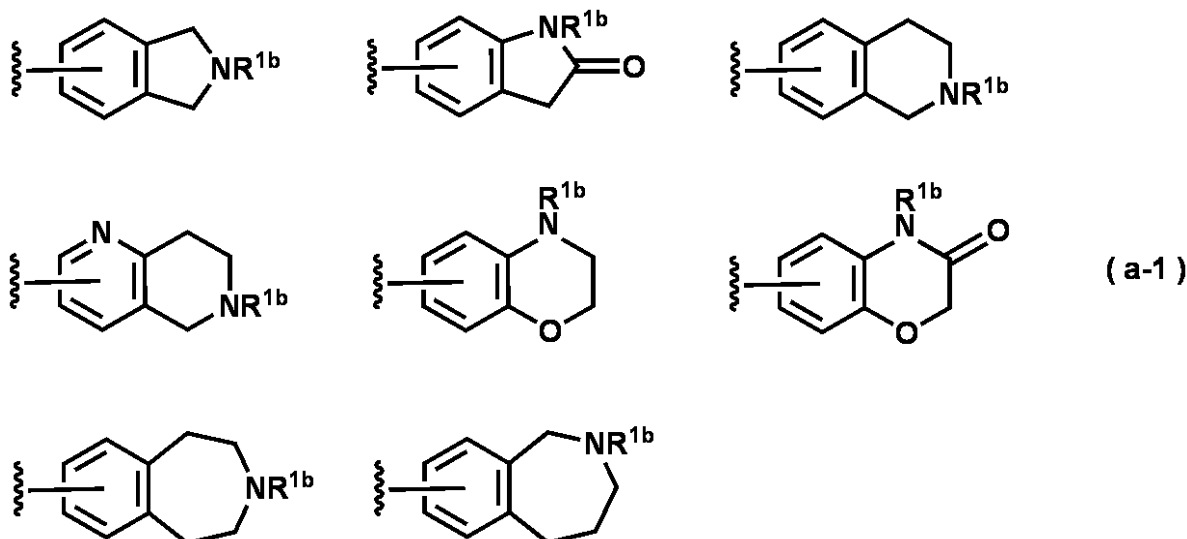
で表される基は、式(a-0)

【0110】

【化 1 3】



【化 1 4】



10

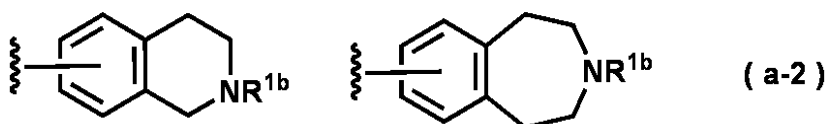
【 0 1 1 4 】

から選択される基等が挙げられ、特に (a - 2)

【 0 1 1 5 】

【化 1 5】

20



【 0 1 1 6 】

から選択される基等が好適である。

【 0 1 1 7 】

上記式中、 R^{1b} は、それぞれ独立して、水素原子又は $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基を意味する。

【 0 1 1 8 】

30

R^{1b} の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」のアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、 a 及び b としては、ともに 0 のである。また、当該アルキル基はハロゲン原子、水酸基又は $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 ~ 3 のハロゲン原子並びに 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の水酸基及び $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

【 0 1 1 9 】

該置換基の $-(C=O)_a N(R^{4b}) R^{5b}$ で表される基の好適な例は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基における好適な例と同様である。

40

【 0 1 2 0 】

R^{1b} の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、2-ジメチルアミノエチル基等が好適である。

【 0 1 2 1 】

R^{1b} としては、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）が好適である。

【 0 1 2 2 】

上記の環 B に相当する脂肪族環を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、その水素原子

50

が、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基又は $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよい。

【0123】

当該置換基であるハロゲン原子としては、フッ素原子又は塩素原子等が好適である。

【0124】

当該置換基である「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」のアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、 a 及び b としては、ともに0である。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

10

【0125】

上記の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基等が挙げられ、メチル基が特に好ましい。

【0126】

当該置換基である $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基において、 Q^{1b} は前記 $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基における Q^{1a} と同様の意味を有し、好適な例もまた同様である。 R^{2b} 及び R^{3b} は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基における R^{3a} 及び R^{4a} とそれぞれ同様の意味を有し、好適な例もまた同様である。

20

【0127】

上記の環Bに相当する脂肪族環を構成する1若しくは2以上のメチレン基上の当該置換基としては、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）が好適である。

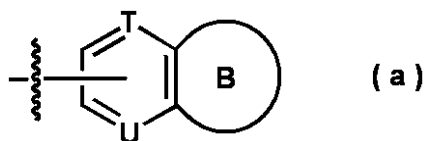
【0128】

式(a)

【0129】

【化16】

30



【0130】

で表される基の好ましい実施態様としては、以下の基が挙げられる。

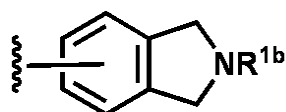
【0131】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0132】

【化17】

40



【0133】

で表される基の好ましい実施態様としては、2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル基等が挙げられる。

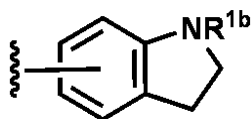
【0134】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0135】

50

【化 18】



【0136】

で表される基の好ましい実施態様としては、1-(2-ジメチルアミノエチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル基等が挙げられる。

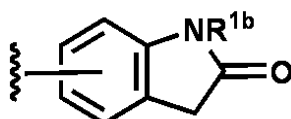
【0137】

前記置換基で置換されていてもよい、

10

【0138】

【化 19】



【0139】

で表される基の好ましい実施態様としては、1-(2-ジメチルアミノエチル)-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル基等が挙げられる。

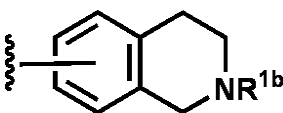
【0140】

20

前記置換基で置換されていてもよい、

【0141】

【化 20】



【0142】

で表される基の好ましい実施態様としては、2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル基；2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル基；1,1,2-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル基；2-(2-ヒドロキシエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル基等が挙げられる。

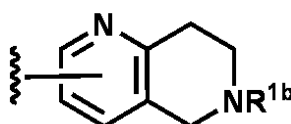
30

【0143】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0144】

【化 21】



40

【0145】

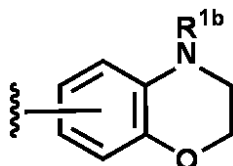
で表される基の好ましい実施態様としては、6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル基等が挙げられる。

【0146】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0147】

【化 2 2】



【0 1 4 8】

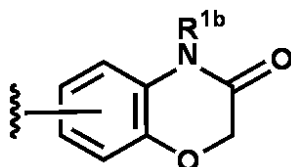
で表される基の好ましい実施態様としては、4-(2-ジメチルアミノエチル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル基等が挙げられる。

【0 1 4 9】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0 1 5 0】

【化 2 3】



【0 1 5 1】

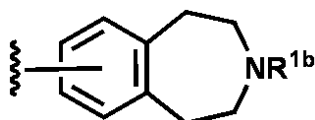
で表される基の好ましい実施態様としては、4-(2-ジメチルアミノエチル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-イル基等が挙げられる。

【0 1 5 2】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0 1 5 3】

【化 2 4】



【0 1 5 4】

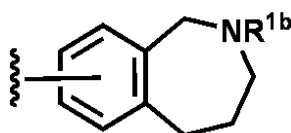
で表される基の好ましい実施態様としては、3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル基等が挙げられる。

【0 1 5 5】

前記置換基で置換されていてもよい、

【0 1 5 6】

【化 2 5】



【0 1 5 7】

で表される基の好ましい実施態様としては、2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル基；2-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-8-イル基等が挙げられる。

【0 1 5 8】

R¹ は-(C=O)_aO_b(C1-C6)アルキル基、-(C=O)_aO_b(C2-C6)アルケニル基、-(C=O)_aO_b(C3-C6)シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味する。

【0 1 5 9】

10

20

30

40

50

R^1 の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等が好適である。ここで、 a 及び b としては、ともに 0 のときが好ましい。

【0160】

R^1 の「 $-(C=O)_a O_b (C2-C6)$ アルケニル基」におけるアルケニル基それ自体としては、ビニル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、より好ましくは 2-プロペニル基等が好適である。ここで、 a 及び b としては、ともに 0 のときが好ましい。

【0161】

R^1 の「 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基」におけるシクロアルキル基それ自体としては、シクロプロピル基等が好適である。ここで、 a 及び b としては、

10

【0162】

上記 R^1 のアルキル基、アルケニル基又はシクロアルキル基は、それぞれ独立して、 R^{1c} で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基、アルケニル基又はシクロアルキル基は無置換の前記アルキル基、アルケニル基若しくはシクロアルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、同一若しくは異なる 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の R^{1c} で置換された前記アルキル基、アルケニル基若しくはシクロアルキル基を意味する。

【0163】

R^{1c} はハロゲン原子、水酸基、シアノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基、 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基、アリアル基又はヘテロアリアル基を意味する。

20

【0164】

R^{1c} のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0165】

R^{1c} の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、 a 及び b としては、 a が 0 であり、かつ b が 1 である。

【0166】

R^{1c} の「 $-(C=O)_a O_b (C3-C6)$ シクロアルキル基」におけるシクロアルキル基それ自体としては、シクロプロピル基等が好適である。ここで、好ましくは、 a 及び b としては、ともに 0 である。

30

【0167】

上記 R^{1c} のアルキル基又はシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基又はシクロアルキル基は無置換の前記アルキル基若しくはシクロアルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1~3 のハロゲン原子及び 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基若しくはシクロアルキル基を意味する。

【0168】

R^{1c} のアリアル基としては、フェニル基等が挙げられ、ヘテロアリアル基としてはフリル基、チエニル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が挙げられる。フェニル基等が好ましい。

40

【0169】

R^{1c} のアリアル基又はヘテロアリアル基は、それぞれ独立して、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{2c}) R^{3c}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。

【0170】

該置換基の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基としては、メチル基、エチル基、メトキシ基等が好適である。当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されて

50

いてもよい。より具体的には、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子、及び／又は、1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基で置換されていてもよい。

【0171】

該置換基の $-(C=O)_a N(R^{2c})R^{3c}$ で表される基の好適な例は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基における好適な例と同様である。

【0172】

R^1 のアリール基としては、フェニル基等が好適である。 R^1 のヘテロアリール基としては、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基、ピリミジニル基等が好適であり、中でもフリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基等が好ましい。

10

【0173】

R^1 のアリール基又はヘテロアリール基は、それぞれ独立して、 R^{1d} で置換されていてもよい。より具体的には、当該アリール基又はヘテロアリール基は無置換のアリール基若しくはヘテロアリール基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、同一若しくは異なる1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の R^{1d} で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基を意味する。

【0174】

R^{1d} はニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{2d})R^{3d}$ で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。

20

【0175】

R^{1d} の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、a及びbとしては、ともに0であるか、或いはaが0であり、かつbが1である。また、当該アルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1若しくは2以上、好ましくは1～3のハロゲン原子及び1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2の水酸基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。かかる置換された基の例としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、ヒドロキシメチル基、1-ヒドロキシエチル基等が挙げられる。

30

【0176】

R^{1d} の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、メチル基、エチル基、メトキシ基、ヒドロキシメチル基等が好適である。

【0177】

R^{1d} の $-(C=O)_a N(R^{2d})R^{3d}$ で表される基において、好ましくは、aとしては1である。また、 R^{2d} 及び R^{3d} は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a})R^{4a}$ で表される基における R^{3a} 及び R^{4a} とそれぞれ同様の意味を有し、好適な例もまた同様である。

40

【0178】

R^{1d} の $-(C=O)_a N(R^{2d})R^{3d}$ で表される基の具体例としては、ジメチルカルバモイル基等が挙げられる。

【0179】

R^1 としては、 R^{1d} で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基が好適であり、更には R^{1d} で置換されていてもよい、フェニル基、フリル基、チエニル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、ピリジル基、ピラジニル基又はピリミジニル基がより好ましい。

【0180】

より具体的には、 R^1 としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、

50

2, 2-ジフルオロエチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、1-シアノエチル基、2-メトキシエチル基、シクロプロピルメチル基、ベンジル基、2-プロペニル基、シクロプロピル基、フェニル基、4-ヒドロキシメチルフェニル基、3-フリル基、3-チエニル基、1-メチル-2-イミダゾリル基、2-チアゾリル基、4-チアゾリル基、2-ピリジル基、3-ピリジル基、4-ピリジル基、3-ニトロ-2-ピリジル基、3-ヒドロキシアミノ-2-ピリジル基、3-メチル-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-2-ピリジル基、6-メトキシ-2-ピリジル基、5-ジメチルカルバモイル-2-ピリジル基、6-ジメチルカルバモイル-2-ピリジル基、2-ピラジニル基、2-ピリミジニル基、5-ピリミジニル基等が挙げられる。中でも3-フリル基、3-チエニル基、2-チアゾリル基、2-ピリジル基、2-ピリミジニル基等が好ましい。

10

【0181】

R^2 及び R^3 は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{1e}) R^{2e}$ で表される基を意味する。

【0182】

R^2 又は R^3 のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子等が好適である。

【0183】

R^2 又は R^3 の「 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基」におけるアルキル基それ自体としては、メチル基、エチル基等が好適である。ここで、好ましくは、 a 及び b としては、 a が 0 であり、かつ b が 1 であるか、或いはともに 1 である。また、当該アルキル基はハロゲン原子、水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよい。より具体的には、当該アルキル基は無置換の前記アルキル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、1 若しくは 2 以上、好ましくは 1~3 のハロゲン原子並びに 1 若しくは 2 以上、好ましくは 1 若しくは 2 の水酸基、カルボキシル基、 $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基から同一若しくは異なって選択される置換基で置換された前記アルキル基を意味する。

20

【0184】

当該アルキル基の置換基の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基において、好ましくは、 a 及び b としては、ともに 1 である。該基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等が好適である。

30

【0185】

当該アルキル基の置換基の $-(C=O)_a N(R^{3e}) R^{4e}$ で表される基において、好ましくは、 a としては 1 である。また、 R^{3e} 及び R^{4e} は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基における R^{3a} 及び R^{4a} とそれぞれ同様の意味を有し、ともに水素原子のときが好適である。該基としてはカルバモイル基等が好適である。

【0186】

R^2 又は R^3 の $-(C=O)_a O_b (C1-C6)$ アルキル基（ここで、該アルキル基は置換されていてもよい）としては、フルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオロメチル基、メトキシ基、エトキシ基、メトキシカルボニル基、2-ヒドロキシエトキシ基、カルボキシメトキシ基、メトキシカルボニルメトキシ基、tert-ブトキシカルボニルメトキシ基、カルバモイルメトキシ基等が好適である。

40

【0187】

R^2 又は R^3 の $-(C=O)_a N(R^{1e}) R^{2e}$ で表される基において、好ましくは、 a としては 1 である。また、 R^{1e} 及び R^{2e} は、前記 R^{1a} の $-(C=O)_a N(R^{3a}) R^{4a}$ で表される基における R^{3a} 及び R^{4a} とそれぞれ同様の意味を有し、カルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基等が好適である。

50

【0188】

R^2 又は R^3 としては、それぞれ独立して、水素原子又は水酸基が好適である。

【0189】

R^2 及び R^3 の好ましい実施態様としては、ともに水素原子のときか、或いはいずれか一方が水酸基であり、かつ他方が水素原子のときが挙げられる。

【0190】

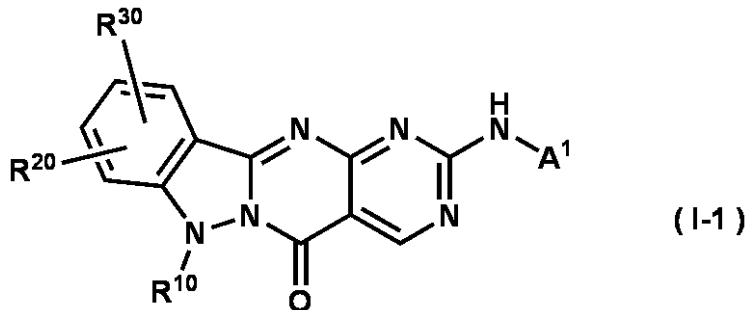
R^4 は水素原子又は (C1-C6) アルキル基を意味し、水素原子が好ましい。

【0191】

本発明の一実施態様としては、一般式 (I-1)

【0192】

【化26】



【0193】

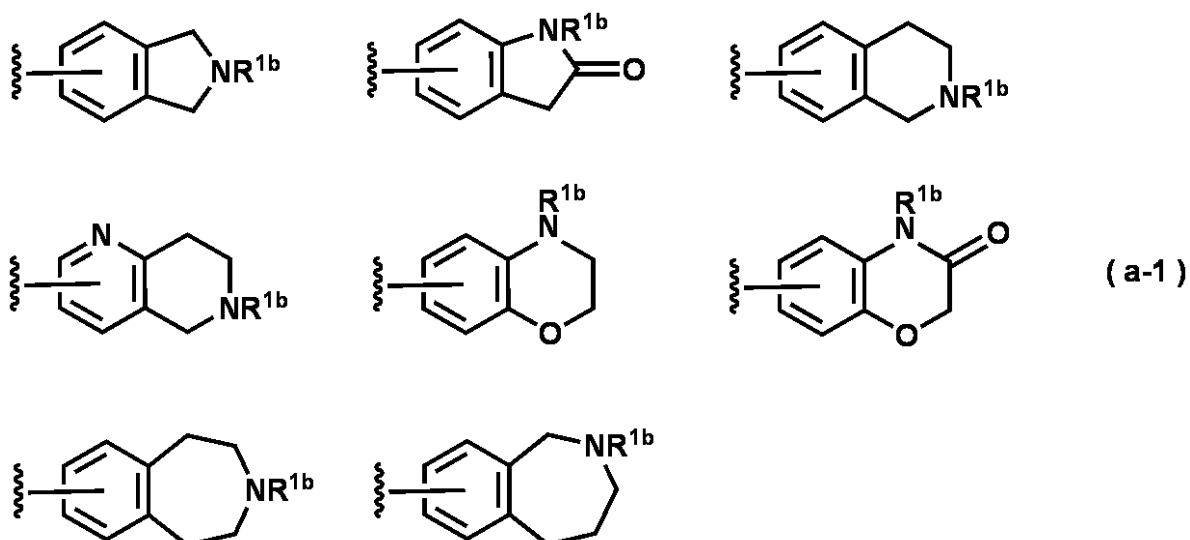
で表される化合物が挙げられる。

【0194】

A^1 はハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C1-C6) アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよく、或いは A^1 は式 (a-1)

【0195】

【化27】



【0196】

から選択される基を意味し、該基の脂肪族環を構成する1若しくは2以上のメチレン基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C1-C6) アルキル基又は $-Q^{1b}-N(R^{2b})R^{3b}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は水酸基で置換されていてもよい。

【0197】

「ハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基」とは、無置換のフェニル基、ピラゾリル基、インドリル基若しくはインダゾリル基を意味するか、又は置換可能な任意の位置に置換基を有するフェニル基、ピラゾリル基、インドリル基若しくはインダゾリル基を意味し、該置換基はハロゲン原子、水酸基、 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基及び $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基からなる群より、同一又は異なって1又は2以上、好ましくは1又は2選択することができる。

【0198】

該置換基のハロゲン原子、 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基又は $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基は、前記Aのアリール基又はヘテロアリール基の置換基である、ハロゲン原子、 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基又は $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基とそれぞれ同様の意味を有し、好適な例もまた同様である。また、当該置換基として、少なくとも1つの $-Q^{1a}-R^{1a}$ で表される基が存在することが好ましい。

【0199】

A¹の前記「置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基」の具体例としては、前記Aの「置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」において、例示した基のうち、置換基を有していてもよい、フェニル基、ピラゾリル基、インドリル基又はインダゾリル基に係る例が挙げられ、好適な基もまた同様である。

【0200】

A¹が式(a-1)で表される基である場合、各変数(R^{1b}等)の意義は、前記Aが式(a-1)で表される基における対応する変数の意義と同様である。この場合のA¹の具体例及び好適な例も、Aが式(a-1)で表される基である場合の具体例及び好適な例と同様である。

【0201】

R¹⁰はR^{1d}で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味する。

【0202】

「R^{1d}で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基」とは、無置換のアリール基若しくはヘテロアリール基を意味するか、又は置換可能な任意の位置が、同一若しくは異なる1若しくは2以上、好ましくは1若しくは2のR^{1d}で置換されたアリール基若しくはヘテロアリール基を意味する。

【0203】

R¹⁰におけるR^{1d}は前記R¹におけるR^{1d}と同様の意味を有する。

【0204】

R²⁰及びR³⁰は、それぞれ独立して、水素原子又は水酸基を意味する。これらの好ましい実施態様としては、ともに水素原子のときか、或いはいずれか一方が水酸基であり、かつ他方が水素原子のときが挙げられる。

【0205】

任意の変数(例えば、a、b、R^{3a}など)が任意の構成要素中に2回以上現れる場合は、各出現に関するその定義は、他のすべての出現とは無関係である。また、置換基及び変数の組み合わせは、このような組み合わせが安定な化合物をもたらす場合にのみ許容される。置換基から環系中に引かれる線は、示された結合が置換可能な環原子のいずれとも結合してもよいことを表す。

【0206】

用語「置換可能な任意の位置」とは、炭素、窒素、酸素及び／又は硫黄原子上に置換可能な水素原子を有し、当該水素原子の置換が化学的に許容され、その結果、安定な化合物をもたらす部位を意味する。

【0207】

10

20

30

40

50

本発明化合物において、C 1－C 6アルキレン基を構成するメチレン基の例えば酸素、硫黄、スルフィニル、スルホニル、カルボニル、ビニレン、及び置換若しくは無置換のイミン等による置き換えは、その置き換えが化学的に許容され、その結果、安定な化合物をもたらす場合に許容される。

【0208】

本発明の化合物は、その置換基のタイプ又は塩型によって、光学異性体、ジアステレオ異性体、幾何異性体等の立体異性体又は互変異性体が存在する場合があるが、本発明の化合物はこれら全ての立体異性体、互変異性体及びそれらの混合物をも包含する。

【0209】

本発明は、本発明化合物の種々の結晶、アモルファス、塩、水和物及び溶媒和物を含む。

10

【0210】

更に本発明化合物のプロドラッグもまた本発明の範囲に属する。一般的に、そのようなプロドラッグは、生体内で必要とされる化合物に容易に変換され得る本発明化合物の機能的誘導体である。したがって、本発明に係る各種疾患の処置方法においては、「投与」という用語は、特定した化合物の投与のみならず、患者に投与した後、生体内で当該特定した化合物に変換される化合物の投与を含む。適当なプロドラッグ誘導体の選択及び製造のための常套手段は、例えば“Design of Prodrugs” ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985等に記載され、ここに引用してその記載全体を本願明細書の一部となす。これらの化合物の代謝物は、本発明化合物を生物学的環境に置くことによって産生される活性化合物を含み、本発明の範囲に属する。

20

【0211】

一般式（I）で表される化合物、その塩及びN－オキシド誘導体の具体例としては、例えば実施例記載の化合物、その塩及びN－オキシド誘導体等が挙げられるが、好ましい化合物の例としては

2－{ [3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル] アミノ}－7－（ピリジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－{ [4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル] アミノ}－7－（ピリジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

30

2－[（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－6－イル）アミノ]－7－（ピリジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－[（2－メチル－1, 2, 3, 4－テトラヒドロイソキノリン－7－イル）アミノ]－7－（ピリジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－{ [3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル] アミノ}－7－（3－チエニル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

40

2－{ [3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル] アミノ}－7－（ピリミジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－{ [4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル] アミノ}－7－（ピリミジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－（{4－[（3S）－3－（ジメチルアミノ）ピロリジン－1－イル] フェニル} アミノ）－7－（ピリミジン－2－イル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2－b] インダゾール－5（7H）－オン；

2－{ [4－（1, 4－ジメチルピペリジン－4－イル）フェニル] アミノ}－7－

50

(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 4- [2- (ジメチルアミノ) エトキシ] - 3-メチルフェニル } アミノ) - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル } アミノ) - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 4- [2- (ジメチルアミノ) エチル] フェニル } アミノ) - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ] - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ] - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- [(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル) アミノ] - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

7- (ピリミジン-2-イル) - 2- [(1, 1, 2-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 4- [3- (ジメチルアミノ) プロポキシ] フェニル } アミノ) - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ] - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ] - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 4- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル } アミノ) - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- ({ 1- [2- (ジメチルアミノ) エチル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル } アミノ) - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (1, 3-チアゾール-4-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

7- (フラン-3-イル) - 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン;

9-ヒドロキシ-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン; 又はその薬学的に許容される塩等がより好適であ

10

20

30

40

50

る。

【0212】

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

【0213】

本発明化合物（I）は、例えば下記の製造法又は実施例・製造例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明化合物（I）の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。

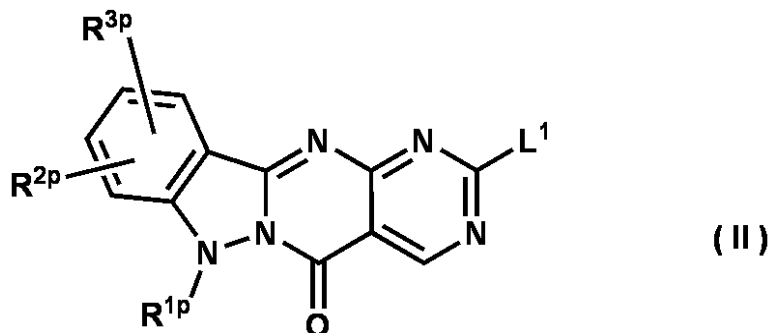
製造法 1

一般式（I I）

【0214】

10

【化28】



20

【0215】

[式中、

L^1 は脱離基を意味し；

R^{1p} は $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C2-C6) アルケニル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C3-C6) シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基、アルケニル基及びシクロアルキル基は、それぞれ独立して、 R^{1c} で置換されていてもよく、該アリール基又はヘテロアリール基は、それぞれ独立して、 R^{1d} で置換されていてもよく；

R^{1c} はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、シアノ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C3-C6) シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アルキル基及びシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく、該アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ独立して、ニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{2c})$ R^{3c} で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

30

R^{1d} はニトロ基、ヒドロキシアミノ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{2d})$ R^{3d} で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

40

R^{1e} 、 R^{2c} 、 R^{2d} 、 R^{2e} 、 R^{3c} 、 R^{3d} 、 R^{3e} 及び R^{4e} は、それぞれ独立して、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、水素原子又は $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

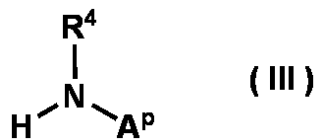
R^{2p} 及び R^{3p} は、それぞれ独立して、水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基又は $-(C=O)_a N(R^{1e})$ R^{2e} で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいカルボキシ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C1-C6) アルキル基及び $-(C=O)_a N(R^{3e})$ R^{4e} で表される基からなる群より選択される置換基で置換されていてもよく；そし

50

て a 及び b は前記の意味を有する] で表される化合物と一般式 (I I I)

【 0 2 1 6 】

【 化 2 9 】



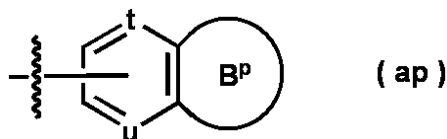
【 0 2 1 7 】

[式中、

A^P はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1 - C 6) アルキル基及び $-Q^{1aP}-R^{1aP}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよい、アリール基又はヘテロアリール基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく、或いは A^P は式 (a p)

【 0 2 1 8 】

【 化 3 0 】



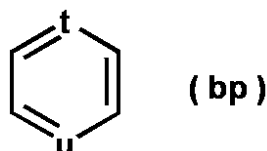
【 0 2 1 9 】

で表される基を意味し；

環 B^P は、式 (b p)

【 0 2 2 0 】

【 化 3 1 】



【 0 2 2 1 】

で表される環と縮合する 5 員ないし 7 員の脂肪族環を意味し、ここで該環 B^P を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、保護されていてもよいカルボニル基又は $-N(R^{1bP})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、該環 B^P を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1 - C 6) アルキル基又は $-Q^{1bP}-N(R^{2bP})R^{3bP}$ で表される基で置換されていてもよく、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

Q^{1aP} 、 Q^{1bP} 、 Q^{2aP} 及び Q^{3aP} は、それぞれ独立して、単結合又は (C 1 - C 6) アルキレン基を意味し、ここで該 (C 1 - C 6) アルキレン基を構成する 1 又は 2 以上のメチレン基は、それぞれ独立して、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基、保護されていてもよいカルボニル基又は $-N(R^{2aP})-$ で表される基で置き換えられていてもよく、また、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、シアノ基又は $-(C=O)_aO_b$ (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよく；

R^{1aP} は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1 - C 6) アルキル基若しくは $-(C=O)_aN(R^{3aP})R^{4aP}$ で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子若しくは保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく、又は、R^{1aP} はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいオキソ基、 $-(C=O)_aO_b$ (C 1 - C 6) アルキル基、 $-(C=O)$

10

20

30

40

50

) $a O_b$ (C 3 - C 6) シクロアルキル基及び $-Q^{2aP} - R^{5aP}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基若しくはシクロアルキル基は、それぞれ独立して、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3aP}) R^{4aP}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{1bP} はイミノ基の保護基、水素原子又は $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基又は $-(C=O)_a N(R^{4bP}) R^{5bP}$ で表される基で置換されていてもよく；

R^{2aP} 、 R^{2bP} 、 R^{3aP} 、 R^{3bP} 、 R^{4aP} 、 R^{4bP} 及び R^{5bP} は、それぞれ独立して、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、水素原子又は $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

R^4 は水素原子又は (C 1 - C 6) アルキル基を意味し；

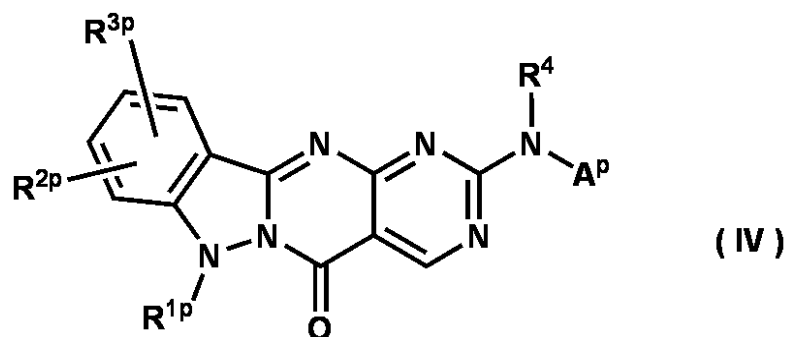
R^{5aP} は水素原子、保護されていてもよい水酸基、ホルミル基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基若しくは $-(C=O)_a N(R^{3aP}) R^{4aP}$ で表される基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子若しくは保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく、又は R^{5aP} はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、保護されていてもよいオキソ基、 $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基及び $-Q^{3aP} - R^{6aP}$ で表される基からなる群より選択される置換基を有していてもよいヘテロ環基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基若しくは $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよく；

R^{6aP} は水素原子、ハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基又は $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基を意味し、該アルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；

t 及び u は、それぞれ独立して、窒素原子を意味するか、又はハロゲン原子、保護されていてもよい水酸基、シアノ基若しくは $-(C=O)_a O_b$ (C 1 - C 6) アルキル基で置換されていてもよいメチン基を意味し、該置換基のアルキル基はハロゲン原子又は保護されていてもよい水酸基で置換されていてもよく；そして a 及び b は前記の意味を有する] で表される化合物又はその塩とを反応させ一般式 (I V)

【0222】

【化32】



【0223】

[式中、 A^P 、 R^{1P} 、 R^{2P} 、 R^{3P} 及び R^4 は前記の意味を有する] で表される化合物とし、

(1) 該化合物 (I V) がアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基又はカルボニル基の保護基を有する場合には当該保護基を除去する工程；

(2) 目的化合物が N-オキシド誘導体である場合には化合物中の窒素原子を酸化する工程；及び／又は

(3) 該化合物 (I V) が官能基を有する場合には所望により当該官能基を他の官能基に変換する工程；

を適宜選択して行うことにより、一般式 (I) で表される化合物又はその N-オキシド誘

導体を製造することができる。

【0224】

なお、上記一般式（I V）の化合物がアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシ基及びカルボニル基の保護基を有しない場合は、当該化合物（I V）は一般式（I）の化合物を表す。

【0225】

L¹で示される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子若しくはヨウ素原子等のハロゲン原子、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基、エチルスルホニル基、フェニルスルホニル基等の有機スルホニル基又はメチルスルホニルオキシ基、トリフルオロメチルスルホニルオキシ基、p-トリルスルホニルオキシ基等の有機スルホニルオキシ基等が挙げられ、中でも塩素原子、メチルスルフィニル基、メチルスルホニル基等が好適である。

10

【0226】

本製造法は、一般式（I）で表される化合物の一般的な製造法である。

【0227】

上記反応において、反応物質中に反応に関与しないアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシ基、カルボニル基等が存在する場合、当該アミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシ基、カルボニル基は、適宜、アミノ基若しくはイミノ基の保護基、水酸基の保護基、カルボキシ基の保護基又はカルボニル基の保護基で保護した後に反応を行い、反応後に当該保護基を除去することができる。

20

【0228】

「アミノ基若しくはイミノ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されない。例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、3, 4-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、ピバロイル基等の低級アルカノイル基；例えばベンゾイル基；例えばフェニルアセチル基、フェノキシアセチル基等のアリールアルカノイル基；例えばメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロピルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基等の低級アルコキシカルボニル基；例えばベンジルオキシカルボニル基、p-ニトロベンジルオキシカルボニル基、フェネチルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基等の低級アルキルスルホニル基等；例えばベンゼンスルホニル基、トルエンスルホニル基等のアリールスルホニル基等；フタルイミドイル基等が挙げられ、特にアセチル基、ベンゾイル基、tert-ブトキシカルボニル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、メチルスルホニル基、フタルイミドイル基等が好ましい。

30

【0229】

「水酸基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されない。例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、tert-ブチル基等の低級アルキル基；例えばトリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基等の低級アルキルシリル基；例えばメトキシメチル基、2-メトキシエトキシメチル基等の低級アルコキシメチル基；例えばテトラヒドロピラニル基；例えばトリメチルシリルエトキシメチル基；例えばベンジル基、p-メトキシベンジル基、2, 3-ジメトキシベンジル基、o-ニトロベンジル基、p-ニトロベンジル基、トリチル基等のアラルキル基；例えばホルミル基、アセチル基等のアシル基等が挙げられ、特にメチル基、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基、トリチル基、トリメチルシリルエトキシメチル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アセチル基等が好ましい。

40

【0230】

「カルボキシ基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されな

50

い。例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、*tert*-ブチル基等の低級アルキル基；例えば2, 2, 2-トリクロロエチル基等のハロ低級アルキル基；例えばアリル基等の低級アルケニル基；例えばベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、*p*-ニトロベンジル基、ベンズヒドリル基、トリチル基等のアラルキル基等が挙げられ、特にメチル基、エチル基、*tert*-ブチル基、アリル基、ベンジル基、*p*-メトキシベンジル基、ベンズヒドリル基等が好ましい。

【0231】

「カルボニル基の保護基」としては、その機能を有するものであれば特に限定されない。例えばエチレンケタール、トリメチレンケタール、ジメチルケタール等のアセタール、ケタール等が挙げられる。

10

【0232】

一般式 (I I) で表される化合物と一般式 (I I I) で表される化合物との反応は、通常、化合物 (I I) の1モルに対して、化合物 (I I I) を等モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし1.5モル用いて行われる。

【0233】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。当該不活性溶媒としては、例えばトルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジオキサン、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又はそれらの混合溶媒が好適である。

【0234】

また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましい。当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基及び炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の無機塩基が挙げられる。。

20

【0235】

当該塩基の使用量は、通常、一般式 (I I) で表される化合物1モルに対して、等モルないし過剰モル、好ましくは1ないし3モルである。

【0236】

反応温度は、通常、0℃ないし200℃、好ましくは20℃ないし150℃である。

【0237】

反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

30

【0238】

反応終了後、通常、処理を行い、一般式 (I V) で表される化合物の粗生成物を得ることができる。このようにして得られた一般式 (I V) で表される化合物を、常法に従って精製し、又は精製することなく、

(1) 該化合物 (I V) がアミノ基、イミノ基、水酸基、カルボキシル基又はカルボニル基の保護基を有する場合には当該保護基を除去する工程；

(2) 目的化合物が*N*-オキシド誘導体である場合には化合物中の窒素原子を酸化する工程；及び／又は

(3) 該化合物 (I V) が官能基を有する場合には所望により当該官能基を他の官能基に変換する工程；

40

を適宜選択して行うことにより、一般式 (I) で表される化合物又はその*N*-オキシド誘導体を製造することができる。

【0239】

保護基の除去法は、当該保護基の種類及び目的化合物 (I) の安定性等により異なるが、例えば文献記載の方法 [プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、第3版、T. W. グリーン (T. W. Greene) 著、John Wiley & Sons 社 (1999年) 参照] 又はそれに準じる方法に従って行ってもよい。例えば酸又は塩基を用いる加溶媒分解、すなわち、例えば0.01モルないし大過剰の酸、好ま

50

しくはトリフルオロ酢酸、ギ酸、或いは塩酸等、又は等モルないし大過剰の塩基、好ましくは水酸化カリウム、或いは水酸化カルシウム等を用いる方法；水素化金属錯体等を用いる化学的還元又はパラジウム－炭素触媒、ラネーニッケル触媒等を用いる接触還元等により行われる。

【0240】

窒素原子を酸化してN－オキシド誘導体を製造する工程は、例えばm－クロロ過安息香酸、ジオキシラン、過ヨウ素酸ナトリウム、過酸化水素等の酸化剤を用いて行われる。

【0241】

当該酸化剤の使用量は、通常、一般式（I V）で表される化合物1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは1ないし5モルである。

10

【0242】

反応は、通常、反応に用いられる酸化剤に応じて適宜選択された溶媒中で行われる。例えば、酸化剤としてm－クロロ過安息香酸を用いる場合には、塩化メチレン、クロロホルム等の溶媒が好ましく、酸化剤としてジオキシランを用いる場合にはアセトン、水等の溶媒が好ましい。

【0243】

反応温度は、通常、－50℃ないし100℃、好ましくは－20℃ないし50℃である。

【0244】

反応時間は、通常、15分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

20

【0245】

一般式（I V）で表される化合物の官能基を所望により他の官能基に変換する工程は、それ自体有機化学の分野で用いられる慣用的な方法で行われる。ここで、官能基とは有機化学の分野で用いられる通常の意味を有する。本発明においては、例えばA^P、R^{1P}、R^{2P}及びR^{3P}等に含まれ得る、水酸基、カルボニル基、ニトロ基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、カルバモイル基等が挙げられる。目的化合物が、他の官能基を有する化合物である場合は、前記官能基を当該他の官能基に変換することができる。例えば水酸基を有するとき、当該水酸基をアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基若しくはアルコキシアルコキシ基に変換してもよく；カルボキシ基を有するとき、当該カルボキシ基を置換又は無置換のカルバモイル基に変換してもよく；アルコキシカルボニル基を有するとき、当該アルコキシカルボニル基をカルボキシ基に変換する方法；ニトロ基を有するとき、当該ニトロ基をヒドロキシアミノ基に変換してもよい。

30

【0246】

一般式（I）の化合物又はそのN－オキシド誘導体は、通常分離手段により容易に単離精製できる。係る手段としては、例えば溶媒抽出、再結晶、カラムクロマトグラフィー、分取薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

【0247】

これらの化合物は、常法により薬学的に許容される塩又はエステルに変換してもよく、また逆に塩又はエステルから遊離化合物への変換も常法に従って行ってもよい。

40

【0248】

一般式（I I I）で表される化合物の「塩」とは、有機化学の分野で用いられる慣用的なものを意味する。例えば、当該化合物がアミノ基若しくは塩基性の複素環基を有する場合、当該アミノ基若しくは塩基性複素環基における酸付加塩の塩類等を挙げることができる。

【0249】

該酸付加塩としては、例えば塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；例えばマレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、トリフルオロ酢酸塩等の有機酸塩；例えばメタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p－トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩等が挙げられる。

50

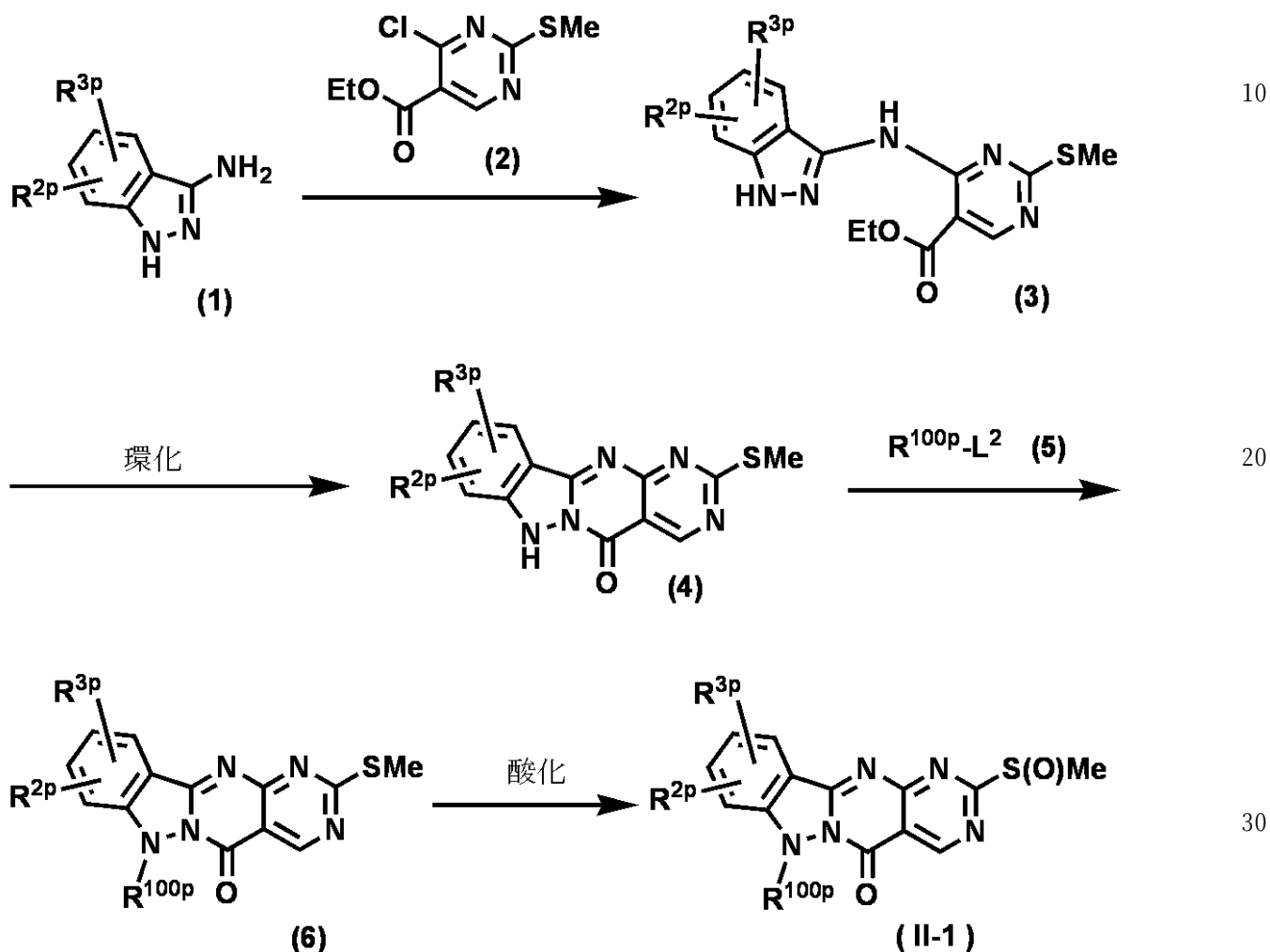
【0250】

一般式 (I I) 又は (I I I) で表される化合物は、例えば市販品を用いるか、公知の方法若しくはこれらの方法に準じる方法、あるいは以下の方法又は実施例・製造例に記載する方法等を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法 A

【0251】

【化33】



【0252】

[式中、Etはエチル基を、 L^2 は脱離基を、Meはメチル基を意味し、 R^{100p} は— $(C=O)_aO_b$ (C1—C6) アルキル基、— $(C=O)_aO_b$ (C2—C6) アルケニル基又は— $(C=O)_aO_b$ (C3—C6) シクロアルキル基を意味し、該アルキル基、アルケニル基又はシクロアルキル基は、それぞれ独立して、 R^{1cp} で置換されていてもよく；そしてa、b、 R^{1cp} 、 R^{2p} 及び R^{3p} は前記の意味を有する]

製造法Aは一般式 (I I) で表される化合物のうち、 L^1 の脱離基がメチルスルフィニル基であり、かつ R^{1p} が所定の基で置換されていてもよい、— $(C=O)_aO_b$ (C1—C6) アルキル基、— $(C=O)_aO_b$ (C2—C6) アルケニル基又は— $(C=O)_aO_b$ (C3—C6) シクロアルキル基である化合物の製造法、すなわち、一般式 (I I-1) で表される化合物の製造法である。

【0253】

本製造法によれば、一般式 (I I-1) で表される化合物は、式 (1) で表される化合物と式 (2) で表される化合物とを塩基の存在下に反応させ、式 (3) で表される化合物とし、得られた化合物 (3) を加水分解して環化させることにより化合物 (4) とし、次いで該化合物 (4) の7位のイミノ基に R^{100p} を導入して化合物 (6) とし、最後に

該化合物（６）のメチルチオ基を酸化してメチルスルフィニル基とすることにより製造することができる。

【０２５４】

式（１）で表される化合物と式（２）で表される化合物とを塩基の存在下に反応させ、式（３）で表される化合物を製造する工程は、通常、化合物（２）１モルに対して、化合物（１）を０．５モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし３．０モル用いて行われる。

【０２５５】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、エチルエーテル、ベンゼン、トルエン、ジメチルホルムアミド等又はそれらの混合溶媒が好適である。

10

【０２５６】

また、上記反応は塩基の存在下に行うことが好ましい。当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用することができる。

【０２５７】

当該塩基は、通常、化合物（２）１モルに対して、等モルないし過剰モル用いるのが好適である。また当該塩基が液体である場合には、当該塩基を溶媒兼塩基として用いることができる。

20

【０２５８】

反応温度は、通常、－７８℃ないし１００℃、好ましくは２０℃ないし８０℃である。

【０２５９】

反応時間は、通常、５分間ないし７日間、好ましくは３０分間ないし２４時間である。

【０２６０】

化合物（３）を加水分解する工程は、それ自体有機化学の分野でよく知られたカルボキシレートの加水分解反応方法を応用することができる。通常、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、水等の溶媒又はこれらの混合溶媒中、例えば塩酸、硫酸等の酸、又は例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等の塩基を用いて行うことができる。

30

【０２６１】

反応温度は、通常、５０℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが好ましく、反応時間は、通常、１時間ないし４８時間が好ましい。

【０２６２】

上記加水分解反応後、得られた化合物を環化させて化合物（４）を製造する工程は、以下の通り行われる。当該加水分解後、反応液を塩酸等により酸性にすることにより、そのまま環化反応が進行するか、又は環化反応が進行しない場合には、当該加水分解後の化合物に無水酢酸、塩化チオニル、１－ヒドロキシベンズトリアゾール等を作用させてカルボキシル基を活性化させることにより行われる。

【０２６３】

無水酢酸を用いての環化反応の場合、通常、加熱還流下で行われる。無水酢酸の使用量は、過剰モルが好ましく、反応時間は、通常、１時間ないし４８時間が好ましい。

40

【０２６４】

塩化チオニルを作用させる場合、塩化チオニルの使用量は、過剰モルが好ましく、反応時間は、通常、１時間ないし４８時間が好ましい。

【０２６５】

１－ヒドロキシベンズトリアゾールを作用させる場合、通常、例えばN，N’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド等の縮合剤の存在下に行われる。

【０２６６】

50

カルボキシル基を活性化させての環化反応は、通常、不活性溶媒中で行われ、当該不活性溶媒としては、例えば塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミド、ピリジン等又はそれらの混合溶媒が好適である。

【0267】

また、上記反応は塩基の非存在下でも進行するが、より円滑に反応を進行させるため塩基の存在下に行うことが好ましい。

【0268】

当該塩基としては、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基を使用することができる。

10

【0269】

当該塩基は、通常、化合物(3)を加水分解した化合物1モルに対して、1モルないし過剰モル用いるのが好適である。また当該塩基が液体である場合には、当該塩基を溶媒兼塩基として用いることができる。

【0270】

反応温度は、通常、-50℃ないし100℃、好ましくは-20℃ないし50℃である。

【0271】

反応時間は、通常、5分間ないし7日間、好ましくは30分間ないし24時間である。

20

【0272】

化合物(4)に化合物(5)を反応させて化合物(6)を製造する工程は、通常、化合物(4)1モルに対して、化合物(5)を0.5モルないし過剰モル、好ましくは2.0モルないし5.0モル用いて行われる。

【0273】

L²で表される脱離基としては、例えば塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子等が好適である。

【0274】

反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えば水素化ナトリウム、ナトリウムアミド、ナトリウムアルコキシド等の塩基存在下で行うか、或いは、例えばメタノール、エタノール、アセトニトリル等の溶媒中、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等の塩基の存在下で行われる。

30

【0275】

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが好ましく、反応時間は、通常、1時間ないし48時間が好ましい。

【0276】

化合物(6)のメチルチオ基を酸化して化合物(II-1)を製造する工程は、それ自体有機化学の分野でよく知られた、メチルチオ基をメチルスルフィニル基又はメチルスルホニル基へと酸化する方法が応用できる。通常、例えばベンゼン、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、例えば化合物(6)1モルに対して、0.5モルないし過剰モル、好ましくは等モルないし1.5モルのメタクロロ過安息香酸、オキシソンの酸化剤を用いて行うことができる。

40

【0277】

反応温度は、通常、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までが好ましく、反応時間は、通常、30分間ないし8時間が好ましい。

【0278】

なお、一般式(1)、(2)又は(5)で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは製造例・実施例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合

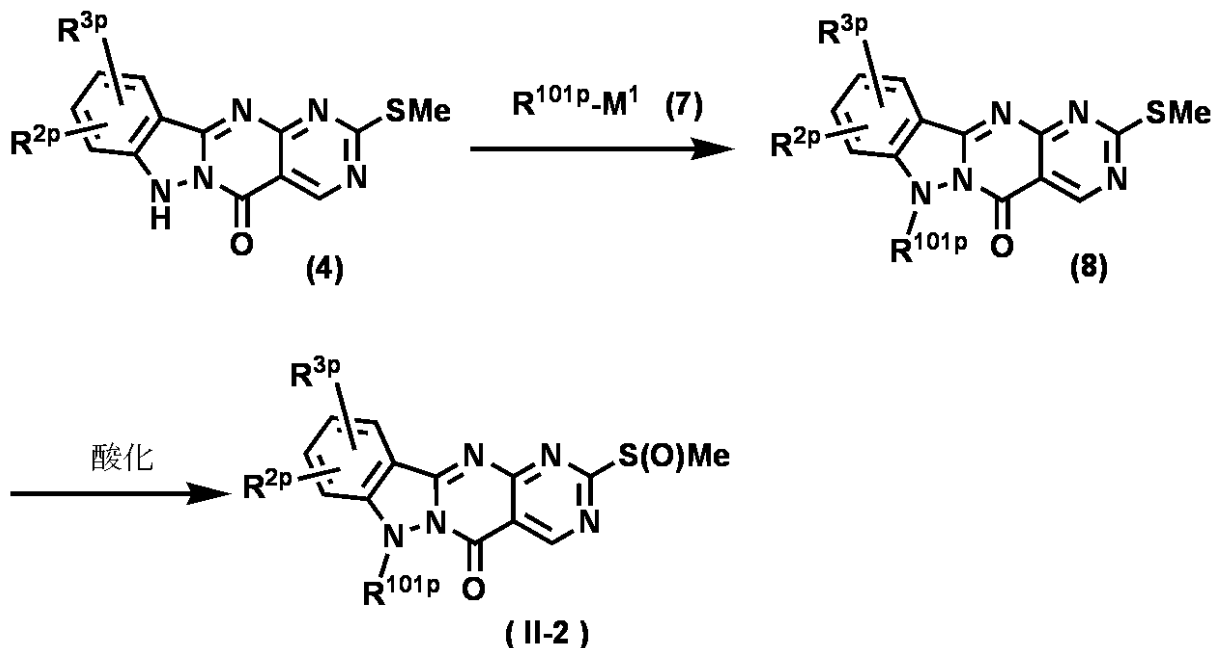
50

わせることにより製造することができる。

製造法 B

【0279】

【化34】



10

20

【0280】

〔式中、 M^1 は一般的な有機金属原子を意味し； R^{101p} はアリール基又はヘテロアリール基を意味し、該アリール基及びヘテロアリール基は、それぞれ独立して、 R^{1dp} で置換されていてもよく；そして Me、 R^{1dp} 、 R^{2p} 及び R^{3p} は前記の意味を有する〕

製造法 B は一般式 (II) で表される化合物のうち、 L^1 の脱離基がメチルスルフィニル基であり、かつ R^{1p} が所定の基で置換されていてもよい、アリール基又はヘテロアリール基である化合物の製造法、すなわち、一般式 (II-2) で表される化合物の製造法である。

30

【0281】

本製造法によれば、一般式 (II-2) で表される化合物は、前記製造法 A において製造される式 (4) で表される化合物と式 (7) で表される有機金属化合物とを、金属塩触媒又は金属塩試薬の存在下、反応させ、式 (8) で表される化合物とし、次いで該化合物 (8) のメチルチオ基を酸化してメチルスルフィニル基とすることにより製造することができる。

【0282】

化合物 (4) と化合物 (7) を反応させて化合物 (8) を製造する工程は、通常、金属塩触媒又は金属塩試薬の存在下、化合物 (4) の 1 モルに対して、化合物 (7) を 0.5 モルないし 5 モル、好ましくは 0.7 モルないし 3 モル用いて行われる。

40

【0283】

反応で用いられる金属塩触媒又は金属塩試薬としては、例えば銅、ニッケル、パラジウム等のクロスカップリング反応で一般的に用いられる遷移金属が挙げられ、例えば酢酸銅 (II)、トリフルオロメタンスルホン酸銅、ヨウ化銅等が好ましい。

【0284】

M^1 で表される一般的な有機金属原子とは、クロスカップリング反応に一般的に用いられる有機金属原子を意味し、例えばリチウム、ホウ素、ケイ素、マグネシウム、アルミニウム、亜鉛、スズ等、より好ましくはホウ素、亜鉛、スズ等が挙げられる。具体的な使用形態としては、例えばホウ素はホウ酸又はホウ酸塩等の形態であってよく、亜鉛は塩化亜鉛、臭化亜鉛又はヨウ化亜鉛等の形態であってよく、スズはトリ低級アルキルスズ等の形

50

態であってよい。

【0285】

反応は、通常、不活性溶媒中で行われる。当該不活性溶媒としては、例えば水、ベンゼン、トルエン、キシレン、塩化メチレン、クロロホルム、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド等又はその混合溶媒等が好適である。

【0286】

反応温度は、通常、室温ないし反応に用いる溶媒の沸点、好ましくは20℃ないし200℃である。

【0287】

反応時間は、通常、30分間ないし7日間、好ましくは24時間ないし3日間である。

10

【0288】

また上記反応は、塩基の存在下行うことが好ましい。当該塩基としては、例えばリン酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の無機塩基、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基が挙げられる。

【0289】

当該塩基の使用量としては、通常、化合物(4)の1モルに対して、当該塩基を0.5モルないし5モル、好ましくは等モルないし3モル用いて行われる。

【0290】

また、上記工程は式(7)で表される有機金属化合物に替えて $R^{101}P$ で表される基を有するハロゲン化化合物を用いることによっても行うことができる。当該ハロゲン化化合物を用いる場合、触媒としてはヨウ化銅(I)－ジアミン錯体が好適である。

20

【0291】

化合物(8)のメチルチオ基を酸化して化合物(II-2)を製造する工程は、前記製造法Aにおける化合物(6)のメチルチオ基を酸化して化合物(II-1)を製造する工程と同様に行うことができる。

【0292】

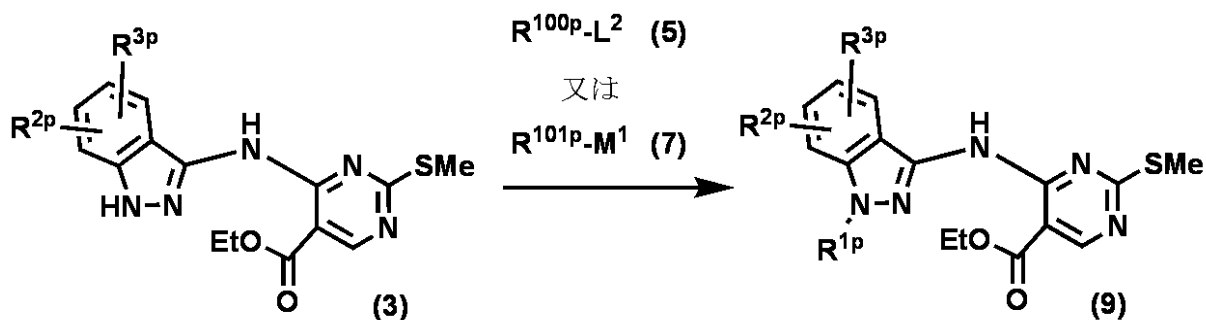
なお、一般式(7)で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは製造例・実施例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

製造法C

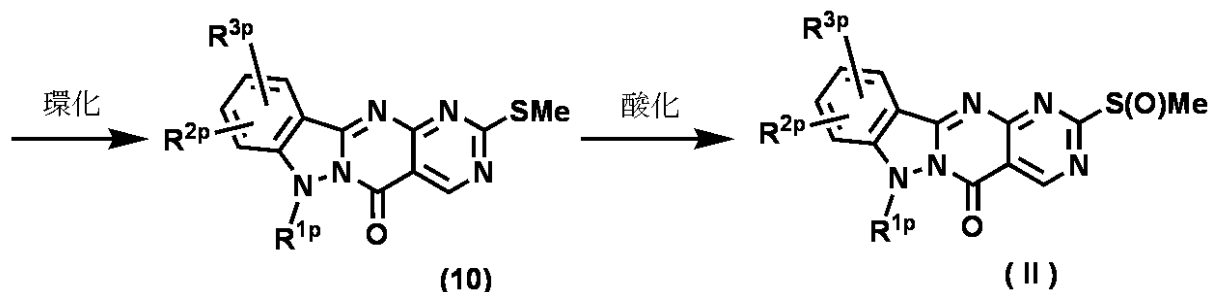
30

【0293】

【化 3 5】



10



20

【0 2 9 4】

〔式中、Et、 L^2 、 M^1 、Me、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{100p} 及び R^{101p} は前記の意味を有する〕

製造法Cは一般式(II)で表される化合物の製造方法である。

【0 2 9 5】

本製造法によれば、一般式(II)で表される化合物は、前記製造法Aにおいて製造される式(3)で表される化合物に対し、化合物(5)又は化合物(7)を反応させて、化合物(9)の R^{1p} に対応する R^{100p} 又は R^{101p} をそれぞれ導入して化合物(9)とし、次いで該化合物(9)を加水分解して環化させることにより化合物(10)とし、最後に該化合物(10)のメチルチオ基を酸化してメチルスルフィニル基とすることにより製造することができる。

30

【0 2 9 6】

化合物(3)に、化合物(5)又は化合物(7)を反応させる工程は、前記製造法Aにおいて化合物(4)に化合物(5)を反応させる工程、又は前記製造法Bにおいて化合物(4)に化合物(7)を反応させる工程とそれぞれ同様に行うことができる。

【0 2 9 7】

化合物(9)を加水分解した後、環化して化合物(10)を製造する工程は、前記製造法Aにおいて化合物(3)を加水分解した後、環化して化合物(4)を製造する工程と同様に行うことができる。

【0 2 9 8】

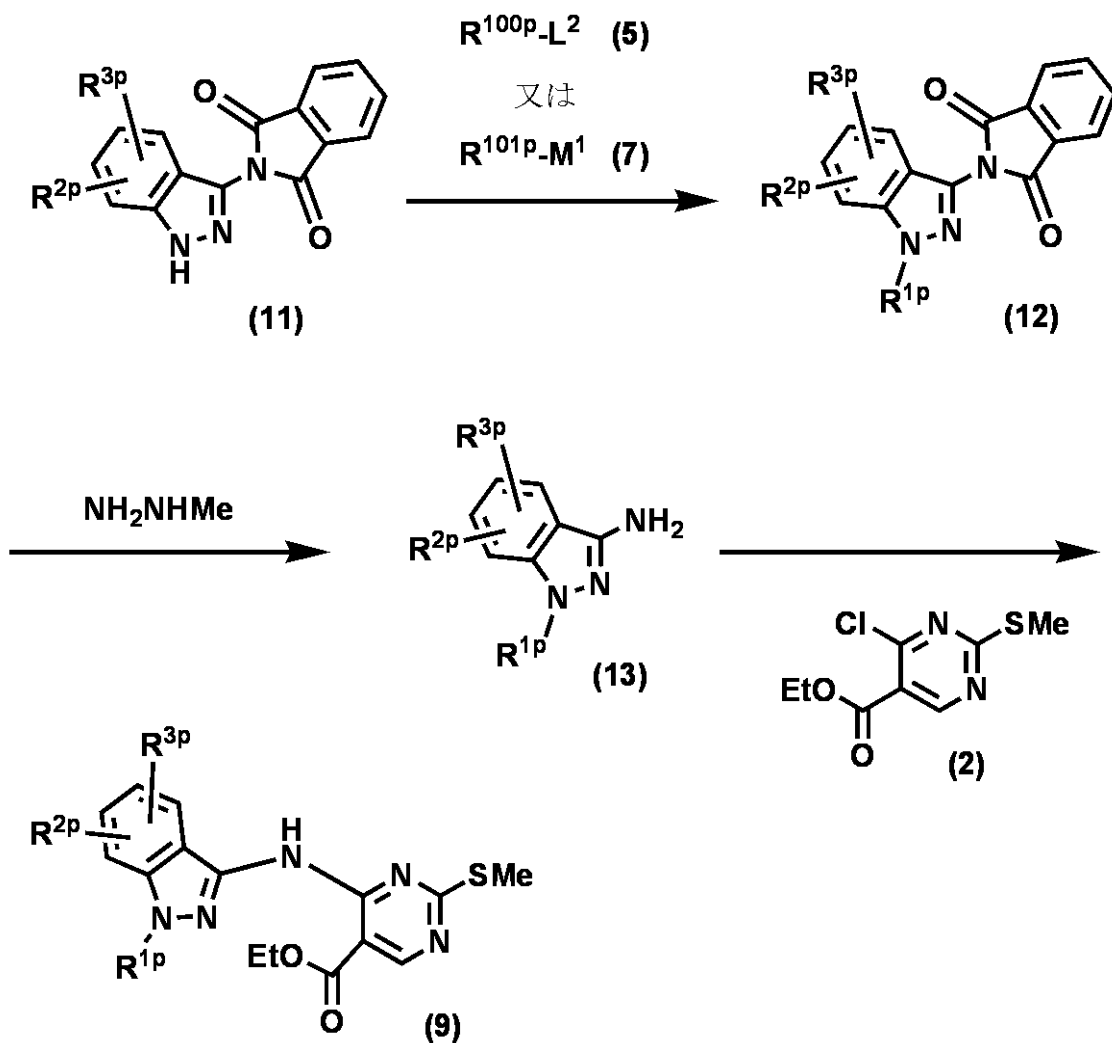
化合物(10)のメチルチオ基を酸化して化合物(II)を製造する工程は、前記製造法Aにおける化合物(6)のメチルチオ基を酸化して化合物(II-1)を製造する工程と同様に行うことができる。

40

製造法D

【0 2 9 9】

【化 3 6】



10

20

【0300】

[式中、Et、 L^2 、 M^1 、Me、 R^{1p} 、 R^{2p} 、 R^{3p} 、 R^{100p} 及び R^{101p} は前記の意味を有する]

30

製造法Dは化合物(9)を製造するための代替的な製造法である。

【0301】

本製造法によれば、化合物(9)は、式(11)で表される化合物に対し、化合物(5)又は化合物(7)を反応させて、化合物(12)の R^{1p} に対応する R^{100p} 又は R^{101p} をそれぞれ導入して化合物(12)とし、次いで該化合物(12)にメチルヒドラジンを用いて、化合物(12)のフタルイミド基をアミノ基へと変換して化合物(13)とした後、該化合物(13)と化合物(2)とを反応させることにより製造することができる。

【0302】

40

化合物(11)に、化合物(5)又は化合物(7)を反応させる工程は、前記製造法Aにおいて化合物(4)に化合物(5)を反応させる工程、又は前記製造法Bにおいて化合物(4)に化合物(7)を反応させる工程とそれぞれ同様に行うことができる。

【0303】

化合物(12)にメチルヒドラジンを反応させて化合物(13)とする工程は、それ自体有機化学の分野で慣用されるメチルヒドラジンを用いたフタルイミドの脱保護反応として行うことができる。

【0304】

反応は、通常、例えばテトラヒドロフラン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、化合物(12) 1モルに対し、メチルヒドラジン

50

を0.5モルないし過剰モル、好ましくは1モルないし5モル用いて、0℃ないし反応に用いる溶媒の沸点までの反応温度で、好ましくは1時間ないし48時間行われる。

【0305】

化合物(13)と化合物(2)とを反応させて化合物(9)を製造する工程は、前記製造法Aにおいて化合物(1)と化合物(2)とを反応させて化合物(3)を製造する工程と同様に行うことができる。

【0306】

なお、一般式(11)で表される化合物は市販品を用いるか、公知の方法若しくは製造例・実施例記載の方法又はそれらに準じる方法を必要に応じ適宜組み合わせることにより製造することができる。

【0307】

各化合物が各反応工程に関与しない官能基を有する、上記製造法AないしDにおいて、当該官能基をそれ自体有機化学の分野で用いられる慣用的な方法により所望の他の官能基に変換することが可能である。例えばアルケニル基からアルキル基への還元的変換；水酸基からアルコキシ基、ヒドロキシアルコキシ基若しくはアルコキシアルコキシ基への変換；カルボキシ基から置換又は無置換のカルバモイル基への変換；アルコキシカルボニル基からカルボキシ基への変換；ニトロ基からヒドロキシアミノ基への変換等が挙げられ、変換後の官能基は適当な保護基で保護されていてもよい。当該変換工程は、上記製造法AないしDの目的化合物の製造に悪影響を及ぼさない限り、当該製造法AないしDの各工程の任意の位置に挿入してもよい。

【0308】

下記に本発明化合物の薬理試験例を示す。

薬理試験1 (Wee1キナーゼ阻害作用)

(1) Wee1キナーゼの精製

アミノ末端にグルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)を融合したWee1キナーゼのcDNAをバキュロウイルス発現ベクターに組み込み、組み換えバキュロウイルスを作製し、昆虫細胞Sf9株に感染させて目的のタンパク質を高発現させた。感染細胞を回収して可溶化した後、GSTタグ付加Wee1キナーゼタンパク質をグルタチオンカラムに吸着させ、グルタチオンでカラムから溶出し、活性画分を脱塩カラムで脱塩し精製酵素とした。

(2) Wee1キナーゼの活性測定

Wee1キナーゼの活性測定において、基質は合成ペプチドであるPoly(Lys, Tyr)Hydrobromide(Lys:Tyr (4:1))をシグマ社より購入して用いた。

【0309】

反応液量は21.1μLで、反応緩衝液の組成は50mMトリス-塩酸緩衝液(pH7.4)/10mM塩化マグネシウム/1mMジチオトレイトールであった。反応緩衝液に、精製したWee1キナーゼと2.5μgの基質ペプチドと10μMの非標識アデノシン三リン酸(ATP)及び1μCiの[γ-³²P]標識ATP(2500Ci/mmol以上)を添加して、得られた混合物を30℃で30分間インキュベートさせた。その後、10μLの350mMリン酸緩衝液を反応系に添加して反応を停止させた。基質ペプチドをP81ペーパーフィルター96ウエルプレートに吸着させた後、130mMリン酸緩衝液で数回洗浄し、その放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。[γ-³²P]標識ATPはアマシャムバイオサイエンス社から購入した。

【0310】

被検化合物の反応系への添加は、まず化合物のジメチルスルホキシド(DMSO)希釈系列を調製し、各希釈されたもの1.1μL加えることで行った。反応系へDMSOを1.1μL加えたものを対照とした。

【0311】

本発明に係る化合物は、表1に示されるように優れたWee1阻害活性作用を示す。

10

20

30

40

50

【 0 3 1 2 】

【 表 1 】

表 1

	Wee1阻害作用 (IC50, nM)
実施例21	32
実施例23	30
実施例43	4.9
実施例44	3.9
実施例55	13
実施例61	12
実施例62	38
実施例79	24
実施例88	26
実施例90	30
実施例91	34
実施例92	46
実施例100	5.1
実施例101	3.8
実施例102	19
実施例103	6.8
実施例105	9.1
実施例121	23
実施例136	5.3
実施例137	6.1
実施例143	15
実施例144	15
実施例146	13
実施例147	5.8
実施例150	8.6

10

20

30

40

【 0 3 1 3 】

次に、本発明に係る一般式 (I) の化合物の細胞における C d c 2 - チロシン 1 5 リン酸化阻害作用について以下説明する。

薬理試験 2 (細胞を用いた薬剤効果判定方法 (C d c 2 (C d k 1) チロシン 1 5 - リン酸化阻害作用))

a) 試薬

ウシ胎児血清 (F B S) はモルゲート社から、R P M I 1 6 4 0 培地と D M E M 培地はインビトロジェン社から、カンプトテシンはシグマ社から、ゲムシタビンは日本イーライリリー社から、ノコダゾールとプロテアーゼインヒビターカクテルはシグマ社から、ウサ

50

ギ抗C d c 2抗体とマウス抗C d c 2抗体はサンタクルズバイオテクノロジー社から、ウサギ抗チロシン15ーリン酸化C d c 2抗体と西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウスI g G抗体はセルシグナリングテクノロジー社から、シュアブルーリザーブT M Bペルオキシダーゼ基質はキルケガードアンドペリーラボラトリーズ社から、それぞれ入手した。

b) 細胞

ヒト非小細胞肺がん細胞(N C I - H 1 2 9 9)及びヒト大腸がん細胞(W i D r)は、アメリカン・タイプ・カルチャ・コレクション(American Type Culture Collection; ATCC)より入手できる。

c) 効果判定法

N C I - H 1 2 9 9細胞を用いる方法では、細胞を10% F B S添加R P M I 1 6 4 0 10
培地に懸濁し、1穴あたり2000個の細胞の密度で、得られた細胞懸濁液100 μ Lを
ヌンク社より購入した96穴ヌンクロンデルタ処理プラスチックプレートに分注し、37
 $^{\circ}$ C、5% C O ₂ - 95%空気中でプレートを1晩培養した。カンプトテシンをジメチルス
ルホキシド(D M S O)にて溶解し、更に得られた溶液を10% F B S添加R P M I 1 6
4 0培地で希釈した。その後、あらかじめ細胞を播いておいたプレートの各穴に、カンプ
トテシンの終濃度が200 nMになるように、希釈溶液50 μ Lを分注し、16時間、3
7 $^{\circ}$ C、5% C O ₂ - 95%空気中プレートをインキュベートした。被検化合物をD M S O
にて段階希釈し、更に4000 nMノコダゾールを含む10% F B S添加R P M I 1 6 4
0培地で希釈した。その後、カンプトテシンを処理した細胞を播いてあるプレートの各穴
に、被検化合物の溶液50 μ Lを分注し、プレートを8時間、37 $^{\circ}$ C、5% C O ₂ - 95 20
%空気中で培養した。その後、各穴から培養液を取り除き、細胞溶解緩衝液100 μ Lを
各穴に加え、プレートを4 $^{\circ}$ Cで2時間震盪した後、プレートの液体を-8 $^{\circ}$ Cで凍結・融
解し、これを細胞溶解液とした。この細胞溶解液中のC d c 2及びチロシン15ーリン酸化
C d c 2を酵素結合免疫測定法(E L I S A法)で測定し、C d c 2に対するチロシン
15ーリン酸化C d c 2の割合を算出し、被検化合物の細胞に対する50%リン酸化阻害
濃度(E C ₅₀, nM)を求めた。ここで用いる細胞溶解緩衝液とは、20 mMヘベス
(p H 7. 5)、150 mM塩化ナトリウム、1 mMエチレンジアミン四酢酸二ナト
リウム、0. 1%ポリオキシエチレン(10)オクチルフェニルエーテル、1%プロ
テアーゼインヒビターカクテル、1 mMジチオトレイトール、2 mMオルトバナジン
酸ナトリウム、10 mMフッ化ナトリウム、及び10 mMグリセロール2リン酸を含 30
んだ水溶液である。E L I S A法によるC d c 2測定は下記の通り行った。ヌンク社より
購入した96穴マキシソープイムノプレートの各穴に、50 mM炭酸-重炭酸緩衝液(p
H 9. 6)で200倍に希釈したウサギ抗C d c 2抗体溶液50 μ Lを分注し、4 $^{\circ}$ Cで
1晩静置し、抗体を固相化した。次に、各穴をリン酸緩衝生理食塩水(P B S)で3回洗
浄し、5%ウシ血清アルブミンを含むP B S(5% B S A / P B S)300 μ Lを各穴に
加え、2時間室温で静置した。再び各穴をP B Sで3回洗浄し、0. 05%ポリオキシエ
チレンソルビタンモノラウレート及び1% B S A含有トリス-塩酸緩衝生理食塩水(1%
B S A / T B S - T)で100倍に希釈したマウス抗C d c 2抗体溶液50 μ Lを各穴に
加え、細胞溶解液5 μ Lを添加し、4 $^{\circ}$ Cで1晩、イムノプレートを静置した。次に各穴を 40
0. 05%ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート及び0. 1% B S A含有トリス
-塩酸緩衝生理食塩水(0. 1% B S A / T B S - T)で3回洗浄後、1% B S A / T B
S - Tで2000倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウスI g G抗体溶液7
0 μ Lを各穴に加え、室温で3時間、イムノプレートを静置した。最後に、各穴を0. 1
% B S A / T B S - Tで5回洗浄後、シュアブルーリザーブT M Bペルオキシダーゼ基質
100 μ Lを各穴に分注し、暗所室温にて15分間発色反応を行った。その後、1 M塩
酸100 μ Lを各穴に分注することで反応を停止させ、比色法にて測定した。E L I S A
法によるチロシン15ーリン酸化C d c 2測定は下記の通り行った。96穴マキシソープ
イムノプレートの各穴に、50 mM炭酸-重炭酸緩衝液(p H 9. 6)で100倍に希
釈したウサギ抗チロシン15ーリン酸化C d c 2抗体溶液50 μ Lを分注し、4 $^{\circ}$ Cで1晩
、イムノプレートを静置し、抗体を固相化した。次に、各穴をP B Sで3回洗浄し、5% 50

B S A / P B S 3 0 0 μ L を各穴に加え、2 時間室温で静置した。再び各穴を P B S で 3 回洗浄し、1 % B S A / T B S - T で 1 0 0 倍に希釈したマウス抗 C d c 2 抗体溶液 5 0 μ L を各穴に加え、細胞溶解液 5 μ L を添加し、4 $^{\circ}$ C で 1 晩、イムノプレート静置した。次に、各穴を 0 . 1 % B S A / T B S - T で 3 回洗浄後、1 % B S A / T B S - T で 2 0 0 0 倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウス I g G 抗体溶液 7 0 μ L を各穴に加え、室温で 3 時間、イムノプレートを静置した。最後に、各穴を 0 . 1 % B S A / T B S - T で 5 回洗浄後、シュアブルーリザーブ T M B ペルオキシダーゼ基質 1 0 0 μ L を各穴に分注した。その後、暗所室温にて 5 分間発色反応を行い、1 M 塩酸 1 0 0 μ L を各穴に分注することで反応を停止させ、比色法にて測定した。結果を表 2 に示す。

【 0 3 1 4 】

W i D r 細胞を用いる方法では、細胞を 1 0 % F B S 添加 D M E M 培地に懸濁し、1 穴あたり 2 0 0 0 個の細胞の密度で、得られた細胞懸濁液 1 0 0 μ L を 9 6 穴マキシソーププラスチックプレートに分注し、3 7 $^{\circ}$ C 、5 % C O ₂ - 9 5 % 空気中で 1 晩培養する。ゲムシタピンを P B S にて溶解し、更に得られた溶液を 1 0 % F B S 添加 D M E M 培地で希釈した。その後、あらかじめ細胞を播いておいたプレートの各穴に、ゲムシタピンの終濃度が 1 0 0 n M になるように、希釈溶液 5 0 μ L を分注し、プレートを 2 4 時間、3 7 $^{\circ}$ C 、5 % C O ₂ - 9 5 % 空気中で培養する。被検化合物を D M S O にて段階希釈し、更に 1 2 0 0 n M ノコダゾールを含む 1 0 % F B S 添加 D M E M 培地で希釈した。その後、ゲムシタピンを処理した細胞を播いてあるプレートの各穴に、被検化合物の溶液 5 0 μ L を分注し、プレートを 8 時間、3 7 $^{\circ}$ C 、5 % C O ₂ - 9 5 % 空気中で培養した。その後、各穴から培養液を取り除き、細胞溶解緩衝液 1 0 0 μ L を各穴に加え、プレートを 4 $^{\circ}$ C で 2 時間震盪した後、プレートの液体を - 8 0 $^{\circ}$ C で凍結・融解し、これを細胞溶解液とする。この細胞溶解液中の C d c 2 及びチロシン 1 5 - リン酸化 C d c 2 を E L I S A 法で測定し、C d c 2 に対するチロシン 1 5 - リン酸化 C d c 2 の割合を算出し、被検化合物の細胞に対する 5 0 % リン酸化阻害濃度 (E C _{5 0} , n M) を求めた。E L I S A 法による C d c 2 測定は下記の通り行う。9 6 穴マキシソーププラスチックプレートの各穴に 5 0 m M 炭酸 - 重炭酸緩衝液 (p H 9 . 6) で 2 0 0 倍に希釈したウサギ抗 C d c 2 抗体溶液 5 0 μ L を分注し、プレートを 4 $^{\circ}$ C で 1 晩静置し、抗体を固相化する。次に、各穴を P B S で 3 回洗浄し、5 % B S A / P B S 3 0 0 μ L を各穴に加え、2 時間室温でプレートを静置した。その後、各穴を再び P B S で 3 回洗浄し、1 % B S A / T B S - T で 1 0 0 倍に希釈したマウス抗 C d c 2 抗体溶液 5 0 μ L を各穴に加え、細胞溶解液 1 0 μ L を添加し、4 $^{\circ}$ C でプレートを 1 晩静置する。次に、各穴を 0 . 1 % B S A / T B S - T で 3 回洗浄後、1 % B S A / T B S - T で 2 0 0 0 倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウス I g G 抗体溶液 7 0 μ L を各穴に加え、室温で 3 時間、プレートを静置する。最後に、各穴を 0 . 1 % B S A / T B S - T で 5 回洗浄後、シュアブルーリザーブ T M B ペルオキシダーゼ基質 1 0 0 μ L を各穴に分注し、暗所室温にて 1 5 分間発色反応を行った。1 M 塩酸 1 0 0 μ L を各穴に分注することで反応を停止させ、比色法にて測定する。E L I S A 法によるチロシン 1 5 - リン酸化 C d c 2 測定は下記の通り行う。9 6 穴マキシソーププラスチックプレートの各穴に 5 0 m M 炭酸 - 重炭酸緩衝液 (p H 9 . 6) で 1 0 0 倍に希釈したウサギ抗チロシン 1 5 - リン酸化 C d c 2 抗体溶液 5 0 μ L を分注し、4 $^{\circ}$ C で 1 晩、プレートを静置し、抗体を固相化する。次に、各穴を、P B S で 3 回洗浄し、5 % B S A / P B S 3 0 0 μ L を各穴に加え、2 時間室温でプレートを静置した。その後、再び各穴を P B S で 3 回洗浄し、1 % B S A / T B S - T で 1 0 0 倍に希釈したマウス抗 C d c 2 抗体溶液 5 0 μ L を各穴に加え、細胞溶解液 1 0 μ L を添加し、4 $^{\circ}$ C で 1 晩プレートを静置する。次に、各穴を 0 . 1 % B S A / T B S - T で 3 回洗浄後、1 % B S A / T B S - T で 2 0 0 0 倍希釈した西洋ワサビペルオキシダーゼ標識抗マウス I g G 抗体溶液 7 0 μ L を各穴に加え、室温で 3 時間、プレートを静置する。最後に、各穴に 0 . 1 % B S A / T B S - T で 5 回洗浄後、シュアブルーリザーブ T M B ペルオキシダーゼ基質 1 0 0 μ L を各穴に分注し、暗所室温にて 1 0 分間発色反応を行った。1 M 塩酸 1 0 0 μ L を各穴に分注することで反応を停止させ、比色法にて測定する。

10

20

30

40

50

【0315】

本発明に係わる化合物は、表2に示されるように、ヒト由来のがん細胞に対し、優れたCdc2-チロシン15リン酸化阻害作用を示す。

【0316】

【表2】

表 2

	Cdc2-Y15リン酸化阻害作用(H1299、+カンプトデシン)(EC50、nM)
実施例21	111
実施例43	31
実施例44	38
実施例61	130
実施例79	370
実施例90	250
実施例100	52
実施例101	43
実施例103	31
実施例105	69
実施例136	11
実施例137	17
実施例143	190
実施例144	190
実施例147	170

【0317】

一般式(I)で表される化合物は、経口又は非経口的に投与することができ、そしてそのような投与に適する形態に製剤化することにより、医薬組成物、抗がん剤として供することができる。

【0318】

本明細書で用いる「がん」という用語は、各種肉腫及び癌腫を含み、固形がん及び造血器がんを含む。ここで、固形がんは、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、肺がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫等である。一方、造血器がんとしては、例えば、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫等である。

【0319】

本明細書で用いる「がんの治療」という用語は、がん患者に対して、抗がん剤を投与す

ることにより、がん細胞の増殖を阻害することを意味する。好ましくは、かかる治療は、がん増殖を後退、即ち、測定可能ながんの大きさを減縮させることができる。更に好ましくは、かかる治療は、がんを完全に消失させる。

【0320】

本発明に係る化合物の治療効果が期待される好適ながんとしては、例えばヒトの固形がん等が挙げられる。ヒトの固形がんとしては、例えば、脳腫瘍、頭頸部がん、食道がん、甲状腺がん、小細胞がん、非小細胞がん、乳がん、肺がん、胃がん、胆のう・胆管がん、肝がん、膵がん、結腸がん、直腸がん、卵巣がん、絨毛上皮がん、子宮体がん、子宮頸がん、腎盂・尿管がん、膀胱がん、前立腺がん、陰茎がん、睾丸がん、胎児性がん、ウィルムス腫瘍、皮膚がん、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫、軟部肉腫、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、ホジキンリンパ腫等が挙げられる。

10

【0321】

本発明に係る医薬組成物又は抗がん剤は、薬学的に許容できる担体又は希釈剤を含んでもよい。ここで、「薬学的に許容できる担体又は希釈剤」は、賦形剤〔例えば、脂肪、蜜蝋、半固体及び液体のポリオール、天然若しくは硬化オイルなど〕； 水（例えば、蒸留水、特に、注射用蒸留水など）、生理学的食塩水、アルコール（例えば、エタノール）、グリセロール、ポリオール、ブドウ糖水溶液、マンニトール、植物オイルなど； 添加剤〔例えば、増量剤、崩壊剤、結合剤、潤滑剤、湿潤剤、安定剤、乳化剤、分散剤、保存剤、甘味料、着色剤、調味料若しくは芳香剤、濃化剤、希釈剤、緩衝物質、溶媒若しくは可溶化剤、貯蔵効果を達成するための薬剤、浸透圧を変えるための塩、コーティング剤、又は抗酸化剤〕などを意味する。

20

【0322】

本発明の医薬組成物又は抗がん剤に係る製剤は、各種の形態を選択することができ、例えば錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤若しくは液剤等の経口製剤、或いは、例えば溶液若しくは懸濁液等の殺菌した液状の非経口製剤、坐剤、軟膏剤等が挙げられる。

【0323】

固体の製剤は、そのまま錠剤、カプセル剤、顆粒剤又は粉末の形態として製造することもできるが、適当な担体（添加物）を使用して製造することもできる。そのような担体（添加物）としては、例えば乳糖若しくはブドウ糖等の糖類； 例えばトウモロコシ、小麦若しくは米等の澱粉類； 例えばステアリン酸等の脂肪酸； 例えばメタケイ酸アルミン酸マグネシウム若しくは無水リン酸カルシウム等の無機塩； 例えばポリビニルピロリドン若しくはポリアルキレングリコール等の合成高分子； 例えばステアリン酸カルシウム若しくはステアリン酸マグネシウム等の脂肪酸塩； 例えばステアリルアルコール若しくはベンジルアルコール等のアルコール類； 例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、エチルセルロース若しくはヒドロキシプロピルメチルセルロース等の合成セルロース誘導体； その他、ゼラチン、タルク、植物油、アラビアゴム等通常用いられる添加物が挙げられる。

30

【0324】

これらの錠剤、カプセル剤、顆粒剤及び粉末等の固形製剤は一般的には、製剤全体の重量を基準として、例えば、上記式（I）で示される化合物0.1～100重量%、好ましくは5～98重量%の有効成分を含んでもよい。

40

【0325】

液状製剤は、水、アルコール類又は例えば大豆油、ピーナツ油、ゴマ油等の植物由来の油等の液状製剤において通常用いられる適当な添加物を使用し、懸濁液、シロップ剤、注射剤、点滴剤（静脈内輸液）等の形態として製造される。

【0326】

特に、非経口的に筋肉内注射、静脈内注射又は皮下注射の形で投与する場合の適当な溶剤又は希釈剤としては、例えば注射用蒸留水、塩酸リドカイン水溶液（筋肉内注射用）、生理食塩水、ブドウ糖水溶液、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、静脈内注射用液体（例えばクエン酸及びクエン酸ナトリウム等の水溶液）若しくは

50

電解質溶液（点滴静注及び静脈内注射用）等、又はこれらの混合溶液が挙げられる。

【0327】

これらの注射剤は予め溶解したものその他、粉末のまま或いは適当な担体（添加物）を加えたものを用時溶解する形態もとる得る。これらの注射液は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0328】

また、経口投与用の懸濁剤、シロップ剤等の液剤は、製剤全体の重量を基準として、例えば、0.1～10重量%の有効成分を含むことができる。

【0329】

これら製剤は常法又は慣用技術に従って当業者が容易に製造することができる。例えば経口製剤の場合、例えば本発明化合物の適量と、乳糖適量を混合し、経口投与に適した硬ゼラチンカプセルに詰めることにより製造することができる。一方、本発明化合物を含む製剤が注射剤の場合は、例えば、本発明化合物適量を0.9%生理食塩水適量と混合し、この混合物を注射用バイアルに詰めることにより製造することができる。

10

【0330】

本発明化合物は各種がん治療に有用な他剤と組み合わせて、又は放射線療法と組み合わせて使用することができる。そのような組み合わせの個々の成分は、処置期間中、別々の異なる時に又は同時に、分割された又は単一の製剤で投与することができる。したがって、本発明は同時の又は時間が異なる投与の全てを含むと解釈すべきであり、本発明における投与はそのように解釈すべきである。本発明化合物と上記の疾患の処置に有用な他剤との組み合わせの範囲には、原則として上記疾患の処置に有用ないかなる医薬製剤との組み合わせも包含される。

20

【0331】

放射線療法それ自体は、がん治療の分野における一般的な方法を意味する。当該放射線療法にはX線、γ線、中性子線、電子線、陽子線等、種々の放射線種、線源が用いられる。最も一般的な放射線療法は線形加速器を用いる外部放射線によるものでγ線を照射する。

【0332】

本発明化合物は放射線療法と組み合わせることにより、当該放射線療法の治療効果を高めることができ、がん治療の分野において放射線増感剤としても有用なものとなり得る。

30

【0333】

本発明化合物のもう1つの側面は、がん治療の分野において他の抗がん剤の増感剤としても有用なことである。

【0334】

本発明化合物は、放射線療法と組み合わせ、及び／又は以下に示す他の抗がん剤と組み合わせて使用することができる。

【0335】

ここで放射線又は抗がん剤の「増感剤」とは、がん治療の分野において、放射線療法及び／又は抗がん剤を使用した化学療法と組み合わせて使用することにより、それら放射線療法及び／又は化学療法の治療効果を相加的又は相乗的に高める薬剤を意味する。

40

【0336】

本発明に係る組み合わせ製剤中の各製剤は、各種の形態を選択することができ、それぞれ上記製剤と同様に製造することができる。また、本発明化合物と他の抗がん剤を含む剤の場合にも、常法又は慣用技術に従って、当業者が容易に製造することができる。

【0337】

上記組み合わせは、本発明の組成物に一つの他の活性物質のみならず、2又はそれ以上の他の活性物質を組み合わせたものを包含する。本発明の組成物と、上記疾患の治療薬から選ばれた1、2又はそれ以上の活性化物質との組み合わせには多くの例が存在する。

【0338】

本剤と組み合わせる薬剤としては、例えば抗がん性アルキル化剤、抗がん性代謝拮抗剤

50

、抗がん性抗生物質、植物由来抗がん剤、抗がん性白金配位化合物、抗がん性カンプトテシン誘導体、抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤、モノクローナル抗体、インターフェロン、生物学的応答調節剤、及びその他抗がん剤からなる群から選択される抗がん剤又はその薬学的に許容される塩若しくはエステルを含む製剤が挙げられる。

【0339】

本明細書で用いる「抗がん性アルキル化剤」は、抗がん活性を有するアルキル化剤を意味し、ここで、「アルキル化剤」とは、一般に、有機化合物の水素原子をアルキル基で置換するアルキル化反応において、アルキル基を与えるものをいう。「抗がん性アルキル化剤」は、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシド、シクロホスファミド、イホスファサミド、メルファラン、ブスルファン、ミトブロニトール、カルボコン、チオテパ、ラニムスチン、ニムスチン、テモゾロミド又はカルムスチンなどである。

10

【0340】

本明細書で用いる「抗がん性代謝拮抗物質」は、抗がん活性を有する代謝拮抗物質をいい、ここで、「代謝拮抗物質」とは、広義には、生体にとって重要な代謝物（ビタミン、補酵素、アミノ酸、糖類など）と構造上又は機能上類似しているために、正常な物質代謝を行わなくさせる物質や、電子伝達系を阻害することによって高エネルギー中間体をつくれなくさせる物質を包含する。「抗がん性代謝拮抗物質」は、例えば、メトトレキサート、6-メルカプトプリンリボシド、メルカプトプリン、5-フルオロウラシル、テガフル、ドキシフルリジン、カルモフル、シタラビン、シタラビンオクホスファート、エノシタビン、S-1、ゲムシタビン、フルダラビン又はペメトレクスド ジソディウムなどであり、好ましくは、シタラビン、ゲムシタビンなどである。

20

【0341】

本明細書で用いる「抗がん性抗生物質」は、抗がん活性を有する抗生物質をいい、ここで、「抗生物質」とは、微生物によってつくられ、微生物その他の生物細胞の発育その他の機能を阻害する物質を包含する。「抗がん性抗生物質」は、例えば、アクチノマイシンD、ドキソルビシン、ダウノルビシン、ネオカルチノスタチン、ブレオマイシン、ペプロマイシン、マイトマイシンC、アクリルビシン、ピラルビシン、エピルビシン、ジノスタチンスタマラマー、イダルビシン、シロリムス又はバルルビシンなどであり、好ましくは、ドキソルビシン、マイトマイシンCなどである。

【0342】

本明細書で用いる「植物由来抗がん剤」は、植物を起源として見いだされた抗がん活性を有する化合物であるか、或いは、その化合物に化学修飾を加えた化合物を包含する。「植物由来抗がん剤」は、例えば、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビンデシン、エトポシド、ソブゾキサシ、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビンなどであり、好ましくは、エトポシドなどである。

30

【0343】

本明細書で用いる「抗がん性カンプトテシン誘導体」は、カンプトテシン自身を含み、構造的にカンプトテシンに関連するがん細胞増殖阻害性化合物を意味する。「抗がん性カンプトテシン誘導体」としては、特に限定されないが、カンプトテシン、10-ヒドロキシカンプトテシン、トポテカン、イリノテカン、9-アミノカンプトテシンなどが挙げられ、好ましくは、カンプトテシンなどである。なお、イリノテカンは、生体内で代謝されてSN-38として抗がん作用を示す。カンプトテシン誘導体は、作用機構及び活性はほぼカンプトテシンと同様と考えられる（新田 他、癌と化学療法、14, 850-857 (1987) など）。

40

【0344】

本明細書で用いる「抗がん性白金配位化合物」は、抗がん活性を有する白金配位化合物をいい、ここで、「白金配位化合物」は、イオンの形態で白金を提供する白金配位化合物を意味する。好ましい白金化合物としては、シスプラチン；シス-ジアミンジアコ白金（II）-イオン；クロロ（ジエチレントリアミン）-白金（II）クロリド；ジクロロ（エチレンジアミン）-白金（II）；ジアミン（1, 1-シクロブタンジカルボキシ

50

ラト)白金(I I)(カルボプラチン);スピロプラチン;イプロプラチン;ジアンミン(2-エチルマロナト)-白金(I I);エチレンジアミンマロナト白金(I I);アクア(1,2-ジアミノジシクロヘキサン)スルファト白金(I I);アクア(1,2-ジアミノジシクロヘキサン)マロナト白金(I I);(1,2-ジアミノシクロヘキサン)マロナト白金(I I);(4-カルボキシフタラト)(1,2-ジアミノシクロヘキサン)白金(I I);(1,2-ジアミノシクロヘキサン)-(イソシトラト)白金(I I);(1,2-ジアミノシクロヘキサン)オキサラト白金(I I);オルマプラチン;テトラプラチン;カルボプラチン;ネダプラチン及びオキサリプラチンであり、好ましくは、カルボプラチン又はシスプラチンなどである。また、本明細書で挙げた他の抗がん性白金配位化合物は、公知であり、商業的に入手可能であり、及び/又は、慣用技術によって当業者が製造することができる。

10

【0345】

本明細書で用いる「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」とは、抗がん活性を有するチロシンキナーゼ阻害剤をいい、ここで、「チロシンキナーゼ阻害剤」とは、ATPのγ-リン酸基をタンパク質の特定のチロシンのヒドロキシル基に転移する「チロシンキナーゼ」を阻害する化学物質をいう。「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」としては、ゲフィチニブ、イマチニブ、又はエルロチニブなどが挙げられる。

【0346】

本明細書で用いる「モノクローナル抗体」は、単クローン性抗体ともいわれ、単一クローンの抗体産生細胞が産生する抗体をいい、例えば、セツキシマブ、ベバシズマブ、リツキシマブ、アレムツズマブ、及びトラスツズマブなどが挙げられる。

20

【0347】

本明細書で用いる「インターフェロン」とは、抗がん活性を有するインターフェロンをいい、一般に、ウイルス感染に際して、ほとんどすべての動物細胞が生産・分泌する分子量約2万の糖タンパク質である。ウイルス増殖抑制のみならず、細胞(特に腫瘍細胞)の増殖抑制や、ナチュラルキラー細胞活性の増強をはじめ多様な免疫エフェクター作用があり、サイトカインの1種と位置づけられる。「インターフェロン」としては、例えば、インターフェロンα、インターフェロンα-2a、インターフェロンα-2b、インターフェロンβ、インターフェロンγ-1a、インターフェロンγ-n1などが挙げられる。

【0348】

本明細書で用いる「生物学的応答調節剤」とは、いわゆるバイオリジカル・レスポンス・モディファイヤー(biological response modifier; BRM)であり、一般に、生体のもつ防御機構や組織細胞の生存、増殖、又は分化など生物学的反応を調節することによって、腫瘍や感染あるいはその他の疾病に対して、個体に利する方向にもっていくことを目的とする物質や薬剤の総称をいう。「生物学的応答調節剤」としては、例えば、クレスチン、レンチナン、シゾフィラン、ピシバニール、及びウベニメクスなどが挙げられる。

30

【0349】

本明細書で用いる「その他抗がん剤」とは、抗がん活性を有する上記のいずれにも属しない抗がん剤をいう。「その他抗がん剤」としては、ミトキサントロン、L-アスパラギナーゼ、プロカルバジン、ダカルバジン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、トレチノイン、アレファセプト、ダルベポエチン アルファ、アナストロゾール、エキセムスタン、ビカルタミド、リユープロレリン、フルタミド、フルベストラント、ペガブタニブ、オクタソディウム、デニリユーキン ジフティトクス、アルデスリユーキン、チロトロピン アルファ、アルセニック トリオキシド、ボルテゾミブ、カペシタビン、及びゴセレリン、などが挙げられる。

40

【0350】

上記「抗がん性アルキル化剤」、「抗がん性代謝拮抗物質」、「抗がん性抗生物質」、「植物由来抗がん剤」、「抗がん性白金配位化合物」、「抗がん性カンプトテシン誘導体」、「抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤」、「モノクローナル抗体」、「インターフェロ

50

ン」、「生物学的応答調節剤」、及び「その他抗がん剤」は、いずれも公知であり、商業的に入手可能であり、或いは、それ自体公知の方法ないし周知・慣用的な方法によって当業者が製造することができる。また、ゲフィチニブの製造方法は、例えば、米国特許第5,770,599号明細書に；セツキシマブの製造方法は、例えば、国際公開WO96/40210号パンフレットに；ベバシズマブの製造方法は、例えば、国際公開WO94/10202号パンフレットに；オキザリプラチンの製造方法は、例えば、米国特許第5,420,319号明細書、同第5,959,133号明細書に；ゲムシタビンの製造方法は、例えば、米国特許第5,434,254号明細書、同第5,223,608号明細書に；カンプトテシンの製造方法は、米国特許第5,162,532号明細書、同第5,247,089号明細書、同第5,191,082号明細書、同第5,200,524号明細書、同第5,243,050号明細書、同第5,321,140号明細書に；イリノテカンの製造方法は、例えば、米国特許第4,604,463号明細書に；トポテカンの製造方法は、例えば、米国特許第5,734,056号明細書に；テモゾロミドの製造方法は、例えば、日本特許公報平4-5029号明細書に；リツキシマブの製造方法は、日本公表特許公報平2-503143号明細書に、それぞれ記載されている。

10

【0351】

上記の抗がん性アルキル化剤については、例えば、ナイトロジェンマスタード N-オキシドは、ナイトロミン（商品名）として三菱ウェルファーマから；シクロホスファミドは、エンドキサン（商品名）として塩野義製薬から；イホスファサミドは、イフォミド（商品名）として塩野義製薬から；メルファランは、アルケラン（商品名）としてグラクソスミスクラインから；ブスルファンは、マブリン（商品名）として武田薬品から；ミトブロニトールは、ミエブロール（商品名）として杏林製薬から；カルボコンは、エスキノン（商品名）として三共から；チオテパは、テスパミン（商品名）として住友製薬から；ラニムスチンは、シメリン（商品名）として三菱ウェルファーマから；及びニムスチンは、ニダラン（商品名）として三共から；テモゾロミドは、テモダール（商品名）としてシェリングから；及びカルムスチンは、グリアデル ウォファー（商品名）としてグリフォードから、それぞれ市販で入手することができる。

20

【0352】

上記の抗がん性代謝拮抗剤については、例えば、メトトレキサートは、メトトレキセート（商品名）として武田薬品から；6-メルカプトプリンリボシドは、チオイノシ（商品名）としてアベンティスから；メルカプトプリンは、ロイケリン（商品名）として武田薬品から；5-フルオロウラシルは、5-FU（商品名）として協和発酵から；テガフルは、フトラフル（商品名）として大鵬薬品から；ドキシフルリジンは、フルツロン（商品名）として日本ロシュから；カルモフルは、ヤマフル（商品名）として山之内製薬から；シタラビンは、シロサイド（商品名）として日本新薬から；シタラビンオクホスファートは、ストラシド（商品名）として日本化薬から；エノシタビンは、サンラビン（商品名）として旭化成から；S-1は、TS-1（商品名）として大鵬薬品から；ゲムシタビンは、ゲムザール（商品名）としてイーライリリーから；フルダラビンは、フルダラ（商品名）として日本シェーリングから；及びペメトレクスドジソディウムは、アリムタ（商品名）としてイーライリリーから、それぞれ市販で入手することができる。

30

40

【0353】

上記の抗がん性抗生物質としては、例えば、アクチノマイシンDは、コスメゲン（商品名）として万有製薬から；ドキソルビシンは、アドリアシン（商品名）として協和発酵から；ダウノルビシンは、ダウノマイシン（商品名）として明治製薬から；ネオカルチノスタチンは、ネオカルチノスタチン（商品名）として山之内製薬から；ブレオマイシンは、ブレオ（商品名）として日本化薬から；ペプロマイシンは、ペプロ（商品名）として日本化薬から；マイトマイシンCは、マイトマイシン（商品名）として協和発酵から；アクラルビシンは、アクラシノン（商品名）として山之内製薬から；ピラルビ

50

シンは、ピノルビシン（商品名）として日本化薬から； エピルビシンは、ファルモルビシン（商品名）としてファルマシアから； ジノスタチンスチマラマーは、スマンクス（商品名）として山之内製薬から； イダルビシンは、イダマイシン（商品名）としてファルマシアから； 及びシロリムスは、ラパムン（商品名）としてワイスから； バルルビシンは、バルスター（商品名）としてアンスラ ファーマシューティカルからそれぞれ市販で入手することができる。

【0354】

上記の植物由来抗がん剤としては、例えば、ビンクリスチンは、オンコビン（商品名）として塩野義製薬から； ビンプラスチンは、ビンプラスチン（商品名）として杏林製薬から； ビンデシンは、フィルデシン（商品名）として塩野義製薬から； エトボシドは、ラステット（商品名）として日本化薬から； ソブゾキサンは、ペラゾリン（商品名）として全薬工業から； ドセタキセルは、タキソテール（商品名）としてアベンティスから； パクリタキセルは、タキソール（商品名）としてブリストルマイヤーズ スクイブから； 及びビノレルビンは、ナベルビン（商品名）として協和発酵から、それぞれ市販で入手することができる。

【0355】

上記の抗がん性白金配位化合物としては、例えば、シスプラチンは、ランダ（商品名）として日本化薬から； カルボプラチンはパラプラチン（商品名）としてブリストルマイヤーズ スクイブから； ネダプラチンは、アクブラ（商品名）として塩野義製薬から； 及びオキザリプラチンは、エロキサチン（商品名）としてサノフィーシンセラボから、それぞれ市販で入手することができる。

【0356】

上記の抗がん性カンプトテシン誘導体としては、例えば、イリノテカン、カンプト（商品名）としてヤクルトから； トポテカンは、ハイカムチン（商品名）としてグラクソスミスクラインから； 及びカンプトテシンは、米国アルドリッチケミカルなどから、それぞれ市販で入手することができる。

【0357】

上記の抗がん性チロシンキナーゼ阻害剤としては、例えば、ゲフィチニブは、イレッサ（商品名）としてアストラゼネカから； イマチニブは、グリベック（商品名）としてノバルティスから； 及びエルロチニブは、タルセバ（商品名）としてオーエスアイ ファーマシューティカルから、それぞれ市販で入手することができる。

【0358】

上記のモノクローナル抗体としては、例えば、セツキシマブは、エルビタックス（商品名）としてブリストルマイヤーズスクイブから； ベバシズマブは、アバスチン（商品名）としてジェネンテックから； リツキシマブは、リツキサン（商品名）としてバイオエンから； アレムツズマブは、カンパス（商品名）としてベルレックスから； 及びトラストズマブは、ハーセプチン（商品名）として中外製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

【0359】

上記のインターフェロンとしては、例えば、インターフェロン α は、スミフェロン（商品名）として住友製薬から； インターフェロン $\alpha-2a$ は、カンフェロン-A（商品名）として武田薬品から； インターフェロン $\alpha-2b$ は、イントロンA（商品名）としてシェリングプラウから； インターフェロン β は、IFN β （商品名）として持田製薬から； インターフェロン $\gamma-1a$ は、イムノマックス γ （商品名）として塩野義製薬から； 及びインターフェロン $\gamma-n1$ は、オガンマ（商品名）として大塚製薬から、それぞれ市販で入手することができる。

【0360】

上記の生物学的応答調節剤としては、例えば、クレスチンは、クレスチン（商品名）として三共から； レンチナンは、レンチナン（商品名）としてアベンティスから； シゾフィランは、ソニフィラン（商品名）として科研製薬から； ピシバニールは、ピシバニ

10

20

30

40

50

ール（商品名）として中外製薬から； 及びウベニメクスは、ベスタチン（商品名）として日本化薬から、それぞれ市販で入手することができる。

【0361】

上記のその他抗がん剤としては、例えば、ミトキサントロンは、ノバントロン（商品名）として日本ワイスレダリーから； L-アスパラギナーゼは、ロイナーゼ（商品名）として協和発酵から； プロカルバジン、ナツラン（商品名）として日本ロシュから； ダカルバジン、ダカルバジン（商品名）として協和発酵から； ヒドロキシカルバミドは、ハイドレア（商品名）としてブリストル・マイヤーズ スクイブから； ペントスタチンは、コフォリン（商品名）として化学及び血清療法研究所から； 及びトレチノインは、ベサノイド（商品名）として日本ロシュから； アレファセプトは、アメビブ（商品名）としてバイオジェンから； ダルベポエチン アルファは、アラネスプ（商品名）としてアムジェンから； アナストロゾールは、アリミデックス（商品名）としてアストラゼネカから； エキセメスタン、アロマシン（商品名）としてファイザーから； ビカルタミドは、カソデックス（商品名）としてアストラゼネカから； リュープロレリンは、リュープリン（商品名）として武田薬品から； フルタミドは、ユーレキシ（商品名）としてシュeringプラウから； フルベストラントは、ファスロデックス（商品名）としてアストラゼネカから； ペガプタニブ オクタソディウムは、マクゲン（商品名）としてギリードサイエンスから； デニリユーキン ジフティトクスは、オンタック（商品名）としてリガンドから； アルデスリユーキンは、プロリユーキン（商品名）としてキロンから； チロトロピン アルファは、チロゲン（商品名）としてゲンザイムから； アルセニック トリオキシドは、トリセノックス（商品名）としてセル セラピューティクスから； ボルテゾミブは、ベルケイド（商品名）としてミレニウムから； カペシタピンは、ゼロダ（商品名）としてホフマン・ラ ロシュから； 及びゴセレリンは、ゾラデックス（商品名）としてアストラゼネカから、それぞれ市販で入手することができる。

【0362】

本発明は治療的に有効量の本発明化合物、その薬学的に許容される塩又はエステルを、投与が必要な対象に投与することからなるがんの治療法をも包含する。

【0363】

本発明に係る方法において、好ましい治療単位は、本発明化合物の投与形態、使用される本発明化合物の種類、使用される本発明化合物の剤型； 併用される他の抗がん剤の種類、投与形態、剤型など； 及び治療される細胞、患者の状態などによって変化してもよい。所定の条件において最適な治療は、慣用の治療決定単位を基にして、及び／又は、本明細書を考慮して、当業者が決定することができる。

【0364】

本発明に係る方法において、本発明化合物の治療単位は、具体的に言うと、使用される化合物の種類、配合された組成物の種類、適用頻度及び治療すべき特定部位、病気の軽重、患者の年齢、医師の診断、がんの種類等によって変えることができる。しかしながら、一応の目安として、例えば、1日当たりの成人1人当たりの投与量は、経口投与の場合、例えば、1ないし1000mgの範囲内とすることができる。また非経口投与、好ましくは静脈内投与、更に好ましくは点滴静注の場合、例えば、1日当たり1ないし100mg/m²（体表面積）の範囲内とすることができる。ここで、点滴静注の場合、例えば、1～48時間連続して投与してもよい。なお、投与回数は、投与方法及び症状により異なるが、例えば、1日1回ないし5回である。また、隔日投与、隔々日投与などの間けつ投与等の投与方法でも用いることができる。非経口投与の場合の治療の休薬期間は、例えば、1～6週間である。

【0365】

また、本発明化合物と併用される他の抗がん剤の治療単位は、特に限定されないが、公知文献などにより当業者が必要に応じて決定することができる。例えば、以下に示す通りである。

【0366】

５－フルオロウラシル（５－ＦＵ）の治療単位は、経口投与の場合、例えば、１日２００～３００ｍｇを１～３回に連日投与し、注射剤の場合は、例えば、１日５～１５ｍｇ／ｋｇを最初の５日間連日１日１回静注又は点滴静注し、以後、５～７．５ｍｇ／ｋｇを隔日に１日１回静注又は点滴静注する（投与量は、適宜増減してもよい）。

【０３６７】

Ｓ－１（テガフル・ギメスタット・オスタットカリウム）の治療単位は、例えば、初回投与量（１回量）を体表面積に合わせて次の基準量とし、朝食後及び夕食後の１日２回、２８日間連日経口投与し、その後１４日間休薬する。これを１コースとして投与を繰り返す。体表面積当たりの初回基準量（テガフル相当量）は、１．２５ｍ²未満：４０ｍｇ／回、１．２５ｍ²以上～１．５ｍ²未満：５０ｍｇ／回、１．５ｍ²以上：６０ｍｇ／回である。これは、患者の状態により適宜増減する。

10

【０３６８】

ゲムシタビンの治療単位は、例えば、ゲムシタビンとして１回１ｇ／ｍ²を３０分かけて点滴静注し、週１回投与を３週連続し、４週目は休薬する。これを１コースとして投与を繰り返す。年齢、症状又は副作用の発現に応じて適宜減量する。

【０３６９】

ドキシソルビシン（例えば、塩酸ドキシソルビシン）の治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、１日１回１０ｍｇ（０．２ｍｇ／ｋｇ）（力価）で４～６日間連日静脈内ワンショット投与後、７～１０日間休薬する。これを１コースとし、２～３コース繰り返す。ここで、総投与量は、５００ｍｇ（力価）／ｍ²（体表面積）以下が好ましく、その範囲内で適宜増減してもよい。

20

【０３７０】

エトポシドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、１日６０～１００ｍｇ／ｍ²（体表面積）で５日間連続投与し、３週間休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを１コースとして繰り返す。一方、経口投与の場合は、例えば、１日１７５～２００ｍｇを５日間連続投与し、３週間休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを１コースとして繰り返す。

【０３７１】

ドセタキセル（ドセタキセル水和物）の治療単位は、例えば、１日１回、ドセタキセルとして６０ｍｇ／ｍ²（体表面積）を１時間以上かけて３～４週間間隔で点滴静注する（投与量は、適宜増減することができる）。

30

【０３７２】

パクリタキセルの治療単位は、例えば、１日１回２１０ｍｇ／ｍ²（体表面積）を３時間かけて点滴静注し、少なくとも３週間休薬する。これを１コースとして、繰り返す。投与量は適宜増減することができる。

【０３７３】

シスプラチンの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、１日１回５０～７０ｍｇ／ｍ²（体表面積）で投与し、３週間以上休薬する（投与量は、適宜増減してもよい）。これを１コースとして繰り返す。

【０３７４】

カルボプラチンの治療単位は、例えば、１日１回３００～４００ｍｇ／ｍ²を３０分以上かけて点滴静注し、少なくとも４週間休薬する（投与量は適宜増減してもよい）。これを１コースとして繰り返す。

40

【０３７５】

オキザリプラチンの治療単位は、１日１回８５ｍｇ／ｍ²を静注し、２週間休薬する。これを１コースとして繰り返す。

【０３７６】

イリノテカン（例えば、塩酸イリノテカン）の治療単位は、例えば、１日１回１００ｍｇ／ｍ²、１週間間隔で３～４回点滴静注し、少なくとも２週間休薬する。

【０３７７】

50

トポテカンの治療単位は、例えば、1日1回1.5 mg/m²を5日間点滴静注し、少なくとも3週間休薬する。

【0378】

シクロホスファミドの治療単位は、静脈内注射の場合、例えば、1日1回100 mg連日静注する。患者が耐えられる場合は1日200 mgに増量してもよく、総量で3000～8000 mg投与するが、適宜増減してもよい。また必要に応じて筋肉内、胸腔内、又は腫瘍内に注射又は注入してもよい。一方、経口投与の場合は、例えば、1日100～200 mgで投与する。

【0379】

ゲフィチニブの治療単位は、例えば、1日1回250 mgを経口投与する。

10

【0380】

セツキシマブの治療単位は、例えば、第1日目に400 mg/m²を点滴静注し、その後250 mg/m²を毎週点滴静注する。

【0381】

ベバシズマブの治療単位は、例えば、3 mg/kgを毎週点滴静注する。

【0382】

トラスツズマブの治療単位は、例えば、通常、成人に対して1日1回、トラスツズマブとして初回投与時には4 mg/kg（体重）を、2回目以降は2 mg/kgを90分以上かけて1週間間隔で点滴静注する。

【0383】

エキセメスタンの治療単位は、例えば、通常、成人には1日1回25 mgを食後に経口投与する。

20

【0384】

リュープロレリン（例えば、酢酸リュープロレリン）の治療単位は、例えば、通常、成人には12週に1回として11.25 mgを皮下に投与する。

【0385】

イマチニブの治療単位は、例えば、通常、慢性骨髄性白血病の慢性期の成人には1日1回400 mgを食後に経口投与する。

【0386】

5-FUとロイコボリンを組み合わせた場合の治療単位は、例えば、第1日目から第5日目に5-FU 425 mg/m²、ロイコボリン 200 mg/m²を点滴静注し、これを4週間間隔で繰り返す。

30

【発明の効果】

【0387】

本発明の化合物は、優れたWee1キナーゼ阻害作用を有することから医薬の分野、特に各種がん治療の分野において有用である。

【発明を実施するための形態】

【0388】

実施例・製造例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

40

【実施例】

【0389】

実施例及び製造例の薄層クロマトグラフィーは、プレートとしてSilica gel 60 F₂₅₄（Merck）を、検出法としてUV検出器を用いた。カラム用シリカゲルとしては、ワコーゲル（Wakogel）（登録商標）C-300又はC-200（和光純薬）又はNH（FUJISILYSIA CHEMICAL）を用いた。MSスペクトルは、JMS-SX102A（日本電子（JEOL））又はQUATTRO II（マイクロマス）を用いて測定した。NMRスペクトルは、重ジメチルスルホキシド溶液で測定する場合には内部基準としてジメチルスルホキシドを用い、JNM-AL 400（400 MHz；JEOL）、Mercury 400（400 MHz；Varian）、又はI

50

n o v a 4 0 0 (4 0 0 M H z ; V a r i a n) 型スペクトロメータを用いて測定し、全 δ 値を ppm で示した。

【 0 3 9 0 】

製造例・実施例における略号の意味を以下に示す。

【 0 3 9 1 】

s : シングレット

d : ダブレット

d d : ダブル ダブレット

d d d : ダブル ダブル ダブレット

t : トリプレット

d t : ダブル トリプレット

d d t : ダブル ダブル トリプレット

q : クアルテット

m : マルチプレット

b r : ブロード

J : カップリング定数

H z : ヘルツ

D M S O - d ₆ : 重ジメチルスルホキシド

C D C l ₃ : 重クロロホルム

C D ₃ O D : 重メタノール

m C P B A : 3-クロロ安息香酸

M e : メチル基

T F A : トリフルオロ酢酸

T s O H : p-トルエンスルホン酸

【 0 3 9 2 】

製造例 1

2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) エチル 4-(1H-インダゾール-3-イルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸エチル 12.22 g のテトラヒドロフラン 0.2 L 溶液に N, N-ジイソプロピルエチルアミン 19.4 g、及び 3-アミノインダゾール 6.66 g を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 50 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 14.3 g 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 12.89 (1H, s), 10.17 (1H, s), 8.75 (1H, s), 7.59 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.49 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.36 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.08 (1H, t, J=8.0 Hz), 4.37 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.13 (3H, s), 1.34 (3H, t, J=7.1 Hz).

E S I - M S F o u n d : m/z [M+H] + 330

2) 2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

上記化合物 7.9 g のメタノール 100 mL 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加えて 1 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去し、5 N 塩酸水溶液を加え、pH 2 程度として 3 時間半攪拌した。反応溶液に水 50 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 6.4 g 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 14.24 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.09 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.60 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.48 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.10 (1H, t, J=8.3 Hz)

z), 2.65 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 284

【0393】

製造例 2

7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 1-2 で得られた化合物 500 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液にヨウ化メチル 0.3 mL、及び炭酸カリウム 400 mg を加え、60 °C で 3 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水で洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 400 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 298

【0394】

製造例 3

7-エチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりにヨウ化エチルを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 240 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.45 (1H, s), 7.81 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.42 (1H, ddd, J = 9.0, 6.6, 1.0 Hz), 7.14 (1H, ddd, J = 8.8, 6.6, 1.0 Hz), 4.94 (2H, q, J = 7.2 Hz), 2.71 (3H, s), 1.63 (1H, t, J = 7.2 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 312

【0395】

製造例 4

7-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりにヨウ化イソプロピルを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 240 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.42 (1H, s), 8.39 (1H, dt, J = 8.5, 1.3 Hz), 7.79-7.74 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 5.59-5.48 (1H, m), 2.74 (3H, s), 1.41 (1H, d, J = 7.1 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 326

【0396】

製造例 5

7-アリル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりにアリルブロミドを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 536 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 324

【0397】

製造例 6

2-(メチルチオ)-7-プロピルピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 5 で得た化合物のメタノール 20 mL 溶液に 10 % パラジウム炭素 20 mg を加え、1 気圧水素雰囲気下、室温で 4 時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物を 276 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 326

【0398】

10

20

30

40

50

製造例 7

2 - [2 - (メチルチオ) - 5 - オキソピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 7 (5H) - イル] プロパンニトリルの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりに 3 - プロモ - 2 - メチルプロパンニトリルを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 56 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 337

【0399】

製造例 8

7 - (シクロプロピルメチル) - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりにシクロプロピルメチルプロミドを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 121 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 338

【0400】

製造例 9

7 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりに 2, 2 - ジフルオロエチルプロミドを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 15 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 348

【0401】

製造例 10

7 - ベンジル - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりにベンジルプロミドを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 224 mg 得た。

¹H - NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.43 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.87 - 7.82 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (1H, t, J = 8.5 Hz), 7.19 - 7.08 (3H, m), 7.02 - 6.99 (2H, m), 5.75 (2H, s), 2.70 (3H, s).

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 374

【0402】

製造例 11

7 - (2 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } エチル) - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりに (2 - プロモエトキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 261 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 442

【0403】

製造例 12

7 - (3 - { [tert - ブチル (ジメチル) シリル] オキシ } プロピル) - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりに (3 - プロモプロポキシ) (tert - ブチル) ジメチルシランを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 91 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 456

【0404】

10

20

30

40

50

製造例 13

7-(2-メトキシエチル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 2 で用いたヨウ化メチルの代わりに(2-メトキシエチル)ブロミドを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 266 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 341

【0405】

製造例 14

2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 1-2 で得た化合物 2.38 g、ヨウ化銅(I) 1.90 g、2-ブロモピリジン 1.91 mL、炭酸カリウム 2.76 g の 1,4-ジオキサン 50 mL 溶液に N,N'-ジメチルエチレンジアミン 2.1 mL を加え、100℃にて 7 時間攪拌した。反応液を冷却した後、アンモニア水を加えクロロホルム-メタノール(90/10)混合溶液にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣を塩基性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=90/10)にて精製し表題化合物を黄色結晶として 3.26 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.26 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=5.1$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.04 (1H, td, $J=7.1, 1.9$ Hz), 7.88 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=7.1$ Hz), 7.59 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J=7.1, 5.1$ Hz), 2.64 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 361

【0406】

製造例 15

7-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 14 で用いた 2-ブロモピリジンの代わりに 6-ブロモ-2-ピコリンを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 41 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.35 (1H, s), 8.43 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.82 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.75 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.54 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.31 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.21 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 2.75 (3H, s), 2.49 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 375

【0407】

製造例 16

7-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 14 で用いた 2-ブロモピリジンの代わりに 6-ブロモ-3-ピコリンを用いる以外は製造例 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 88 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.24 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.89-7.84 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.58 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 2.64 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 375

【0408】

製造例 17

10

20

30

40

50

7-(4-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例14で用いた2-ブロモピリジンの代わりに6-ブロモ-4-ピコリンを用いる以外は製造例2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として69mg得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 9.26 (1H, s), 8.35-8.30 (2H, m), 7.90-7.85 (2H, m), 7.76 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61-7.57 (2H, m), 7.29 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.64 (3H, s), 2.42 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 375

【0409】

製造例18

N,N-ジメチル-6-[2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-7(5H)-イル]ピリジン-2-カルボキサミドの製造

製造例14で用いた2-ブロモピリジンの代わりに6-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-2-カルボキサミドを用いる以外は製造例2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として48mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 432

【0410】

製造例19

N,N-ジメチル-6-[2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-7(5H)-イル]ニコチンアミドの製造

製造例14で用いた2-ブロモピリジンの代わりに6-ブロモ-N,N-ジメチルピリジン-3-カルボキサミドを用いる以外は製造例2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として51mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 432

【0411】

製造例20

7-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例14で用いた2-ブロモピリジンの代わりに2-ブロモ-6-メトキシピリジンを用いる以外は製造例2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として66mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 391

【0412】

製造例21

7-(6-ニトロピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例14で用いた2-ブロモピリジンの代わりに2-ブロモ-6-ニトロピリジンを用いる以外は製造例2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として159mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 406

【0413】

製造例22

7-[6-(ヒドロキシアミノ)ピリジン-2-イル]-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例21で得た化合物のメタノール20mL溶液に10%パラジウム炭素20mgを加え、1気圧水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。パラジウム炭素を濾過して除き、濾液を減圧下濃縮し、表題化合物を61mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 392

【0414】

製造例23

10

20

30

40

50

2-（メチルチオ）-7-（3-チエニル）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5（7H）-オンの製造

製造例 1-2 で得た化合物 750 mg、酢酸銅（II）610 mg 及び 3-チエニル硼酸 1.0 g のクロロホルム溶液にピリジン 2 mL を加え、室温で 3 日間攪拌した。反応液に 30% アンモニア水溶液、飽和食塩水を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物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）で精製し、表題化合物を黄色固体として 110 mg 得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 366

【0415】

10

製造例 24

7- [4-（ヒドロキシメチル）フェニル]-2-（メチルチオ）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5（7H）-オンの製造

製造例 23 で用いた 3-チエニル硼酸の代わりに 4-ヒドロキシメチルフェニル硼酸を用いる以外は製造例 23 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 21 mg 得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 390

【0416】

製造例 25

7-（3-メチルピリジン-2-イル）-2-（メチルチオ）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5（7H）-オンの製造

1) エチル 4- { [1-（3-メチルピリジン-2-イル）-1H-インダゾール-3-イル] アミノ } -2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 1-1 で得た化合物 988 mg、ヨウ化銅（I）286 mg、2-ブロモ-3-メチルピリジン 715 mg 及び炭酸カリウム 622 mg の 1, 4-ジオキサン 50 mL 溶液に N, N'-ジメチルエチレンジアミン 270 mg を加え、100℃にて 18 時間攪拌した。反応液を冷却した後、アンモニア水を加えクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（クロロホルム）にて精製し表題化合物を黄色結晶として 449 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 10.54 (1H, s), 8.84-8.81 (3H, m), 7.72 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.60-7.56 (1H, m), 7.31 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.17 (1H, t, J=4.8 Hz), 4.43 (2H, q, J=7.1 Hz), 2.17 (3H, s), 1.43 (3H, t, J=7.1 Hz).

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 408

2) 4- { [1-（3-メチルピリジン-2-イル）-1H-インダゾール-3-イル] アミノ } -2-（メチルチオ）ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 25-1 で得た化合物 114 mg のメタノール 2 mL 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 1 mL を加えて 1 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去し、5 N 塩酸水溶液を加え、残渣を pH 2 程度として 3 時間半攪拌した。反応溶液に水 50 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を得た。

3) 7-（3-メチルピリジン-2-イル）-2-（メチルチオ）ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5（7H）-オンの製造

製造例 25-2 で得た化合物、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 77.9 mg 及び 1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水合物 41.5 mg の N, N'-ジメチルホルムアミド 3 mL 溶液を 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 84 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 9.26 (1H, s), 8.50 (

50

1 H, d, J = 5.1 Hz), 8.34 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 8.04 (1 H, t d, J = 7.1, 1.9 Hz), 7.88 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (1 H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (1 H, d, J = 7.1 Hz), 7.59 (1 H, t, J = 8.0 Hz), 7.46 (1 H, dd, J = 7.1, 5.1 Hz), 2.64 (3 H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 361

【0417】

製造例 26

2-(メチルチオ)-7-ピリジン-3-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) エチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 25-1 で用いた 2-ブロモ-3-メチルピリジンの代わりに 3-ブロモピリジンを用いる以外は製造例 25-1 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 407

2) 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 25-2 で用いたエチル 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 25-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

3) 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-3-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 25-3 で用いた 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-3-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 25-3 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 361

【0418】

製造例 27

2-(メチルチオ)-7-ピリジン-4-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) エチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 25-1 で用いた 2-ブロモ-3-メチルピリジンの代わりに 4-ブロモピリジンを用いる以外は製造例 25-1 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 407

2) 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 25-2 で用いたエチル 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 25-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

3) 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-4-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 25-3 で用いた 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに

に 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリジン-4-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 25-3 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 361

【0419】

製造例 28

2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-5-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) エチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 25-1 で用いた 2-ブロモ-3-メチルピリジンの代わりに 5-ブロモピリミジンを用いる以外は製造例 25-1 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 407

2) 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 25-2 で用いたエチル 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 25-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

3) 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-5-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 25-3 で用いた 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-5-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 25-3 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 362

【0420】

製造例 29

2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) エチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 25-1 で用いた 2-ブロモ-3-メチルピリジンの代わりに 2-ブロモピリミジンを用いる以外は製造例 25-1 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 407

2) 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 25-2 で用いたエチル 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 25-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

3) 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例 25-3 で用いた 4-{[1-(3-メチルピリジン-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 2-(メチルチオ)-4-[(1-ピリミジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 25-3 と同様の方法

10

20

30

40

50

で表題化合物を黄色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 6 2

【 0 4 2 1 】

製造例 3 0

2 - (メチルチオ) - 7 - ピラジン - 2 - イル - ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

1) エチル 2 - (メチルチオ) - 4 - [(1 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキシレートの製造

製造例 2 5 - 1 で用いた 2 - ブロモ - 3 - メチルピリジンの代わりに 2 - ヨードピラジンをを用いる以外は製造例 2 5 - 1 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 0 7

2) 2 - (メチルチオ) - 4 - [(1 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボン酸の製造

製造例 2 5 - 2 で用いたエチル 4 - { [1 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ } - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの代わりにエチル 2 - (メチルチオ) - 4 - [(1 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボキシレートを用いる以外は製造例 2 5 - 2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

3) 2 - (メチルチオ) - 7 - ピラジン - 2 - イル - ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

製造例 2 5 - 3 で用いた 4 - { [1 - (3 - メチルピリジン - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ } - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに 2 - (メチルチオ) - 4 - [(1 - ピラジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いる以外は製造例 2 5 - 3 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 6 2

【 0 4 2 2 】

製造例 3 1

2 - (メチルチオ) - 7 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

1) 2 - (1 H - インダゾール - 3 - イル) - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの製造

1 H - インダゾール - 3 - アミン 3 . 3 g 及びフタル酸無水物 1 4 . 8 g の 1 , 4 - ジオキサン 0 . 5 L 溶液を加熱還流下 1 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 0 m L を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 2 6 . 0 g 得た。

2) 2 - [1 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの製造

製造例 3 1 - 1 で得た化合物 2 6 0 m g 、ヨウ化銅 (I) 2 8 6 m g 、2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾール 7 1 5 m g 及びリン酸カリウム 6 2 2 m g の 1 , 4 - ジオキサン 1 0 m L 溶液に N , N ' - ジメチルシクロヘキサン - 1 , 2 - ジアミン 2 7 0 m g を加え、1 0 0 ° C にて 1 8 時間攪拌した。反応液を冷却した後、アンモニア水を加えクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し表題化合物を白色結晶として 2 1 4 m g 得た。

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : 8 . 7 0 (1 H , d t , J = 8 . 9 , 0 . 8 H z) , 8 . 0 5 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 8 . 0 4 (1 H , d , J = 2 . 9 , 1 . 9 H z) , 7 . 8 7 (1 H , d , J = 3 . 2 H z) , 7 . 8 6 (1 H , d , J = 2 . 9 H z) , 7 . 6 6 - 7 . 6 1 (3 H , m) , 7 . 3 9 - 7 . 3 5 (1 H , m) , 7 . 0 9 (1 H , d , J = 3 . 7 H z) .

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 4 7

3) 1 - (1 , 3 - チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンの製造
製造例 3 1 - 2 で得た化合物 2 1 4 m g 及びメチルヒドラジン 1 5 0 m g のテトラヒドロ
フラン 5 m L 溶液を室温にて 1 8 時間攪拌した。溶媒を留去し残渣を塩基性シリカゲルクロ
マトグラフィー (ヘキサン / 酢酸エチル) にて精製し表題化合物を白色結晶として 1 0
4 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ : 8 . 5 0 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ H z}$)
, 7 . 5 7 (1 H , d , $J = 8 . 5 \text{ H z}$) , 7 . 5 3 (1 H , d , $J = 3 . 9 \text{ H z}$) , 7
. 2 6 (1 H , d d , $J = 7 . 1 , 0 . 7 \text{ H z}$) , 7 . 2 4 (1 H , d d , $J = 7 . 1 ,$
0 . 7 H z) , 6 . 9 2 (1 H , d , $J = 3 . 9 \text{ H z}$) , 4 . 4 2 (2 H , s) .

10

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 2 1 7

4) エチル 2 - (メチルチオ) - 4 - { [1 - (1 , 3 - チアゾリル - 2 - イル) - 1
H - インダゾール - 3 - イル] アミノ } ピリミジン - 5 - カルボキシレート の製造
製造例 3 1 - 3 で得た化合物 1 0 4 m g 及び 4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン
- 5 - カルボン酸エチルエステル 1 5 0 m g の 1 , 4 - ジオキサン 1 0 m L 溶液に N , N
- ジイソプロピルエチルアミン 1 0 0 m g を加え、加熱還流下 1 5 時間攪拌した。室温に
冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 0 m L を加えて析出した固体を濾取、蒸
留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 2 5 3 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ : 1 0 . 7 2 (1 H , s) , 8 . 8 6 (1
H , s) , 8 . 6 3 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$) , 7 . 7 6 (1 H , d , $J = 8 . 0 \text{ H z}$
) , 7 . 6 2 - 7 . 5 7 (1 H , m) , 7 . 6 1 (1 H , d , $J = 3 . 7 \text{ H z}$) , 7 .
3 0 (1 H , d d , $J = 7 . 1 , 1 . 0 \text{ H z}$) , 7 . 0 3 (1 H , d , $J = 3 . 4 \text{ H z}$)
, 4 . 4 5 (2 H , q , $J = 7 . 2 \text{ H z}$) , 2 . 4 0 (2 H , s) , 1 . 4 5 (3 H , t
, $J = 7 . 2 \text{ H z}$) .

20

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 1 3

5) 2 - (メチルチオ) - 4 - { [1 - (1 , 3 - チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - イン
ダゾール - 3 - イル] アミノ } ピリミジン - 5 - カルボン酸 の製造
製造例 3 1 - 4 で得た 2 5 3 m g のメタノール 2 m L 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液
1 m L を加えて 1 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去し、5 N 塩酸水溶液を加え、残
渣を pH 2 程度として 3 時間半攪拌した。反応溶液に水 5 0 m L を加えて析出した固体を
濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を得た。

30

6) 2 - (メチルチオ) - 7 - (1 , 3 - チアゾール - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5]
ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 1 - 5 で得た化合物、1 - (3 - ジメチルアミノプロピル) - 3 - エチルカルボ
ジイミド塩酸塩 1 9 2 m g 及び 1 - ヒドロキシベンズトリアゾール - 水合物 7 8 m g の N
, N - ジメチルホルムアミド 1 0 m L 溶液を 6 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析
出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体とし
て 1 4 4 m g 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , CDCl_3) δ : 9 . 2 8 (1 H , s) , 8 . 3 6 (1 H
, d , $J = 7 . 8 \text{ H z}$) , 7 . 9 4 (1 H , t , $J = 7 . 8 \text{ H z}$) , 7 . 8 5 (1 H , d
, $J = 3 . 4 \text{ H z}$) , 7 . 7 8 (1 H , d , $J = 3 . 4 \text{ H z}$) , 7 . 7 0 (1 H , d , J
 $= 7 . 6 \text{ H z}$) , 7 . 6 5 (1 H , t , $J = 7 . 6 \text{ H z}$) , 2 . 6 4 (3 H , s) .

40

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 6 7

【 0 4 2 3 】

製造例 3 2

2 - (メチルチオ) - 7 - (1 , 3 - チアゾール - 4 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4
, 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

1) 2 - { 1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1 , 3 - チアゾリル - 4 - イル] - 1 H -
インダゾール - 3 - イル } - 1 H - イソインドール - 1 , 3 (2 H) - ジオンの製造

製造例 3 1 - 2 で用いた 2 - ブロモ - 1 , 3 - チアゾールの代わりに 4 - ブロモ - 2 - (

50

トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾールを用いる以外は製造例 3 1 - 2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 419

2) 1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾリル - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - アミンの製造

製造例 3 1 - 3 で用いた 2 - [1 - (1, 3-チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの代わりに 2 - {1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾリル - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル} - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンを用いる以外は製造例 3 1 - 3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 289

3) エチル 2 - (メチルチオ) - 4 - ({1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾリル - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル} アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの製造

製造例 3 1 - 4 で用いた 1 - (1, 3-チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンの代わりに 1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾリル - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - アミンを用いる以外は製造例 3 1 - 4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 485

4) 2 - (メチルチオ) - 4 - {[1 - (1, 3-チアゾリル - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボン酸の製造

製造例 3 1 - 5 で用いたエチル 2 - (メチルチオ) - 4 - {[1 - (1, 3-チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボキシレートの代わりにエチル 2 - (メチルチオ) - 4 - ({1 - [2 - (トリメチルシリル) - 1, 3-チアゾリル - 4 - イル] - 1 H - インダゾール - 3 - イル} アミノ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートを用いる以外は製造例 3 1 - 5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

5) 2 - (メチルチオ) - 7 - (1, 3-チアゾール - 4 - イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 1 - 6 で用いた 2 - (メチルチオ) - 4 - {[1 - (1, 3-チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに 2 - (メチルチオ) - 4 - {[1 - (1, 3-チアゾリル - 4 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いる以外は製造例 3 1 - 6 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 367

【0424】

製造例 3 3

7 - (3-フリル) - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

1) 2 - [1 - (3-フリル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの製造

製造例 3 1 - 2 で用いた 2 - プロモ - 1, 3-チアゾールの代わりに 3 - プロモフランを用いる以外は製造例 3 1 - 2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 330

2) 1 - (3-フリル) - 1 H - インダゾール - 3 - アミンの製造

製造例 3 1 - 3 で用いた 2 - [1 - (1, 3-チアゾリル - 2 - イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンの代わりに 2 - [1 - (3-フリル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] - 1 H - イソインドール - 1, 3 (2 H) - ジオンを用いる以外は製造例 3 1 - 3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 200

3) エチル 4- { [1- (3-フリル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 31-4 で用いた 1- (1, 3-チアゾリル-2-イル) - 1H-インダゾール-3-アミンの代わりに 1- (3-フリル) - 1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例 31-4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 396

4) 4- { [1- (3-フリル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 31-5 で用いたエチル 2- (メチルチオ) - 4- { [1- (1, 3-チアゾリル-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4- { [1- (3-フリル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 31-5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

10

5) 7- (3-フリル) - 2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

製造例 31-6 で用いた 2- (メチルチオ) - 4- { [1- (1, 3-チアゾリル-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 4- { [1- (3-フリル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 31-6 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

20

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 350

【0425】

製造例 34

7- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

1) 2- [1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの製造

製造例 31-2 で用いた 2-ブロモ-1, 3-チアゾールの代わりに 2-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾールを用いる以外は製造例 31-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

30

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 344

2) 1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-アミンの製造

製造例 31-3 で用いた 2- [1- (1, 3-チアゾリル-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの代わりに 2- [1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] - 1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用いる以外は製造例 31-3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

40

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 214

3) エチル 4- { [1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 31-4 で用いた 1- (1, 3-チアゾリル-2-イル) - 1H-インダゾール-3-アミンの代わりに 1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例 31-4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M+H] + 410

4) 4- { [1- (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) - 1H-インダゾール-3-イル] アミノ} - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸の製造

50

製造例 3 1-5 で用いたエチル 2-(メチルチオ)-4-{[1-(1, 3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4-{[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 1-5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

5) 7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造
製造例 3 1-6 で用いた 2-(メチルチオ)-4-{[1-(1, 3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 4-{[1-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 3 1-6 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 6 4

【0 4 2 6】

製造例 3 5

7-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

1) 2-(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの製造

製造例 3 1-1 で得た化合物 1 3 5 m g、酢酸銅 (I I) 1 2 7 m g 及びシクロヘキシルボロン酸 8 0 m g のテトラヒドロフラン溶液 1 0 m L を加熱還流下 1 5 時間攪拌した。反応液に 3 0 % アンモニア水溶液、及び飽和食塩水を順次加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。粗生成物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) で精製し、表題化合物を黄色固体として 2 3 . 5 m g 得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 0 4

2) 1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-アミンの製造

製造例 3 1-3 で用いた 2-[1-(1, 3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの代わりに 2-(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-イル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンを用いる以外は製造例 3 1-3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 1 7 4

3) エチル 4-[(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 3 1-4 で用いた 1-(1, 3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに 1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例 3 1-4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 7 0

4) 4-[(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 3 1-5 で用いたエチル 2-(メチルチオ)-4-{[1-(1, 3-チアゾリル-2-イル)-1H-インダゾール-3-イル]アミノ}ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4-[(1-シクロプロピル-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 1-5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

5) 7-シクロプロピル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

製造例 3 1-6 で用いた 2-(メチルチオ)-4-{[1-(1, 3-チアゾリル-2-

10

20

30

40

50

イル) - 1 H - インダゾール - 3 - イル] アミノ} ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに 4 - [(1 - シクロプロピル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いる以外は製造例 3 1 - 6 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 324

【0427】

製造例 3 6

9 - ヒドロキシ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール - 5 (7H) - オンの製造

1) 2 - フルオロ - 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] ベンゾニトリルの製造

2 - フルオロ - 4 - ヒドロキシベンゾニトリル 4. 1 g のアセトン 0. 5 L 溶液に 4 - メトキシベンジルクロリド 5. 0 g 及び炭酸カリウム 8. 3 g を加え、加熱還流下 1 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 0 mL を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物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) で精製し、表題化合物を白色固体として 7. 2 g 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 258

2) 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 H - インダゾール - 3 - アミンの製造
製造例 3 6 - 1 で得られた化合物 7. 2 g のブタノール 0. 5 L 溶液にヒドラジン - 水和物 2 g を加え、加熱還流下 1 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 0 mL を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物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) で精製し、表題化合物を白色固体として 6. 6 g 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 270

3) エチル 4 - ({6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの製造
4 - クロロ - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸エチルエステル 1 2. 2 2 g のテトラヒドロフラン 0. 2 L 溶液に N, N - ジイソプロピルエチルアミン 1 9. 4 g、及び製造例 3 6 - 2 で得られた化合物 6. 6 g を加え、加熱還流下 1 5 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 0 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 8. 7 g 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 466

4) エチル 4 - ({6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの製造

製造例 3 6 - 3 で得た化合物 1. 0 g、ヨウ化銅 (I) 2 8 6 mg、2 - ブロモピリジン 7 1 5 mg 及び炭酸カリウム 6 2 2 mg の 1, 4 - ジオキサン 5 0 mL 溶液に N, N' - ジメチルエチレンジアミン 2 7 0 mg を加え、1 0 0 °C にて 1 8 時間攪拌した。反応液を冷却した後、アンモニア水を加えクロロホルムにて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、無水硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を留去し残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム) にて精製し表題化合物を白色固体として 8 3 0 mg 得た。

ESI - MS Found : m/z [M+H] + 543

5) 4 - ({6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸の製造

製造例 3 6 - 4 で得た化合物 8 3 0 mg のメタノール 2 0 mL 溶液に 5 N 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加えて 1 時間攪拌した。減圧下メタノールを留去し、5 N 塩酸水溶液を加え、残渣を pH 2 程度として 3 時間半攪拌した。反応溶液に水 5 0 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を得た。

6) 9-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例36-5で得た化合物、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380mg及び1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水合物160mgのN, N-ジメチルホルムアミド20mL溶液を6時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として503mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 497

7) 9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

製造例36-5で得た化合物200mgのトリフルオロ酢酸5mL溶液を60℃にて5時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、表題化合物を白色固体として103mg得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 377

【0428】

製造例37

10-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

1) 2-フルオロ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンズニトリルの製造

製造例36-1で用いた2-フルオロ-4-ヒドロキシベンズニトリルの代わりに2-フルオロ-5-ヒドロキシベンズニトリルを用いる以外は製造例36-1と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 258

2) 5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-アミンの製造
製造例36-2で用いた2-フルオロ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンズニトリルの代わりに2-フルオロ-5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンズニトリルを用いる以外は製造例36-2と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 270

3) エチル 4-({5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例36-3で用いた6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例36-3と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 466

4) エチル 4-({5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例36-4で用いたエチル 4-({6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4-({5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例36-4と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 543

5) 4-({5-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例36-5で用いたエチル 4-({6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ)-2-(メチルチオ)

10

20

30

40

50

ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4- ({ 5- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートを用いる以外は製造例 36-5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

6) 10- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 2- (メチルチオ) - 7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4' , 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) - オンの製造

製造例 36-6 で用いた 4- ({ 6- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 4- ({ 5- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 36-6 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

10

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 497

7) 10-ヒドロキシ-2- (メチルチオ) - 7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4' , 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) - オンの製造

製造例 36-7 で用いた 9- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 2- (メチルチオ) - 7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4' , 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) - オンの代わりに 10- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 2- (メチルチオ) - 7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4' , 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) - オンを用いる以外は製造例 36-7 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 377

【0429】

製造例 38

11-ヒドロキシ-2- (メチルチオ) - 7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4' , 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) - オンの製造

1) 2-フルオロ-6- [(4-メトキシベンジル) オキシ] ベンズニトリルの製造

2, 6-ジフルオロベンズニトリル 7. 0 g の N, N-ジメチルホルムアミド 0. 5 L 溶液に 4-メトキシベンジルアルコール 5. 0 g、及び炭酸セシウム 8. 3 g を加え、15 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣に水 50 mL を加え、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧濃縮した。粗生成物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) で精製し、表題化合物を白色固体として 6. 6 g 得た。

30

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 258

2) 4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1H-インダゾール-3-アミンの製造
製造例 36-2 で用いた 2-フルオロ-4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] ベンズニトリルの代わりに 2-フルオロ-6- [(4-メトキシベンジル) オキシ] ベンズニトリルを用いる以外は製造例 36-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 270

3) エチル 4- ({ 4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

40

製造例 36-3 で用いた 5- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1H-インダゾール-3-アミンの代わりに 4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例 36-3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 466

4) エチル 4- ({ 4- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1-ピリジン-2-イル-1H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2- (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 36-4 で用いた エチル 4- ({ 6- [(4-メトキシベンジル) オキシ] - 1

50

H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4 - ({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 6 - 4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 543

5) 4 - ({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン-2-イル-1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸の製造

製造例 3 6 - 5 で用いたエチル 4 - ({ 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン-2-イル-1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートの代わりにエチル 4 - ({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン-2-イル-1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 6 - 5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

6) 1 1 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 6 - 6 で用いた 4 - ({ 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン-2-イル-1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸の代わりに 4 - ({ 4 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン-2-イル-1 H-インダゾール-3-イル} アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン-5-カルボン酸を用いる以外は製造例 3 6 - 6 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 497

7) 1 1 - ヒドロキシ-2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 6 - 7 で用いた 9 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンの代わりに 1 1 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンを用いる以外は製造例 3 6 - 7 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 377

【0430】

製造例 3 9

2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-9 - [2 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 7 - 7 で得られた化合物 3 7 7 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 L 溶液に 2 - (2-ブロモエトキシ) テトラヒドロ-2 H-ピラン 2 2 0 mg、及び炭酸カリウム 1 0 0 mg を加え、7 0 °C にて 1 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を白色固体として 4 0 3 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 505

【0431】

製造例 4 0

2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-1 0 - [2 - (テトラヒドロ-2 H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 9 で用いた 9 - ヒドロキシ-2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン-2-イル-ピ

10

20

30

40

50

リミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに 10-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は製造例 39 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 505

【0432】

製造例 41

2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-11-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

製造例 39 で用いた 9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに 11-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は製造例 39 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 505

【0433】

製造例 42

tert-ブチル { [2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ } アセテートの製造

製造例 37-7 で得られた化合物 377 mg の N, N-ジメチルホルムアミド 0.5 L 溶液に tert-ブチル プロモアセテート 195 mg、及び炭酸カリウム 100 mg を加え、80℃にて 15 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、表題化合物を白色固体として 294 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 491

【0434】

製造例 43

9-メトキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

製造例 36-7 で得られた化合物 124 mg の N, N-ジメチルホルムアミド溶液 3 mL に炭酸カリウム 50 mg 及びヨードメタン 25 mg を加え、室温で 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 110 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 391

【0435】

製造例 44

9-フルオロ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

1) 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミンの製造

製造例 36-2 で用いた 2-フルオロ-4-[(4-メトキシベンジル)オキシ]ベンゾニトリルの代わりに 2, 4-ジフルオロベンゾニトリルを用いる以外は製造例 36-2 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 152

2) エチル 4-[(6-フルオロ-1H-インダゾール-3-イル)アミノ]-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートの製造

製造例 36-3 で用いた 6-[(4-メトキシベンジル)オキシ]-1H-インダゾール-3-アミンの代わりに 6-フルオロ-1H-インダゾール-3-アミンを用いる以外は製造例 36-3 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 4 8

3) エチル 4 - [(6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの製造

製造例 3 6 - 4 で用いたエチル 4 - ({ 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 H - インダゾール - 3 - イル } アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの代わりにエチル 4 - [(6 - フルオロ - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 6 - 4 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 2 5

4) 4 - [(6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸の製造

製造例 3 6 - 5 で用いたエチル 4 - ({ 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル } アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートの代わりにエチル 4 - [(6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボキシレートをを用いる以外は製造例 3 6 - 5 と同様の方法で表題化合物を白色固体として得た。

5) 9 - フルオロ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - プリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

製造例 3 6 - 6 で用いた 4 - ({ 6 - [(4 - メトキシベンジル) オキシ] - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル } アミノ) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸の代わりに 4 - [(6 - フルオロ - 1 - ピリジン - 2 - イル - 1 H - インダゾール - 3 - イル) アミノ] - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 5 - カルボン酸を用いる以外は製造例 3 6 - 6 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 3 7 9

【 0 4 3 6 】

製造例 4 5

t e r t - ブチル { [2 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロプリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 1 0 - イル] オキシ } アセテートの製造

製造例 4 2 で用いた 9 - ヒドロキシ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - プリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの代わりに 1 0 - ヒドロキシ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - プリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンを用いる以外は製造例 4 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 9 1

【 0 4 3 7 】

製造例 4 6

t e r t - ブチル { [2 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 7 - ジヒドロプリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 1 1 - イル] オキシ } アセテートの製造

製造例 4 2 で用いた 9 - ヒドロキシ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - プリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの代わりに 1 1 - ヒドロキシ - 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリジン - 2 - イル - プリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] プリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンを用いる以外は製造例 4 2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 9 1

【 0 4 3 8 】

製造例 4 7

メチル 2 - (メチルチオ) - 5 - オキソ - 7 - (ピリジン - 2 - イル) - 5 , 7 - ジヒ

ドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造

1) 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

製造例 36-7 で得た 188 mg のクロロホルム 5 mL 溶液にトリフルオロメタンスルホン酸無水物 0.3 mL を加えて 1 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 20 mL を加え、有機層を分離し、硫酸ナトリウム乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し、表題化合物を黄色固体として 238 mg 得た。

2) メチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造

製造例 47-1 で得た化合物の N, N-ジメチルホルムアミド 10 mL 溶液に酢酸パラジウム 10 mg、ジフェニルフォスフィノフェロセン 20 mg 及びメタノール 1 mL を加え、1 気圧-酸化炭素雰囲気下、60 °C にて 15 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、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）で精製し、表題化合物を黄色固体として 174 mg 得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 419

【0439】

製造例 48

メチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造

1) 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

製造例 47-1 で用いた 9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに 10-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は製造例 47-1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) メチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造

製造例 47-2 で用いた 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いる以外は製造例 47-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H] + 419

【0440】

製造例 49

メチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造

1) 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イルトリフルオロメタンスルホネートの製造

10

20

30

40

50

製造例 47-1 で用いた 9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに 11-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は製造例 47-1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) メチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造

製造例 47-2 で用いた 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イルトリフルオロメタンスルホネートの代わりに 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イルトリフルオロメタンスルホネートを用いる以外は製造例 47-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 419

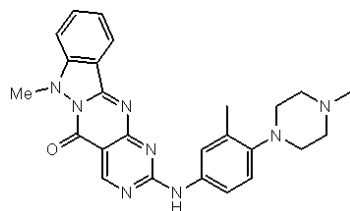
【0441】

実施例 1

7-メチル-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0442】

【化 37】



【0443】

製造例 2 で得られた化合物 50 mg のトルエン溶液に、0℃にて m-クロロ過安息香酸 119 mg を加え、30 分間攪拌した。3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリン 15 mg 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.1 mL を加え、70℃で 15 時間攪拌した。溶媒を留去し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、上記化合物を黄色固体として 12 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.38 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (1H, ddd, J = 8.3, 7.1, 1.0 Hz), 7.67-7.34 (5H, m), 7.09 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.16 (3H, s), 3.00-2.93 (4H, m), 2.83-2.46 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 455

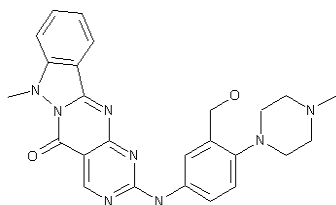
【0444】

実施例 2

2-{[3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-メチルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0445】

【化 38】



【0446】

実施例 1 で用いた 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに [5-アミノ-2-(4-メチル-1-ピペラジン-1-イル)フェニル]メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.03 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.20 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.87 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.91 (3H, s), 3.11 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.46 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.20 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 471

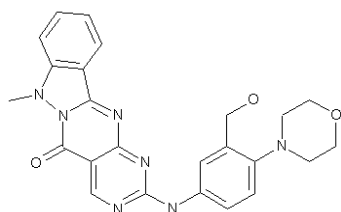
【0447】

実施例 3

2- { [3-(ヒドロキシメチル)-4-モルホリン-4-イルフェニル] アミノ } -7-メチルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0448】

【化 39】



【0449】

実施例 1 で用いた 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに (5-アミノ-2-モルホリン-4-イルフェニル)メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.05 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.87 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.95 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.10 (4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 2.42 (4H, t, $J=4.5\text{ Hz}$), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 458

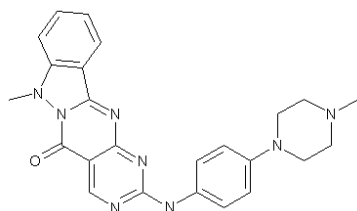
【0450】

実施例 4

7-メチル-2- { [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル] アミノ } ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0451】

【化 4 0】



【0 4 5 2】

実施例 1 で用いた 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法

10

で表題化合物を黄色固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.04 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.87 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.72 (1H, s), 7.45 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 6.95 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.90 (3H, s), 3.10 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.46 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 441

【0 4 5 3】

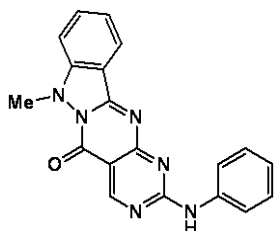
実施例 5

20

2-アニリノ-7-メチルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 4 5 4】

【化 4 1】



30

【0 4 5 5】

実施例 1 で用いた 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりにアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.27 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.92 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.90-7.86 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.48-7.44 (1H, m), 7.37 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.06 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 3.92 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 343

40

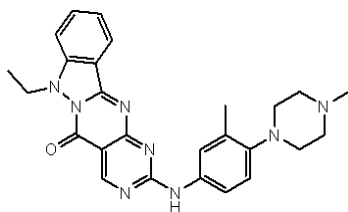
【0 4 5 6】

実施例 6

7-エチル-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジニル-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 4 5 7】

【化 4 2】



【0 4 5 8】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 3 により得られた 7-エチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.0\text{ Hz}$), 7.67-7.34 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.72 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.00-2.93 (4H, m), 2.83-2.46 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s), 0.94 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$).

20

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 469$

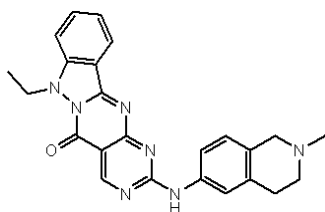
【0 4 5 9】

実施例 7

7-エチル-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 4 6 0】

【化 4 3】



30

【0 4 6 1】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 3 により得られた 7-エチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.40 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.57-7.44 (2H, m), 7.41 (2H, dd, $J=8.3, 5.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.73 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.59 (2H, s), 2.99 (4H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.71 (4H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s), 0.94 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 426$

【0 4 6 2】

実施例 8

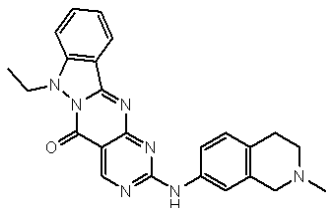
7-エチル-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)

50

ル) アミノ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5
(7H) - オンの製造

【0463】

【化44】



10

【0464】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例3により得られた7-エチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.39 (1H, s), 8.31 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, td, $J=7.7, 1.3\text{ Hz}$), 7.49 (2H, s), 7.41 (2H, dd, $J=8.3, 5.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.73 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.67 (2H, s), 2.93 (2H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 2.73 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.49 (3H, s), 0.94 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 426

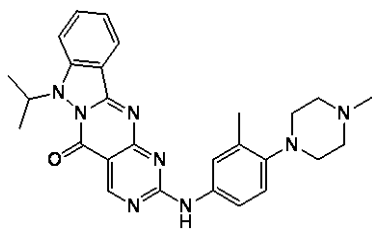
【0465】

実施例9

2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-イソプロピルピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0466】

【化45】



30

【0467】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例4により得られた7-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.3, 7.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.65-7.32 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 5.55-5.43 (1H, m), 3.02-2.92 (4H, m), 2.78-2.50 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.38 (6H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 483

50

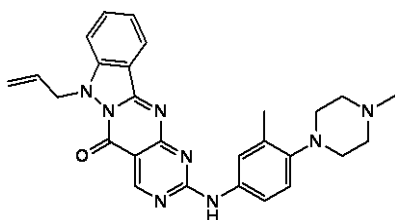
【0468】

実施例10

2- {[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-
 アリルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7
 H) -オンの製造

【0469】

【化46】



10

【0470】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例5により得られた7-アリル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.37 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.70-7.33 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 5.45 (1H, ddt, $J=17.1, 10.2, 6.5\text{ Hz}$), 5.26 (1H, dd, $J=17.1, 1.1\text{ Hz}$), 5.18 (2H, d, $J=6.5\text{ Hz}$), 5.11 (1H, dd, $J=10.2, 1.1\text{ Hz}$), 3.02-2.94 (4H, m), 2.79-2.54 (4H, m), 2.42 (3H, s), 2.35 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ + 481

【0471】

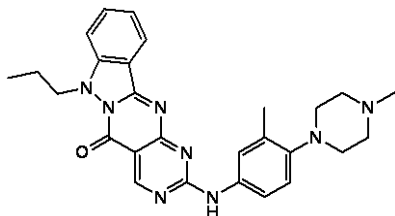
実施例11

2- {[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-
 プロピルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7
 H) -オンの製造

30

【0472】

【化47】



40

【0473】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例6により得られた2-(メチルチオ)-7-プロピルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.67-7.33 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.64-4.58 (2H, m), 3.01-2.95 (4H, m), 2.77-2.54 (4H, m)

50

, m), 2.42 (3H, s), 2.35 (3H, s), 1.45 (2H, ttd, J = 7.4, 7.4, 7.4 Hz), 0.81 (3H, t, J = 7.4 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 483

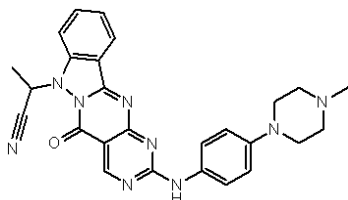
【0474】

実施例 12

2-[2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-7(5H)-イル]プロピオニトリルの製造

【0475】

【化48】



【0476】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 7 により得られた 2-[(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-7(5H)-イル]プロパンニトリル、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.34 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.87-7.48 (5H, m), 6.98 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.3 Hz), 3.28-3.23 (4H, m), 2.70-2.63 (4H, m), 2.41 (3H, s), 1.73 (3H, d, J = 7.3 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 480

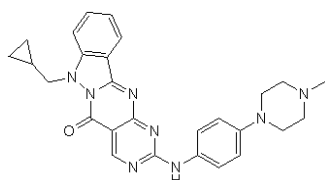
【0477】

実施例 13

7-(シクロプロピルメチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0478】

【化49】



【0479】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 8 により得られた 7-(シクロプロピルメチル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.37 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.76 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.62 (1H, s

10

20

30

40

50

), 7.52 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.53 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.28–3.21 (4H, m), 2.69–2.61 (4H, m), 2.40 (3H, s), 0.68–0.61 (1H, m), 0.29–0.16 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 481

【0480】

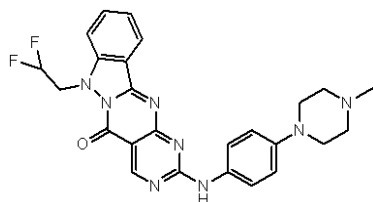
実施例 14

7-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

【0481】

【化50】



【0482】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 9 により得られた 7-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.08 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.89 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.80 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.72 (1H, s), 7.47 (1H, t, J = 7.6 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.47 (1H, dt, J = 54.1, 26.6 Hz), 5.05 (2H, dt, J = 26.6, 7.2 Hz), 3.11 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.48–2.44 (4H, m), 2.22 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 491

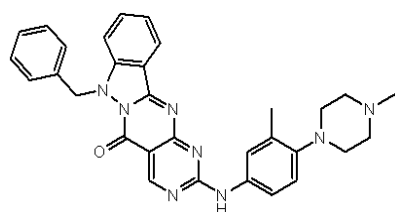
【0483】

実施例 15

7-ベンジル-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0484】

【化51】



【0485】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 10 により得られ

40

50

た 7-ベンジル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, s), 8.21 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.61-7.35 (5H, m), 7.19-6.99 (6H, m), 5.71 (2H, s), 3.00-2.93 (4H, m), 2.77-2.48 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.33 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 531

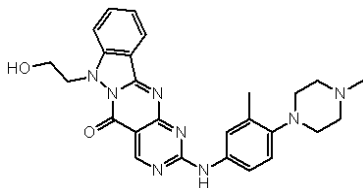
【0486】

実施例 16

7-(2-ヒドロキシエチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0487】

【化52】



【0488】

1) 7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 11 により得られた 7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 15 mg 得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 598

2) 7-(2-ヒドロキシエチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例 16-1 で得られた化合物 15 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液にテトラブチルアンモニウムフルオリドの 1.0 M テトラヒドロフラン溶液 0.1 mL を加え、30 分間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し、上記化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.03 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.86-7.68 (3H, m), 7.52 (1H, s), 7.39 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.71 (2H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 4.57 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.53 (2H, q, $J=4.8\text{ Hz}$), 2.86-2.79 (4H, m), 2.53-2.42 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.23 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 485

【0489】

実施例 17

7-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイ

10

20

30

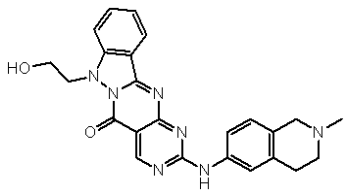
40

50

ソキノリン-6-イル) アミノ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b]
] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0490】

【化53】



【0491】

1) 7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造
 実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例11により得られた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 556

2) 7-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

実施例16-2で用いた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジニン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに実施例17-1により得られた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例16-2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.12 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.04 (1H, d, J=9.0 Hz), 4.72 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.56 (1H, t, J=4.9 Hz), 3.53 (2H, q, J=4.92 Hz), 3.46 (2H, s), 2.83 (2H, t, J=5.5 Hz), 2.60 (2H, t, J=5.51 Hz), 2.34 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 442

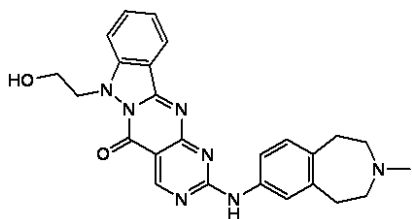
【0492】

実施例18

7-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アミノ]ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0493】

【化 5 4】



【0 4 9 4】

1) 7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-[(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アミノ]ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例11により得られた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 556

2) 7-(2-ヒドロキシエチル)-2-[(3-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例16-2で用いた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに実施例18-1により得られた7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-[(3-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アミノ]ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例16-2と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.11 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.18 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.83 (1H, t, J=8.2 Hz), 7.77 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz), 4.72 (2H, t, J=5.2 Hz), 4.56 (1H, t, J=5.2 Hz), 3.53 (2H, q, J=5.2 Hz), 2.83 (4H, s), 3.60-4.40 (4H, m), 2.25 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 456

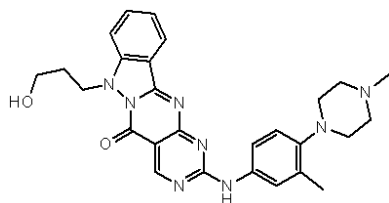
【0 4 9 5】

実施例19

7-(3-ヒドロキシプロピル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0 4 9 6】

【化 5 5】



【0 4 9 7】

1) 7-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造
 実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 12 により得られた 7-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として 15 mg 得た。

10

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 612

2) 7-(3-ヒドロキシプロピル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

20

実施例 16-2 で用いた 7-(2-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}エチル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに実施例 19-1 により得られた 7-(3-{[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシ}プロピル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 16-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.05 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.87 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.83-7.66 (1H, m), 7.78 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.53 (1H, brs), 7.44 (1H, ddd, $J=7.8, 7.1, 0.7$ Hz), 7.04 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.70 (2H, t, $J=7.2$ Hz), 4.48 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 3.22 (2H, dt, $J=5.0, 6.0$ Hz), 2.85-2.80 (4H, m), 2.52-2.43 (4H, m), 2.26 (3H, s), 2.23 (3H, s), 1.43 (2H, tt, $J=7.2, 6.0$ Hz).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 499

【0 4 9 8】

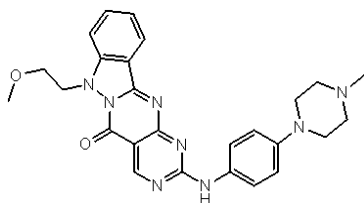
実施例 20

7-(2-メトキシエチル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0 4 9 9】

【化 5 6】



【0500】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 13 により得られた 7-(2-メトキシエチル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.74 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.57 (2H, s), 7.47 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.37 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.72 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.22 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.12 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ + 485

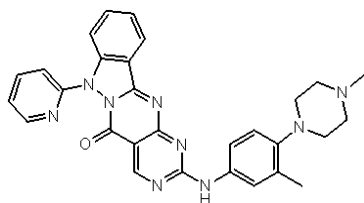
【0501】

実施例 2 1

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0502】

【化 5 7】



【0503】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.50 (1H, ddd, $J=4.9, 1.7, 0.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.94 (1H, td, $J=7.7, 1.7$ Hz), 7.72 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.66-7.32 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J=7.7, 4.9, 0.7$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 2.99-2.94 (4H, m), 2.71-2.53 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ + 518

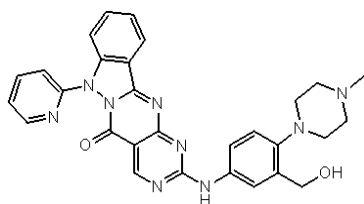
【0504】

実施例 2 2

2- { [3- (ヒドロキシメチル) - 4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0505】

【化58】



10

【0506】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例14により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに [5-アミノ-2- (4-メチル-1-ピペラジン-1-イル) フェニル] メタノールを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.51-8.48 (1H, m), 8.34 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.95 (1H, td, $J=7.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.80-7.43 (7H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.27 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.06-3.01 (4H, m), 2.83-2.45 (4H, m), 2.39 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 534

【0507】

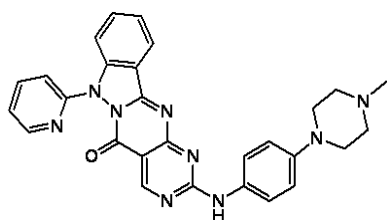
実施例23

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

30

【0508】

【化59】



【0509】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例14により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=4.7\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.94 (1H, dt, $J=1.5, 7.8\text{ Hz}$), 7.80-7.40 (7H, m), 7.35 (1H, dd, $J=6.8, 5.1\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.25-3

40

50

. 19 (4H, m), 2.65–2.58 (4H, m), 2.37 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 504

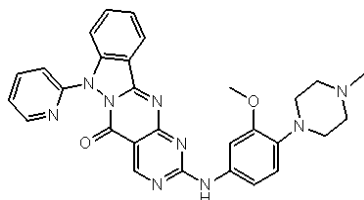
【0510】

実施例 24

2- { [3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -
7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]イ
ンダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0511】

【化60】



10

【0512】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミ
ド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られ
た 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミ
ド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル
-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 3-メトキシ-4-(4-メチル-1-ピペラ
ジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得
た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (1H, s), 8.49 (1H, d, J = 4.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, t, d, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.74–7.69 (1H, m), 7.57–7.45 (4H, m), 7.40–7.21 (2H, m), 7.35 (1H, dd, J = 7.1, 5.1 Hz), 6.98 (1H, d, J = 8.3 Hz), 3.93 (3H, s), 3.22–3.02 (4H, m), 2.73–2.59 (4H, m), 2.38 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 534

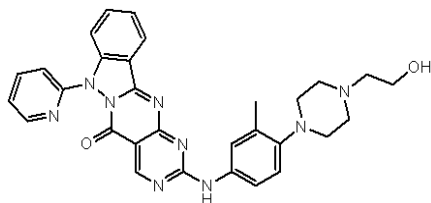
【0513】

実施例 25

2-({4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルフェ
ニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミ
ド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0514】

【化61】



40

【0515】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミ
ド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られ
た 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミ
ド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル
-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-[4-(4-アミノ-2-メチルフェニル)
ピペラジン-1-イル]エタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物

50

を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.13 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=5.0, 1.2$ Hz), 8.29 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.03 (1H, td, $J=8.0, 1.8$ Hz), 7.90–7.48 (2H, m), 7.84 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.69 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=6.8, 5.1$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.42 (1H, t, $J=6.0$ Hz), 3.53 (2H, q, $J=6.0$ Hz), 2.87–2.79 (4H, m), 2.63–2.52 (4H, m), 2.45 (2H, t, $J=6.0$ Hz), 2.26 (3H, s).

10

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 548$

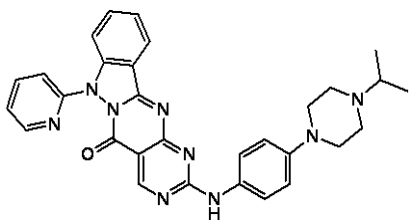
【0516】

実施例 26

2- { [4- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0517】

【化62】



20

【0518】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4- (4-イソプロピルピペラジン-1-イル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.94 (1H, td, $J=8.2, 3.1$ Hz), 7.71 (1H, t, $J=8.8$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.56 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.49 (2H, t, $J=8.5$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=7.1, 5.1$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 3.27–3.22 (4H, m), 2.80–2.71 (5H, m), 1.13 (6H, d, $J=6.3$ Hz).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 532$

【0519】

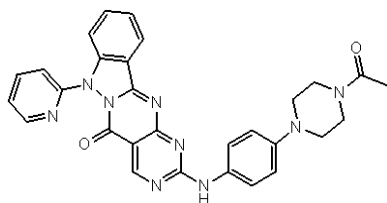
40

実施例 27

2- { [4- (4-アセチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0520】

【化 6 3】



【0 5 2 1】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-(4-アセチルピペラジン-1-イル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.6, 1.7$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.95 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.74-7.70 (1H, m), 7.60 (1H, s), 7.55 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 7.52 (2H, d, $J=7.8$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.65 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.18 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.14 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 2.16 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 532

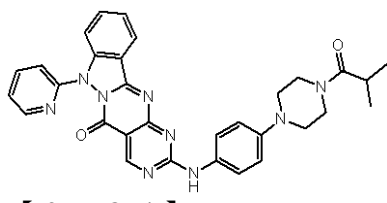
【0 5 2 2】

実施例 2 8

2-{[4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 5 2 3】

【化 6 4】



【0 5 2 4】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-(4-イソブチルピペラジン-1-イル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.6, 1.2$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.95 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.74-7.70 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.57-7.45 (4H, m), 7.35 (1H, dd, $J=8.3, 5.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.81 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.70 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.16 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 2.89-2.81 (1H, m), 1.17 (6H, d, $J=6.8$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 560

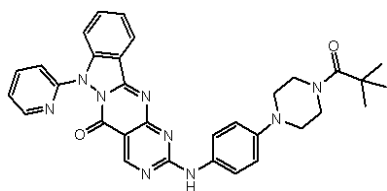
【0525】

実施例 29

2-({4-[4-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0526】

【化65】



10

【0527】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例14により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[4-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=4.3\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.95 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.76-7.46 (2H, m), 7.72 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.50 (2H, t, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=6.1\text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.88-3.80 (4H, m), 3.19-3.14 (4H, m), 1.33 (9H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 574

【0528】

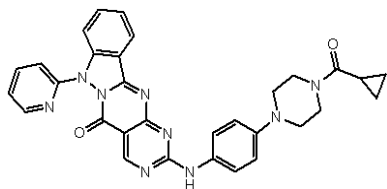
実施例 30

2-({4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

30

【0529】

【化66】



40

【0530】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例14により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[4-(シクロプロピルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=5.1, 1.7\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.95

50

(1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.72 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.67–7.57 (2H, m), 7.55 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.52 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.35 (1H, dd, $J=7.3, 4.9$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.84 (4H, d, $J=15.6$ Hz), 3.19 (4H, d, $J=15.6$ Hz), 1.83–1.77 (1H, m), 1.03 (2H, dt, $J=7.8, 3.4$ Hz), 0.81 (2H, dt, $J=11.5, 3.4$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 558

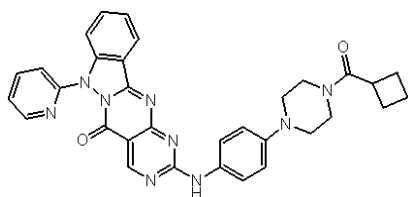
【0531】

実施例 3 1

2-({4-[4-(シクロブチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0532】

【化67】



【0533】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[4-(シクロブチルカルボニル)ピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 2.0$ Hz), 8.35 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.95 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.74–7.70 (2H, m), 7.64 (1H, s), 7.54 (2H, dd, $J=11.5, 8.0$ Hz), 7.48 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.36 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0$ Hz), 6.99 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 3.80 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.54 (2H, t, $J=4.9$ Hz), 3.36–3.27 (1H, m), 3.13 (4H, dd, $J=10.7, 6.3$ Hz), 2.39 (2H, tt, $J=13.7, 5.1$ Hz), 2.19 (2H, dt, $J=17.6, 6.7$ Hz), 2.03–1.95 (1H, m), 1.94–1.85 (1H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 572

【0534】

実施例 3 2

2-({3-(ヒドロキシメチル)-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0535】

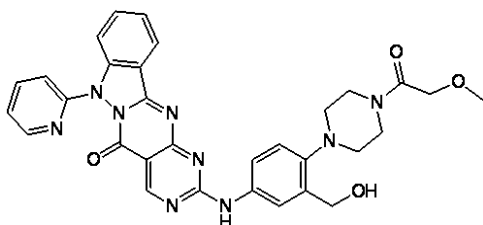
10

20

30

40

【化 6 8】



【0 5 3 6】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 5-アミノ-2-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル)メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.51 (1H, dd, $J=4.9, 1.9\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.10-7.10 (10H, m), 4.86 (2H, s), 4.17 (2H, s), 3.84-3.65 (4H, m), 3.42 (3H, s), 3.10-2.98 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 592$

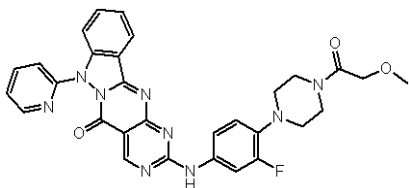
【0 5 3 7】

実施例 33

2-({3-フルオロ-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル} アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 5 3 8】

【化 6 9】



【0 5 3 9】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 3-フルオロ-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.9\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, td, $J=7.8, 1.9\text{ Hz}$), 7.76-7.67 (3H, m), 7.54 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.49 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.36 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0\text{ Hz}$), 7.32 (1H, brs), 6.96 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.17 (2H, s), 3.83-3.81 (2H, m), 3.70-3.68 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.09-3.06 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 580$

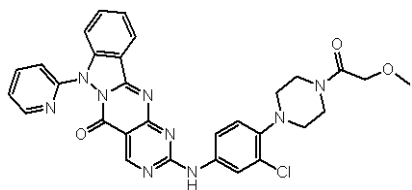
【0 5 4 0】

実施例 3 4

2-({3-クロロ-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}
アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]
インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0541】

【化70】



10

【0542】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 3-クロロ-4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.49 (1H, dd, $J=4.9, 2.0\text{ Hz}$), 8.38-8.32 (1H, m), 7.96 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.81 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 7.76-7.61 (2H, m), 7.55-7.47 (4H, m), 7.36 (1H, dd, $J=7.8, 4.9\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 4.17 (2H, s), 3.85-3.79 (2H, m), 3.71-3.66 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.07-3.01 (4H, m).

20

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 597$

【0543】

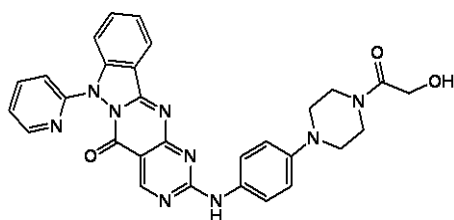
実施例 3 5

2-{[4-(4-グリコロイルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

30

【0544】

【化71】



40

【0545】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-オキソエタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, s), 8.49 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, t

50

d, J = 7.7, 1.6 Hz), 7.81 (1H, s), 7.72 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.67 (2H, s), 7.53 (1H, t, J = 8.3 Hz), 7.47 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 6.8, 4.9 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.24 (2H, s), 3.85 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.46 (2H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (4H, q, J = 4.6 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 548.5

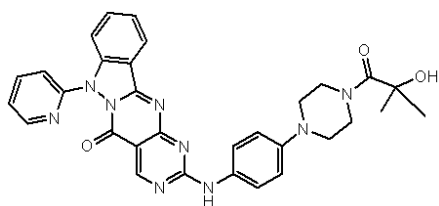
【0546】

実施例 36

2-({4-[4-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0547】

【化72】



【0548】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル]-2-メチル-1-オキソプロパン-2-オールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.28 (1H, s), 8.49 (1H, t, J = 3.9 Hz), 8.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.95 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.65 (2H, s), 7.53 (2H, t, J = 9.3 Hz), 7.48 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.35 (1H, ddd, J = 7.3, 4.9, 1.0 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.3 Hz), 3.88 (4H, t, J = 5.1 Hz), 3.18 (4H, t, J = 5.1 Hz), 1.55 (9H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 576.5

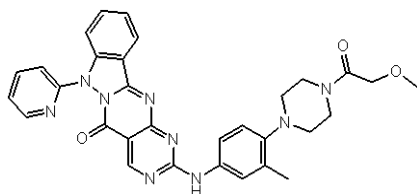
【0549】

実施例 37

2-({4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0550】

【化73】



【0551】

10

20

30

40

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[4-(メトキシアセチル)ピペラジン-1-イル]-3-メチルアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.50 (1H, dq, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=7.3, 1.5\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dd, $J=7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=10.5, 8.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44 (1H, s), 7.36 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$), 7.35 (1H, dd, $J=4.9, 1.0\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.17 (3H, s), 3.82-3.76 (2H, m), 3.67-3.62 (2H, m), 3.47 (2H, s), 2.93-2.88 (4H, m), 2.38 (3H, s).

10

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 576.5

【0552】

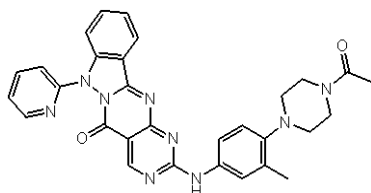
実施例 38

20

2-{[4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-メチルフェニル]アミノ}-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0553】

【化74】



30

【0554】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-3-メチルアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.95 (1H, td, $J=7.7, 1.6\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.54 (1H, dd, $J=10.5, 8.0\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44 (2H, s), 7.36 (1H, dd, $J=7.3, 4.9\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.77 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.62 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.37 (3H, s), 2.16 (3H, s).

40

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 546

【0555】

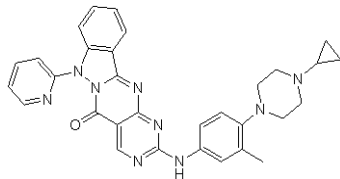
50

実施例 39

2- { [4- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -3-メチルフェニル] アミノ } -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0556】

【化75】



10

【0557】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例14により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4- (4-シクロプロピルピペラジン-1-イル) -3-メチルアニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.50 (1H, d, $J=4.2\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 7.77-7.22 (8H, m), 7.07 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.00-2.71 (8H, m), 2.36 (3H, s), 1.76-1.57 (1H, m), 0.56-0.42 (4H, m).

20

ESI-MS Found: m/z $[M+H]^+ 544$

【0558】

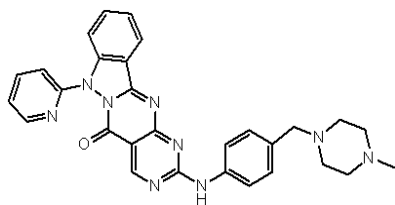
実施例 40

2- ({4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] フェニル } アミノ) -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

30

【0559】

【化76】



【0560】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例14により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4- [(4-メチルピペラジン-1-イル) メチル] アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.31 (1H, s), 9.18 (1H, s), 8.48 (1H, dd, $J=4.9, 1.8\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.0\text{ Hz}$), 8.04 (1H, td, $J=7.8, 1.8\text{ Hz}$), 7.86 (1H, dd, $J=7.0, 1.2\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=7.0, 1.2\text{ Hz}$)

50

), 7.74 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.70 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.57 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.44 (1H, dd, J=7.2, 4.9 Hz), 7.28 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.43 (2H, s), 2.55-2.19 (8H, m), 2.15 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 518

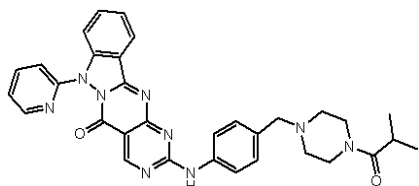
【0561】

実施例 4 1

2-({4-[(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0562】

【化77】



【0563】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(4-イソブチリルピペラジン-1-イル)メチル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.33 (1H, s), 8.50 (1H, dd, J=4.9, 1.0 Hz), 8.37 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.96 (1H, td, J=7.8, 2.0 Hz), 7.75-7.69 (3H, m), 7.66 (1H, s), 7.54 (2H, t, J=7.6 Hz), 7.49 (1H, t, J=8.0 Hz), 7.38-7.33 (2H, m), 3.68-3.63 (2H, m), 3.55-3.50 (4H, m), 2.83-2.75 (1H, m), 2.47-2.42 (4H, m), 1.13 (6H, d, J=6.8 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 574

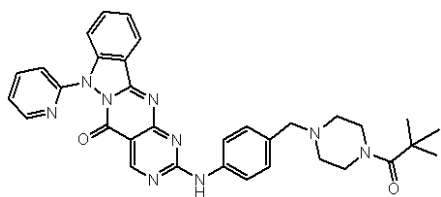
【0564】

実施例 4 2

2-[4-{[4-(2,2-ジメチルプロパノイル)ピペラジン-1-イル]メチル}フェニル]アミノ]-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0565】

【化78】



【0566】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミ

10

20

30

40

50

ド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4- { [4- (2, 2-ジメチルプロパノイル) ピペラジン-1-イル] メチル} アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.6, 1.2\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.96 (1H, td, $J=7.8, 2.0\text{ Hz}$), 7.76-7.67 (4H, m), 7.54 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.48 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.38-7.32 (3H, m), 3.66 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 3.51 (2H, s), 2.45 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 1.28 (9H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 588

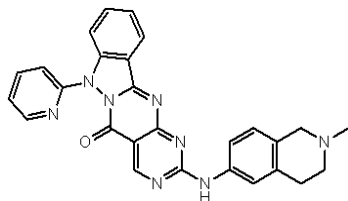
【0567】

実施例 43

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ] -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0568】

【化79】



【0569】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.21 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.48 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.7\text{ Hz}$), 8.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.04 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.79-7.66 (3H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.44 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.46 (2H, s), 2.84 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

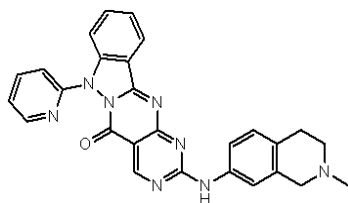
【0570】

実施例 44

2- [(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ] -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0571】

【化 8 0】



【0 5 7 2】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.21 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.48 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.7$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.04 (1H, ddd, $J=8.0, 7.6, 1.8$ Hz), 7.84 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.79-7.66 (3H, m), 7.60-7.53 (2H, m), 7.44 (1H, ddd, $J=7.6, 4.9, 1.0$ Hz), 7.05 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 3.46 (2H, s), 2.84 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.59 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.34 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

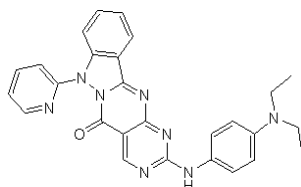
【0 5 7 3】

実施例 45

2-{[4-(ジエチルアミノ)フェニル]アミノ}-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 5 7 4】

【化 8 1】



【0 5 7 5】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに N, N-ジエチルベンゼン-1, 4-ジアミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.98 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J=5.3, 1.6$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.03 (1H, td, $J=7.8, 1.6$ Hz), 7.83 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.72 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.68-7.62 (2H, m), 7.56 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.44 (1H, dd, $J=7.2, 5.3$ Hz), 6.70 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 3.33 (2H, q, $J=7.0$ Hz), 1.09 (3H, t, $J=7$

. 0 Hz) .

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 7 7

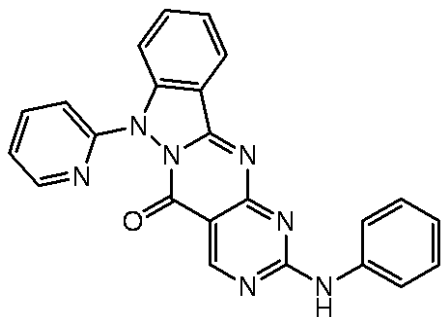
【 0 5 7 6 】

実施例 4 6

2-アニリノ-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【 0 5 7 7 】

【 化 8 2 】



10

【 0 5 7 8 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 14 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イルピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりにアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹ H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 10.34 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.57 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.2 Hz).

30

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 4 0 6

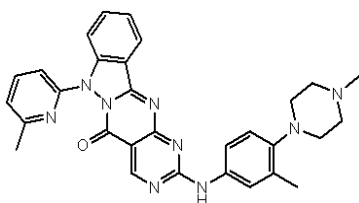
【 0 5 7 9 】

実施例 4 7

2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(6-メチルピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【 0 5 8 0 】

【 化 8 3 】



40

【 0 5 8 1 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 15 により得られた 7-(6-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例

50

1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, ddd, $J=8.5, 7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.65–7.35 (4H, m), 7.57 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.23 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.00–2.93 (4H, m), 2.73–2.48 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 532$

【0582】

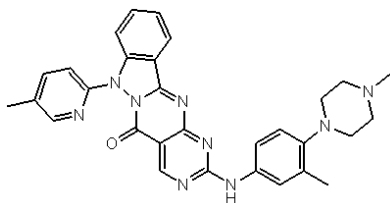
10

実施例 48

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(5-メチルピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0583】

【化84】



20

【0584】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 16 により得られた 7-(5-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.30–8.28 (1H, m), 7.75 (1H, ddd, $J=8.0, 2.4, 0.7\text{ Hz}$), 7.70 (1H, dt, $J=1.2, 7.8\text{ Hz}$), 7.65–7.36 (6H, m), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.01–2.94 (4H, m), 2.78–2.52 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 532$

【0585】

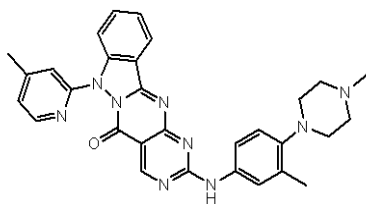
実施例 49

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(4-メチルピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0586】

【化85】



【0587】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリ

50

ミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 17 により得られた 7-(4-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.37-8.31 (2H, m), 7.70 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.2$ Hz), 7.66-7.37 (5H, m), 7.35 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=4.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.02-2.95 (4H, m), 2.80-2.55 (4H, m), 2.51 (3H, s), 2.42 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 532

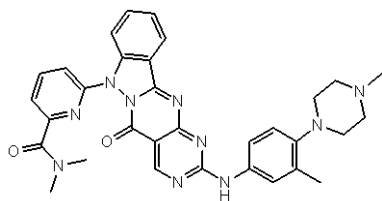
【0588】

実施例 50

N, N-ジメチル-6-[2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-7 (5H) -イル] ピリジン-2-カルボキサミドの製造

【0589】

【化 86】



【0590】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 18 により得られた N, N-ジメチル-6-[2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-7 (5H) -イル] ピリジン-2-カルボキサミドを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.07 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.75-7.66 (2H, m), 7.62 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.60-7.36 (5H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.03 (3H, s), 2.99-2.94 (4H, m), 2.93 (3H, s), 2.74-2.50 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.36 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 589

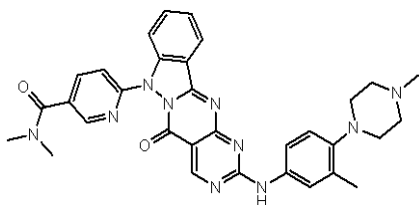
【0591】

実施例 51

N, N-ジメチル-6-[2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-7 (5H) -イル] ピリジン-3-カルボキサミドの製造

【0592】

【化 87】



10

20

30

40

50

【0593】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例19により得られたN, N-ジメチル-6-[2-(メチルチオ)-5-オキソピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-7(5H)-イル]ニコチンアミドを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, br s), 8.57 (1H, dd, $J=2.3, 0.6\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.99 (1H, dd, $J=8.3, 2.3\text{ Hz}$), 7.74 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.0\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.65-7.35 (3H, m), 7.50 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.0\text{ Hz}$), 7.44 (1H, dd, $J=8.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.15 (3H, s), 3.10 (3H, s), 3.01-2.92 (4H, m), 2.75-2.49 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 589$

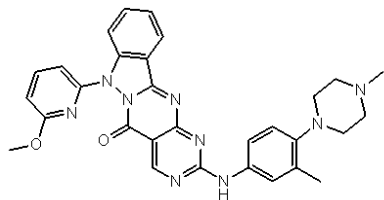
【0594】

実施例52

7-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0595】

【化88】



【0596】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例20により得られた7-(6-メトキシピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.77 (1H, dd, $J=8.3, 7.5\text{ Hz}$), 7.72 (1H, ddd, $J=8.3, 7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.64-7.39 (3H, m), 7.60 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.48 (1H, ddd, $J=7.7, 7.1, 0.7\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.03 (1H, dd, $J=7.7, 0.5\text{ Hz}$), 6.76 (1H, dd, $J=8.3, 0.7\text{ Hz}$), 3.76 (3H, s), 3.01-2.93 (4H, m), 2.76-2.49 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 548$

【0597】

実施例53

2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(6-ニトロピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0598】

10

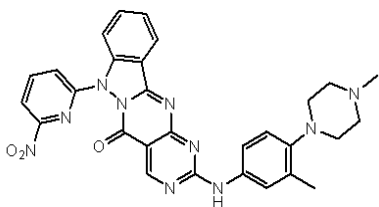
20

30

40

50

【化 89】



【0599】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 21 により得られた 7-(6-ニトロピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.20 (1H, s), 8.64 (1H, dd, $J=4.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.54 (1H, dd, $J=8.0, 1.7\text{ Hz}$), 8.39 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.76 (1H, ddd, $J=8.2, 7.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.72-7.25 (3H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.0, 4.6\text{ Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.2, 7.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.01-2.94 (4H, m), 2.79-2.52 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 563

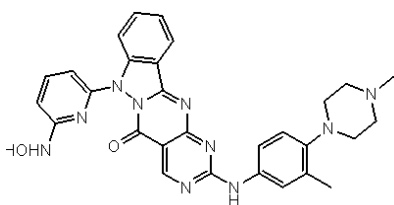
【0600】

実施例 54

7-[6-(ヒドロキシアミノ)ピリジン-2-イル]-2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0601】

【化 90】



【0602】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 22 により得られた 7-[6-(ヒドロキシアミノ)ピリジン-2-イル]-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.13 (1H, s), 9.11 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.97 (1H, d, $J=1.5\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.85-7.67 (3H, m), 7.81 (1H, ddd, $J=8.3, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.60-7.49 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=7.9, 4.8\text{ Hz}$), 7.19 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.88-2.79 (4H, m), 2.46 (4H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 2.27 (3H, s), 2.25 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 549

【0603】

10

20

30

40

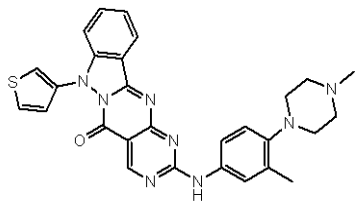
50

実施例 5 5

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(3-チエニル)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0604】

【化91】



10

【0605】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 23 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(3-チエニル)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.70 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.48 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.42-7.39 (2H, m), 7.22 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.03 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 2.98 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.70-2.64 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.37 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 524

【0606】

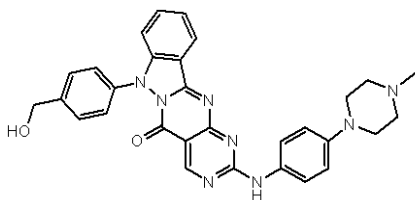
実施例 5 6

7-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの製造

30

【0607】

【化92】



【0608】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 24 により得られた 7-[4-(ヒドロキシメチル)フェニル]-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.24 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.68 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.51 (3H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.43 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.37 (2H, d, J

40

50

= 8.3 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.98 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.78 (2H, s), 3.22 (4H, t, J = 5.4 Hz), 2.62 (4H, t, J = 5.4 Hz), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 533

【0609】

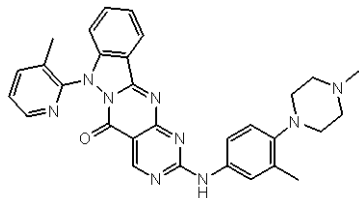
実施例 57

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(3-メチルピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0610】

10

【化93】



【0611】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 25 により得られた 7-(3-メチルピリジン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.24 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, dd, J = 4.6, 1.3 Hz), 7.85 (1H, dd, J = 7.8, 1.3 Hz), 7.76-7.23 (3H, m), 7.68 (1H, ddd, J = 8.5, 7.3, 1.0 Hz), 7.45 (1H, ddd, J = 8.5, 7.3, 1.0 Hz), 7.32 (1H, dd, J = 7.8, 4.6 Hz), 7.09 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.99-2.92 (4H, m), 2.79-2.50 (4H, m), 2.73 (3H, s), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 532

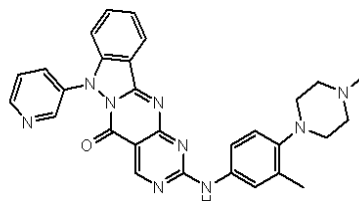
【0612】

実施例 58

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリジン-3-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0613】

【化94】



40

【0614】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 26 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-3-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方

50

法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.25 (1H, s), 8.76 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{ Hz}$), 8.71 (1H, dd, $J=4.6, 1.5\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78–7.35 (5H, m), 7.73 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.67 (1H, ddd, $J=8.3, 2.7, 1.5\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 2.99–2.93 (4H, m), 2.76–2.49 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 518$

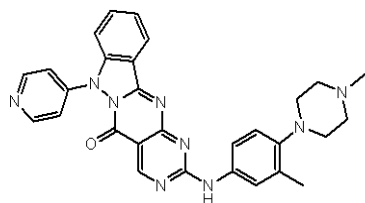
【0615】

実施例 59

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリジン-4-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0616】

【化95】



【0617】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 27 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリジン-4-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, brs), 8.79–8.76 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80–7.24 (3H, m), 7.75 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.51 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.30–7.27 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.01–2.95 (4H, m), 2.83–2.49 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.36 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 518$

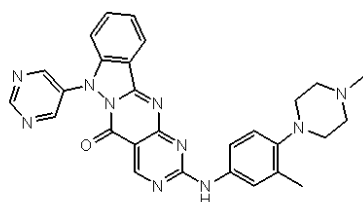
【0618】

実施例 60

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリミジン-5-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0619】

【化96】



【0620】

10

20

30

40

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 28 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-5-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 9.26 (1H, br s), 8.84 (2H, s), 8.38 (1H, d, $J = 8.0 \text{ Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.2 \text{ Hz}$), 7.74-7.34 (4H, m), 7.21 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 3.00-2.94 (4H, m), 2.77-2.48 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

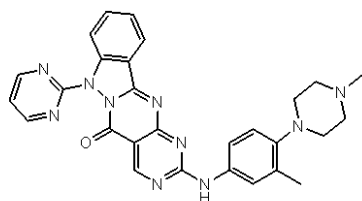
【0621】

実施例 61

2-{[3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0622】

【化97】



【0623】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J = 8.5, 7.3, 1.2 \text{ Hz}$), 7.71-7.36 (4H, m), 7.25 (1H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 7.10 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 3.01-2.95 (4H, m), 2.80-2.50 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

【0624】

実施例 62

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0625】

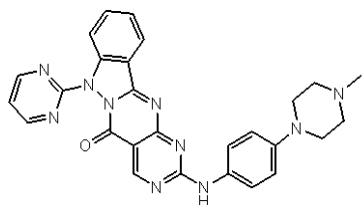
10

20

30

40

【化 98】



【0626】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=8.3, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.52-7.52 (3H, m), 7.52 (1H, ddd, $J=8.2, 7.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.27-3.21 (4H, m), 2.67-2.60 (4H, m), 2.39 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 505

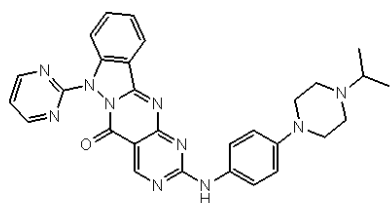
【0627】

実施例 63

2-[{4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) フェニル} アミノ] -7-(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0628】

【化 99】



【0629】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-(4-イソプロピルピペラジン-1-イル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, ddd, $J=8.4, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.72-7.39 (3H, m), 7.52 (1H, ddd, $J=8.1, 7.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.32-3.18 (4H, m), 2.86-2.67 (5H, m), 1.14 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$).

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 5 3 3

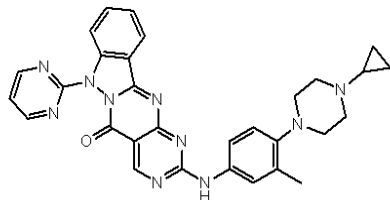
【 0 6 3 0 】

実施例 6 4

2 - { [4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 4 - イル) - 3 - メチルフェニル] アミノ } - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

【 0 6 3 1 】

【 化 1 0 0 】



10

【 0 6 3 2 】

実施例 1 で用いた 7 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの代わりに製造例 2 9 により得られた 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリミジン - 2 - イル - ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン、また 3 - メチル - 4 - (4 - メチル - 1 - ピペラジニル) アニリンの代わりに 4 - (4 - シクロプロピルピペラジン - 1 - イル) - 3 - メチルアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹ H - N M R (4 0 0 M H z , C D C l ₃) δ : 9 . 2 6 (1 H , s) , 8 . 5 1 (1 H , d d , J = 5 . 1 , 1 . 7 H z) , 8 . 3 3 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 9 2 (1 H , t d , J = 7 . 8 , 2 . 0 H z) , 7 . 7 2 (1 H , t , J = 7 . 8 H z) , 7 . 6 7 - 7 . 5 7 (2 H , m) , 7 . 5 5 (1 H , d , J = 8 . 3 H z) , 7 . 5 2 (1 H , d , J = 7 . 8 H z) , 7 . 4 8 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 7 . 3 5 (1 H , d d , J = 7 . 3 , 4 . 9 H z) , 6 . 9 9 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 3 . 8 4 (4 H , d , J = 1 5 . 6 H z) , 3 . 1 9 (4 H , d , J = 1 5 . 6 H z) , 2 . 3 5 (3 H , s) , 1 . 8 3 - 1 . 7 7 (1 H , m) , 1 . 0 3 (2 H , d t , J = 7 . 8 , 3 . 4 H z) , 0 . 8 1 (2 H , d t , J = 1 1 . 5 , 3 . 4 H z) .

30

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 5 4 5

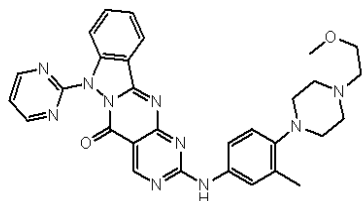
【 0 6 3 3 】

実施例 6 5

2 - ({ 4 - [4 - (2 - メトキシエチル) ピペラジン - 1 - イル] - 3 - メチルフェニル } アミノ) - 7 - (ピリミジン - 2 - イル) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの製造

【 0 6 3 4 】

【 化 1 0 1 】



40

【 0 6 3 5 】

実施例 1 で用いた 7 - メチル - 2 - (メチルチオ) ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オンの代わりに製造例 2 9 により得られた 2 - (メチルチオ) - 7 - ピリミジン - 2 - イル - ピリミド [4 ' , 5 ' : 4 , 5] ピリミド [1 , 2 - b] インダゾール - 5 (7 H) - オン、また 3 - メチル - 4 - (4 - メ

50

チル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4-[4-(2-メトキシエチル) ピペラジン-1-イル]-3-メチルアニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.78 (1H, dt, $J=11.1, 3.8$ Hz), 7.52 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.45 (1H, s), 7.39 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.58 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.39 (3H, s), 2.98 (4H, t, $J=5.9$ Hz), 2.75-2.65 (6H, m), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 563$

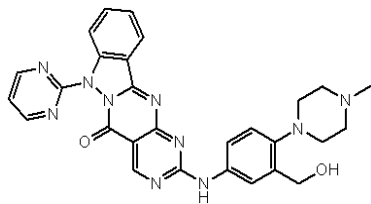
【0636】

実施例66

2-{[3-(ヒドロキシメチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0637】

【化102】



【0638】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに[5-アミノ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]メタノールを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.78 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.71-7.36 (4H, m), 7.25 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.10 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 3.01-2.95 (4H, m), 2.80-2.50 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 535$

【0639】

実施例67

2-{[3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0640】

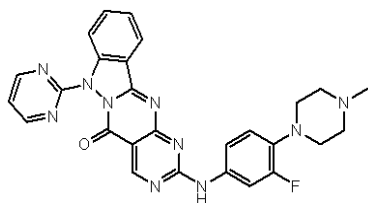
10

20

30

40

【化 1 0 3】



【0 6 4 1】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 3-フルオロ-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.79 (1H, dd, $J=11.5, 4.1\text{ Hz}$), 7.68 (1H, d, $J=13.7\text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.36-7.24 (1H, m), 6.99 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.14 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.64 (4H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 523

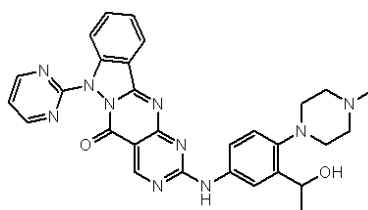
【0 6 4 2】

実施例 68

2-{[3-(1-ヒドロキシエチル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 6 4 3】

【化 1 0 4】



【0 6 4 4】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-[5-アミノ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]エタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.84 (1H, s), 7.78 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.63 (1H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.36 (1H, dd, $J=5.6, 3.2\text{ Hz}$), 7.26-7.24 (1H, m), 5.11 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 3.10-2.96 (4H, m), 2.75-2.50 (4H, m), 2.38 (3H, s), 1.57 (3H, d, $J=7.6\text{ Hz}$).

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 5 4 9

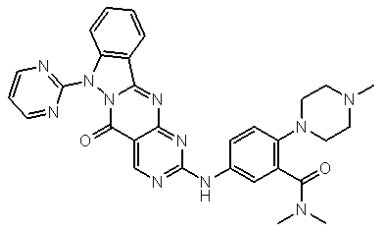
【 0 6 4 5 】

実施例 6 9

N, N-ジメチル-2-[(4-メチルピペラジン-1-イル)-5-[(5-オキソ-7-(ピリミジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-2-イル)アミノ]ベンズアミドの製造

【 0 6 4 6 】

【 化 1 0 5 】



10

【 0 6 4 7 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 2 9 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 5-アミノ-N, N-ジメチル-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンズアミドを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.35 (1H, s), 8.78 (2H, d, J=4.9 Hz), 8.34 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.93 (1H, s), 7.78 (1H, t, J=8.5 Hz), 7.57 (1H, s), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.45 (1H, d, J=2.9 Hz), 7.28-7.23 (1H, m), 7.10 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.15 (3H, s), 2.91 (6H, s), 2.61-2.52 (4H, m), 2.39 (4H, s).

E S I - M S F o u n d : m / z [M + H] + 5 7 6

30

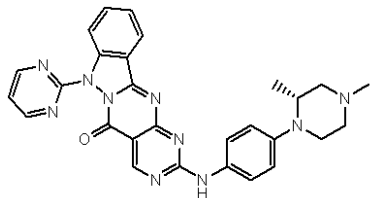
【 0 6 4 8 】

実施例 7 0

2-({4-[(2R)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【 0 6 4 9 】

【 化 1 0 6 】



40

【 0 6 5 0 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 2 9 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(2R)-2, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体

50

として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80–7.75 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, td, $J=7.6, 1.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.27–7.23 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.75–3.68 (1H, m), 3.19–3.13 (2H, m), 2.76–2.69 (1H, m), 2.62–2.55 (1H, m), 2.53–2.47 (1H, m), 2.47–2.39 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 519$

10

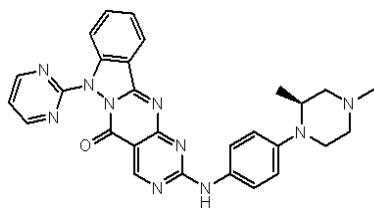
【0651】

実施例 7 1

2-({4-[(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0652】

【化107】



20

【0653】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.80–7.75 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, td, $J=7.6, 1.0\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.27–7.23 (1H, m), 7.01 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.75–3.68 (1H, m), 3.19–3.13 (2H, m), 2.76–2.69 (1H, m), 2.62–2.55 (1H, m), 2.53–2.47 (1H, m), 2.47–2.39 (1H, m), 2.34 (3H, s), 1.07 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 519$

40

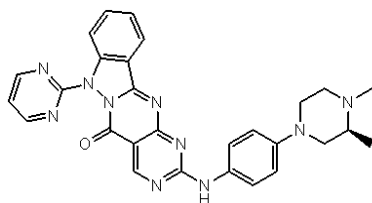
【0654】

実施例 7 2

2-({4-[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0655】

【化 108】



【0656】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(3S)-3, 4-ジメチルピペラジニン-1-イル] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.56 (2H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.51 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 3.44 (1H, d, $J=11.3\text{ Hz}$), 2.97-2.89 (2H, m), 2.55 (1H, t, $J=10.9\text{ Hz}$), 2.46 (1H, td, $J=11.2, 3.3\text{ Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.33-2.24 (1H, m), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

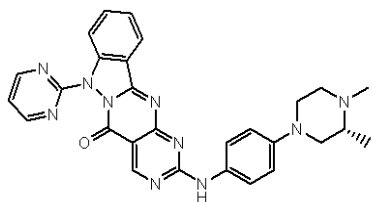
【0657】

実施例 73

2-({4-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジニン-1-イル] フェニル} アミノ) -7-(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0658】

【化 109】



【0659】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジニン-1-イル] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.56 (2H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.25 (1H, t, $J=5.3\text{ Hz}$), 6.

9.7 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 3.51 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 3.44 (1H, d, $J=11.3$ Hz), 2.97–2.89 (2H, m), 2.55 (1H, t, $J=10.9$ Hz), 2.46 (1H, td, $J=11.2, 3.3$ Hz), 2.36 (3H, s), 2.33–2.24 (1H, m), 1.15 (3H, d, $J=6.3$ Hz).

ESI-MS Found: m/z $[M+H]^+ 519$

【0660】

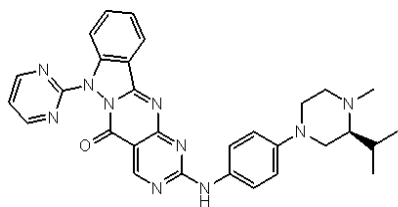
実施例 74

2-({4-[(3S)-3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

【0661】

【化110】



【0662】

20

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(3S)-3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.48 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 2.96 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 2.89 (1H, td, $J=11.8, 3.3$ Hz), 2.59 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 2.49 (1H, td, $J=11.7, 2.9$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.23–2.15 (1H, m), 2.09 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

30

ESI-MS Found: m/z $[M+H]^+ 547$

【0663】

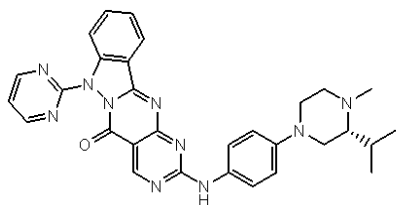
実施例 75

2-({4-[(3R)-3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0664】

【化 1 1 1】



【0 6 6 5】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-[(3R)-3-イソプロピル-4-メチルピペラジン-1-イル] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 8.26 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=7.1$ Hz), 7.59 (1H, s), 7.52 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.49 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.48 (2H, d, $J=11.2$ Hz), 2.96 (1H, d, $J=11.7$ Hz), 2.89 (1H, td, $J=11.8, 3.3$ Hz), 2.59 (1H, t, $J=11.2$ Hz), 2.49 (1H, td, $J=11.7, 2.9$ Hz), 2.32 (3H, s), 2.23-2.15 (1H, m), 2.09 (1H, d, $J=10.2$ Hz), 1.03 (3H, d, $J=6.8$ Hz), 0.95 (3H, d, $J=6.8$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 547

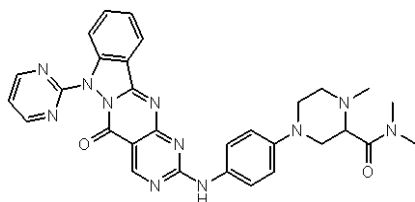
【0 6 6 6】

実施例 76

N, N, 1-トリメチル-4-{4-[(5-オキソ-7-(ピリミジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-2-イル) アミノ] フェニル} ピペラジン-2-カルボキサミドの製造

【0 6 6 7】

【化 1 1 2】



【0 6 6 8】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-(4-アミノフェニル)-N, N, 1-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミドを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.77 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.62 (1H, s),

7.52 (2H, t, J=7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J=4.9 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.52 (2H, d, J=10.7 Hz), 3.34 (1H, dd, J=11.0, 3.2 Hz), 3.24 (3H, s), 3.11-2.96 (3H, m), 3.04 (3H, s), 2.48 (1H, td, J=11.7, 3.3 Hz), 2.30 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 576

【0669】

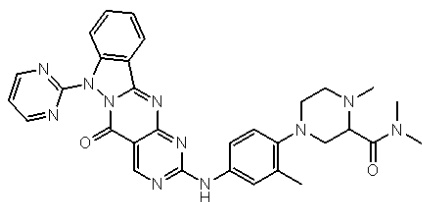
実施例 77

N, N, 1-トリメチル-4-{2-メチル-4-[(5-オキソ-7-(ピリミジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド[4', 5':4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-2-イル)アミノ]フェニル}ピペラジン-2-カルボキサミドの製造

10

【0670】

【化113】



【0671】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5':4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5':4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-アミノ-2-メチルフェニル)-N, N, 1-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミドを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.33 (1H, s), 8.77 (2H, d, J=4.9 Hz), 8.32 (1H, d, J=7.8 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.77 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.62 (1H, s), 7.52 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.25 (1H, t, J=4.9 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.52 (2H, d, J=10.7 Hz), 3.34 (1H, dd, J=11.0, 3.2 Hz), 3.24 (3H, s), 3.11-2.96 (3H, m), 3.04 (3H, s), 2.48 (1H, td, J=11.7, 3.3 Hz), 2.30 (3H, s), 2.16 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 590

【0672】

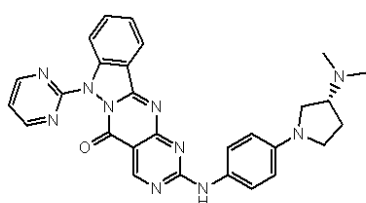
実施例 78

2-(4-{4-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5':4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0673】

【化114】



【0674】

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに (3R)-1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, td, $J=7.8, 1.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.58 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.44 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.36 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.25 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.05 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 2.80 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.21 (6H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.81 (1H, t, $J=9.8\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

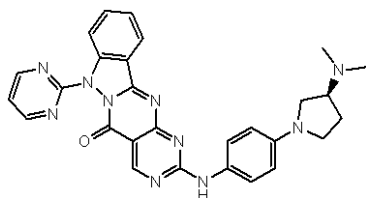
【0675】

実施例 79

2-({4-[(3S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]フェニル} アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0676】

【化115】



【0677】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに (3S)-1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルピロリジン-3-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.03 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, td, $J=7.8, 1.0\text{ Hz}$), 7.67 (1H, s), 7.61 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 6.58 (2H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.44 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 3.36 (1H, t, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.25 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 3.05 (1H, t, $J=8.4\text{ Hz}$), 2.80 (1H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.21 (6H, s), 2.19-2.12 (1H, m), 1.81 (1H, t, $J=9.8\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

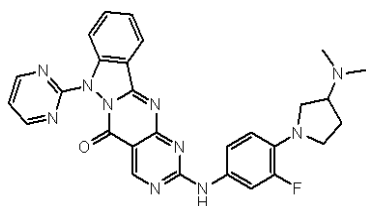
【0678】

実施例 80

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イル]-3-フルオロフェニル}
}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]
インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0679】

【化116】



10

【0680】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに1-(4-アミノ-2-フルオロフェニル)-N,N-ジメチルピロリジン-3-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 9.33(1H, s), 8.78(2H, d, J=4.9Hz), 8.34(1H, d, J=7.8Hz), 8.27(1H, d, J=8.8Hz), 7.78(1H, t, J=8.5Hz), 7.53(2H, t, J=7.6Hz), 7.38(1H, s), 7.30-7.23(1H, m), 6.69(1H, t, J=9.0Hz), 3.57-3.43(3H, m), 3.32(1H, td, J=8.0, 2.4Hz), 2.89-2.81(1H, m), 2.33(3H, s), 2.21-2.13(1H, m), 1.95-1.84(1H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 537

20

【0681】

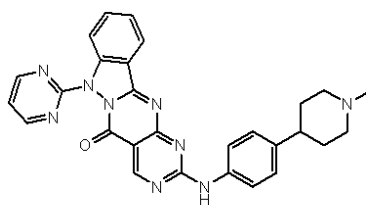
実施例81

2-{[4-(1-メチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

30

【0682】

【化117】



40

【0683】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR(400MHz, CDCl₃) δ: 9.36(1H, s), 8.78(2H, d, J=4.9Hz), 8.34(1H, d, J=7.4Hz), 8.27(1H, d, J=8.6Hz), 7.78(1H, t, J=7.2Hz), 7.74-7.65(2

50

H, m), 7.62 (1H, s), 7.53 (2H, t, $J=7.5$ Hz), 7.30–7.23 (1H, m), 3.18 (2H, d, $J=10.8$ Hz), 2.46 (3H, s), 2.28 (2H, t, $J=11.4$ Hz), 2.00–1.88 (1H, m), 1.47–1.23 (2H, m), 0.95–0.86 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 504

【0684】

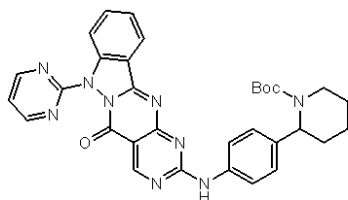
実施例 8 2

tert-ブチル 2- {4- [(5-オキソ-7- (ピリミジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-2-イル) アミノ] フェニル} ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

10

【0685】

【化118】



【0686】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2- (メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに tert-ブチル 2- (4-アミノフェニル) ピペリジン-1-カルボキシレートを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 9.38 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.34 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.78 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.74 (1H, d, $J=6.3$ Hz), 7.65 (1H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.5$ Hz), 7.30–7.24 (3H, m), 5.45 (1H, s), 4.06 (1H, d, $J=12.3$ Hz), 2.83–2.75 (1H, m), 2.62 (1H, s), 2.32 (1H, d, $J=12.1$ Hz), 1.95–1.86 (1H, m), 1.60–1.42 (3H, m), 1.49 (97H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 590

【0687】

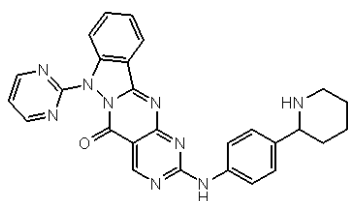
実施例 8 3

2- [{4- (ピペリジン-2-イル) フェニル} アミノ] -7- (ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

40

【0688】

【化119】



【0689】

実施例 8 2 で得られた化合物 20 mg をトリフルオロ酢酸 1 mL に溶解し、室温で 1 時間

50

攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル）にて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.37 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.72–7.64 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.53 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 3.61 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 3.22 (1H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 2.82 (1H, t, $J=10.2\text{ Hz}$), 1.93–1.57 (5H, m), 1.52 (1H, t, $J=9.1\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 490$

10

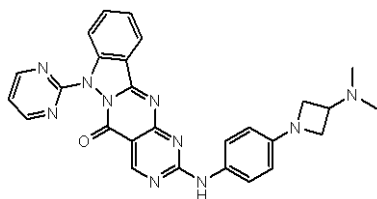
【0690】

実施例 84

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)アゼチジン-1-イル]フェニル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0691】

【化120】



20

【0692】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-(4-アミノフェニル)-N, N-ジメチルアゼチジン-3-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.92 (1H, s), 10.15 (1H, s), 9.15 (1H, s), 8.91 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.29 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.90 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.75 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=7.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.56 (2H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 4.19 (1H, s), 4.10 (2H, t, $J=7.9\text{ Hz}$), 3.97 (2H, dd, $J=7.8, 5.3\text{ Hz}$), 2.78 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 505$

【0693】

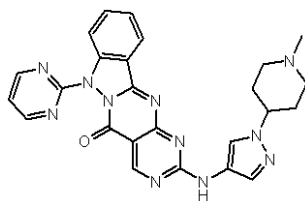
40

実施例 85

2-{[1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0694】

【化 1 2 1】



【0 6 9 5】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.29 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.91 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.16 (1H, s), 8.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.90 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.69 (1H, s), 7.62 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.22-4.12 (1H, m), 2.90-2.82 (2H, m), 2.21 (3H, s), 2.09-1.90 (6H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 494

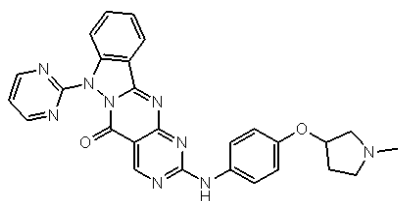
【0 6 9 6】

実施例 86

2-({4-[(1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ] フェニル } アミノ) -7-(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 6 9 7】

【化 1 2 2】



【0 6 9 8】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-[(1-メチルピロリジン-3-イル) オキシ] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 9.34 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.27 (1H, d, $J=8.4$ Hz), 7.78 (1H, t, $J=7.7$ Hz), 7.66 (2H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.90 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 5.03-4.97 (1H, m), 3.71-3.61 (1H, m), 3.06 (2H, t, $J=11.0$ Hz), 2.76 (3H, s), 2.4

9-2. 34 (2H, m), 2. 34-2. 24 (1H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 506

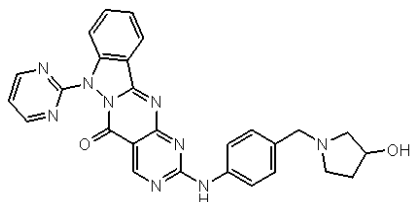
【0699】

実施例 87

2-({4-[(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル]フェニル}アミノ)-
7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]
インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0700】

【化123】



10

【0701】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-(4-アミノベンジル)ピロリジン-3-オールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.34 (1H, s), 8.78 (2H, d, J=4.9 Hz), 8.32 (1H, d, J=8.0 Hz), 8.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.7 Hz), 7.66 (2H, s), 7.53 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.28-7.25 (1H, m), 6.90 (2H, d, J=8.8 Hz), 5.03-4.97 (1H, m), 3.71-3.61 (1H, m), 3.51 (2H, s), 3.06 (2H, t, J=11.0 Hz), 2.49-2.34 (2H, m), 2.34-2.24 (1H, m).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 506

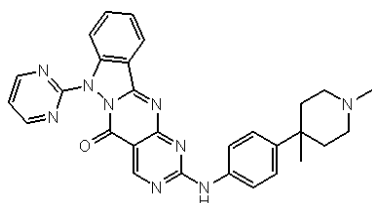
【0702】

実施例 88

2-{[4-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0703】

【化124】



40

【0704】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メ

50

チル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4-(1,4-ジメチルピペリジン-4-イル) アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.37 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.79 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.74-7.65 (2H, m), 7.56-7.51 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 2.56-2.48 (1H, m), 2.48-2.39 (1H, m), 2.29 (2H, s), 2.23-2.15 (2H, m), 1.85-1.77 (2H, m), 1.61 (3H, s), 1.25 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 518$

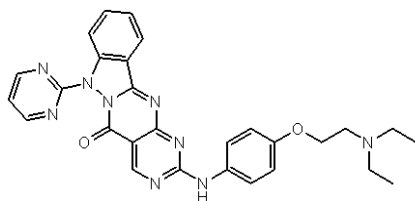
【0705】

実施例89

2-({4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル} アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0706】

【化125】



【0707】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.75 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.31 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.27 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.83 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.16 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.38 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 522$

【0708】

実施例90

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メチルフェニル} アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0709】

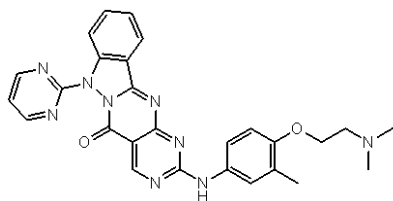
10

20

30

40

【化 1 2 6】



【0 7 1 0】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]-3-メチルアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.46 (1H, s), 7.35 (1H, s), 7.25 (1H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.11 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.80 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.38 (6H, s), 2.28 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 508

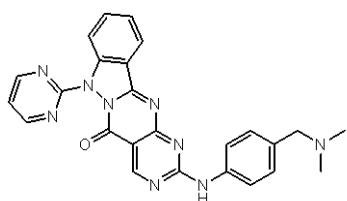
【0 7 1 1】

実施例 9 1

2-({ 4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル } アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 7 1 2】

【化 1 2 7】



【0 7 1 3】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4-[(ジメチルアミノ)メチル] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.81-7.76 (1H, m), 7.72 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 3.44 (2H

, s), 2.27 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 464

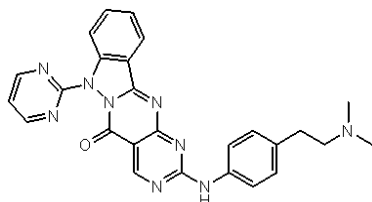
【0714】

実施例 9 2

2-([4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]フェニル]アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0715】

【化128】



10

【0716】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.77 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.64 (2H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.27-7.23 (3H, m), 2.81 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 2.57 (2H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 2.33 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 478

30

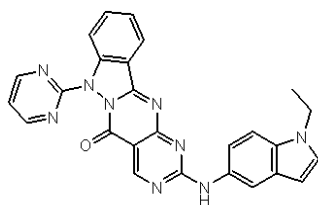
【0717】

実施例 9 3

2-[(1-エチル-1H-インドール-5-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0718】

【化129】



40

【0719】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-エチル-1H-インドール-5-アミ

50

ンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.19 (1H, s), 9.17 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.37–8.07 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.90 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.61 (1H, ddd, $J=8.0, 7.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.57–7.44 (2H, m), 7.53 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.39 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.45 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 4.21 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 1.38 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 474$

【0720】

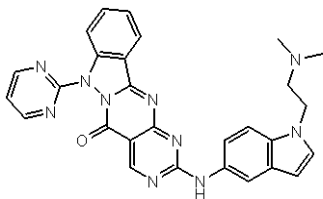
10

実施例 94

2-({1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-5-イル}アミノ)-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0721】

【化130】



20

【0722】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-1H-インドール-5-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色

30

固体として得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.32 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.16–7.80 (1H, m), 7.55–7.34 (1H, m), 7.76 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.69–7.58 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, $J=7.8, 7.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.36 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.16 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 4.24 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.31 (6H, s).

40

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 517$

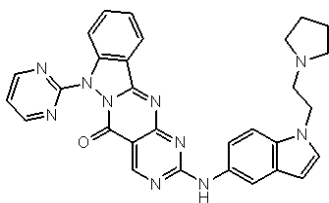
【0723】

実施例 95

7-(ピリミジン-2-イル)-2-({1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-インドール-5-イル}アミノ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0724】

【化 1 3 1】



【0 7 2 5】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1H-インドール-5-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.35 (1H, s), 8.77 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.26 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 8.18-7.72 (1H, m), 7.77 (1H, ddd, $J=8.5, 7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.67-7.56 (1H, m), 7.55-7.35 (1H, m), 7.51 (1H, ddd, $J=8.0, 7.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.38 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.24 (1H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.17 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 6.52 (1H, d, $J=3.2\text{ Hz}$), 4.29 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.63-2.53 (4H, m), 1.86-1.76 (4H, m).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 543$

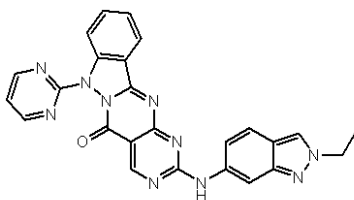
【0 7 2 6】

実施例 96

2-[(2-エチル-2H-インドゾール-6-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 7 2 7】

【化 1 3 2】



【0 7 2 8】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 2-エチル-2H-インドゾール-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.41 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.77-8.35 (2H, m), 8.30 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.91 (1H,

10

20

30

40

50

d d d, $J = 8.5, 7.3, 1.2 \text{ Hz}$), $7.68 - 7.59$ (2H, m), 7.54 (1H, t, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 7.31 (1H, dd, $J = 9.0, 1.7 \text{ Hz}$), 4.43 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.52 (3H, t, $J = 7.3 \text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

【0729】

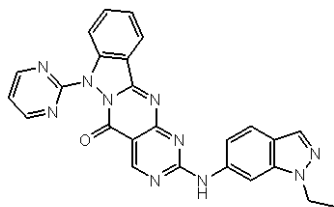
実施例 97

2-[(1-エチル-1H-インダゾール-6-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0730】

10

【化133】



【0731】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-エチル-1H-インダゾール-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.85 (1H, s), 9.59 (1H, s), 9.25 (2H, d, $J = 4.9 \text{ Hz}$), 8.62 (2H, d, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 8.46 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, d d d, $J = 8.5, 7.3, 1.0 \text{ Hz}$), 8.05 (1H, d, $J = 8.5 \text{ Hz}$), $7.99 - 7.82$ (3H, m), 4.73 (2H, q, $J = 7.2 \text{ Hz}$), 1.78 (3H, t, $J = 7.2 \text{ Hz}$).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

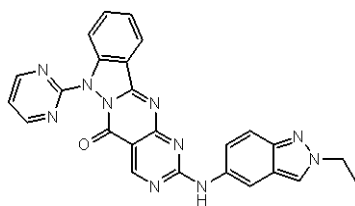
【0732】

実施例 98

2-[(2-エチル-2H-インダゾール-5-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0733】

【化134】



40

【0734】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピ

50

リミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 2-エチル-2H-インダゾール-5-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.32 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.35 (3H, t, $J=16.7$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.91 (1H, ddd, $J=8.3, 7.3, 1.0$ Hz), 7.69-7.48 (4H, m), 4.44 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.52 (3H, t, $J=7.3$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

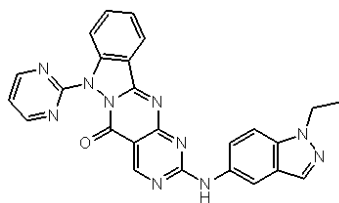
【0735】

実施例 99

2-[(1-エチル-1H-インダゾール-5-イル) アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0736】

【化135】



【0737】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-エチル-1H-インダゾール-5-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.38 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.53-8.25 (2H, m), 8.13 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.08 (1H, s), 7.91 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.81-7.59 (3H, m), 7.53 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 4.44 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 1.41 (3H, t, $J=7.2$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 475

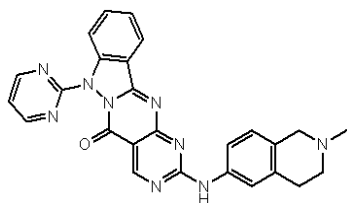
【0738】

実施例 100

2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0739】

【化136】



10

20

30

40

50

【0740】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.5, 7.1, 1.2\text{ Hz}$), 7.62-7.39 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.59 (2H, s), 2.99 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.48 (3H, s).

10

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 476$

【0741】

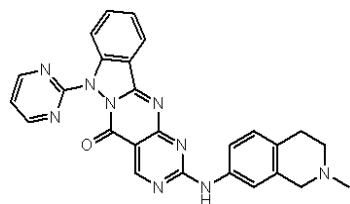
実施例101

2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

20

【0742】

【化137】



【0743】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例29により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.36 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 8.27 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.60-7.37 (4H, m), 7.25 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.65 (2H, s), 2.92 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.71 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.48 (3H, s).

40

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 475$

【0744】

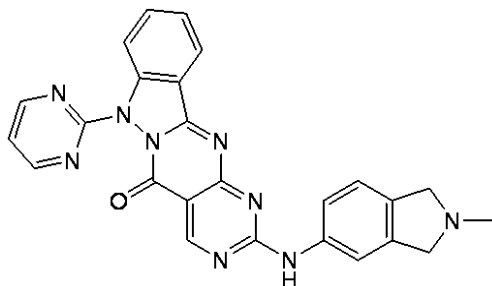
実施例102

2-[(2-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル)アミノ]-7-(ピリミジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0745】

50

【化 1 3 8】



【0 7 4 6】

10

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 2-メチルイソインドリン-5-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.35 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.31 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.14 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.91 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.85-7.68 (2H, m), 7.62 (1H, ddd, $J=8.0, 7.3, 0.7$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=4.9$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 3.92 (2H, s), 3.86 (2H, s), 2.54 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 462

【0 7 4 7】

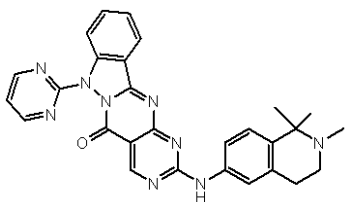
実施例 103

7-(ピリミジン-2-イル)-2-[(1, 1, 2-トリメチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル) アミノ] ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 7 4 8】

30

【化 1 3 9】



【0 7 4 9】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 29 により得られた 2-(メチルチオ)-7-ピリミジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1, 1, 2-トリメチル 1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.23 (1H, brs), 9.20 (1H, s), 8.92 (2H, d, $J=4.9$ Hz), 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 8.13 (1H, dt, $J=8.5, 0.7$ Hz), 7.91 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.81-7.66 (1H, m), 7.62 (1H, ddd, $J=7.8, 7.3, 0.7$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=4.9$

50

H z), 7.45 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 2.80 – 2.72 (4H, m), 2.34 (3H, s), 1.33 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 504

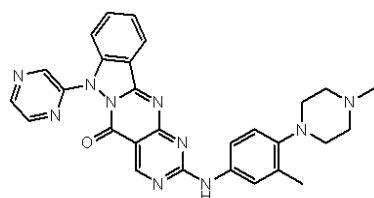
【0750】

実施例104

2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピラジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0751】

【化140】



【0752】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例30により得られた2-(メチルチオ)-7-ピラジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (1H, s), 8.85 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.62 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.48 (1H, dd, J = 2.5, 1.4 Hz), 8.37 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.76 (1H, ddd, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz), 7.69 – 7.35 (4H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.8 Hz), 2.99 – 2.93 (4H, m), 2.76 – 2.47 (4H, m), 2.39 (3H, s), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 519

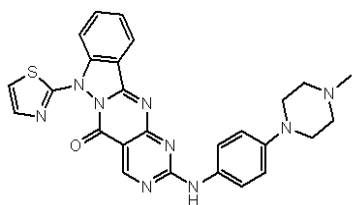
【0753】

実施例105

2- { [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0754】

【化141】



【0755】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得

た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, brs), 8.38–8.24 (1H, m), 7.77 (1H, ddd, $J=8.3, 7.3, 1.0\text{ Hz}$), 7.73–7.45 (3H, m), 7.70 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.25–3.17 (4H, m), 2.64–2.56 (4H, m), 2.37 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 510$

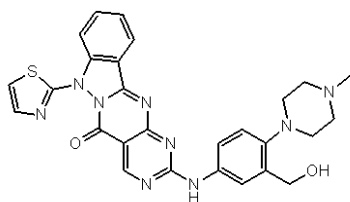
【0756】

実施例105-2

2- { [3- (ヒドロキシメチル) - 4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0757】

【化142】



【0758】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例31により得られた2- (メチルチオ) -7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに [5-アミノ-2- (4-メチル-1-ピペラジン-1-イル) フェニル] メタノールを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.65 (1H, s), 7.62 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.47 (1H, s), 7.42 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.28 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.85 (2H, s), 3.03 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.62 (4H, s), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 540$

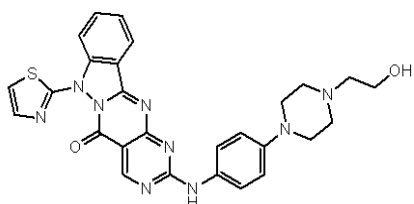
【0759】

実施例106

2- [(4- { 4- (2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イル } フェニル) アミノ] - 7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0760】

【化143】



【0761】

10

20

30

40

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-[4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-イル] エタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55-7.43 (2H, m), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 3.68 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$), 3.22 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.71 (4H, t, $J=4.9\text{ Hz}$), 2.63 (2H, t, $J=5.4\text{ Hz}$).

10

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 540

【0762】

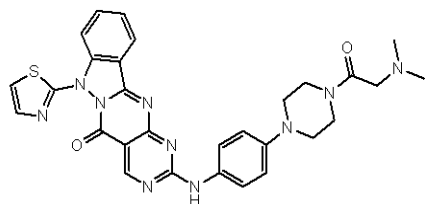
実施例 107

2-[4-{4-[(ジメチルアミノ) アセチル] ピペラジン-1-イル} フェニル] アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

20

【0763】

【化144】



【0764】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-{4-[(ジメチルアミノ) アセチル] ピペラジン-1-イル} アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.5, 7.5, 1.0\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.65-7.50 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.53 (1H, ddd, $J=8.0, 7.5, 1.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 3.84-3.76 (4H, br m), 3.21-3.12 (4H, br m), 3.17 (2H, s), 2.30 (6H, s).

40

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 581

【0765】

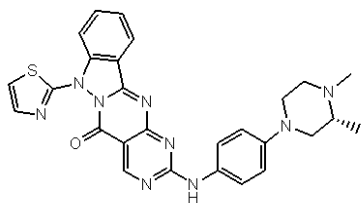
実施例 108

2-({4-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル] フェニル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0766】

50

【化 1 4 5】



【0 7 6 7】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(3R)-3, 4-ジメチルピペラジン-1-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=6.8\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (3H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 3.51 (1H, dt, $J=11.9, 2.9\text{ Hz}$), 3.45 (1H, dt, $J=11.9, 2.9\text{ Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=10.7\text{ Hz}$), 2.55 (1H, t, $J=10.7\text{ Hz}$), 2.45 (1H, td, $J=12.3, 4.1\text{ Hz}$), 2.36 (3H, s), 2.31-2.25 (1H, m), 1.15 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 524

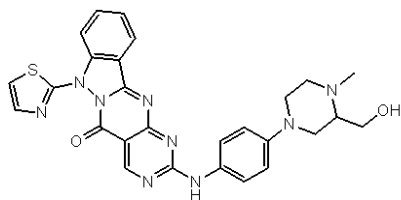
【0 7 6 8】

実施例 109

2-({4- [3-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル] フェニル } アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0 7 6 9】

【化 1 4 6】



【0 7 7 0】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに [4-(4-アミノフェニル)-1-メチルピペラジン-2-イル]メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.29 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.80-7.75 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55-7.51 (2H, m), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$),

3.95 (1H, dd, J=11.5, 4.4 Hz), 3.59 (1H, dd, J=11.3, 1.8 Hz), 3.52-3.48 (2H, m), 3.02-2.86 (3H, m), 2.59 (1H, td, J=11.3, 3.2 Hz), 2.43-2.35 (1H, m), 2.42 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 540

【0771】

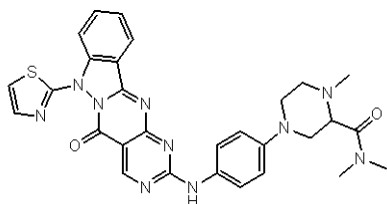
実施例110

N, N, 1-トリメチル-4-(4-{[5-オキソ-7-(1,3-チアゾール-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-2-イル}アミノ}フェニル)ピペラジン-2-カルボキサミドの製造

10

【0772】

【化147】



【0773】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-(4-アミノフェニル)-N, N, 1-トリメチルピペラジン-2-カルボキサミドを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.29 (1H, s), 8.35-8.27 (1H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.52 (2H, t, J=7.5 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.52 (2H, d, J=11.2 Hz), 3.36-3.31 (1H, m), 3.24 (3H, s), 3.11-2.95 (2H, m), 3.03 (3H, s), 2.53-2.44 (1H, m), 2.30 (3H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 581

【0774】

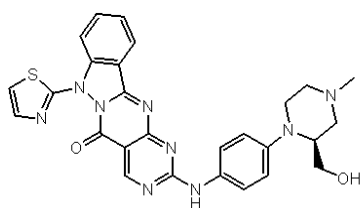
実施例111

2-(4-{(2S)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル}フェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0775】

【化148】



【0776】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られ

50

た 2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに [(2S)-1-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペラジン-2-イル]メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.29 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.52 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.98-3.90 (1H, m), 3.86-3.80 (2H, m), 3.55 (1H, td, J=11.5, 3.7 Hz), 3.35 (1H, dt, J=11.6, 3.4 Hz), 3.08 (1H, dt, J=11.3, 2.2 Hz), 2.94-2.87 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.43-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 540

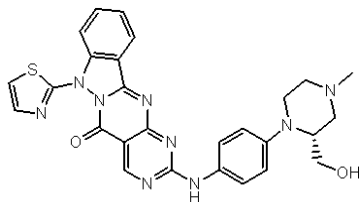
【0777】

実施例 112

2-({4- [(2R)-2-(ヒドロキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]フェニル} アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0778】

【化149】



【0779】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに [(2R)-1-(4-アミノフェニル)-4-メチルピペラジン-2-イル]メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.29 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.79-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.56-7.48 (1H, m), 7.52 (1H, t, J=7.5 Hz), 7.40 (1H, d, J=3.5 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.6 Hz), 3.98-3.90 (1H, m), 3.86-3.80 (2H, m), 3.55 (1H, td, J=11.5, 3.7 Hz), 3.35 (1H, dt, J=11.6, 3.4 Hz), 3.08 (1H, dt, J=11.3, 2.2 Hz), 2.94-2.87 (1H, m), 2.63-2.58 (1H, m), 2.43-2.29 (1H, m), 2.35 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 540

【0780】

実施例 113

2-({4- [(2R)-2-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジン-1-イル]フェニル} アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4',5':4,5]ピリミド [1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

20

30

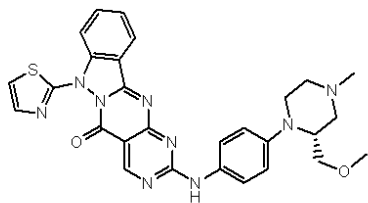
40

50

、 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0781】

【化150】



【0782】

10

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(2R)-2-(メトキシメチル)-4-メチルピペラジニ-2-イル]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.80-7.75 (1H, m), 7.71 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.66-7.47 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.55-7.51 (1H, m), 7.41 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 6.98 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.87-3.79 (1H, m), 3.73-3.64 (1H, m), 3.36-3.26 (2H, m), 3.31 (3H, s), 3.17-3.08 (1H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.85-2.76 (1H, m), 2.43-2.23 (2H, m), 2.35 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 554

【0783】

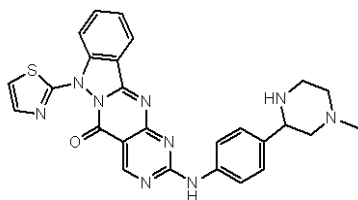
実施例 114

2-{[4-(4-メチルピペラジニ-2-イル)フェニル]アミノ}-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

30

【0784】

【化151】



【0785】

40

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチルピペラジニ-2-イル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.37 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.34-7.54 (8H, m), 7.40 (2H, dd, $J=15.9$, 8.5 Hz), 3.92-3.84 (1H, m), 3.46-3.21 (2H, m),

50

3.05-2.74 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.18-1.96 (1H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 510

【0786】

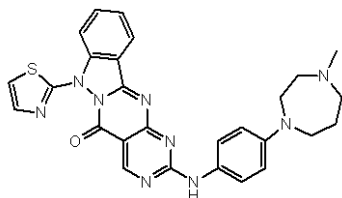
実施例 115

2- { [4- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル] アミノ } -7-
(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-
b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0787】

【化152】

10



【0788】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 31 により得られた 2- (メチルチオ) -7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4- (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.27 (1H, s), 8.33 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.77 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.70 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.63 (1H, d, J=7.4 Hz), 7.60-7.32 (2H, m), 7.52 (1H, t, J=7.4 Hz), 7.40 (1H, d, J=3.7 Hz), 6.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 3.63-3.57 (2H, m), 3.54-3.48 (2H, m), 2.75-2.70 (2H, m), 2.61-2.54 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.08-1.98 (2H, m).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 524

【0789】

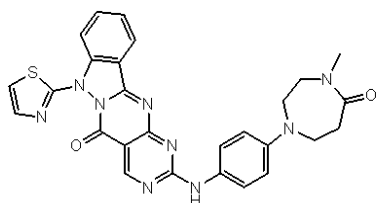
実施例 116

2- { [4- (4-メチル-5-オキソ-1, 4-ジアゼパン-1-イル) フェニル] アミノ } -7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0790】

【化153】

40



【0791】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 31 により得られた 2- (メチルチオ) -7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5' :

50

4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-(4-アミノフェニル)-4-メチル-1, 4-ジアゼパン-5-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.78 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.71 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.66-7.50 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.53 (1H, t, $J=7.4$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 6.93 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 3.60-3.55 (1H, m), 3.50-3.45 (4H, m), 3.05 (3H, s), 2.85-2.80 (2H, m)

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 537

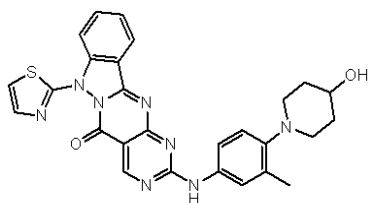
【0792】

実施例 117

2- { [4- (4-ヒドロキシピペリジン-1-イル) -3-メチルフェニル] アミノ }
-7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0793】

【化154】



【0794】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 1-(4-アミノ-2-メチルフェニル) ピペリジン-4-オールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.18 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.89 (1H, ddd, $J=8.5$, 7.2, 1.2 Hz), 7.82-7.66 (1H, m), 7.81 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.76 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 7.69 (1H, dt, $J=8.5$, 0.7 Hz), 7.62 (1H, ddd, $J=7.8$, 7.2, 0.7 Hz), 7.52 (1H, brs), 7.04 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 4.67 (1H, d, $J=4.3$ Hz), 3.66-3.54 (1H, m), 3.03-2.92 (2H, m), 2.63 (2H, t, $J=9.8$ Hz), 2.26 (3H, s), 1.91-1.78 (2H, m), 1.62-1.49 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 525

【0795】

実施例 118

2- { [4- (3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル) -3-メチルフェニル] アミノ }
-7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0796】

10

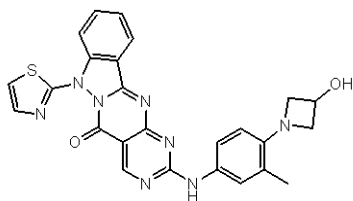
20

30

40

50

【化 1 5 5】



【0797】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-(4-アミノ-2-メチルフェニル)アゼチジン-3-オールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.07 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.29 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.89 (1H, ddd, $J=8.5, 7.6, 1.0\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.75 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.72-7.56 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.61 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 6.51 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 5.52 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 4.49 (1H, dt, $J=6.3, 6.3, 6.3\text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 3.50 (2H, t, $J=6.3\text{ Hz}$), 2.15 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 497

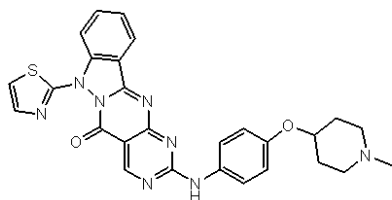
【0798】

実施例 119

2-({4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] フェニル} アミノ) -7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0799】

【化 1 5 6】



【0800】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) オキシ] アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 9.30 (1H, brs), 8.33 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.5, 7.2, 1.2\text{ Hz}$), 7.74-7.48 (3H, m), 7.71 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.

6.3 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, ddd, J = 8.0, 7.2, 0.7 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.38-4.28 (1H, m), 2.80-2.69 (2H, m), 2.43-2.28 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.11-1.99 (2H, m), 1.97-1.84 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 525

【0801】

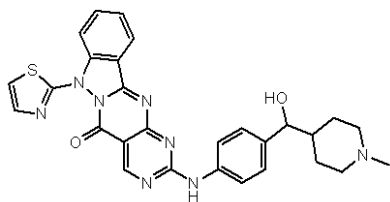
実施例 120

2-({4-[ヒドロキシ(1-メチルピペリジン-4-イル)メチル]フェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

【0802】

【化157】



20

【0803】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに(4-アミノフェニル)(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.32 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (4H, d, J = 3.9 Hz), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.36 (1H, d, J = 7.8 Hz), 2.93 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.79 (1H, d, J = 11.7 Hz), 2.25 (3H, s), 2.06 (1H, dd, J = 12.7, 3.4 Hz), 1.92 (1H, td, J = 11.8, 3.1 Hz), 1.85-1.77 (1H, m), 1.62-1.53 (1H, m), 1.51-1.37 (1H, m), 1.31-1.23 (3H, m).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 539

【0804】

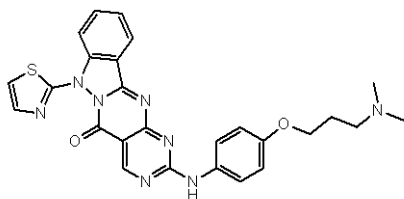
実施例 121

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0805】

【化 1 5 8】



【0806】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.59-7.48 (1H, m), 7.52 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 2.47 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.01-1.94 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 513

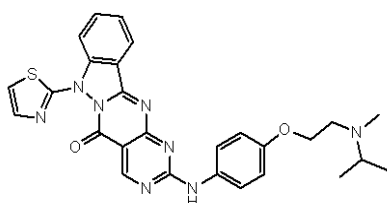
【0807】

実施例 122

2-[(4-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ}フェニル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0808】

【化 1 5 9】



【0809】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-{2-[イソプロピル(メチル)アミノ]エトキシ}アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.67-7.57 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$)

z), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.07 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.95–2.88 (1H, m), 2.82 (2H, t, J = 6.3 Hz), 2.35 (3H, s), 1.06 (6H, d, J = 6.3 Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 527

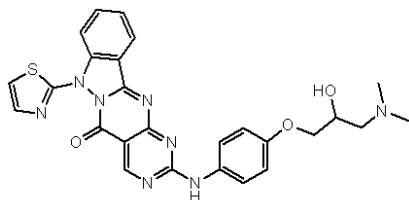
【0810】

実施例 123

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)-2-ヒドロキシプロポキシ]フェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0811】

【化160】



【0812】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 1-(4-アミノフェノキシ)-3-(ジメチルアミノ)プロパン-2-オールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.56–7.45 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.4 Hz), 7.35 (1H, s), 6.88 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.14–3.96 (3H, m), 2.59 (1H, dd, J = 12.2, 9.5 Hz), 2.45 (1H, dd, J = 12.2, 3.9 Hz), 2.35 (6H, s), 2.29 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 543

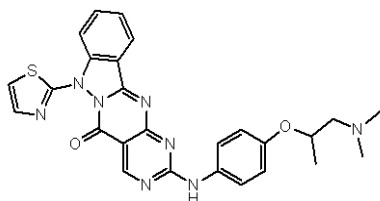
【0813】

実施例 124

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエトキシ]フェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0814】

【化161】



【0815】

10

20

30

40

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[2-(ジメチルアミノ)-1-メチルエトキシ]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.57 (2H, s), 7.52 (1H, t, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 6.97 (3H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.51 (1H, m), 2.66 (1H, dd, $J=12.9, 6.6\text{ Hz}$), 2.43 (1H, dd, $J=12.9, 5.1\text{ Hz}$), 2.32 (6H, s), 1.32 (3H, d, $J=6.3\text{ Hz}$).

10

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 513

【0816】

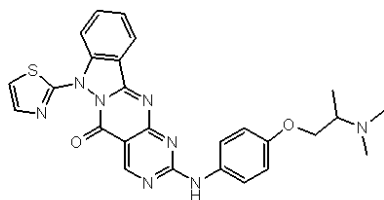
実施例 125

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

20

【0817】

【化162】



【0818】

30

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[2-(ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=6.3\text{ Hz}$), 7.77 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.61-7.55 (2H, m), 7.52 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.06 (1H, dd, $J=9.5, 5.6\text{ Hz}$), 3.86 (1H, dd, $J=9.5, 5.9\text{ Hz}$), 2.98 (1H, m), 2.37 (6H, s), 1.15 (3H, d, $J=6.8\text{ Hz}$).

40

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 513

【0819】

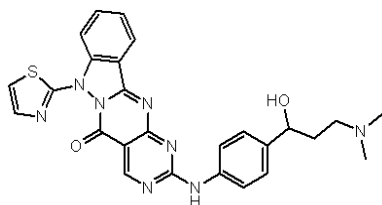
実施例 126

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシプロピル]フェニル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

50

【0820】

【化163】



【0821】

10

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに1-(4-アミノフェル)-3-(ジメチルアミノ)プロパノールを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.33 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.78 (2H, td, $J=7.8, 1.3$ Hz), 7.71 (3H, d, $J=3.4$ Hz), 7.63 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.53 (1H, td, $J=7.6, 1.3$ Hz), 7.44-7.40 (2H, m), 4.96 (1H, dd, $J=7.6, 3.7$ Hz), 2.71-2.64 (1H, m), 2.51 (1H, dq, $J=12.4, 2.9$ Hz), 2.32 (6H, s), 1.87-1.82 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 513

【0822】

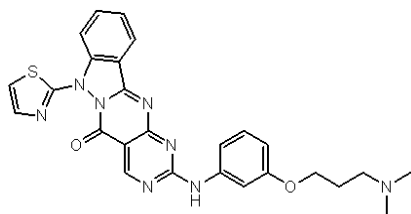
実施例127

2-({ 3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]フェニル } アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

30

【0823】

【化164】



【0824】

40

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.30 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.75 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=3.5$ Hz), 7.61 (1H, s), 7.60 (1H, d, $J=8.6$ Hz),

50

7.50 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J=3.5 Hz), 7.32 (1H, s), 7.26 (1H, d, J=7.8 Hz), 6.67 (1H, dd, J=9.2, 2.5 Hz), 4.03 (2H, t, J=6.5 Hz), 2.45 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.24 (6H, s), 1.99-1.92 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 513

【0825】

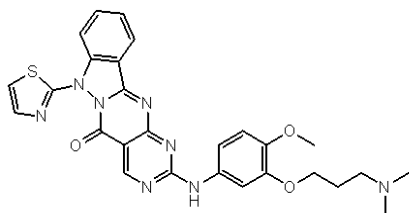
実施例128

2-({3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-メトキシフェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

【0826】

【化165】



【0827】

20

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-メトキシアニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.31 (1H, s), 8.32 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.78 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J=3.9 Hz), 7.63 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.61-7.49 (3H, m), 7.53 (1H, t, J=7.3 Hz), 7.41 (1H, d, J=3.9 Hz), 6.91 (1H, d, J=8.8 Hz), 4.14 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.89 (3H, s), 2.50 (2H, t, J=7.3 Hz), 2.26 (6H, s), 2.09-2.03 (2H, m).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 543

【0828】

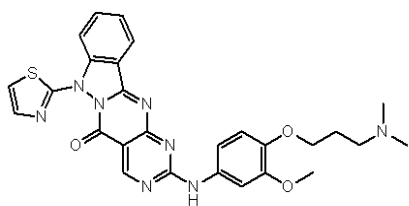
実施例129

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3-メトキシフェニル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0829】

【化166】



【0830】

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-3-メトキシアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.59-7.48 (1H, m), 7.52 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.04 (2H, t, $J=6.5\text{ Hz}$), 3.92 (3H, s), 2.47 (2H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 2.27 (6H, s), 2.01-1.94 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 543

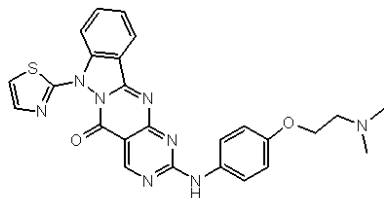
【0831】

実施例 130

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]フェニル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0832】

【化167】



【0833】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-[2-(ジメチルアミノ)エトキシ]アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.78 (1H, ddd, $J=8.3, 7.6, 0.9\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.66-7.45 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 6.97 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 4.09 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 2.75 (2H, t, $J=5.7\text{ Hz}$), 2.35 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 499

【0834】

実施例 131

2-({4-[3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロポキシ]フェニル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

20

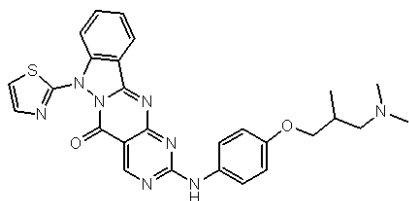
30

40

50

【0835】

【化168】



【0836】

10

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[3-(ジメチルアミノ)-2-メチルプロポキシ]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.5\text{ Hz}$), 7.33 (1H, s), 7.30 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 6.72 (1H, dd, $J=9.8, 3.1\text{ Hz}$), 4.02 (1H, dd, $J=9.0, 4.7\text{ Hz}$), 3.83 (1H, dd, $J=9.0, 5.9\text{ Hz}$), 2.48-2.39 (1H, m), 2.28 (6H, s), 2.26-2.15 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 527

【0837】

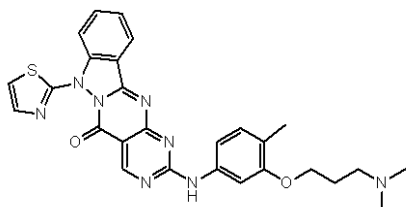
実施例132

2-({ 3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-メチルフェニル } アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

30

【0838】

【化169】



40

【0839】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに3-[3-(ジメチルアミノ)プロポキシ]-4-メチルアニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.78 (1H, dt, $J=10.7, 4.0\text{ Hz}$), 7.7

50

1 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63-7.57 (1H, m), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.9 Hz), 7.23 (1H, s), 7.13 (1H, d, J = 7.4 Hz), 4.09 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.54 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.30 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.06-1.99 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 527

【0840】

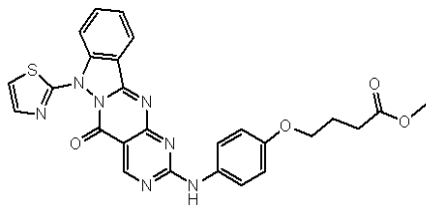
実施例 133

メチル 4- (4- { [5-オキソ-7- (1, 3-チアゾール-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-2-イル] アミノ} フェノキシ) ブタノエートの製造

10

【0841】

【化170】



20

【0842】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2- (メチルチオ)-7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりにメチル 4- (4-アミノフェノキシ) ブタノエートを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.77 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.66-7.57 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.52 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 4.16 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.03 (2H, t, J = 6.1 Hz), 2.53 (2H, t, J = 7.4 Hz), 2.16-2.09 (2H, m), 1.28 (3H, t, J = 7.2 Hz).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 542

【0843】

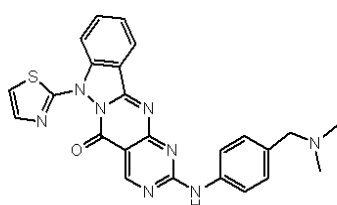
実施例 134

2- ({4- [(ジメチルアミノ) メチル] フェニル} アミノ) -7- (1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

40

【0844】

【化171】



50

【0845】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[(ジメチルアミノ)メチル]アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.81-7.76 (1H, m), 7.72-7.57 (2H, m), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.56-7.51 (1H, m), 7.42 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.35 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.44 (2H, s), 2.26 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 469

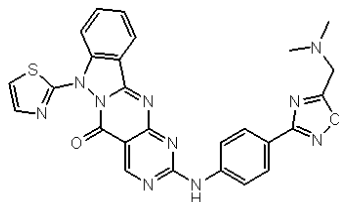
【0846】

実施例135

2-[(4-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}フェニル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0847】

【化172】



【0848】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-{5-[(ジメチルアミノ)メチル]-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル}アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.38 (1H, s), 8.38 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.17 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.96-7.90 (2H, m), 7.84-7.78 (1H, m), 7.75 (1H, s), 7.72 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.59-7.51 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 3.88 (2H, s), 2.45 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 537

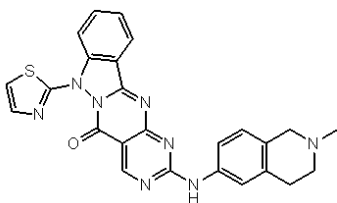
【0849】

実施例136

2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0850】

【化 1 7 3】



【0 8 5 1】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 3 1 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-6-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.59 (1H, s), 7.53 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 3.59 (2H, s), 2.98 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ + 481

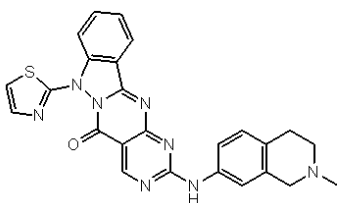
【0 8 5 2】

実施例 1 3 7

2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0 8 5 3】

【化 1 7 4】



【0 8 5 4】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 3 1 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

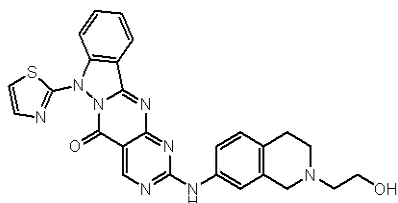
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.31 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.79-7.75 (1H, m), 7.70 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.63 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.52 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.64 (2H, s), 2.92 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.70 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.47 (3H, s).

【 0 8 5 5 】

$\frac{2 - \{ [2 - (2 - \text{ヒドロキシエチル}) - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロイソキノリン} - 7 - \text{イル}] \text{アミノ} \} - 7 - (1, 3 - \text{チアゾール} - 2 - \text{イル}) \text{ピリミド} [4', 5' : 4, 5] \text{ピリミド} [1, 2 - \text{b}] \text{インダゾール} - 5 (7 \text{H}) - \text{オン} の製造}{}$

【 0 8 5 6 】

【化 1 7 5】



10

【 0 8 5 7 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 2-(7-アミノ-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル)エタノールを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.31 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.78 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.73 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.53 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.44 (1H, s), 7.41 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.13 (1H, d, J = 7.8 Hz), 3.77 (2H, s), 3.74 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.91 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.84 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.75 (2H, t, J = 5.5 Hz).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 511

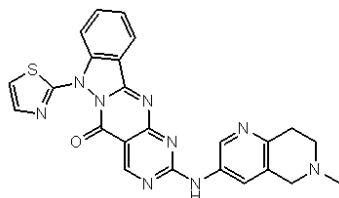
【 0 8 5 8 】

实施例 139

2-[(6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【 0 8 5 9 】

【化 1 7 6】



40

【 0 8 6 0 】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 6-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチルピリジン-3-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の

50

方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 8.11 (1H, s), 7.82–7.77 (1H, m), 7.72–7.71 (2H, m), 7.63 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 7.54 (1H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.44–7.42 (1H, m), 3.71 (2H, s), 3.07 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.83 (2H, t, $J=5.9\text{ Hz}$), 2.52 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 482$

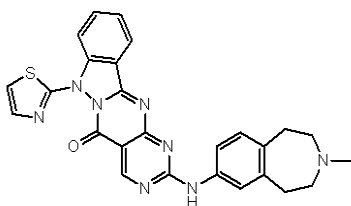
【0861】

実施例 140

2-[(3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-イル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0862】

【化177】



【0863】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 31 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 3-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-3-ベンズアゼピン-7-アミンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 10.11 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.18 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.83 (1H, t, $J=8.2\text{ Hz}$), 7.77 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.50 (1H, s), 7.40 (1H, t, $J=7.4\text{ Hz}$), 7.11 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 4.72 (2H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 4.56 (1H, t, $J=5.2\text{ Hz}$), 3.53 (2H, q, $J=5.2\text{ Hz}$), 2.83 (4H, s), 3.60–4.40 (4H, m), 2.25 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 495$

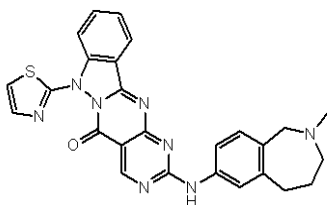
【0864】

実施例 141

2-[(2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-イル)アミノ]-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0865】

【化178】



10

20

30

40

50

【0866】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに2-メチル-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-2-ベンズアゼピン-7-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.35 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.78 (1H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.53 (2H, t, $J=7.6\text{ Hz}$), 7.41 (1H, d, $J=3.4\text{ Hz}$), 7.35 (1H, s), 7.17 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 3.86 (2H, s), 3.05 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 1.82-1.74 (2H, m).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 495$

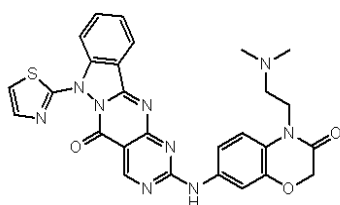
【0867】

実施例142

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3-オキソ-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-イル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0868】

【化179】



【0869】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに7-アミノ-4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.32 (1H, s), 8.34 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 7.79 (1H, ddd, $J=8.4, 7.3, 1.2\text{ Hz}$), 7.71 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.67 (1H, br s), 7.62 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.56-7.50 (1H, m), 7.54 (1H, ddd, $J=8.0, 7.3, 0.7\text{ Hz}$), 7.45-7.36 (1H, m), 7.43 (1H, d, $J=3.7\text{ Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 4.64 (2H, s), 4.11-4.04 (2H, m), 2.62-2.54 (2H, m), 2.35 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 554$

【0870】

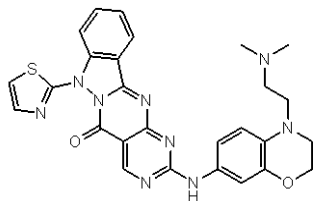
実施例143

2-({4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベ

ンゾオキサジン-7-イル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル) ピリミド
[4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0871】

【化180】



10

【0872】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンゾオキサジン-7-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.08 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 8.39-8.29 (1H, m), 7.91 (7H, s), 7.91 (7H, s), 7.89 (1H, ddd, J=8.5, 7.3, 1.2 Hz), 7.80 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.75 (1H, d, J=3.7 Hz), 7.69 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.61 (1H, ddd, J=7.8, 7.3, 0.7 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.5 Hz), 4.22-4.13 (2H, m), 3.38-3.28 (2H, m), 2.45-2.39 (2H, m), 2.17 (6H, d, J=18.0 Hz).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 541

【0873】

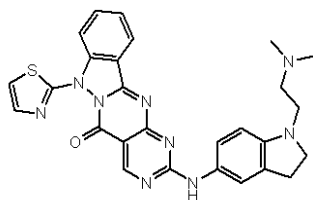
実施例144

2-({1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル} アミノ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの製造

30

【0874】

【化181】



40

【0875】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]インドリン-5-アミンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.05 (1H, brs), 9.10 (1H, s), 8.35-8.20 (1H, m), 7.89 (1H, ddd, J=8

50

. 5, 7. 3, 1. 2 Hz), 7. 80 (1H, d, J = 3. 4 Hz), 7. 75 (1H, d, J = 3. 4 Hz), 7. 69 (1H, d, J = 8. 5 Hz), 7. 61 (1H, d d, J = 7. 8, 7. 3, 0. 7 Hz), 7. 56-7. 43 (2H, m), 6. 53 (1H, d, J = 7. 8 Hz), 3. 39-3. 28 (2H, m), 3. 17-3. 10 (2H, m), 2. 96-2. 86 (2H, m), 2. 48-2. 42 (2H, m), 2. 20 (6H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 524

【0876】

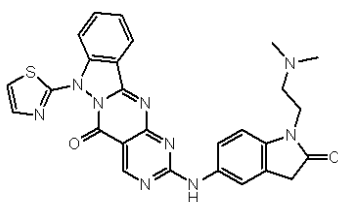
実施例145

2-({1-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-5-イル}アミノ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

10

【0877】

【化182】



20

【0878】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例31により得られた2-(メチルチオ)-7-(1,3-チアゾール-2-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに5-アミノ-1-「2-(ジメチルアミノ)エチル」-1,3-ジヒドロ-2H-インドール-2-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.30 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.84-7.67 (1H, m), 7.79 (1H, d d, J = 8.5, 7.3, 1.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 3.5 Hz), 7.66-7.44 (2H, m), 7.62 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.53 (1H, d d, J = 8.0, 7.3, 0.7 Hz), 7.42 (1H, d, J = 3.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.5 Hz), 3.89-3.82 (2H, m), 3.61 (2H, s), 2.61-2.53 (2H, m), 2.33 (6H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 538

【0879】

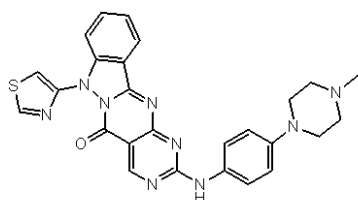
実施例146

2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(1,3-チアゾール-4-イル)ピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

40

【0880】

【化183】



【0881】

50

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 32 により得られた 2-(メチルチオ)-7-(1, 3-チアゾール-4-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (1H, s), 8.75 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.9, 1.1$ Hz), 7.67 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 7.60 (1H, s), 7.47 (1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.38-7.31 (1H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.22 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.62 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 510

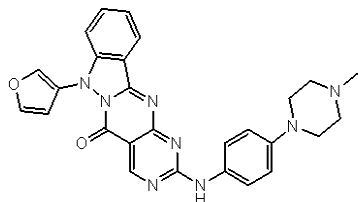
【0882】

実施例 147

7-(フラン-3-イル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0883】

【化184】



【0884】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 33 により得られた 7-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.27 (1H, s), 8.32 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.94 (1H, dd, $J=1.6, 0.9$ Hz), 7.75-7.71 (1H, m), 7.66-7.36 (5H, m), 7.24 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 6.35 (1H, dd, $J=2.1, 0.9$ Hz), 3.22 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.61 (4H, t, $J=5.1$ Hz), 2.37 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 493

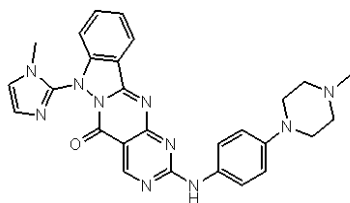
【0885】

実施例 148

7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0886】

【化 185】



【0887】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 34 により得られた 7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.22 (1H, s), 8.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.76-7.37 (3H, m), 7.72 (1H, ddd, $J=8.5, 7.3, 1.2$ Hz), 7.48 (1H, ddd, $J=8.0, 7.3, 0.7$ Hz), 7.10-7.03 (3H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 4.00 (3H, s), 3.24-3.18 (4H, m), 2.63-2.57 (4H, m), 2.37 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 507

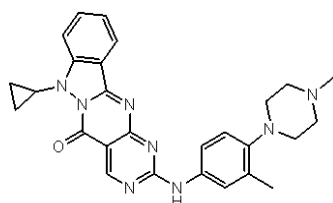
【0888】

実施例 149

7-シクロプロピル-2-{[3-メチル-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0889】

【化 186】



【0890】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例 35 により得られた 7-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.34 (1H, s), 8.26 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 7.80 (1H, t, $J=7.3$ Hz), 7.72-7.54 (3H, m), 7.58 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.13 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.41-3.32 (4H, m), 3.28-3.18 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.37 (3H, s), 1.34-1.15 (4H, m), 0.96-0.81 (1H, m).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 481

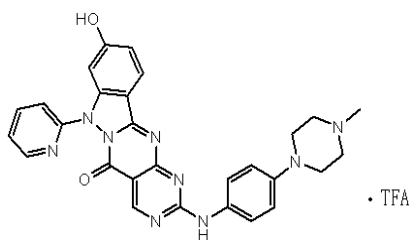
【0891】

実施例 150

9-ヒドロキシ-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ }
 -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b]
 インダゾール-5 (7H) -オン・トリフルオロ酢酸塩の製造

【0892】

【化187】



10

【0893】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例36により得られた9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物の粗生成物を得、分取用逆相液体クロマトグラフィーにより精製し、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.00 (1H, s), 10.11 (1H, s), 9.67 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.48 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.8$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 8.02 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.87-7.70 (2H, m), 7.61 (1H, dt, $J=7.8, 0.8$ Hz), 7.43 (1H, ddd, $J=7.8, 4.9, 0.8$ Hz), 7.04 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.98 (1H, dd, $J=8.5, 2.0$ Hz), 3.99-2.74 (8H, m), 2.86 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 520

【0894】

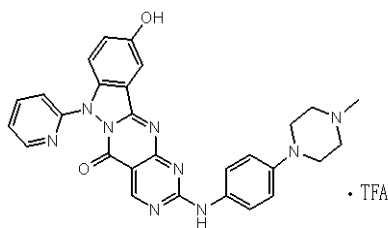
30

実施例151

10-ヒドロキシ-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ }
 -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b]
 インダゾール-5 (7H) -オン・トリフルオロ酢酸塩の製造

【0895】

【化188】



40

【0896】

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例37により得られた10-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5' : 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体と

50

して得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.17 (2H, brs), 9.66 (1H, brs), 9.12 (1H, brs), 8.43 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.7$ Hz), 8.01 (1H, td, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.88-7.69 (2H, m), 7.63 (1H, dt, $J=7.8, 0.7$ Hz), 7.58 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.45 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.41 (1H, ddd, $J=7.8, 4.9, 0.7$ Hz), 7.29 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.06 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 3.86-3.77 (2H, m), 3.58-3.50 (2H, m), 3.26-3.13 (2H, m), 2.99-2.90 (2H, m), 2.87 (3H, d, $J=3.7$ Hz).

10

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 520$

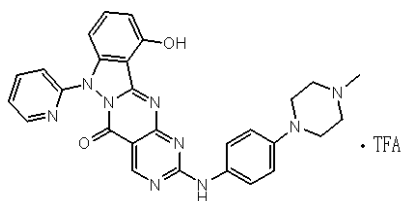
【0897】

実施例 152

11-ヒドロキシ-2- { [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン・トリフルオロ酢酸塩の製造

【0898】

【化189】



20

【0899】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 38 により得られた 11-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.21 (1H, brs), 10.12 (1H, brs), 9.68 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.44 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.9$ Hz), 8.02 (1H, ddd, $J=8.0, 7.4, 1.8$ Hz), 7.87-7.69 (2H, m), 7.65 (1H, dt, $J=8.0, 0.9$ Hz), 7.56 (1H, t, $J=8.2$ Hz), 7.42 (1H, ddd, $J=7.4, 4.9, 0.9$ Hz), 7.07 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.02 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 3.88-3.75 (2H, m), 3.63-3.35 (2H, m), 3.26-3.11 (2H, m), 3.02-2.90 (2H, m), 2.87 (3H, s).

40

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 520$

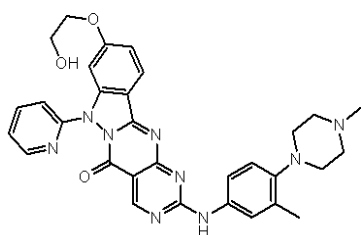
【0900】

実施例 153

9-(2-ヒドロキシエトキシ)-2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ} -7-(ピリジン-2-イル)ピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0901】

【化 190】



【0902】

10

1) 2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル] アミノ }
-7-(ピリジン-2-イル)-9-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例1で用いた7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例39により得られた2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-9-[2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ)エトキシ]ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

2) 9-(2-ヒドロキシエトキシ)-2- { [3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル] アミノ } -7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

実施例153-1で得た化合物のクロロホルム1mL溶液に4N塩酸-メタノール溶液1mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 9.26 (1H, s), 8.53 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.9\text{Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.5\text{Hz}$), 7.92 (1H, td, $J=7.7, 1.8\text{Hz}$), 7.67-7.32 (4H, m), 7.35 (1H, ddd, $J=7.7, 4.9, 0.9\text{Hz}$), 7.10-7.03 (3H, m), 4.19-4.14 (2H, m), 4.04-3.97 (2H, m), 3.06-2.94 (4H, m), 2.83-2.57 (4H, m), 2.44 (3H, s), 2.34 (3H, s), 2.13 (1H, brs).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 564

【0903】

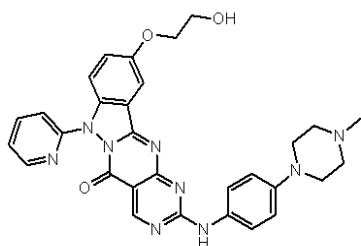
実施例154

10-(2-ヒドロキシエトキシ)-2- { [4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル] アミノ } -7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0904】

40

【化 191】



50

【0905】

1) 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -7- (ピリジン-2-イル) -10- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例40により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イル-10- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) 10- (2-ヒドロキシエトキシ) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

実施例154-1で得た化合物のクロロホルム1mL溶液に4N塩酸-メタノール溶液1mLを加え、室温で30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ: 10.11 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 8.45 (1H, ddd, J=4.6, 1.8, 0.7Hz), 8.01 (1H, dt, J=1.8, 7.8Hz), 7.83-7.59 (5H, m), 7.47-7.39 (2H, m), 6.96 (2H, d, J=9.0Hz), 4.94 (1H, t, J=5.5Hz), 4.15 (2H, t, J=4.8Hz), 3.76 (2H, dt, J=5.5, 4.8Hz), 3.15-3.07 (4H, m), 2.52-2.44 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 564

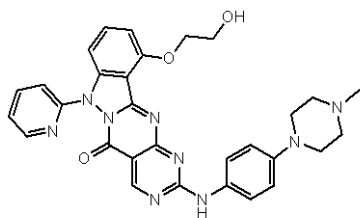
【0906】

実施例155

11- (2-ヒドロキシエトキシ) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

【0907】

【化192】



【0908】

1) 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -7- (ピリジン-2-イル) -11- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例41により得られた2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イル-11- [2- (テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルオキシ) エトキシ] ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2

ーb] インダゾール-5 (7H) -オン、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) 11- (2-ヒドロキシエトキシ) -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの製造

実施例 155-1 で得た化合物のクロロホルム 1 mL 溶液に 4 N 塩酸-メタノール溶液 1 mL を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣を塩基性シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.11 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.46 (1H, ddd, $J=4.8, 1.8, 0.7$ Hz), 8.02 (1H, ddd, $J=8.0, 7.4, 1.8$ Hz), 7.76-7.52 (4H, m), 7.43 (1H, ddd, $J=7.4, 4.8, 0.7$ Hz), 7.17 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.2$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 5.03 (1H, brs), 4.44-4.26 (2H, m), 3.85 (2H, q, $J=5.2$ Hz), 3.15-3.04 (4H, m), 2.47-2.42 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 564

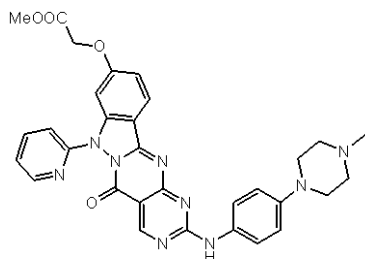
【0909】

実施例 156

メチル { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} アセタートの製造

【0910】

【化193】



【0911】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H) -オンの代わりに製造例 47 により得られたメチル { [2- (メチルチオ) -5-オキソ-7-ピリジン-2-イル-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} アセテート、また 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 9.26 (1H, s), 8.52 (1H, ddd, $J=4.9, 1.9, 0.7$ Hz), 8.24 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, td, $J=7.8, 1.9$ Hz), 7.74-7.31 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 7.05 (1H, dd, $J=8.8, 2.2$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 4.72 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.36-3.25 (4H, m), 2.86-2.64 (4H, m), 2.47 (3H, brs).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 592

【0912】

10

20

30

40

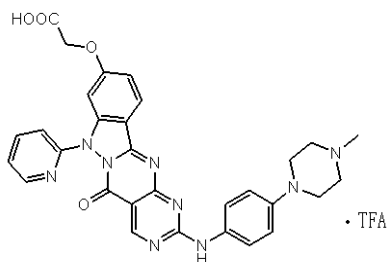
50

実施例 157

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) - 5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ } 酢酸・トリフルオロ酢酸塩の製造

【0913】

【化194】



10

【0914】

実施例 156 で得た化合物 50 mg のトリフルオロ酢酸 5 mL 溶液を 60 °C にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、表題化合物を黄色固体として 20 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.15 (1H, brs), 9.64 (1H, brs), 9.09 (1H, s), 8.47 (1H, ddd, J = 4.9, 2.0, 1.0 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, ddd, J = 8.0, 7.5, 2.0 Hz), 7.88-7.70 (2H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.44 (1H, ddd, J = 7.5, 4.9, 1.0 Hz), 7.18-7.12 (2H, m), 7.05 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.87 (2H, s), 3.89-3.11 (6H, m), 3.01-2.82 (2H, m), 2.87 (3H, s).

20

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 578

【0915】

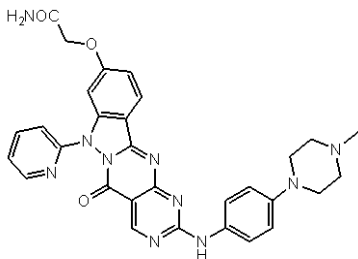
実施例 158

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } - 5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) - 5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5]ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ } アセトアミドの製造

30

【0916】

【化195】



40

【0917】

実施例 157 で得た化合物 10 mg、塩化アンモニウム 5 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 10 mg、1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水合物 7 mg 及びトリエチルアミン 0.05 mL の N, N-ジメチルホルムアミド 1 mL 溶液を 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 4.2 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.07 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.48 (1H, ddd, J = 4.9, 1.8, 0.7 Hz), 8.21

50

(1H, d, J = 7.8 Hz), 8.02 (1H, td, J = 7.8, 1.8 Hz), 7.84–7.58 (4H, m), 7.48–7.40 (2H, m), 7.21 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.17 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 6.96 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.59 (2H, s), 3.16–3.06 (4H, m), 2.52–2.43 (4H, m), 2.23 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 577

【0918】

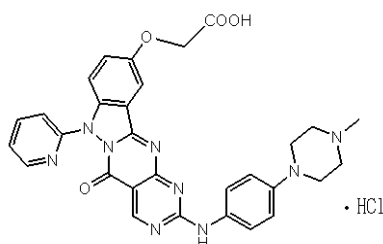
実施例 159

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イル] オキシ} 酢酸・塩酸塩の製造

10

【0919】

【化196】



20

【0920】

実施例 166-2 で得た化合物 50 mg に 4 N 塩酸-メタノール溶液 2 mL を加え、室温にて 5 時間攪拌した。反応溶液を減圧留去し、表題化合物を黄色固体として 38 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.84 (1H, brs), 10.21 (1H, brs), 9.13 (1H, s), 8.45 (1H, ddd, J = 4.9, 2.0, 0.7 Hz), 8.02 (1H, td, J = 7.7, 2.0 Hz), 7.92–7.61 (5H, m), 7.48 (1H, dd, J = 9.1, 2.6 Hz), 7.43 (1H, ddd, J = 7.7, 4.9, 0.7 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.91 (2H, s), 3.83–3.75 (2H, m), 3.54–3.45 (2H, m), 3.24–3.03 (4H, m), 2.81 (3H, d, J = 4.4 Hz).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 578

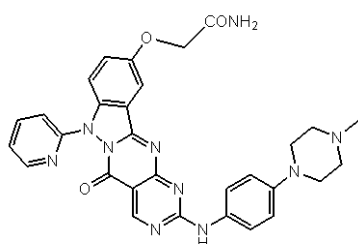
【0921】

実施例 160

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5]ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イル] オキシ} アセトアミドの製造

【0922】

【化197】



40

【0923】

50

実施例 158 で用いた 2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} 酢酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに実施例 159 により得られた 2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イル] オキシ} 酢酸・塩酸塩を用いる以外は実施例 158 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.12 (1H, brs), 9.11 (1H, s), 8.45 (1H, ddd, $J=4.9, 1.8, 0.7$ Hz), 8.02 (1H, td, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.83-7.59 (6H, m), 7.51 (1H, dd, $J=9.1, 2.6$ Hz), 7.47-7.39 (2H, m), 6.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 4.63 (2H, s), 3.17-3.06 (4H, m), 2.53-2.44 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 577

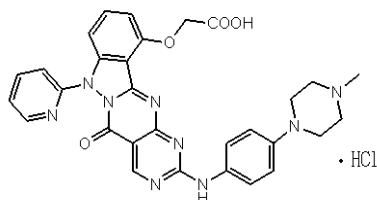
【0924】

実施例 161

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イル] オキシ} 酢酸・塩酸塩の製造

【0925】

【化198】



【0926】

実施例 157 で用いた tert-ブチル [(2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} アセテートの代わりに実施例 167 により得られた tert-ブチル [(2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イル] オキシ} アセテートを用いる以外は実施例 157 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.21 (1H, brs), 10.49 (1H, s), 9.44 (1H, s), 8.79 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.7$ Hz), 8.37 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 8.13-7.96 (4H, m), 7.77 (1H, ddd, $J=7.8, 4.9, 0.7$ Hz), 7.53 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.38 (2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.23 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 5.41 (2H, s), 4.15-4.06 (2H, m), 3.87-3.77 (2H, m), 3.57-3.36 (4H, m), 3.14 (3H, d, $J=4.4$ Hz).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 578

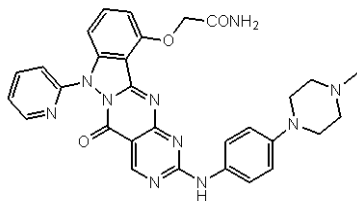
【0927】

実施例 162

2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) - 5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イル] オキシ} アセトアミドの製造

【0928】

【化199】



10

【0929】

実施例158で用いた2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) - 5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} 酢酸・トリフルオロ酢酸塩の代わりに実施例161により得られた2- { [2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) - 5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-イル] オキシ} 酢酸・塩酸塩を用いる以外は実施例158と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.12 (1H, brs), 9.10 (1H, s), 8.47 (1H, ddd, $J=4.6, 1.7, 0.7$ Hz), 8.03 (1H, td, $J=7.8, 1.8$ Hz), 7.99-7.63 (6H, m), 7.44 (1H, ddd, $J=7.4, 4.6, 0.7$ Hz), 7.24 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.09-6.93 (3H, m), 4.79 (2H, s), 3.16-3.06 (4H, m), 2.56-2.41 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 577

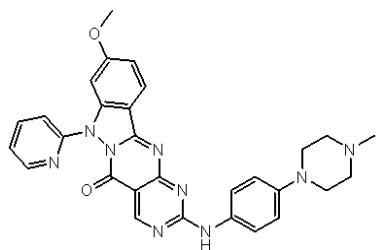
【0930】

実施例163

9-メトキシ-2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} - 7- (ピリジン-2-イル) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの製造

【0931】

【化200】



40

【0932】

実施例1で用いた7-メチル-2- (メチルチオ) ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オンの代わりに製造例43により得られた9-メトキシ-2- (メチルチオ) -7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5 (7H)-オン、また3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例1と同様の方法で表題化合物を黄色固体として

50

得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.25 (1H, s), 8.54 (1H, dd, $J=4.9, 2.0$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.92 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.75–7.46 (3H, brm), 7.39 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.34 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0$ Hz), 7.04–7.01 (2H, m), 6.97 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 3.89 (3H, s), 3.23–3.20 (4H, m), 2.63–2.60 (4H, m), 2.37 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 534$

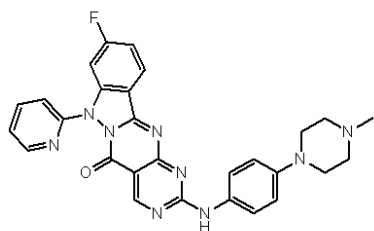
【0933】

実施例 164

9-フルオロ-2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0934】

【化201】



【0935】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 44 により得られた 9-フルオロ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりに 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.27 (1H, s), 8.53 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 1.0$ Hz), 8.35–8.29 (1H, m), 7.94 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.68–7.46 (3H, brm), 7.43 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.37 (1H, ddd, $J=7.3, 4.9, 1.0$ Hz), 7.30 (1H, dd, $J=8.8, 2.0$ Hz), 7.19 (1H, td, $J=8.8, 2.0$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=9.3$ Hz), 3.24–3.21 (4H, m), 2.63–2.60 (4H, m), 2.38 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z $[\text{M}+\text{H}]^+ 522$

【0936】

実施例 165

2-アニリノ-9-ヒドロキシ-7-(ピリジン-2-イル)ピリミド[4', 5': 4, 5]ピリミド[1, 2-b]インダゾール-5(7H)-オンの製造

【0937】

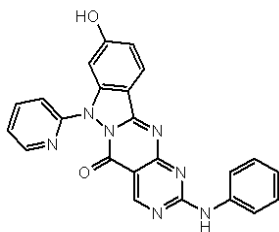
10

20

30

40

【化 2 0 2】



【0 9 3 8】

実施例 1 で用いた 7-メチル-2-(メチルチオ)ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オンの代わりに製造例 36 により得られた 9-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-7-ピリジン-2-イル-ピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-5(7H)-オン、また 3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリンの代わりにアニリンを用いる以外は実施例 1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.32 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.48 (1H, dd, J = 5.1, 1.6 Hz), 8.32 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.04 (1H, td, J = 7.8, 2.0 Hz), 7.93 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.83-7.87 (1H, m), 7.74 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, dd, J = 7.0, 5.1 Hz), 7.39 (2H, t, J = 7.8 Hz), 7.08 (1H, t, J = 7.2 Hz)

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 422

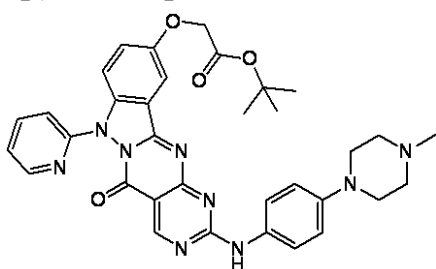
【0 9 3 9】

実施例 166

tert-ブチル [(2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イル] オキシ} アセテートの製造

【0 9 4 0】

【化 2 0 3】



【0 9 4 1】

実施例 180 で用いた tert-ブチル {[2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} アセテートの代わりに tert-ブチル {[2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-イル] オキシ} アセテートを用いる以外は実施例 180 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.28 (1H, brs), 8.48 (1H, ddd, J = 4.9, 1.8, 0.8 Hz), 7.92 (1H, td, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.75-7.36 (7H, m), 7.33 (1H, ddd, J = 7.7, 4.9, 0.8 Hz), 6.98 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.62 (2H, s), 3.27-3.20 (4H, m), 2.68-2.60 (4H, m), 2.40 (

3 H, s), 1.52 (9 H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 634

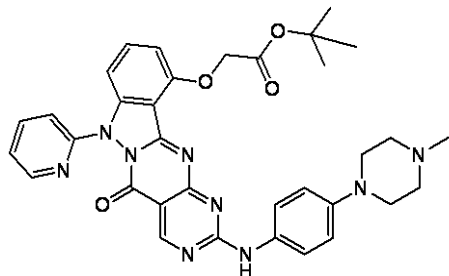
【0942】

実施例 167

tert-ブチル [(2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-11-イル]オキシ}アセテートの製造

【0943】

【化204】



10

【0944】

実施例 180 で用いた tert-ブチル { [2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-9-イル]オキシ}アセテートの代わりに tert-ブチル { [2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-11-イル]オキシ}アセテートを用いる以外は実施例 180 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 9.27 (1 H, br s), 8.50 (1 H, ddd, J=4.9, 2.0, 0.8 Hz), 7.92 (1 H, td, J=7.8, 2.0 Hz), 7.77-7.41 (4 H, m), 7.56 (1 H, t, J=8.3 Hz), 7.34 (1 H, ddd, J=7.8, 4.9, 0.8 Hz), 7.11 (1 H, d, J=8.3 Hz), 6.97 (2 H, d, J=9.0 Hz), 6.65 (1 H, d, J=8.3 Hz), 4.89 (2 H, s), 3.26-3.20 (4 H, m), 2.67-2.59 (4 H, m), 2.39 (3 H, s), 1.48 (9 H, s).

30

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 634

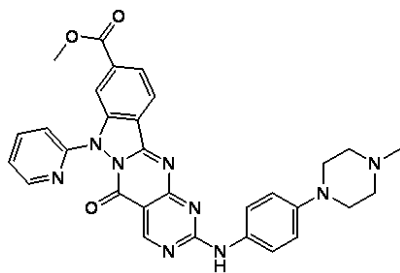
【0945】

実施例 168

メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-9-カルボキシレートの製造

【0946】

【化205】



40

【0947】

1) メチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-

50

5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造

製造例 47-2 で得られた化合物 174 mg のクロロホルム溶液に、0℃にてm-クロロ過安息香酸 119 mg を加え、30 分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルム-イソプロパノール (80/20) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を留去し、粗メチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートを得た。

2) メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造

実施例 168-1 で得られた粗生成物 50 mg のトルエン溶液に 4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリン 30 mg 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン 0.2 mL を加え、70℃で 12 時間攪拌した。溶媒を留去し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル) で精製し、上記化合物を黄色固体として 36 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.96 (1H, br s), 8.16 (1H, ddd, J = 4.9, 2.0, 0.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.83-7.77 (2H, m), 7.67 (1H, td, J = 7.6, 2.0 Hz), 7.43-7.10 (4H, m), 7.06 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 0.9 Hz), 6.65 (2H, d, J = 8.8 Hz), 3.63 (3H, s), 2.94-2.88 (4H, m), 2.35-2.27 (4H, m), 2.07 (3H, s)

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 562

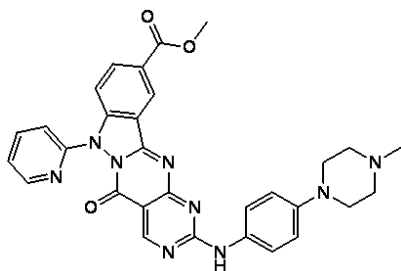
【0948】

実施例 169

メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造

【0949】

【化206】



【0950】

1) メチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造

実施例 168-1 で用いたメチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートをを用いる以外は実施例 168-1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造

5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造

実施例 168-2 で用いたメチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートを用いる以外は実施例 168-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, brs), 9.08 (1H, brs), 8.52 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 1.0\text{ Hz}$), 8.37 (1H, dd, $J=8.8, 1.7\text{ Hz}$), 7.97 (1H, td, $J=7.7, 2.0\text{ Hz}$), 7.78-7.42 (5H, m), 7.39 (1H, ddd, $J=7.7, 4.9, 1.0\text{ Hz}$), 6.99 (2H, d, $J=8.5\text{ Hz}$), 3.98 (3H, s), 3.27-3.21 (4H, m), 2.69-2.60 (4H, m), 2.40 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ + 562

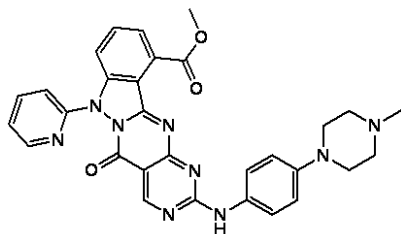
【0951】

実施例 170

メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造

【0952】

【化207】



【0953】

1) メチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造

実施例 168-1 で用いたメチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル 2-(メチルチオ)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートを用いる以外は実施例 168-1 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) メチル 2-{[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造

実施例 168-2 で用いたメチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル 2-(メチルスルフィニル)-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートを用いる以外は実施例 168-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.28 (1H, brs), 8.51 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.8\text{ Hz}$), 7.94 (1H, td, $J=7.6$

, 2.0 Hz), 7.82–7.45 (7H, m), 7.37 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 0.8 Hz), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.18 (3H, s), 3.27–3.20 (4H, m), 2.71–2.58 (4H, m), 2.39 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 562

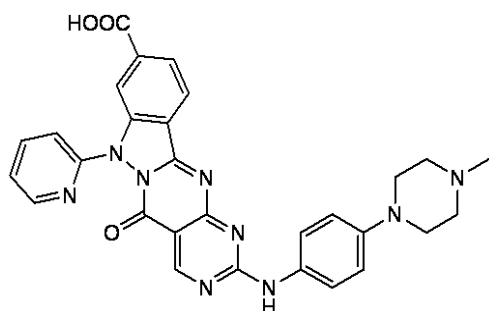
【0954】

実施例 171

2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-9-カルボン酸の製造

【0955】

【化208】



【0956】

実施例 168-2 で得た化合物 200 mg のピリジン 2 mL 溶液にリチウムヨード 10 mg を加え、加熱還流下 15 時間攪拌した。室温に冷却した後、反応溶液を減圧留去し、残渣に水 5 mL を加えて析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を白色固体として 64 mg 得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 10.10 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.48 (1H, ddd, J = 4.9, 1.8, 0.7 Hz), 8.25–7.93 (4H, m), 7.87–7.57 (3H, m), 7.45 (1H, ddd, J = 7.6, 4.9, 0.7 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 3.16–3.06 (4H, m), 2.53–2.41 (4H, m), 2.23 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 548

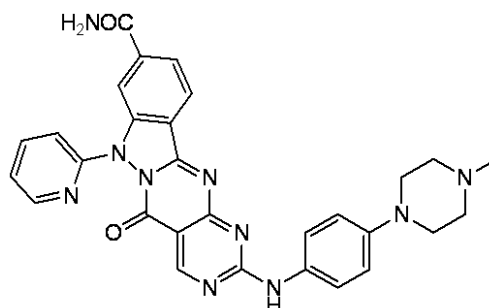
【0957】

実施例 172

2- {[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル]アミノ}-5-オキソ-7-(ピリジン-2-イル)-5,7-ジヒドロピリミド[4',5':4,5]ピリミド[1,2-b]インダゾール-9-カルボキサミドの製造

【0958】

【化209】



【0959】

実施例 171 で得た化合物 30 mg、塩化アンモニウム 10 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 20 mg、1-ヒドロキシベンズトリアゾール-水合物 10 mg 及びトリエチルアミン 0.1 mL の N, N-ジメチルホルムア

10

20

30

40

50

ミド 3 mL 溶液を 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 15 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.14 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.50 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.7$ Hz), 8.45–8.24 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.06 (1H, td, $J=7.8, 1.7$ Hz), 7.99 (1H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz), 7.85–7.55 (4H, m), 7.47 (1H, ddd, $J=7.8, 4.9, 0.7$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.3$ Hz), 3.17–3.07 (4H, m), 2.54–2.42 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 547

10

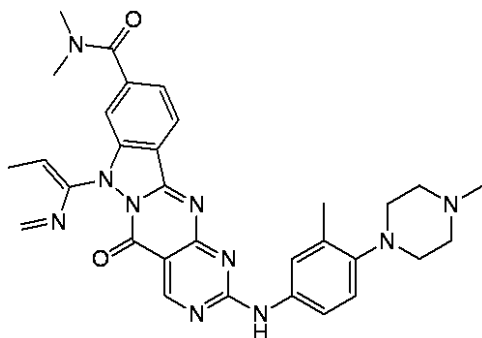
【0960】

実施例 173

N, N-ジメチル-2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキサミドの製造

【0961】

【化210】



20

【0962】

1) メチル -2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの製造
実施例 168-2 で用いた 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 168-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

30

2) 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボン酸の製造

実施例 171 で用いたメチル -2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル -2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートを用いる以外は実施例 171 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

40

3) N, N-ジメチル-2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキサミドの製造

実施例 173-2 で得た化合物 30 mg、ジメチルアミン塩酸塩 10 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 20 mg、1-ヒドロキシベ

50

ンズトリアゾールー水和物 10 mg、トリエチルアミン 0.1 mL の N, N-ジメチルホルムアミド 3 mL 溶液を 16 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体を濾取、蒸留水、酢酸エチルで順次洗浄後乾燥して表題化合物を黄色固体として 18 mg 得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.15 (1H, s), 8.49 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.7$ Hz), 8.33 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.03 (1H, ddd, $J=8.0, 7.5, 2.0$ Hz), 7.85–7.66 (2H, m), 7.69 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.58–7.50 (1H, m), 7.54 (1H, dd, $J=8.0, 1.2$ Hz), 7.45 (1H, ddd, $J=7.5, 4.9, 0.7$ Hz), 7.06 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 3.00 (3H, brs), 2.89–2.80 (4H, m), 2.85 (3H, brs), 2.64–2.41 (4H, m), 2.29 (3H, brs), 2.27 (3H, brs).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 575

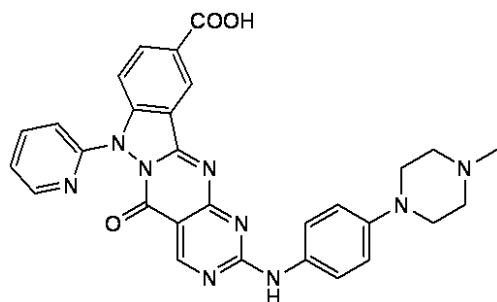
【0963】

実施例 174

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボン酸の製造

【0964】

【化211】



【0965】

実施例 171 で用いたメチル 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレート の代わりにメチル 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレート を用いる以外は実施例 171 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.17 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J=4.8, 1.7$ Hz), 8.33 (1H, dd, $J=8.7, 1.5$ Hz), 8.04 (1H, ddd, $J=8.0, 7.1, 1.7$ Hz), 7.85–7.64 (2H, m), 7.80 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.68 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=7.1, 4.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=7.3$ Hz), 3.20–3.08 (4H, m), 2.62–2.52 (4H, m), 2.29 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] $^+$ 548

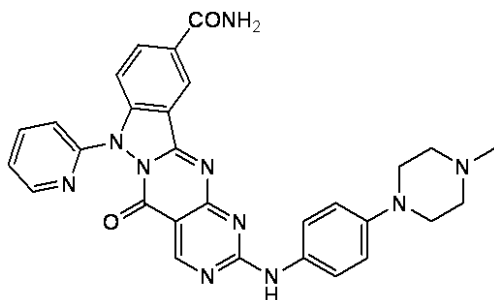
【0966】

実施例 175

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキサミドの製造

【0967】

【化 2 1 2】



【0968】

10

実施例 172 で用いた 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボン酸の代わりに 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボン酸を用いる以外は実施例 172 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.16 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.94 (1H, brs), 8.51 (1H, ddd, $J=4.9, 2.0, 0.7$ Hz), 8.36-8.30 (2H, m), 8.04 (1H, td, $J=7.8, 2.0$ Hz), 7.86-7.66 (3H, m), 7.69 (1H, td, $J=0.7, 7.8$ Hz), 7.57 (1H, brs), 7.46 (1H, ddd, $J=7.8, 4.9, 0.7$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=8.5$ Hz), 3.16-3.07 (4H, m), 2.54-2.41 (4H, m), 2.22 (3H, s).

20

ESI-MS Found : m/z [M+H] $^+$ 547

【0969】

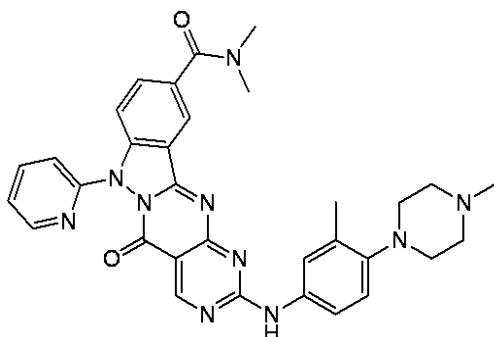
実施例 176

N, N-ジメチル-2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキサミドの製造

30

【0970】

【化 2 1 3】



40

【0971】

1) メチル 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-10-カルボキシレートの製造
実施例 168-2 で用いた 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 168-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ }

50

－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－10－カルボン酸の製造

実施例171で用いたメチル 2－{〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－9－カルボキシレートの代わりにメチル 2－{〔3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－10－カルボキシレートをを用いる以外は実施例171と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

3) N，N－ジメチル－2－{〔3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－10－カルボキサミドの製造

実施例173－3で用いた2－{〔3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－9－カルボン酸の代わりに2－{〔3－メチル－4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－10－カルボン酸を用いる以外は実施例173－3と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ：9.29（1H，s），8.51（1H，ddd，J=4.9，2.0，0.9Hz），8.38（1H，d，J=0.7Hz），7.96（1H，td，J=7.6，2.0Hz），7.87（1H，dd，J=8.8，1.7Hz），7.63－7.34（3H，m），7.59（1H，d，J=8.8Hz），7.51（1H，d，J=8.0Hz），7.37（1H，ddd，J=7.6，4.9，0.9Hz），7.09（1H，d，J=8.5Hz），3.16（3H，brs），3.09（3H，brs），2.99－2.91（4H，m），2.72－2.49（4H，m），2.38（3H，s），2.35（3H，s）。

ESI-MS Found：m/z [M+H]⁺ 575

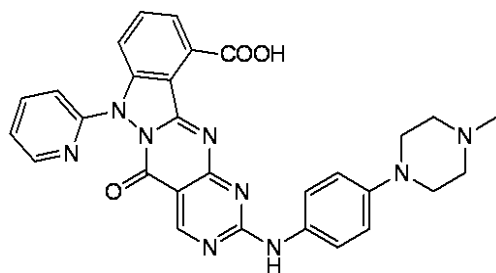
【0972】

実施例177

2－{〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－11－カルボン酸の製造

【0973】

【化214】



【0974】

実施例171で用いたメチル 2－{〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4，5〕ピリミド〔1，2－b〕インダゾール－9－カルボキシレートの代わりにメチル 2－{〔4－（4－メチルピペラジン－1－イル）フェニル〕アミノ}－5－オキソ－7－（ピリジン－2－イル）－5，7－ジヒドロピリミド〔4′，5′：4

， 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートを用いる以外は実施例 171 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 10.28 (1H, brs), 9.15 (1H, s), 8.52 (1H, dd, $J=4.9, 1.7$ Hz), 8.11-7.84 (3H, m), 8.06 (1H, td, $J=7.6, 1.7$ Hz), 7.79-7.43 (3H, m), 7.49 (1H, dd, $J=7.6, 4.9$ Hz), 7.04-6.87 (2H, m), 3.61-2.98 (4H, m), 2.63-2.40 (4H, m), 2.28 (3H, brs).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 548

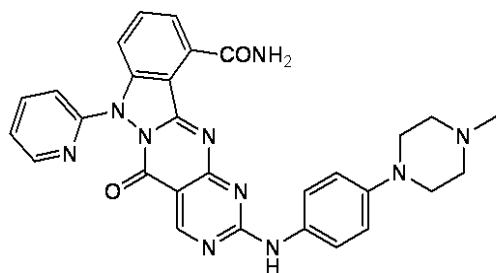
【0975】

実施例 178

2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキサミドの製造

【0976】

【化215】



【0977】

実施例 172 で用いた 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボン酸の代わりに 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボン酸を用いる以外は実施例 172 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 11.10-10.71 (1H, m), 10.51-10.10 (1H, m), 9.15 (1H, s), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.2$ Hz), 8.32-8.10 (2H, m), 8.06 (1H, td, $J=7.8, 1.7$ Hz), 8.00-7.43 (2H, m), 7.92 (1H, t, $J=8.0$ Hz), 7.86 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.48 (1H, dd, $J=6.8, 4.9$ Hz), 6.94 (2H, d, $J=7.6$ Hz), 3.16-3.03 (4H, m), 2.55-2.40 (4H, m), 2.22 (3H, s).

ESI-MS Found: m/z [M+H] + 547

【0978】

実施例 179

N, N-ジメチル-2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ} -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキサミドの製造

【0979】

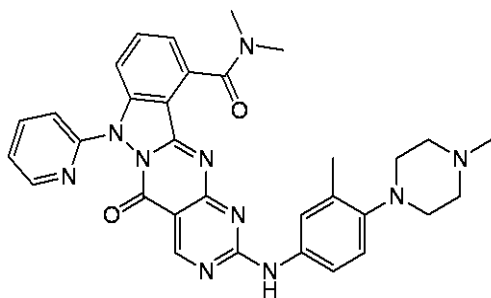
10

20

30

40

【化 2 1 6】



【0980】

10

1) メチル 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートの製造
実施例 168-2 で用いた 4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンの代わりに 3-メチル-4- (4-メチル-1-ピペラジニル) アニリンを用いる以外は実施例 168-2 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

2) 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボン酸の製造

実施例 171 で用いたメチル 2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボキシレートの代わりにメチル 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキシレートを用いる以外は実施例 171 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

20

3) N, N-ジメチル-2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボキサミドの製造

30

実施例 173-3 で用いた 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-カルボン酸の代わりに 2- { [3-メチル-4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4', 5': 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-11-カルボン酸を用いる以外は実施例 173-3 と同様の方法で表題化合物を黄色固体として得た。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.27 (1H, brs), 8.51 (1H, ddd, J=4.9, 1.8, 0.7 Hz), 7.93 (1H, td, J=7.8, 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J=8.3, 7.3 Hz), 7.59 (1H, d, J=8.3 Hz), 7.56-7.38 (2H, m), 7.46 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.41 (1H, d, J=7.3 Hz), 7.36 (1H, ddd, J=7.8, 4.9, 0.7 Hz), 7.05 (1H, d, J=8.8 Hz), 3.39 (3H, s), 2.98-2.93 (4H, m), 2.95 (3H, s), 2.73-2.49 (4H, m), 2.38 (3H, s), 2.36 (3H, s).

40

ESI-MS Found: m/z [M+H]⁺ 575

【0981】

実施例 180

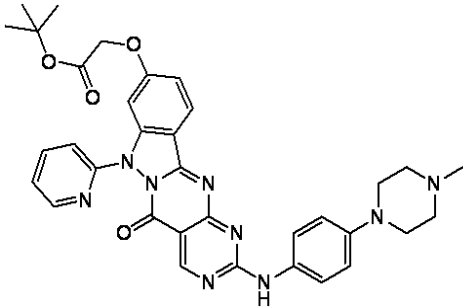
tert-ブチル [(2- { [4- (4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル] アミノ } -5-オキソ-7- (ピリジン-2-イル) -5, 7-ジヒドロピリミド [4',

50

5' : 4, 5] ピリミド [1, 2-b] インダゾール-9-イル] オキシ} アセテートの製造

【0982】

【化217】



10

【0983】

製造例42-1で得られた化合物294mgのトルエン溶液に、0℃にてm-クロロ過安息香酸170mgを加え、30分間攪拌した。反応液に3-メチル-4-(4-メチル-1-ピペラジニル)アニリン100mg及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン0.5mLを加え、70℃で15時間攪拌した。溶媒を留去し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で精製し、上記化合物を黄色固体として280mg得た。

ESI-MS Found : m/z [M+H]⁺ 634

【産業上の利用可能性】

20

【0984】

本発明の化合物は、優れたWee1キナーゼ阻害作用を有することから医薬の分野、特に各種がん治療の分野において有用である。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052910

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
Int.Cl. See extra sheet		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Int.Cl. C07D487/14, C07D519/00		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2010 Registered utility model specifications of Japan 1996-2010 Published registered utility model applications of Japan 1994-2010		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
CAplus/REGISTRY (STN)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2002-516327 A (WARNER LAMBERT COMPANY) 2002.06.04, & WO 99/61444 A2 & EP 1080092 A2 & US 2004/0044012 A1 & AU 4073499 A & CA 2329703 A & CN 1302301 A	1 - 17
A	JP 2006-504632 A (WARNER-LAMBERT COMPANY LLC) 2006.02.09, & WO 03/091255 A1 & EP 1501831 A1 & US 7094798 B1 & CA 2483496 A	1 - 17
A	WO 2007/126128 A1 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.) 2007.11.08, & EP 2017278 A1 & US 2007/0254892 A1 & CA 2650119 A & CN 101432284 A & KR 10-2009-0017491 A	1 - 17
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
28.05.2010		08.06.2010
Name and mailing address of the ISA/JP		Authorized officer
Japan Patent Office		OHTAKU, Ikuji
3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Telephone No. +81-3-3581-1101 Ext. 3492

4P 8829

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No. PCT/JP2010/052910
--

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2008/153207 A1 (BANYU PHARMACEUTICAL CO., LTD) 2008.12.18, & EP 2168966 A1 & CA 2689429 A	1 - 17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2010/052910

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/14 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i, A61K31/5377 (2006.01) i,
A61K31/538 (2006.01) i, A61K31/551 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i,
A61P43/00 (2006.01) i, C07D519/00 (2006.01) i

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 519/00	(2006.01)	C 0 7 D 519/00	3 1 1
A 6 1 K 31/538	(2006.01)	A 6 1 K 31/538	
A 6 1 K 45/00	(2006.01)	A 6 1 K 45/00	
A 6 1 P 35/00	(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02	(2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00	(2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
		A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW

(74)代理人 100137213

弁理士 安藤 健司

(74)代理人 230105223

弁護士 城山 康文

(72)発明者 後藤 康裕

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

(72)発明者 新山 健治

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

(72)発明者 角南 聡

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

(72)発明者 ▲高▼橋 啓治

東京都千代田区九段北1丁目13番12号 北の丸スクエア MSD株式会社内

Fターム(参考) 4C050 AA01 AA07 BB05 CC08 DD02 EE05 FF01 GG04 HH03 HH04

4C072 MM02 UU01

4C084 AA19 MA16 MA17 MA23 MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43

MA52 MA55 MA66 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75

4C086 AA01 AA02 AA03 CB10 MA01 MA02 MA04 MA16 MA17 MA23

MA28 MA31 MA35 MA37 MA41 MA43 MA52 MA55 MA66 NA05

NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC75

【要約の続き】

で表される基を意味し； R^1 は $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基、 $-(C=O)_aO_b(C2-C6)$ アルケニル基、 $-(C=O)_aO_b(C3-C6)$ シクロアルキル基、アリール基又はヘテロアリール基を； R^2 及び R^3 は水素原子、ハロゲン原子、水酸基、カルボキシ基、 $-(C=O)_aO_b(C1-C6)$ アルキル基又は $-(C=O)_aN(R^{1e})R^{2e}$ で表される基を意味し； R^4 は水素原子又は $(C1-C6)$ アルキル基を意味する]で表される化合物等は、優れたWee1キナーゼ阻害作用を有することから医薬の分野、特に各種がん治療の分野において有用である。