

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5834347号
(P5834347)

(45) 発行日 平成27年12月16日 (2015.12.16)

(24) 登録日 平成27年11月13日 (2015.11.13)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 491/048 (2006.01)

C O 7 D 491/048 C S P

C O 7 D 495/04 (2006.01)

C O 7 D 495/04 I O 5

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

A 6 1 K 31/519

A 6 1 K 31/5377 (2006.01)

A 6 1 K 31/5377

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

A 6 1 P 35/00

請求項の数 14 (全 151 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2013-516501 (P2013-516501)
 (86) (22) 出願日 平成23年6月20日 (2011.6.20)
 (65) 公表番号 特表2013-529630 (P2013-529630A)
 (43) 公表日 平成25年7月22日 (2013.7.22)
 (86) 国際出願番号 PCT/KR2011/004482
 (87) 国際公開番号 W02011/162515
 (87) 国際公開日 平成23年12月29日 (2011.12.29)
 審査請求日 平成26年5月13日 (2014.5.13)
 (31) 優先権主張番号 10-2010-0059686
 (32) 優先日 平成22年6月23日 (2010.6.23)
 (33) 優先権主張国 韓国 (KR)

(73) 特許権者 503385923
 ベーリンガー インゲルハイム インター
 ナショナル ゲゼルシャフト ミット ベ
 シュレンクテル ハフツング
 ドイツ連邦共和国 55216 インゲル
 ハイム アム ライン ビンガー シュト
 ラーセ 173
 (74) 代理人 100068526
 弁理士 田村 恭生
 (74) 代理人 100100158
 弁理士 鮫島 睦
 (74) 代理人 100126778
 弁理士 品川 永敏
 (74) 代理人 100150500
 弁理士 森本 靖

最終頁に続く

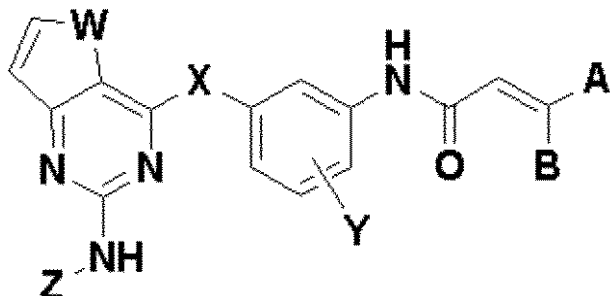
(54) 【発明の名称】 チロシンキナーゼ活性阻害作用を有する新規な縮合ピリミジン誘導体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 (I) の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：

【化 1】



(I)

前記式中、

Wは、Sであり、

Xは、O、NH、S、SOまたはSO₂であり、Yは、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキルまたはC₁ - 6 アルコキシであり、AとBは、それぞれ独立に、水素、ハロゲンまたはジ(C₁ - 6 アルキル)アミノメチルであり、

Zは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、水素原子、ハロゲン、ヒドロキ

シ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルコキシカルボニル、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) カルバモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルキルカルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) スルファモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルキルスルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル、ジ(C_{1-6} アルキル) ホスホニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルホニル C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルスルフィニル C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) ホスホニル C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルコキシ、アミノ C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノアセチル、アミノ C_{2-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルコキシ、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルコキシ、ヒドロキシ C_{2-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルキルアミノ、アミノ C_{2-6} アルキルアミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環チオ、ヘテロ環スルフィニル、ヘテロ環スルホニル、ヘテロ環スルファモイル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル、ヘテロ環 C_{1-6} アルコキシ、ヘテロ環アミノ、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノ、ヘテロ環アミノ C_{1-6} アルキル、ヘテロ環カルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヘテロ環カルボニル C_{1-6} アルキル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルチオ、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルフィニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルホニル、ヘテロ環アミノカルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヘテロ環アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ヘテロ環カルボキサミド及びヘテロ環 C_{1-6} アルキルカルボキサミドからなる群から選択された少なくとも1つの置換基を有し、

前記アリールは、 C_{6-12} 単環式または二環式芳香族環を意味し、

前記ヘテロアリールは、それぞれ独立に、N、OまたはSを1つ以上含む5～12員単環式または二環式芳香族ヘテロ環を意味し、

前記ヘテロ環は、それぞれ独立に、N、O、S、SOまたはSO₂を1つ以上含む、飽和または部分的に不飽和の3～12員単環式または二環式ヘテロ環を意味し、ヘテロ環を形成する炭素原子は任意に C_{1-6} アルキル、オキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノカルボニル、ヘテロ環、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル及びヘテロアリールからなる群から選択された少なくとも1つの置換基を有し、ヘテロ環が任意に窒素原子を含む場合、窒素原子は任意に水素原子、 C_{1-6} アルキル、モノハロゲン C_{1-6} アルキル、ジハロゲン C_{1-6} アルキル、トリハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ(C_{1-6} アルキル) スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{2-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル) アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環チオ、ヘテロ環スルフィニル、ヘテロ環スルホニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル、ヘテロ環カルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルフィニル及びヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルホニルからなる群から選択された置換基を有し(この際、窒素原子が第3級アミンを形成する場合、窒素原子は任意にN-オキシド形態であり得る)、

10

20

30

40

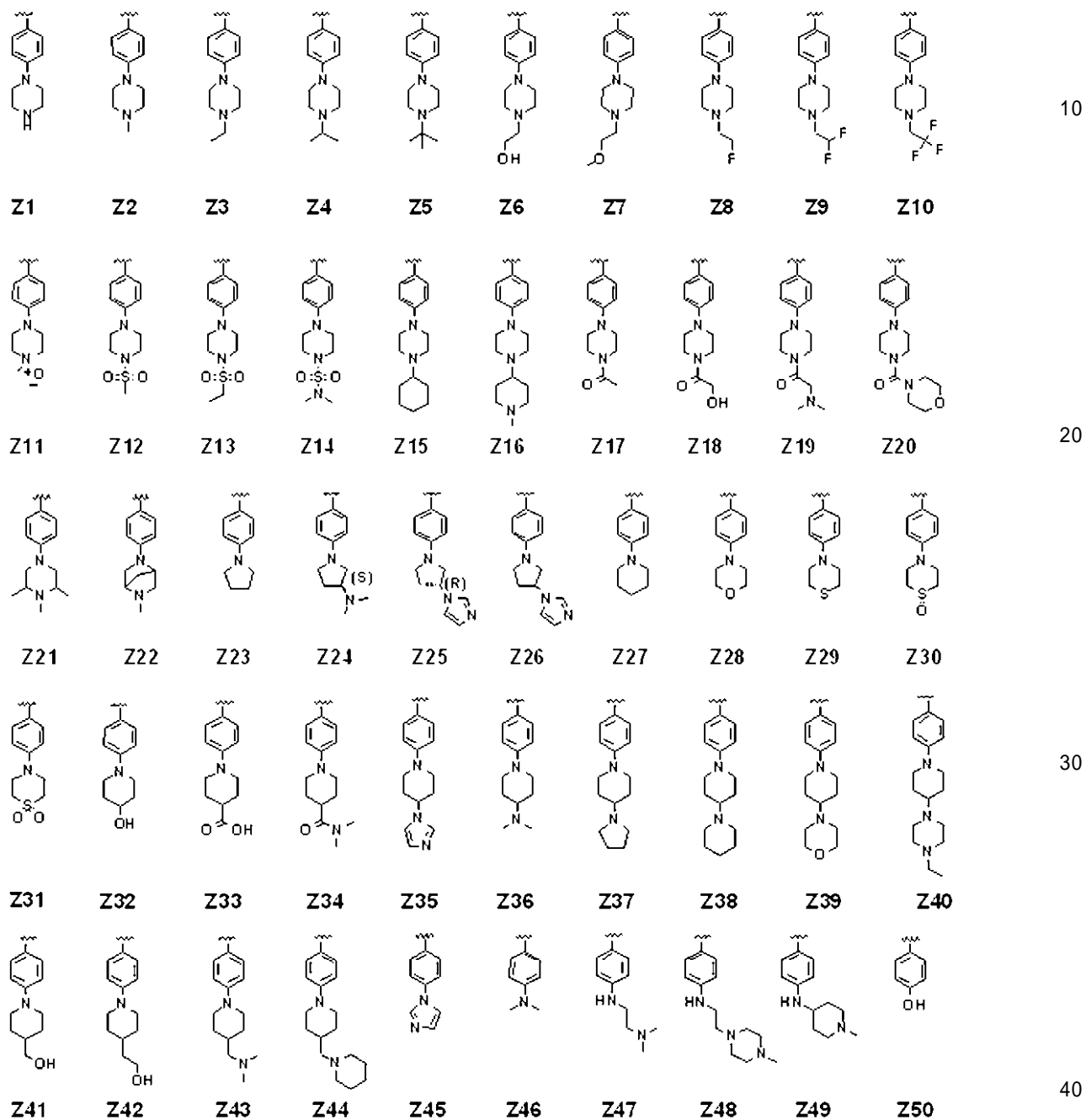
50

必要に応じて、前記 C_{1-6} アルキルは部分的に不飽和されるか、または C_{3-6} シクロアルキル残基を有し、前記ヘテロ環を構成する炭素原子はカルボニル形態で存在する。

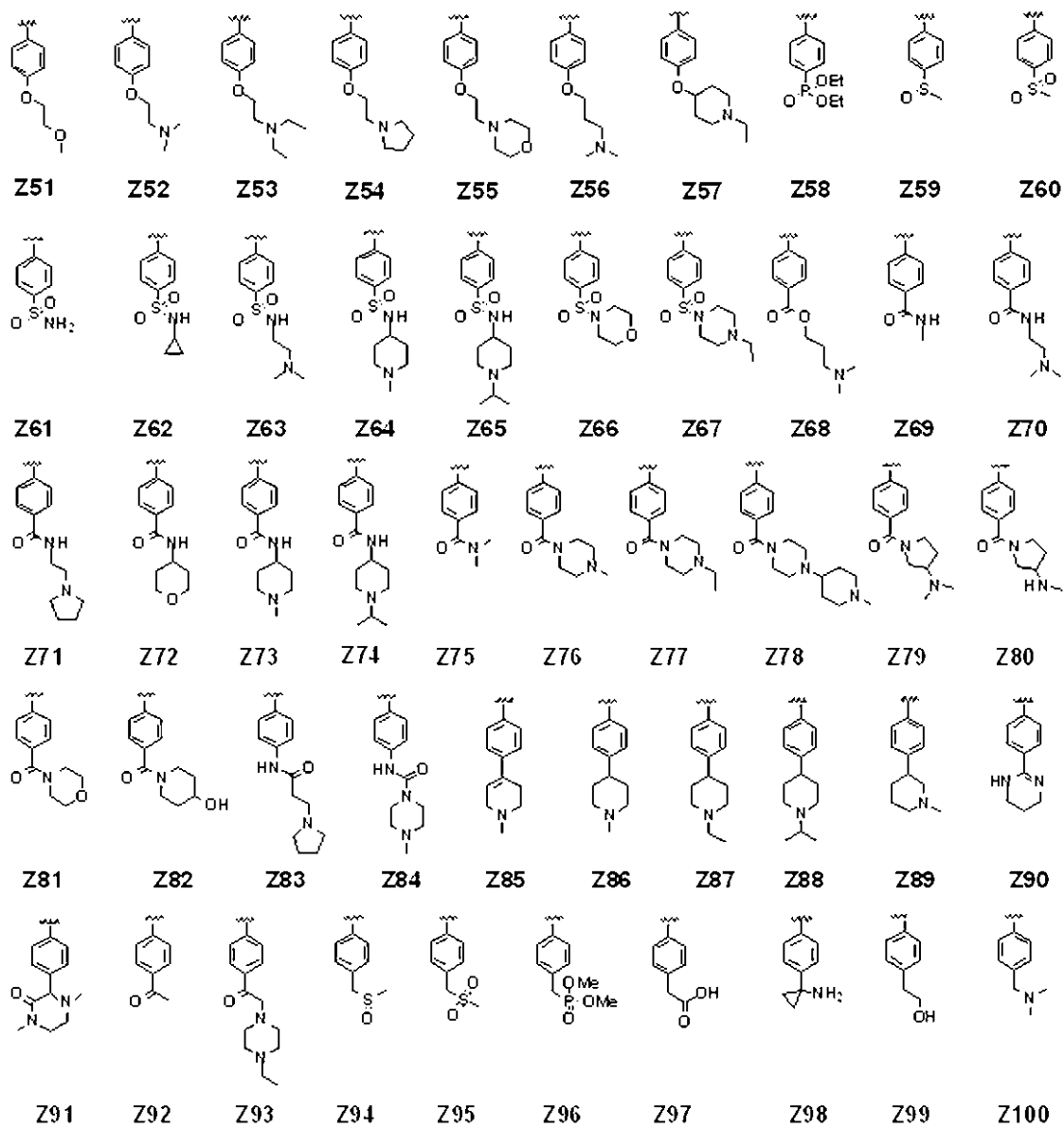
【請求項 2】

前記 Z が、下記化学式 Z 1 ~ Z 203 からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物：

【化 2】



【化 3】

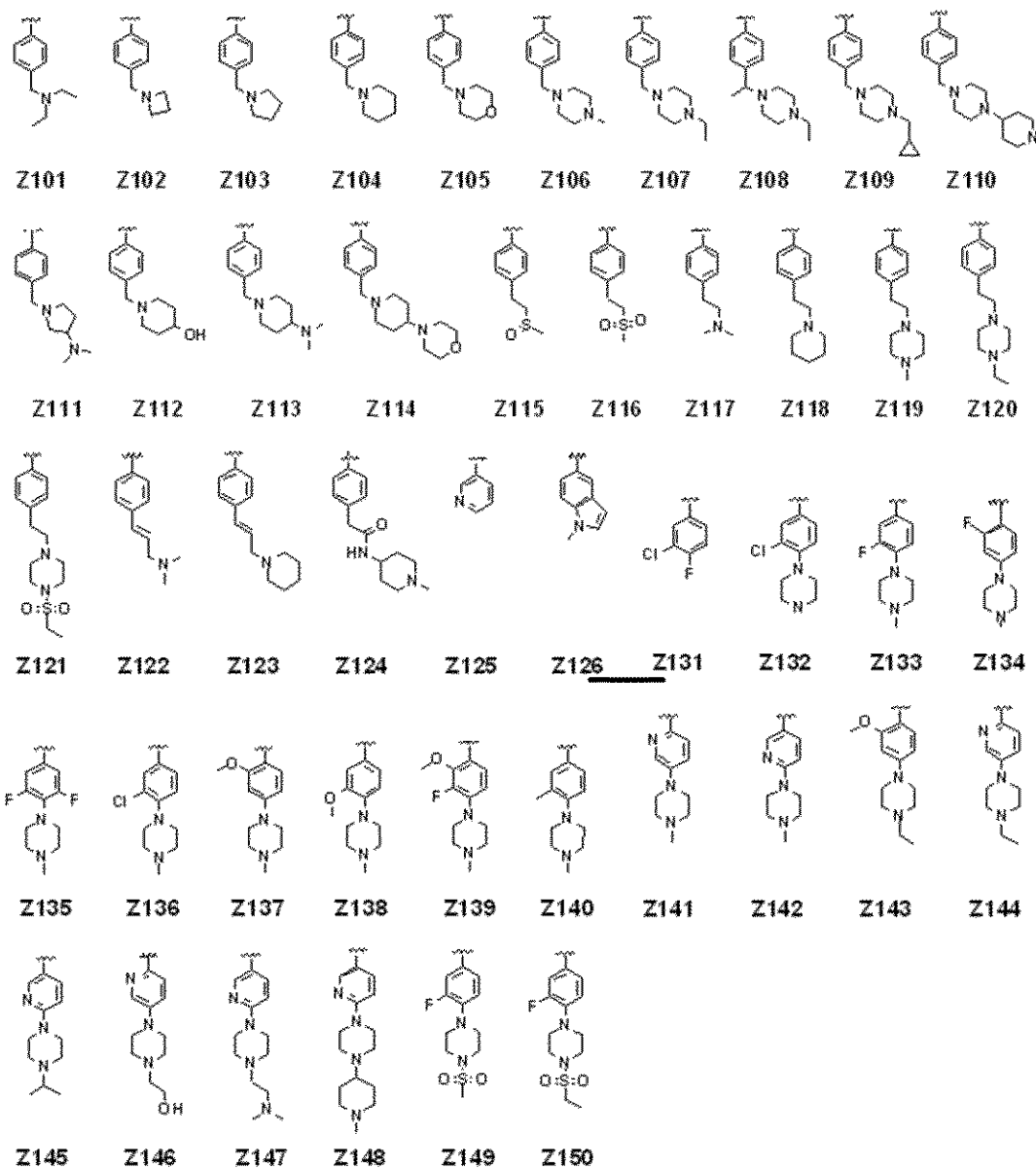


10

20

30

【化 4】

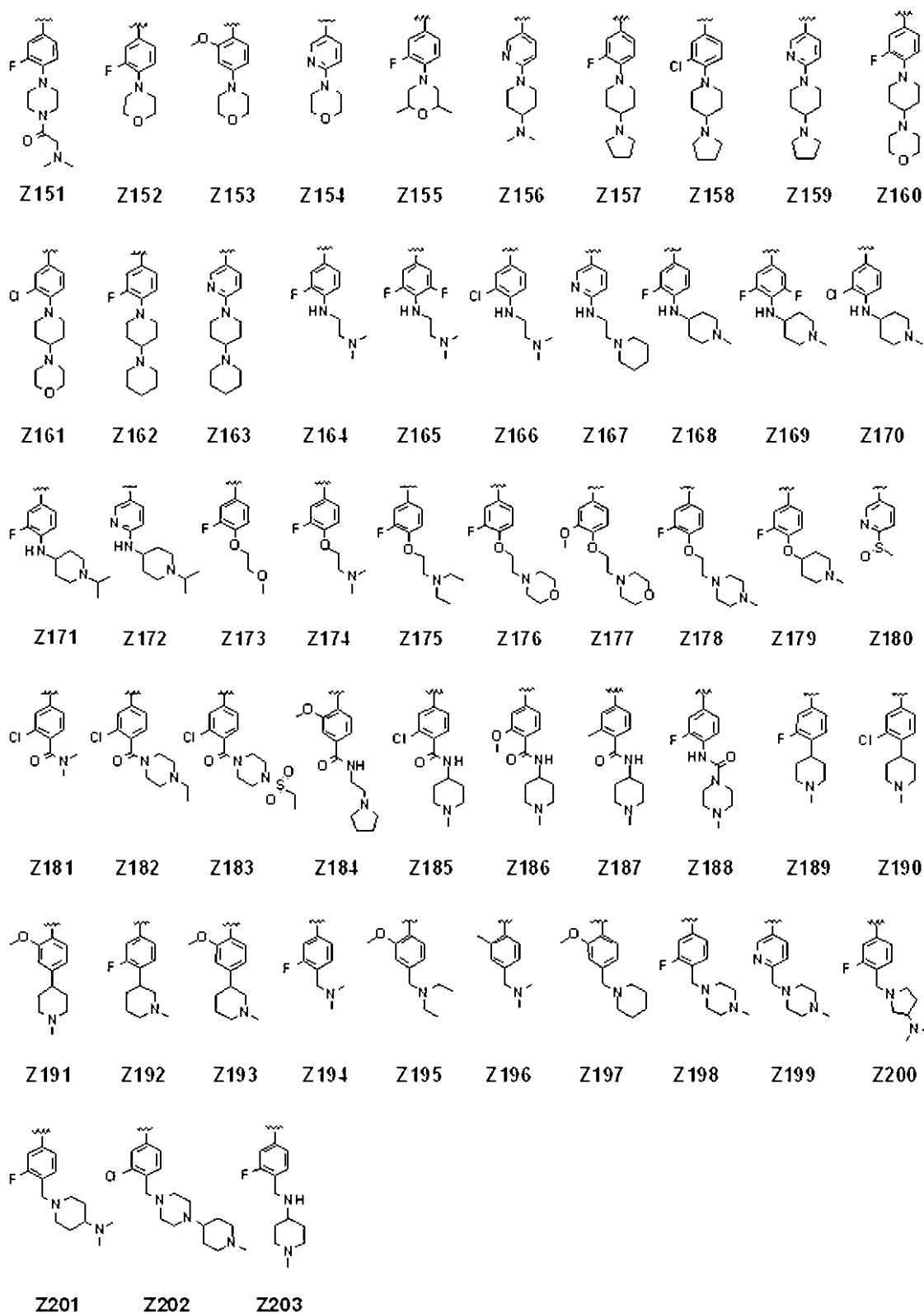


10

20

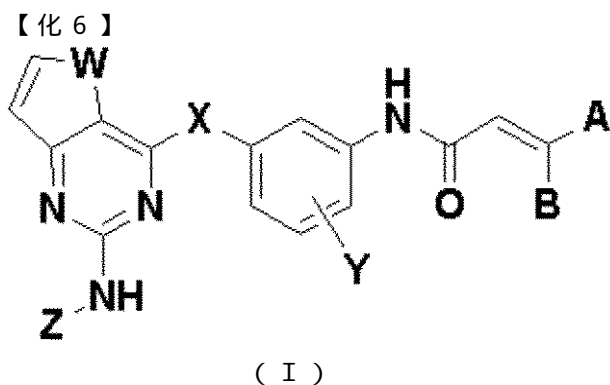
30

【化 5】



【請求項 3】

下記化学式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩：



10

前記式中、

Wは、Sであり、

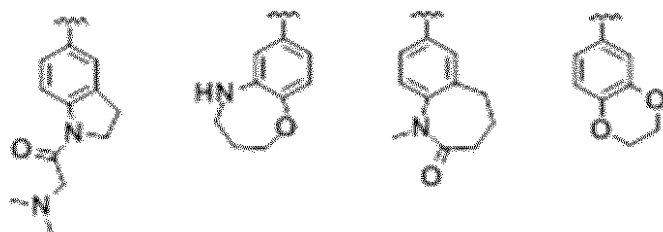
Xは、O、NH、S、SOまたはSO₂であり、

Yは、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキルまたはC₁ - 6 アルコキシであり、

AとBは、それぞれ独立に、水素、ハロゲンまたはジ(C₁ - 6 アルキル)アミノメチルであり、

Zは、下記化学式 Z 1 2 7 ~ Z 1 3 0 からなる群から選択される：

【化 7】



20

Z127

Z128

Z129

Z130

°

【請求項 4】

30

前記化学式 (I) の化合物が、下記化合物からなる群から選択されることを特徴とする、請求項 1 に記載の化合物：

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - tert - ブチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

40

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - メトキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル)

50

- フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプト - 2 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (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) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

(4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ホスホン酸ジエチル ;

N - (3 - (2 - (4 - [1 , 4 '] ビピペリジニル - 1 ' - イル - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((3 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 3 - クロロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (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) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N - (4 - メチル - 3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フ

10

20

30

40

50

エノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル) - アミド ;

N - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

10

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

20

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

30

N - (3 - (2 - (4 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 2 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

40

N - (3 - (2 - (4 - チオモルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - オキソ - 1⁴ - チオモルホリン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

(S) - N - (3 - (2 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペラジン - 1 - イル) - フェ

50

ニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - [1 , 4 '] ピペリジニル - 1 ' - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

1 - (4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸ジメチルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - アセチルフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキソ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 R - イミダゾール - 1 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 -

10

20

30

40

50

イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

10

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ジエチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

20

N - (3 - (2 - (4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - N - (3 - ((2 - ((4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ジエチルアミノメチル - 2 - メトキシ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

30

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - アゼチジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

40

N - (3 - (2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

50

N - (3 - ((2 - ((4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

(4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ベンジルホスホン酸ジメチル ;

N - (3 - (2 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル) 3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

10

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) 3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノメチル - 2 - メチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

20

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (メタンスルホニルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イルメチル) フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

30

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

40

N - (3 - (2 - (4 - (1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

50

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

2 - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アセテート ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (メチルスルフィニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルベンズアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N , N - ジメチルベンズアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((3 - クロロ - 4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 2 - クロロ - N , N - ジメチル - ベンズアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - エタンスルホニル - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ - 2 - クロロ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルスルホニル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((メチルスルフィニル) メチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (メチルスルフィニル) エチル) フェニル) アミノ

10

20

30

40

50

-) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - スルファモイルフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d]
 ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (モルホリノスルホニル) フェニル) アミノ) チエノ [3
 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (N - シクロプロピルスルファモイル) フェニル) アミノ
) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (N - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) スルファモイル
) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル)
 アクリルアミド ; 10
 N - (3 - ((2 - ((4 - (N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) スルファモイル
) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル
) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) スルファ
 モイル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェ
 ニル) アクリルアミド ;
 4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2
 - イル) アミノ) 安息香酸 3 - (ジメチルアミノ) プロピル ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニル
 アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド 20
 ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エチル) - フェニルアミノ) -
 チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (1 , 1 - ジオキソ - 1⁶ - チオモルホリン - 4 - イル) -
 フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) -
 アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) アセチル) フェニ
 ルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミ
 ド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (1 - エチルピペリジン - 4 - イルオックス) フェニルアミノ) 30
) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルオキシ)
 - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル)
 - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2
 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3
 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) アミノ)
 チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ; 40
 N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) フェニル) アミノ)
 チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) ア
 ミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド
 ;
N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルアミノ)
) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド
 ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - フルオロ - フェニル
 アミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリル 50

アミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

10

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ブタ - 2 - エンアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

20

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

30

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (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) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

40

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェ

50

ニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (4 - フルオロ - 3 - (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) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル) - フェニル) - アクリルアミド ;

10

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル) - フェニル) - アクリルアミド ;

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニル) ブタ - 2 - エンアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルフィニル) フェニル) アクリルアミド ;

(Z) - 3 - クロロ - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

20

(E) - 3 - クロロ - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

30

N - (3 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

1 - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ジメチルアミノメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

40

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) -

50

- チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロベニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオニルアミノ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
 4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
 4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (4 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - (2 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((ピリジン - 3 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;
 N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピペラジン - 1

-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(6-(4-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(6-(4-(ピロリジン-1-イル)ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(6-[1,4'-ビペリジン]-1'-イル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

10

N-(3-(2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(6-(2-(ピペリジン-1-イル)エチル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(6-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

20

N-(3-(2-(6-(メチルスルフィニル)ピリジン-3-イル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-モルホリノフェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(3-フルオロ-4-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)フェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

30

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(4-(メチルスルホニル)ピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(4-(エタンスルホニル-ピペラジン-1-イル)-3-フルオロ-フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(2,6-cis-ジメチルモルホリノ)-3-フルオロフェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-フェニルアミノ)-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-フェニル)アクリルアミド;

40

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-ピペリジン-3-イル)-フェニルアミノ)-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)フェニルアミノ)-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)-フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-フルオロフェニル)アミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル

50

）アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (1 - アミノ - シクロプロピル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；及び

N - (3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド。

【請求項 5】

前記化学式 (I) の化合物が、下記からなる群から選択されるものである、請求項 3 に記載の化合物；

N - (3 - (2 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H - ベンゾ [b] アゼピン - 7 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；および

N - (3 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシ - 6 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド

。

【請求項 6】

癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患の治療または予防用薬剤の製造のための請求項 1 ~ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物の使用。

【請求項 7】

前記癌または腫瘍が上皮細胞成長因子受容体 (E G F R) チロシンキナーゼまたはその変異体により誘発されることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 8】

前記癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患が、ブルトン型チロシンキナーゼ (B T K)、ヤヌスキナーゼ 3 (J A K 3)、インターロイキン 2 誘導型 T 細胞キナーゼ (I T K)、静止リンパ球キナーゼ (R L K) 及び骨髄チロシンキナーゼ (B M X) からなる群から 1 つ以上選択されることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 9】

前記癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患が、異常に活性化された B リンパ球、T リンパ球またはこれらの両方ともによって媒介されることを特徴とする、請求項 6 に記載の使用。

【請求項 10】

前記炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患が、関節炎、リウマチ性関節炎、脊椎関節症、痛風性関節炎、骨関節炎、若年性関節炎、その他の関節炎状態、ループス、全身性エリテマトーデス (S L E)、皮膚関連疾患、乾癬、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、疼痛、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群 (A R D S)、肺サルコイドーシス、慢性炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患 (C O P D)、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞

10

20

30

40

50

、鬱血性心不全、心筋再灌流傷害、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎、過敏性腸症候群、喘息、シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺疾患、じんましん（カンジダ症）、多発性硬化症、強皮症、臓器移植拒絶、異種移植、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿合併症、炎症、骨盤内炎症性疾患、アレルギー性鼻炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性副鼻腔炎、白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄腫、急性リンパ性白血病（ALL）、慢性リンパ性白血病（CLL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、有毛細胞白血病、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性腫瘍（MPN）、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、または濾胞性リンパ腫であることを特徴とする、請求項6に記載の使用。

10

【請求項11】

細胞内シグナル伝達阻害剤、有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、インターカレーションする抗癌剤、トポイソメラーゼ阻害剤、免疫療法剤、抗ホルモン剤、またはこれらの混合物からなる群から選択された抗癌剤とともに投与されることを特徴とする、請求項6に記載の使用。

【請求項12】

ステロイド剤、メトトレキサート、レフルノミド、抗TNF製剤、カルシニューリン阻害剤、抗ヒスタミン薬、及びこれらの混合物からなる群から選択された治療剤とともに投与されることを特徴とする、請求項6に記載の使用。

【請求項13】

活性成分として請求項1～5のいずれか1項に記載の化学式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患の治療または予防用医薬組成物。

20

【請求項14】

請求項1～5のいずれか1項に記載の化学式（I）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療または予防するための薬剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明はチロシンキナーゼ活性阻害作用を有する新規な縮合ピリミジン誘導体、及びそれを活性成分として含有する医薬組成物に関する。

30

【背景技術】

【0002】

細胞内には多様なシグナル伝達系が存在し、これらの各シグナル伝達系は互いに機能的に連結されて細胞の増殖、成長、転移及び死滅を調節する（非特許文献1）。遺伝的及び環境的因子による細胞内の調節システムの破壊はシグナル伝達系の異常な増幅または消滅をもたらし、これは腫瘍細胞を発生させる（非特許文献2）。

【0003】

タンパク質チロシンキナーゼはこのような細胞制御に重要な役割を果たし（非特許文献3）、タンパク質チロシンキナーゼの異常発現または突然変異が癌細胞または自己免疫疾患で観察された。タンパク質チロシンキナーゼはリン酸基のATPからタンパク質性基質上のチロシンへの伝達を触媒する酵素である。多数の成長因子受容体タンパク質が細胞のシグナルを伝達するチロシンキナーゼとして作用する。成長因子とこれらの受容体との間の相互作用は細胞成長を正常に調節するが、いずれかの受容体の突然変異または過剰発現による異常なシグナル伝達は通常、各種癌やリウマチ性関節炎のような自己免疫疾患をもたらす。

40

【0004】

このようなタンパク質チロシンキナーゼの役割と関連して、多様な成長因子及びこれらの受容体が研究されてきており、特に上皮細胞成長因子（EGF）及びその受容体（EG

50

F R)チロシンキナーゼに関する研究が盛んに行われてきた(非特許文献4)。E G F Rチロシンキナーゼは受容体とチロシンキナーゼとからなり、細胞膜を介して細胞外部のシグナルを細胞核に伝達する。多様なE G F Rチロシンキナーゼは構造的差異によってE G F R(E r b - B 1)、E r b - B 2、E r b - B 3及びE r b - B 4の4種の亜型に分類され、この中でE G F Rチロシンキナーゼドメインのエクソン21のL 8 5 8 R点突然変異及びエクソン19のインフレーム(in-frame)欠失のようなE G F R活性化突然変異は非小細胞肺癌の重要な発病原因と知られている。

【0005】

ゲフィチニブ(アストラゼネカ社製)は、E G F Rチロシンキナーゼの阻害のために小分子物質として最初に開発されて、E G F R(E r b - B 1)を選択的且つ可逆的に阻害する。エルロチニブ(ロシュ社製)も類似の特性を有する。これらのE G F R標的薬物は非小細胞肺癌(N S C L C)に有効であり、E G F R活性化突然変異を有する患者に治療の利便性を提供する。

【0006】

しかし、耐性発現はE G F R標的療法に用いられる特定の薬物の活性を下げると報告されている。ゲフィチニブまたはエルロチニブを投与した患者の約半分が2次E G F R T 7 9 0 M突然変異を起こして当該薬物に対して耐性を現わすことがすでに報告された(非特許文献5)。さらにE G F R標的に対する不可逆阻害剤が、ゲフィチニブ及びエルロチニブなどの従来の可逆的阻害剤に比べて、優れた効能を確保し、耐性発現を克服するにおいて、一層有利であるという研究結果が最近報告された(非特許文献6および7)。これによって、B I B W - 2 9 9 2(A f a t i n i b)(ベーリンガーインゲルハイム社製)(非特許文献8)、P F 0 0 2 9 9 8 0 4(D a c o m i t i n i b,ファイザー社製)(非特許文献9)、及びA V - 4 1 2(A V E O P h a r m a c e u t i c a l s社製)(非特許文献10)のような不可逆阻害剤が開発されて現在臨床段階にある。当該化合物はE G F RのA T Pドメインに位置するシステイン773(C y s 7 7 3)と共有結合を形成することによって、E G F Rの自己リン酸化を不可逆的に阻害し、これを通じて癌細胞のシグナル伝達を効果的に抑制すると知られており(非特許文献11)、インビボ活性及び多様な癌腫のインビボモデルにおいて、E G F R/H E R - 2の二重阻害剤またはp a n - H E R阻害剤として市販中の可逆的阻害剤に比べて一層高い阻害活性を示している(非特許文献12)。しかし、これらの化合物は正常細胞に存在するE G F R野生型に対して高い活性を持っていることから、E G F R T 7 9 0 M突然変異による耐性を克服するのに十分な用量で投与される場合、皮膚発疹、下痢及び体重減少のような深刻な副作用を引き起こすことができ、これによってこれらの臨床応用が制限されている(非特許文献13)。

【0007】

不可逆阻害剤の非小細胞肺癌に対する臨床試験結果を分析して見れば、これらの化合物は既存の可逆阻害剤に比べて優れた活性を示したが、癌患者の耐性発現に対しては依然として微弱な治療効果を示した。よって、薬剤耐性癌に有効であり、副作用のない新しい薬物の開発が求められ続けている。

【0008】

一方、炎症性疾患、自己免疫疾患及び/または免疫介在性疾患の発病において、B細胞(Bリンパ球)及びT細胞(Tリンパ球)が重要な役割を果たすという多様な証拠がある。

【0009】

例えば、シグナル伝達異常はB細胞の過増殖及び分化を誘発して多様な急性または慢性リンパ性白血病のような各種リンパ腫などを引き起こすことができ、自己抗体を形成して多数の炎症性疾患、自己免疫疾患及び/または免疫介在性疾患を引き起こすことができる。

【0010】

ブルトン型チロシンキナーゼ(Bruton's tyrosine kinase; B T K)は、T E Cファミ

10

20

30

40

50

リーのチロシンキナーゼの一種であって、B細胞の活性化及びシグナル伝達に重要な役割を果たす。BTKはB細胞表面のB細胞受容体（BCR）刺激を下流細胞内反応に連結するB細胞シグナル伝達経路で重要な役割を果たす。また、BTKはB細胞発生及び成熟B細胞の活性化及び生存における決定的な調節因子として知られている（非特許文献14～17）。よって、BTKの抑制はB細胞媒介疾患の発病過程を遮断する治療的なアプローチであり得る。

【0011】

例えば、BTK欠損マウスはコラーゲン誘導関節炎に対して耐性があると知られており、BTK阻害剤はマウスモデルの関節炎に対して用量依存的効果を有することが示唆されている（非特許文献18および19）。よって、効果的なBTK阻害剤はリウマチ性関節炎治療に有用である。

10

【0012】

なお、BTKは発病過程に係わるB細胞以外の細胞、すなわち、骨髄由来肥満細胞によって発現される。BTK欠損骨髄由来肥満細胞では抗原誘導性脱顆粒が抑制されると報告された（非特許文献20）。これはBTKがアレルギー及び喘息のような病的肥満細胞応答を処置するのに有用であることを示す。

【0013】

その上、BTKの活性が欠如している単球は、刺激後にTNF- α の生産の低下を示す（非特許文献21）。よって、TNF- α 媒介炎症はBTK阻害剤によって調節できる。

【0014】

さらに、BTKはアポトーシスにおいて一部の調節因子としての役割を果たすと報告されており（非特許文献22）、これによって、BTK阻害剤は特定B細胞リンパ腫及び白血病の治療に有用である（非特許文献23）。

20

【0015】

一方、T細胞は細胞表面のT細胞受容体（TCR）を通じて抗原提示細胞から伝達されたシグナルをヤヌスキナーゼのような細胞内の多様なキナーゼが活性化して下流エフェクターに伝達する役割を果たす。この時、多くのインターロイキン（IL）やインターフェロン- γ を分泌して前記B細胞だけではなく多様な白血球を活性化する。T細胞でシグナル伝達に関与するタンパク質キナーゼとしては、JAK1、JAK2、JAK3及びTYK2のようなヤヌスキナーゼ（JAK）に加えて、インターロイキン2誘導型T細胞キナーゼ（ITK）及び静止リンパ球キナーゼ（RLK）のようなTECファミリーのキナーゼが挙げられる。

30

【0016】

前記JAK3をはじめとするヤヌスキナーゼも自己免疫及び/または炎症性疾患を標的として幅広く研究されてきた。とりわけ、造血作用及び赤血球の恒常性に関与するJAK2や色々な組織で発現されるJAK1と異なり、JAK3は主にリンパ球で発現され、IL-2、IL-4、IL-7、IL-9及びIL-15等の多様なサイトカインを介したシグナル伝達に非常に重要な役割を果たすから、JAK3は一層魅力的なキナーゼといえる（非特許文献24）。動物研究によると、JAK3はB細胞及びT細胞の成熟に重要な役割を果たすだけでなく、T細胞の機能を維持させるにも重要な役割を果たす。

40

【0017】

したがって、JAK3阻害剤は関節リウマチ、乾癬、アトピー性皮膚炎、ループス、多発性硬化症、I型の糖尿病及び糖尿による合併症、癌、喘息、自己免疫性甲状腺疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、アルツハイマー病、白血病及び臓器移植または異種移植などの免疫抑制が要求される諸病状の治療に有用である（非特許文献25～28）。

【0018】

一方、他のTECファミリーのキナーゼもT細胞活性化に重要な役割を果たすと知られている（非特許文献29）。例えば、T細胞で特徴的に発現されるITKをマウスで除去した結果、T細胞受容体を介した刺激によって引き起こされる細胞増殖が減少し、IL-2、IL-4、IL-5、IL-10及びIFN- γ などの多様なサイトカインの分泌が

50

減少した（非特許文献 30～32）。

【0019】

なお、ITK欠損マウスではアレルギー性喘息の免疫症状が弱まり、オボアルブミン（ovalbumin）のようなアレルゲンの攻撃に対応して肺炎症、好酸球浸潤及び粘液産生が急激に減少した（非特許文献 33）。これはITK阻害剤が喘息の治療に有用であることを示す。

【0020】

さらに、ITKはアトピー性皮膚炎とも関連があると知られている。すなわち、この遺伝子が軽度のアトピー性皮膚炎を患う対照群または患者に比べて、重度のアトピー性皮膚炎を患っている患者からの末梢血T細胞でもっと多く発現されると報告された（非特許文献 34）。

【0021】

一方、RLKは脾臓細胞のT細胞受容体のシグナル伝達によって生成されるIL-2の分泌を活性化作用をする。よって、RLKを阻害することでT細胞による多様な反応を減少させることができる（非特許文献 30および35）。

【0022】

なお、骨髄チロシンキナーゼ（BMX）は上皮細胞及び内皮細胞の遊走に関与すると知られている（非特許文献 36）。よって、BMX阻害剤は癌細胞の転移と血管生成を抑制する抗癌剤として開発することができる。

【0023】

前記のように、BTK、ITK、RLK、BMXなどのようなTECファミリーのキナーゼ及びJAK3のようなヤヌスキナーゼは炎症性疾患、自己免疫疾患及び免疫介在性疾患の発病に関与するB細胞及び/またはT細胞の活性化に重要な役割を果たしているため、これらのキナーゼを効果的に阻害する化合物は各種炎症性疾患、自己免疫疾患及び免疫介在性疾患の治療剤として有用である。

【0024】

その上に、B細胞リンパ腫を誘導するB細胞活性化に係わるBTK、及び癌細胞転移に関与するBMXを阻害する化合物は抗癌剤または抗腫瘍剤として有用である。

【0025】

したがって、前記キナーゼを阻害しながら、二次突然変異T790Mはもちろん、エクソン21におけるL858R点突然変異またはエクソン19におけるインフレイム欠失のような変異型EGFRを選択的に抑制する化合物の開発は、この分野で非常に重要な課題の一つである。

【0026】

たとえばEGFRのATPドメインに位置したシステイン773（Cys773）と共有結合を形成するEGFR不可逆阻害剤がアミノ酸配列の同じ位置にシステインが存在するBTK、ITK、RLK、BMXのようなTECファミリーのキナーゼだけでなく、JAK3やBLKなどのようなキナーゼに対しても活性阻害効果を示すことができると提示されたことがあるが（非特許文献 37）、変異型EGFR、BTK、JAK3、ITK、RLK、BMX及び/またはBLKなどを不可逆的、選択的、かつ効果的に阻害することができる化合物は未だ開発されていない。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0027】

【非特許文献1】William G. Kaelin Jr, Nature Reviews Cancer 5, 689, 2005

【非特許文献2】Douglas Hanahan and Robert A. Weinberg, Cell 100, 57, 2000

【非特許文献3】Irena Melnikova and James Golden, Nature Reviews Drug Discovery 3, 993, 2004

【非特許文献4】Nancy E. Hynes and Heidi A. Lane, Nature Reviews Cancer 5, 341, 2005

10

20

30

40

50

【非特許文献 5】William Pao et al., Public Library of Science Medicine, 2(3), 22 5, 2005, Cancer Res, 67(24), 11924, 2007

【非特許文献 6】Danan Li et al., Cancer Cell 12, 81, 2007

【非特許文献 7】Anja Michalczyk et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry 16, 348 2, 2008

【非特許文献 8】C H Mom et al., British Journal of Cancer 98, 80, 2007

【非特許文献 9】Engelman JA, et al., Cancer Res. 67, 11924, 2007

【非特許文献 10】Tsuyoshi Suzuki et al., Cancer Sci. 98(12), 1977, 2007

【非特許文献 11】David W. Fry et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 95, 12022, 1998

10

【非特許文献 12】Jeff B. Smail et al., J. Med. Chem. 42, 1803, 1999

【非特許文献 13】Martin L. Sos, et al., Cancer Res. 70, 868, 2010

【非特許文献 14】Khan et al., Immunity 3, 283, 1995

【非特許文献 15】Elmeier et, al., J. Exp. Med. 192, 1611, 2000

【非特許文献 16】Kurosaki, Current Opinion in Immunology 12, 276, 2000

【非特許文献 17】Schaeffer and Schwartzberg, Current Opinion in Immunology 12, 282, 2000

【非特許文献 18】Jansson and Holmdahl, Clin. Exp. Immunol. 94, 459, 1993

【非特許文献 19】Pan et al., Chem. Med Chem. 2, 58, 2007

【非特許文献 20】Iwaki et al., J. Biol. Chem. 280, 40261, 2005

20

【非特許文献 21】Horwood et al., J Exp Med. 197, 1603, 2003

【非特許文献 22】Islam and Smith, Immunol. Rev. 178, 49, 2000

【非特許文献 23】Feldhahn et al., J. Exp. Med. 201, 1837, 2005

【非特許文献 24】Flanagan et al, Journal of medicinal Chemistry, 53, 8468, 2010

【非特許文献 25】Pesu M, Laurence A, Kishore N, et al., Immunol Rev 223, 132, 2008

【非特許文献 26】Kawahara A, Minami Y, Miyazaki T, et al., Proc Natl Acad Sci U SA 92, 8724, 1995

【非特許文献 27】Nosaka T, van Deursen JMA, Tripp RA, et al., Science 270, 800, 1995

30

【非特許文献 28】Papageorgiou AC, Wikman LEK., et al., Trends Pharm Sci 25, 558, 2004

【非特許文献 29】Pamela L. Schwartzberg, et al., Nature Reviews Immunology 5, 284, 2005

【非特許文献 30】Schaeffer et al., Science 284, 638, 1999

【非特許文献 31】Fowell et al., Immunity 11, 399, 1999

【非特許文献 32】Schaeffer et al., Nature Immunology 2, 1183, 2001

【非特許文献 33】Mueller et al., Journal of Immunology 170, 5056, 2003

【非特許文献 34】Matsumoto et al., International archives of Allergy and Immunology 129, 327, 2002

40

【非特許文献 35】Pan et al., Mol. Cell. Biol. 2002, 22, 7512

【非特許文献 36】Wooyoung Hur, et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 18, 5916, 2008

【発明の概要】

【0028】

したがって、本発明の目的は、上皮細胞成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼまたはその変異体によって引き起こされる癌または腫瘍を選択的且つ効果的に阻害しながらも副作用が少ない新規な縮合ピリミジン誘導体を提供することである。

【0029】

本発明の他の目的は、BTK、ITK、BMX及びRLKのようなTECファミリーのキナーゼ、並びにJAK3のようなヤヌスキナーゼのような非受容体チロシンキナーゼを

50

阻害することで、異常に活性化されたＢリンパ球、Ｔリンパ球またはこれらの両方ともによって媒介される癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療することができる新規な縮合ピリミジン誘導体を提供することである。

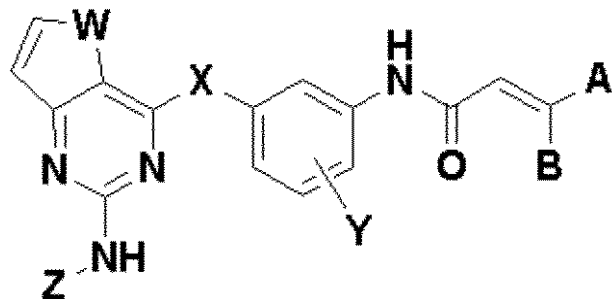
【 0 0 3 0 】

本発明のまた他の目的は、前記新規な縮合ピリミジン誘導体を含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療または予防するための医薬組成物を提供する。

【 0 0 3 1 】

前記目的を達成するため、本発明の一様態によれば下記化学式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提供する：

【 化 1 】



(Ⅰ)

前記式中、

Wは、OまたはSであり、

Xは、O、NH、S、SOまたはSO₂であり、

Yは、水素、ハロゲン、C₁ - 6 アルキルまたはC₁ - 6 アルコキシであり、

AとBは、それぞれ独立に、水素、ハロゲンまたはジ(C₁ - 6 アルキル)アミノメチルであり、

Zは、置換アリールまたは置換ヘテロアリールであり、水素原子、ハロゲン、ヒドロキシ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルカルボニル、C₁ - 6 アルコキシカルボニル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₂ - 6 アルコキシカルボニル、アミノ、C₁ - 6 アルキルアミノ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノ、カルバモイル、C₁ - 6 アルキルカルバモイル、ジ(C₁ - 6 アルキル)カルバモイル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₂ - 6 アルキルカルバモイル、スルファモイル、C₁ - 6 アルキルスルファモイル、ジ(C₁ - 6 アルキル)スルファモイル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₂ - 6 アルキルスルファモイル、C₁ - 6 アルキルスルホニル、C₁ - 6 アルキルスルフィニル、ジ(C₁ - 6 アルキル)ホスホニル、ヒドロキシC₁ - 6 アルキル、ヒドロキシカルボニルC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルコキシC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルスルホニルC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルスルフィニルC₁ - 6 アルキル、ジ(C₁ - 6 アルキル)ホスホニルC₁ - 6 アルキル、ヒドロキシC₁ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルコキシC₂ - 6 アルコキシ、アミノC₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキルアミノC₁ - 6 アルキル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₁ - 6 アルキル、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノアセチル、アミノC₂ - 6 アルコキシ、C₁ - 6 アルキルアミノC₂ - 6 アルコキシ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₂ - 6 アルコキシ、ヒドロキシC₂ - 6 アルキルアミノ、C₁ - 6 アルコキシC₂ - 6 アルキルアミノ、アミノC₂ - 6 アルキルアミノ、C₁ - 6 アルキルアミノC₂ - 6 アルキルアミノ、ジ(C₁ - 6 アルキル)アミノC₂ - 6 アルキルアミノ、ヘテロアリール、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環チオ、ヘテロ環スルフィニル、ヘテロ環スルホニル、ヘテロ環スルファモイル、ヘテロ環C₁ - 6 アルキル、ヘテロ環C₁ - 6 アルコキシ、ヘテロ環アミノ、ヘテロ環C₁ - 6 アルキルアミノ、ヘテロ環アミノC₁ - 6 アルキル、ヘテロ環カルボニル、ヘテロ環C₁ - 6 アルキルカルボニル、ヘテロ環カルボニルC₁ - 6 アルキル、ヘテロ環C₁ - 6 アルキルチオ、ヘテロ環C₁ - 6 アルキルスルフィニル、ヘテロ環C₁ - 6 アルキルスルホニル

10

20

30

40

50

、ヘテロ環アミノカルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル、ヘテロ環アミノカルボニル C_{1-6} アルキル、ヘテロ環カルボキサミド及びヘテロ環 C_{1-6} アルキルカルボキサミドからなる群から選択された少なくとも1つの置換基を有し、

前記アリールは、 C_{6-12} 単環式または二環式芳香族環を意味し、

前記ヘテロアリールは、それぞれ独立に、N、OまたはSを1つ以上含む5～12員単環式または二環式芳香族ヘテロ環を意味し、

前記ヘテロ環は、それぞれ独立に、N、O、S、SOまたは SO_2 を1つ以上含む、飽和または部分的に不飽和の3～12員単環式または二環式ヘテロ環を意味し、ヘテロ環を形成する炭素原子は任意に C_{1-6} アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル、ヒドロキシカルボニル、 C_{1-6} アルコキシ、アミノ、 C_{1-6} アルキルアミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノカルボニル、ヘテロ環、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル及びヘテロアリールからなる群から選択された少なくとも1つの置換基を有し、ヘテロ環が任意に窒素原子を含む場合、窒素原子は任意に水素原子、 C_{1-6} アルキル、モノハロゲン C_{1-6} アルキル、ジハロゲン C_{1-6} アルキル、トリハロゲン C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ヒドロキシ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルコキシ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルカルボニル、 C_{1-6} アルコキシカルボニル、カルバモイル、 C_{1-6} アルキルカルバモイル、ジ(C_{1-6} アルキル)カルバモイル、スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルファモイル、ジ(C_{1-6} アルキル)スルファモイル、 C_{1-6} アルキルスルホニル、アミノ C_{2-6} アルキル、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{2-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{2-6} アルキル、ジ(C_{1-6} アルキル)アミノ C_{1-6} アルキルカルボニル、ヘテロ環、ヘテロ環オキシ、ヘテロ環チオ、ヘテロ環スルフィニル、ヘテロ環スルホニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキル、ヘテロ環カルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルカルボニル、ヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルフィニル及びヘテロ環 C_{1-6} アルキルスルホニルからなる群から選択された置換基を有し(この際、窒素原子が第3級アミンを形成する場合、窒素原子は任意にN-オキシド形態であり得る)、

必要に応じて、前記 C_{1-6} アルキルは、部分的に不飽和されるか、または C_{3-6} シクロアルキル残基を有し、前記ヘテロ環を構成する炭素原子はカルボニル形態で存在する。

【0032】

本発明の他の様態によれば前記化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患の治療または予防用医薬組成物を提供する。

【0033】

本発明の上記および他の目的および特徴は、添付の図面とともに考慮すれば、本発明の下記の説明から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【0034】

【図1】図1は、NCI-H1975癌細胞が異種移植されたヌードマウスにおける本発明の実施例2の化合物の経口投与による腫瘍の大きさの変化を示すグラフである。

【図2】図2は、NCI-H1975癌細胞が異種移植されたヌードマウスにおける本発明の実施例2の化合物の経口投与による体重の変化を示すグラフである。

【図3】図3は、コラーゲン誘導関節炎(CIA)モデルにおける本発明の実施例1の化合物の経口投与による関節炎臨床スコアの変化を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0035】

前記化学式(I)の化合物において、Zの好ましい例としては、下記の化学式Z1～Z203で構成される群から選択された置換基が挙げられるが、これに制限されない。

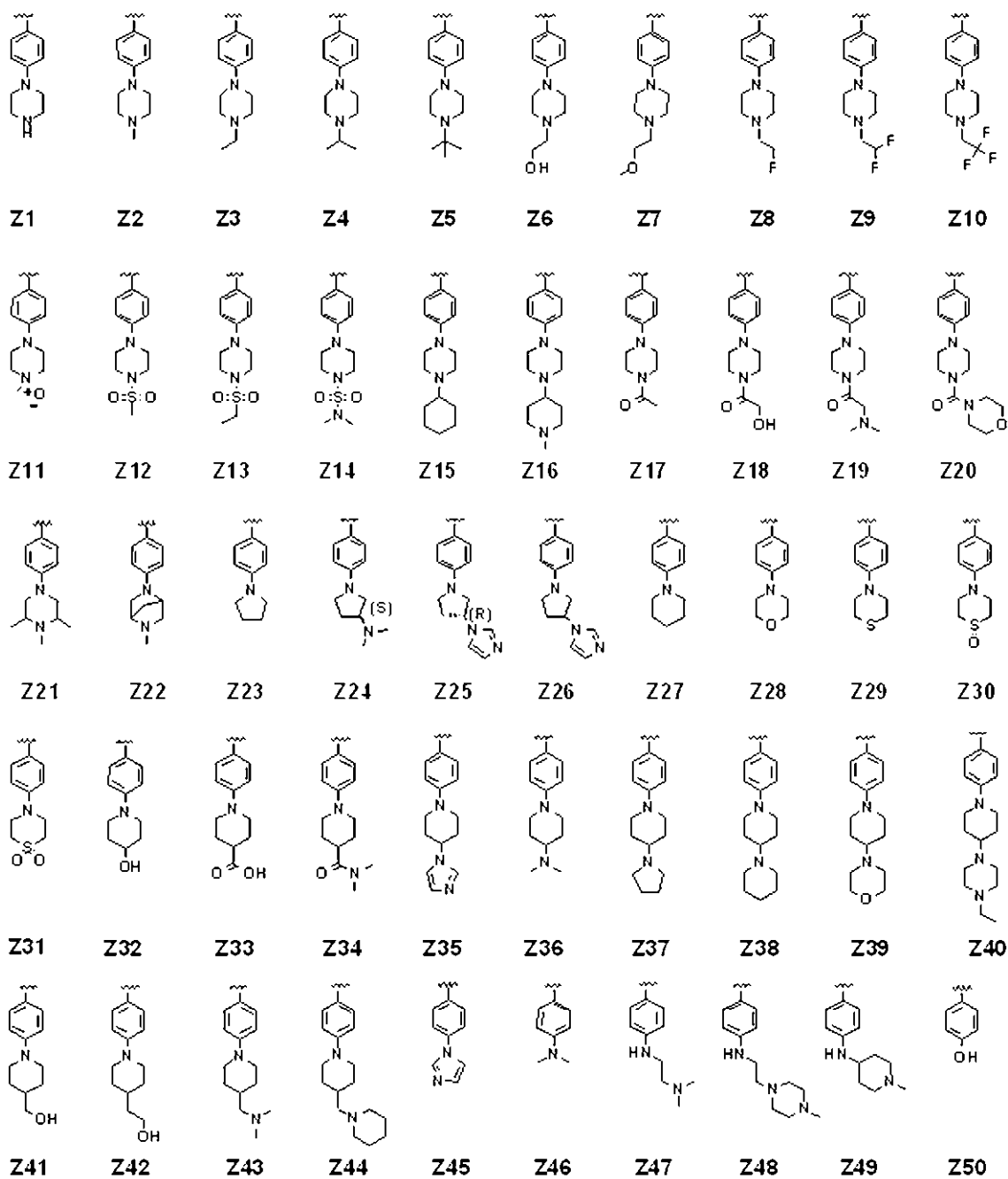
10

20

30

40

【化 2】

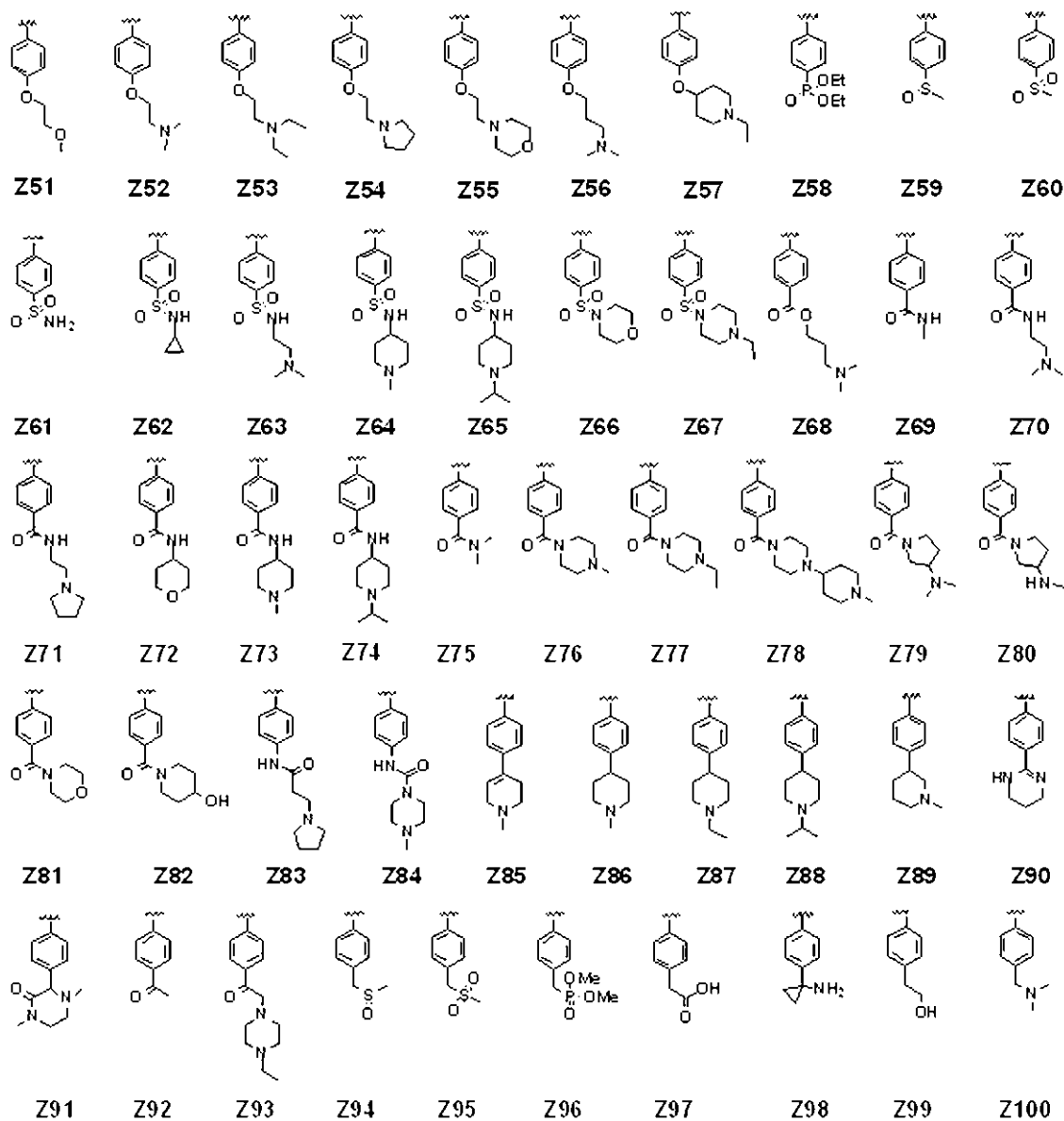


10

20

30

【化 3】

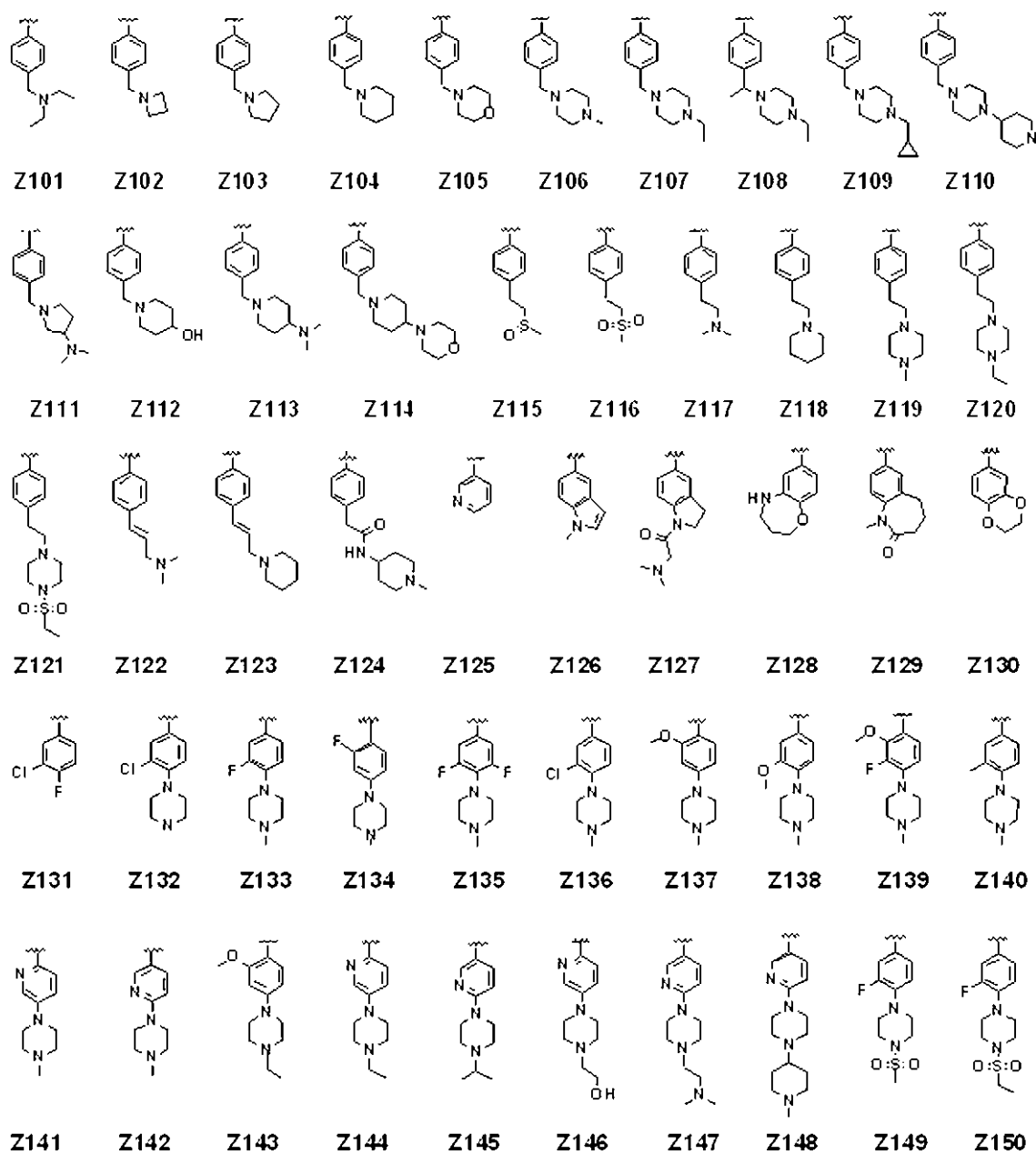


10

20

30

【化 4】

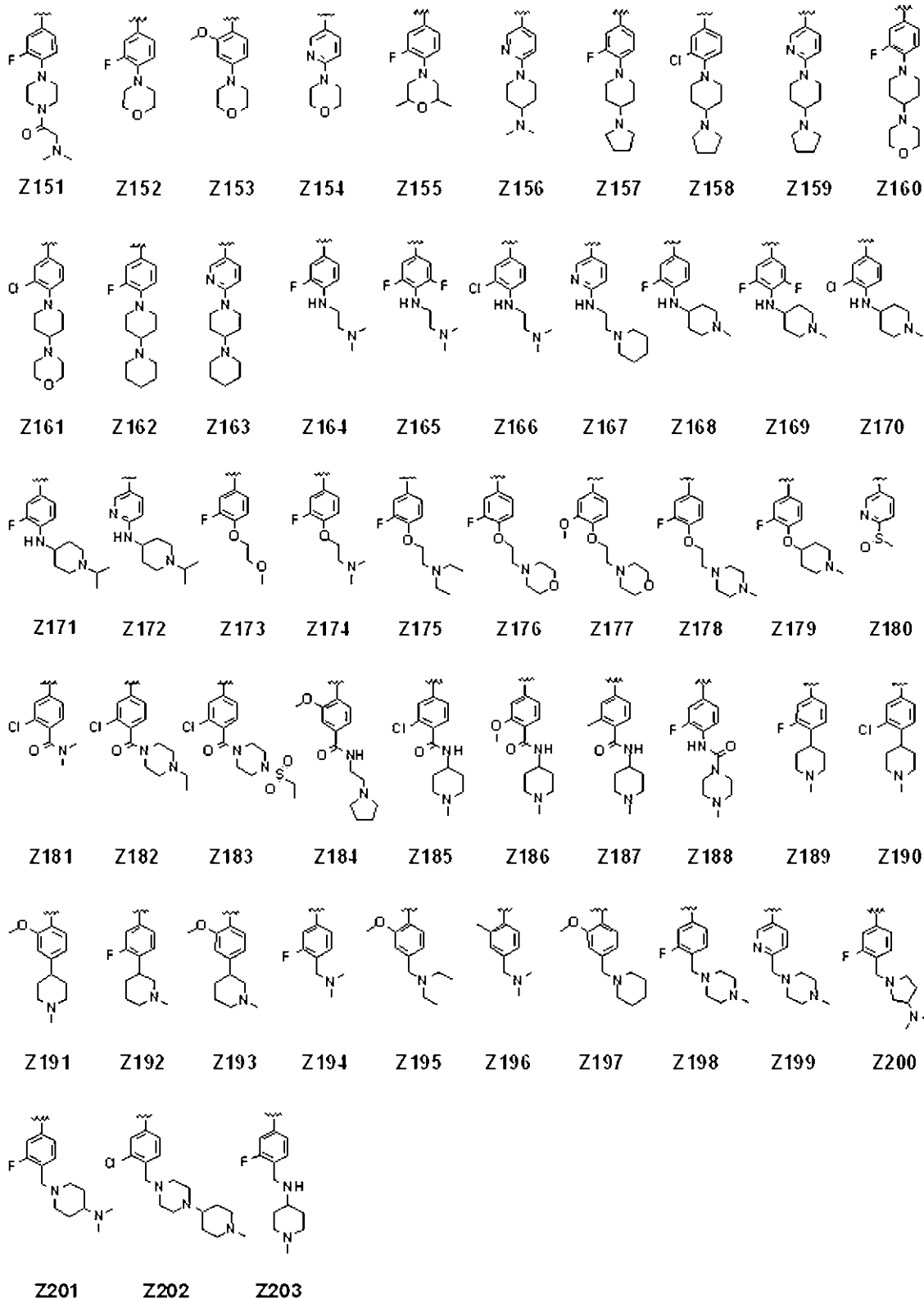


10

20

30

【化 5】



【 0 0 3 6 】

本発明による化学式 (I) の化合物のさらに好ましい例は次の通りである。

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル
アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド
;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ

10

20

30

40

50

[3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - t e r t - ブチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル
アミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリル
アミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - フルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) -
フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) -
アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペラジン -
1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) -
フェニル) - アクリルアミド ;

10

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - メトキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) -
フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) -
アクリルアミド ;

N - (3 - (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) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) -
アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - 4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フ
ェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - ア
クリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 , 4 , 5 - トリメチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニ
ルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリ
ルアミド ;

20

N - (3 - (2 - (4 - (5 - メチル - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプ
ト - 2 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ
) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (1 - メチル - 2 - オキソ - 2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロ - 1 H -
ベンゾ [b] アゼピン - 7 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル
オキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェ
ニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アク
リルアミド ;

30

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェ
ニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アク
リルアミド ;

N - (3 - (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) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド
 ;

(4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン -
2 - イル) アミノ) フェニル) ホスホン酸ジエチル ;

N - (3 - (2 - (4 - [1 , 4 '] ピピペリジニル - 1 ' - イル - 3 - フルオロ - フ
ェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - ア
クリルアミド ;

40

N - (3 - ((2 - ((3 - クロロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニ
ル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリル
アミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) - 3 - クロロフェ
ニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルア
ミド ;

N - (3 - (2 - (2 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル
アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド

50

- ;
- N - (3 - (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) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- 4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メチル - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;
- ;
- N - (4 - メチル - 3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- ;
- N - (3 - (2 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- 4 - メチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 (4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル) - アミド ;
- ;
- N - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - フルオロフェニル) - 4 - メチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (1 , 4 - ジメチル - 3 - オキソ - ピペラジン - 2 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - モルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - チオモルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - オキソ - 1⁴ - チオモルホリン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

(S) - N - (3 - (2 - (4 - (3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - [1 , 4 '] ビピペリジニル - 1 ' - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

1 - (4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル) - ピペリジン - 4 - カルボン酸ジメチルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ヒドロキシフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - アセチルフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピリミジン - 2 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキソ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 R - イミダゾール - 1 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - イミダゾール - 1 - イル - ピロリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - ア

10

20

30

40

50

クリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - イミダゾール - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ジメチルアミノ - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

10

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

20

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - (ヒドロキシメチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペリジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

30

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - エチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ジエチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イルメチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

40

(E) - N - (3 - ((2 - ((4 - (3 - (ジメチルアミノ) プロブ - 1 - エン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ジエチルアミノメチル - 2 - メトキシ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

50

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イルメチル)
- フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル)
- アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イルメチル) フェニルアミノ) チエノ [3
, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - アゼチジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3
, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ピロリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3
, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (モルホリノメチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d]
ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

10

N - (3 - ((2 - ((4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチ
ル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル
) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル) メチル) フェ
ニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリ
ルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチ
ル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル
) アクリルアミド ;

20

(4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン -
2 - イル) アミノ) ベンジルホスホン酸ジメチル ;

N - (3 - (2 - (4 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 3 - フルオロフェニルアミノ
) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((3 - (ジメチルアミノ) ピロリジン - 1 - イル) メチル)
3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェ
ニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル)
3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェ
ニル) アクリルアミド ;

30

N - (3 - (2 - (4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イルアミノ) メチル) - 3 -
フルオロフェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェ
ニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - 2 - メチル - フェニルアミノ) - チエ
ノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (シクロプロピルメチル) ピペラジン - 1 - イル) メ
チル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル)
アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ((4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1
- イル) メチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ)
フェニル) アクリルアミド ;

40

N - (3 - (2 - (4 - メタンスルホニルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2
- d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - メタンスルホニル - エチル) - フェニルアミノ) - チエ
ノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) ピ
ペラジン - 1 - イルメチル) フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 -
イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 -
イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル)

50

アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - シクロヘキシル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (5 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (5 - (4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

10

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ヒドロキシ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

20

2 - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) アセテート；

N - (3 - ((2 - ((4 - (メチルスルフィニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (メチルスルホニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N - メチルベンズアミド；

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - N , N - ジメチルベンズアミド；

30

N - (3 - ((2 - ((4 - (モルホリン - 4 - カルボニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

40

N - (3 - (2 - (4 - (3 - メチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (3 - ジメチルアミノ - ピロリジン - 1 - カルボニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - ベンズアミド；

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - カルボニル) フェ

50

ニルアミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-クロロ-4-(2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

4-(4-(3-アクリロイルアミノ-フェノキシ)-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イルアミノ)-2-クロロ-N,N-ジメチル-ベンズアミド;

N-(3-(2-(3-クロロ-4-(4-エタンスルホニル-ピペラジン-1-カルボニル)-フェニルアミノ)-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)-アクリルアミド;

10

4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)アミノ-2-クロロ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;

N-(3-(2-(4-(4-エチルピペラジン-1-イルスルホニル)フェニルアミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(メチルスルフィニル)メチル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(2-(メチルスルフィニル)エチル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-スルファモイルフェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

20

N-(3-(2-(4-(モルホリノスルホニル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(N-シクロプロピルスルファモイル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(N-(2-(ジメチルアミノ)エチル)スルファモイル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(N-(1-メチルピペリジン-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

30

N-(3-(2-(4-(N-(1-イソプロピルピペリジン-4-イル)スルファモイル)フェニル)アミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イル)オキシ)フェニル)アクリルアミド;

4-(4-(3-アクリルアミドフェノキシ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)安息香酸3-(ジメチルアミノ)プロピル;

N-(3-(2-(4-(2-(4-エチルピペラジン-1-イル)エチル)フェニルアミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(2-ピペリジン-1-イル-エチル)-フェニルアミノ)-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)-アクリルアミド;

40

N-(3-(2-(4-(1,1-ジオキソ-1⁶-チオモルホリン-4-イル)-フェニルアミノ)-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)-アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(2-(4-エチルピペラジン-1-イル)アセチル)フェニルアミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(4-(1-エチルピペリジン-4-イルオックス)フェニルアミノ)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミド;

N-(3-(2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-ピペリジン-4-イルオキシ)-フェニルアミノ)-チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-フェニル)

50

- アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - モルホリノエトキシ) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ジメチルアミノ) エトキシ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ジエチルアミノ) エトキシ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

10

N - (3 - ((2 - ((2 , 3 , 4 , 5 - テトラヒドロベンゾ [b] [1 , 4] オキサゼピン - 7 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (2 , 3 - ジヒドロ - ベンゾ [1 , 4] ジオキシン - 6 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - メトキシ - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

20

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジエチルアミノ - エトキシ) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

30

N - (3 - (2 - (3 - メトキシ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；

(E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) ブタ - 2 - エンアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

40

N - (3 - (2 - (4 - (4 - イソプロピル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド；

N - (3 - (2 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3

50

- , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エチル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ; 10
- N - (3 - (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) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ; 20
- N - (4 - フルオロ - 3 - (2 - (4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (4 - フルオロ - 3 - (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) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニル) アクリルアミド ; 30
- N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル) - フェニル) - アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルファニル) - フェニル) - アクリルアミド ;
- (E) - 4 - (ジメチルアミノ) - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニル) ブタ - 2 - エンアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルスルフィニル) フェニル) アクリルアミド ; 40
- (Z) - 3 - クロロ - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- (E) - 3 - クロロ - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;
- N - (3 - (2 - (4 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イル) - 2 - メトキシフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ; 50

N - (3 - (2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 2 - メトキシ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピペリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

1 - (4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェニル) ピペリジン - 4 - カルボン酸 ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ジメチルアミノメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - ピペリジン - 1 - イルメチル - ピペリジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - 1 , 2 , 3 , 6 - テトラヒドロ - ピリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - エチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - クロロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - (4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - N - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) ベンズアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) - 2 - オキシエチル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロベニル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロピオニルアミノ) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ベンズアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ - N - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド ;

4 - ((4 - (3 - アクリルアミドフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2

10

20

30

40

50

- イル) アミノ) - N - (1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) ベンズアミド;
 4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - 3 - メトキシ - N - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エチル) - ベンズアミド;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (N , N - ジメチルスルファモイル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - (2 - (4 - (2 - (4 - (エチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) エチル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド;

10

N - (3 - (2 - (6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

20

N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - (4 - (ピロリジン - 1 - イル) ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

30

N - (3 - ((2 - ((6 - ([1 , 4 ' - ビピペリジン] - 1 ' - イル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - ((4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - ((2 - (ピペリジン - 1 - イル) エチル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

40

N - (3 - ((2 - ((6 - ((1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((6 - (メチルスルフィニル) ピリジン - 3 - イル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - モルホリノフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド;

N - (3 - ((2 - ((3 - フルオロ - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド;

50

N - (3 - ((3 - フルオロ - 4 - ((1 - イソプロピルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (4 - (メチルスルホニル) ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (4 - (エタンスルホニル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 - フルオロ - フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (2 , 6 - c i s - ジメチルモルホリノ) - 3 - フルオロフェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミド ;

10

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 3 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (3 - フルオロ - 4 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

20

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 3 - フルオロフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((2 - (ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 3 , 5 - ジフルオロフェニル) アミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

30

N - (3 - ((2 - ((3 , 5 - ジフルオロ - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (4 - (1 - アミノ - シクロプロピル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - [1 - (2 - ジメチルアミノ - アセチル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ] - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

N - (3 - (2 - (1 - メチル - 1 H - インドール - 5 - イルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド ;

40

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - イソプロピルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - モルホリノフェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((ジメチルアミノ) メチル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド ;

N - (3 - ((2 - ((4 - ((4 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル) メチル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル)

50

アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((3 - フルオロ - 4 - (1 - メチルピペラジン - 4 - イル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((4 - (2 - ジメチルアミノ) エチル) アミノ) - 3 - フルオロフェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

N - (3 - ((2 - ((3 - フルオロ - 4 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) アミノ) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド；

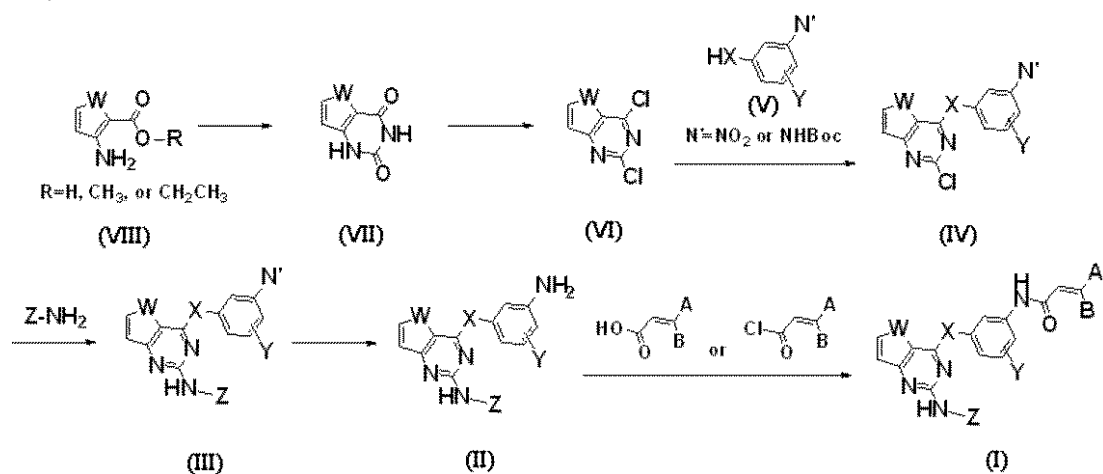
N - (3 - (2 - (3 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミド；及び

N - (3 - ((2 - ((4 - スルファモイルフェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミド。

【 0 0 3 7 】

本発明による前記化学式 (I) の化合物は下記反応式 I で表される方法によって製造できる。

【 化 6 】



前記式中、

A、B、W、X、Y及びZは前記で定義した通りであり、

Rは水素、メチルまたはエチルであり、

N'はニトロ、またはtert-ブチルオキシカルボニル(Boc)で保護されたアミンである。

【 0 0 3 8 】

前記反応式 I に示されたように、化学式 (V I I I) の化合物を、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミドまたはN - メチルピロリドンのような有機溶媒中で還流温度 ~ 2 0 0 の温度で尿素と縮合反応させるか、または6% ~ 5 0 %の酢酸水溶液のような酸性条件下でシアン酸カリウムと室温 ~ 1 0 0 で縮合反応させることで縮合された化学式 (V I I) の化合物を得る。

【 0 0 3 9 】

このように製造された化学式 (V I I) の化合物をオキシ塩化リンまたは塩化チオニルなどの塩素化剤中で還流攪拌することによって塩素化された化学式 (V I) の化合物を得、これを炭酸セシウム、炭酸ナトリウムまたは炭素カリウムのような無機塩基の存在下でジメチルスルホキシド、N, N - ジメチルホルムアミド、N, N - ジメチルアセトアミド、N - メチルピロリドン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、1, 4 - ジオキサン、トルエンまたはベンゼンのような有機溶媒下で室温 ~ 1 0 0 の温度範囲で反応させ、化

学式 (V I) の化合物の炭素 4 位を化学式 (V) の化合物のアニリン、フェノール、またはチオフェノール誘導体で置換することによって、化学式 (I V) の化合物を得る。

【 0 0 4 0 】

前記化学式 (I V) の化合物は、2 - プロパノールまたは 2 - ブタノールのようなアルコール溶液中で、塩酸のような無機酸またはトリフルオロ酢酸のような有機酸の存在下に 70 ~ 還流温度の範囲で $Z - NH_2$ と反応させるか；または、1, 4 - ジオキサンのような有機溶媒中で酢酸パラジウム (I I) またはトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) のようなパラジウム触媒存在下で、かつ、ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (キサントホス) または 2, 2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1, 1' - ビナフチル (B I N A P) のようなリガンド、及び炭酸セシウムまたはナトリウム t-ブトキシドのような無機塩基の存在下で約 100 の温度範囲で $Z - NH_2$ と反応させて $Z - NH_2$ 基を有する化学式 (I I I) の化合物を得る。

10

【 0 0 4 1 】

N' がニトロ基である化学式 (I I I) の化合物をパラジウム / 炭素触媒を用いて水素化反応させるか、または鉄を媒介として還元反応させることによって、ニトロ基がアミノ基で置換された化学式 (I I) のアニリン化合物を得る。 N' が t e r t - ブチルオキシカルボニル (B o c) で保護されたアミン基である化学式 (I I I) の化合物をジクロロメタンのような有機溶媒中でトリフルオロ酢酸または塩酸のような酸と反応させて脱保護された化学式 (I I) のアニリン化合物を得る。

【 0 0 4 2 】

20

次いで、化学式 (I I) のアニリン化合物を - 10 ~ 10 の低温でジクロロメタンまたはテトラヒドロフランのような有機溶媒や 50 % テトラヒドロフラン水溶液のような混合溶媒中で重炭酸ナトリウムのような無機塩基、またはトリエチルアミン及びジイソプロピルエチルアミンのような有機塩基の存在下、A 及び B で置換された塩化アクリロイルと反応させるか；またはピリジンの中で、1 - エチル - 3 - (3 - ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (E D C I) または 2 - (1 H - 7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - 1, 1, 3, 3 - テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファートメタンアミニウム (H A T U) のようなカップリング剤を用いて A 及び B で置換されたアクリル酸と反応させて、アクリルアミド基を有する本発明の化学式 (I) の化合物を得る。

【 0 0 4 3 】

30

本発明による化学式 (I) の化合物は無機酸または有機酸で形成された薬学的に許容可能な塩の形態で製造でき、この時、好ましい塩としては塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、酢酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、フマル酸、リンゴ酸、マンデル酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、パルミチン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、安息香酸、ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、桂皮酸、サリチル酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、トルエンスルホン酸から誘導された塩が挙げられる。

【 0 0 4 4 】

本発明による薬学的に許容可能な塩は、通常の方法によって、例えば、化学式 (I) の化合物を水混和性有機溶媒、例えば、アセトン、メタノール、エタノール、またはアセトニトリルなどに溶解させ、過量の有機酸を加えるか、無機酸水溶液を加えて、得られた混合物から塩の沈澱を誘導した後、溶媒と残留遊離酸を除去し、沈澱した塩を分離することで製造できる。

40

【 0 0 4 5 】

本発明による化学式 (I) の化合物またはこの薬学的に許容可能な塩は、水和物及び溶媒和物を含むこともできる。

【 0 0 4 6 】

したがって、本発明は癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患の治療または予防用薬剤の製造のための本発明の化合物の使用を提供する。

【 0 0 4 7 】

50

なお、本発明は本発明の化合物を活性成分として含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療または予防するための医薬組成物を提供する。

【0048】

さらに、本発明は哺乳動物に本発明の化合物を投与することを含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療または予防する方法を提供する。

【0049】

本発明による化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、上皮細胞成長因子受容体(EGFR)チロシンキナーゼまたはこの変異体によって引き起こされる癌細胞の増殖及び薬物に対する耐性を選択的かつ効果的に抑制する。よって、本発明は、活性成分として化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、EGFRチロシンキナーゼまたはこの変異体によって引き起こされる癌または腫瘍の治療または予防用医薬組成物を提供する。

10

【0050】

癌または腫瘍の代表的な例としては、肝臓癌、肝細胞癌、甲状腺癌、結腸直腸癌(color ectal cancer)、睾丸癌(testicular cancer)、骨癌、口腔癌(oral cancer)、基底細胞癌(basal cell carcinoma)、卵巣癌、脳腫瘍、胆嚢癌(gallbladder carcinoma)、胆道癌、頭頸部癌(head and neck cancer)、大腸癌、膀胱癌、舌癌、食道癌、神経膠腫(glioma)、グリア芽腫(glioblastoma)、腎臓癌、悪性黒色腫(malignant melanoma)、胃癌、乳癌、肉腫、咽頭癌、子宮癌、子宮頸癌、前立腺癌、直腸癌(rectal cancer)、膵臓癌、肺癌、皮膚癌及びその他固形癌などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0051】

本発明による化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、癌または腫瘍を治療するための他の抗癌剤とともに併用投与することで向上した抗癌効果を提供することができる。

【0052】

癌または腫瘍を治療するための前記抗癌剤の代表的な例としては、細胞内シグナル伝達阻害剤(例:イマチニブ、ゲフィチニブ、ボルテゾミブ、エルロチニブ、ソラフェニブ、スニチニブ、ダサチニブ、ボリノスタット、ラパチニブ、テムシロリムス、ニロチニブ、エベロリムス、パゾパニブ、トラスツズマブ、ペバシズマブ、セツキシマブ、ラニビズマブ、ベガブタニブ及びパニツムマブなど)、有糸分裂阻害剤(例:パクリタキセル、ビンクリスチン及びビンブラスチンなど)、アルキル化剤(例:シスプラチン、シクロホスファミド、クロラムブシル及びカルムスチンなど)、代謝拮抗剤(例:メトトレキサート及び5-FUなど)、インターカレーションする抗癌剤(例:アクチノマイシン、アントラサイクリン、ブレオマイシン及びマイトマイシンCなど)、トポイソメラーゼ阻害剤(例:イリノテカン、トポテガン及びテニポシドなど)、免疫療法剤(例:インターロイキン及びインターフェロンなど)及び抗ホルモン剤(タモキシフェン及びラロキシフェンなど)系列の薬物が挙げられるが、これらに限定されず、これらから選択された少なくとも1つの抗癌剤が本発明の医薬組成物に含まれる。

30

【0053】

なお、本発明による化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、異常に活性化されたBリンパ球及び/またはTリンパ球で主に発現されるブルトン型チロシンキナーゼ(BTK)、ヤヌスキナーゼ3(JAK3)、インターロイキン2誘導型T細胞キナーゼ(ITK)、静止リンパ球キナーゼ(RLK)及び骨髄チロシンキナーゼ(BMX)を選択的かつ効果的に阻害する。すなわち、本発明の化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、異常に活性化されたBリンパ球、Tリンパ球またはこれらの両方ともによって引き起こされる癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療または予防できる。よって、本発明は、また、活性成分として化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌、腫瘍、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患の治療または予防用医薬組成物を提供する。

40

【0054】

50

炎症性疾患、自己免疫疾患及び免疫介在性疾患の具体的な例としては、関節炎、リウマチ性関節炎、脊椎関節症(spondyloarthropathy)、痛風性関節炎(gouty arthritis)、骨関節炎、若年性関節炎(juvenile arthritis)、その他の関節炎状態、ループス(lupus)、全身性エリテマトーデス(SLE)、皮膚関連疾患、乾癬、湿疹、皮膚炎、アトピー性皮膚炎、疼痛、肺障害、肺炎症、成人呼吸促迫症候群(ARDS)、肺サルコイドーシス、慢性炎症性肺疾患、慢性閉塞性肺疾患(COPD)、心血管疾患、動脈硬化症、心筋梗塞、鬱血性心不全、心筋再灌流傷害(cardiac reperfusion injury)、炎症性腸疾患、クローン病、潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis)、過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome)、喘息、シェーグレン症候群、自己免疫性甲状腺疾患、じんましん(カンジダ症)、多発性硬化症、強皮症、臓器移植拒絶、異種移植、特発性血小板減少性紫斑病(idiopathic thrombocytopenic purpura, ITP)、パーキンソン病、アルツハイマー病、糖尿合併症、炎症、骨盤内炎症性疾患(pelvic inflammatory disease)、アレルギー性鼻炎、アレルギー性気管支炎、アレルギー性副鼻腔炎、白血病、リンパ腫、B細胞リンパ腫、T細胞リンパ腫、骨髄腫、急性リンパ性白血病(ALL)、慢性リンパ性白血病(CLL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性骨髄性白血病(CML)、有毛細胞白血病(hairy cell leukemia)、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫(non-Hodgkin's lymphoma)、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性腫瘍(MPN)、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、及び濾胞性リンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0055】

本発明による化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療するための他の治療剤とともに併用投与することで治療効果を向上させることができる。

【0056】

炎症性疾患、自己免疫疾患または免疫介在性疾患を治療するための前記治療剤の具体的な例としては、ステロイド剤(例:プレドニゾン、プレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、コルチゾン、ヒドロキシコルチゾン、ベタメタゾン及びデキサメタゾンなど)、メトトレキサート、レフルノミド、抗TNF製剤(例:エタネルセプト、インフリキシマブ及びアダリムマブなど)、カルシニューリン阻害剤(例:タクロリムス及びピメクロリムスなど)及び抗ヒスタミン薬(例:ジフェンヒドラミン、ヒドロキシジン、ロラタジン、エバステリン、ケチフェン、セチリジン、レボセチリジン及びフェキソフェナジンなど)などの薬物が挙げられるが、これらに限定されず、これらから選択された少なくとも1つの治療剤が本発明の医薬組成物に含まれる。

【0057】

本発明による化学式(I)の化合物またはその薬学的に許容可能な塩は、活性成分としてヒトを含む哺乳動物の場合(体重:約70kg)、一日に0.1~2,000mg/kg、好ましくは1~1,000mg/kg体重の有効量で1日1~4回またはオン・オフ(on/off)スケジュールで経口または非経口的に投与される。前記活性成分の用量は治療対象の状態、病気のタイプと重症度、投与経路及び医者の見解のような多様な関連因子の側面で調節できる。場合によっては、前記用量よりも少量が適合であり得る。有害な副作用を引き起こさなければ、前記用量よりも多い量が用いられてもよく、かかる投与量は一日に数回に分けて投与してもよい。

【0058】

本発明による医薬組成物は、通常の方法によって製剤化でき、錠剤、顆粒、粉末剤、カプセル、シロップ、エマルション、マイクロエマルションなどの経口投与形態で、または筋肉内、静脈内または皮下投与のような非経口投与形態で製剤化できる。

【0059】

本発明による経口投与用医薬組成物は、セルロース、ケイ酸カルシウム、コーンスターチ、ラクトース、スクロース、デキストロース、リン酸カルシウム、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ゼラチン、タルク、界面活性剤、懸濁剤、乳化剤及び希釈剤のような担体と活性成分とを混合することで製造できる。本発明に

よる注射用組成物に用いられる担体の例としては、水、食塩水、グルコース溶液、グルコース様溶液、アルコール、グリコール、エーテル（例：ポリエチレングリコール 400）、オイル、脂肪酸、脂肪酸エステル、グリセリド、界面活性剤、懸濁剤及び乳化剤が挙げられる。

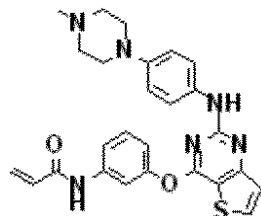
【0060】

以下、本発明を実施例によって詳しく説明する。但し、下記実施例は本発明を例示するものであって、本発明が下記実施例によって限定されるものではない。

【0061】

実施例 1：N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミドの製造
【化 7】

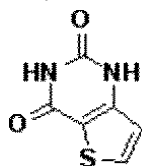
10



段階 1) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 , 4 (1 H , 3 H) - ジオンの製造

【化 8】

20



3 - アミノチオフェン - 2 - カルボン酸メチル 4 . 9 g (3 1 . 3 m m o l) とユリア 1 9 g (1 8 7 m m o l) を N , N - ジメチルホルムアミド 1 0 m L に溶解させ、反応温度を 1 9 0 に上げて 1 2 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に添加し、室温に冷却させた後、減圧濾過して不溶性沈殿物を除去した。濾液を 2 N 塩酸水溶液で酸性化させた後 (p H 2) 、生成された固体を蒸留水で洗浄して減圧濾過した。得られた固体を減圧下に乾燥させて標題化合物 3 . 2 g (収率 : 6 1 . 5 %) を得た。

30

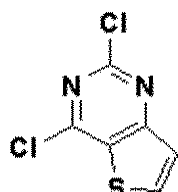
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 1 1 . 5 9 (s , 1 H) , 1 1 . 1 4 (s , 1 H) , 8 . 0 0 (d , 1 H) , 6 . 9 0 (d , 1 H) 。

【0062】

段階 2) 2 , 4 - ジクロロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの製造

【化 9】

40



前記段階 1) で製造された化合物 3 . 2 g (1 9 . 4 m m o l) をオキシ塩化リン 1 2 m L に溶解させた後、3 時間 2 0 0 で攪拌して還流させた。反応が終われば、反応混合物を室温に冷却させた後、4 の蒸留水に滴加して強く攪拌した。生成された固体を蒸留水で洗浄して減圧濾過し、得られた固体を減圧下で乾燥させて標題化合物 2 . 9 g (収率 : 7 3 . 3 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d ₆) 8 . 7 4 (d , 1 H) , 7 . 7 8 (d , 1 H) 。

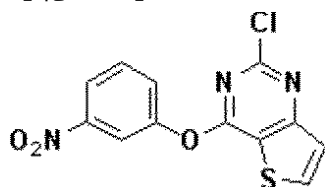
【0063】

段階 3) 2 - クロロ - 4 - (3 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジンの

50

製造

【化 10】



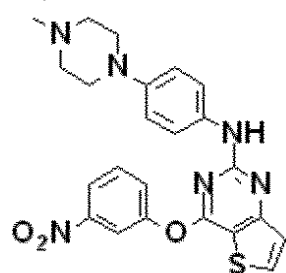
前記段階 2) で製造された化合物 2.9 g (14.2 mmol) を N, N - ジメチルスルホンアミド 70 mL に溶解させた後、3 - ニトロフェノール 1.9 g (14.2 mmol) と炭酸セシウム 9.2 g (28.4 mmol) を添加して室温で一時間攪拌した。反応が終われた後、反応混合物に蒸留水を添加し、生成された固体を蒸留水で洗浄して減圧濾過した。得られた固体を減圧下で乾燥させて標題化合物 4.0 g (収率: 91.8%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.25 - 8.17 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.69 - 7.66 (m, 2H), 7.57 (d, 1H)。

【0064】

段階 4) N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (3 - ニトロフェノキシ) チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - アミンの製造

【化 11】



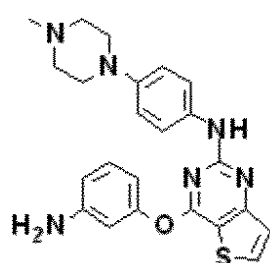
前記段階 3) で製造された化合物 4 g (12.9 mmol) を 2 - ブタノール 70 mL に溶解させた後、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミン 2.7 g (12.9 mmol) とトリフルオロ酢酸 1.5 mL (12.9 mmol) を添加した。混合物を 100 で 16 時間攪拌した後、反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンに希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸留した。残渣をカラムクロマトグラフィー法 (ジクロロメタン: メタノール = 20 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 2.67 g (収率: 42%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

【0065】

段階 5) 4 - (3 - アミノフェノキシ) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チエノ[3, 2 - d]ピリミジン - 2 - アミンの製造

【化 12】



10

20

30

40

50

鉄 1.5 g (27.1 mmol) と 12 N 塩酸水溶液 0.18 mL (2.17 mmol) を 50 % エチルアルコール水溶液 30 mL で希釈し、100 で 10 分間攪拌した。前記段階 4) で製造された化合物 2.67 g (5.42 mmol) を 50 % エチルアルコール水溶液 30 mL に溶解させた後、前記活性化された鉄が入っている反応フラスコに入れて 100 で 1 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をセライトで濾過させて鉄を除去し、濾液は減圧蒸溜した。得られた残渣をジクロロメタンで希釈して飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。残渣をカラムクロマトグラフィー法 (ジクロロメタン : メタノール = 10 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 1.7 g (収率 : 67.8 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (m, 2H), 6.57 (d, 1H), 6.29 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.19 (m, 4H), 2.62 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

【0066】

段階 6) N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミドの製造

前記段階 5) で製造された化合物 1.7 g (3.69 mmol) と重炭酸ナトリウム 930 mg (11.07 mmol) をテトラヒドロフラン 40 mL 及び蒸溜水 6 mL で希釈した後、塩化アクリロイル 0.36 mL (3.69 mmol) を 0 で徐々に滴加して 15 分間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 1.3 g (収率 : 68.2 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35 - 6.32 (m, 3H), 5.71 (dd, 1H) ;

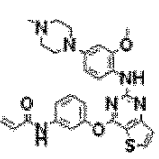
MS (ESI⁺) : m/z = 517.1 [M+H]⁺。

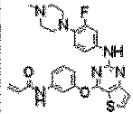
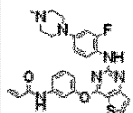
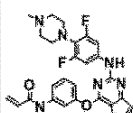
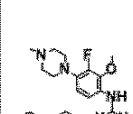
【0067】

前記段階 4) で用いた 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの代わりに Z - NH₂ (Z は前記で定義した通りである) で表される、多様なアミン誘導体を用いたことを除いては、前記実施例 1 と同じ方法で下表 1 a ~ 表 1 v に示した実施例 2 ~ 実施例 156 の化合物を製造した。

< 表 1 a >

【表 1】

実施例	構造式	分析データ
2		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.96 (m, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.35-6.32 (m, 3H), 5.71 (dd, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 517.1 [M+H] ⁺ .

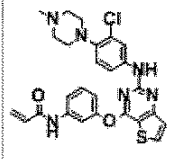
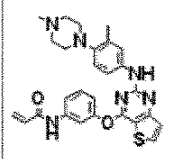
3		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505.10 [M+H] ⁺ .
4		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.99 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.79 (dd, 1H), 6.52 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 2.86 (m, 4H), 2.57 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505.10 [M+H] ⁺ .
5		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.75 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.01 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.97 (s, 4H), 2.37 (s, 4H), 2.19 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 523.2 [M+H] ⁺ .
6		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, NH), 8.28 (d, 1H), 8.21 (s, NH), 7.71 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.51 (t, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.76 (s, 3H), 2.90 (br, 4H), 2.44 (br, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 535.0 [M+H] ⁺ .

10

20

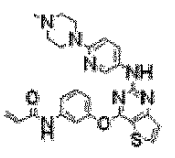
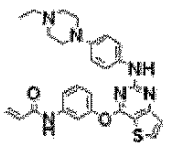
30

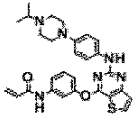
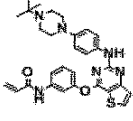
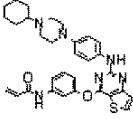
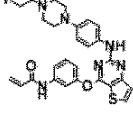
40

7		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.51 (brs, 1H), 8.30-8.28 (m, 1H), 7.72-7.69 (m, 2H), 7.56 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 2H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.92-6.89 (m, 1H), 6.40-6.37 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.77-5.76 (m, 1H), 2.77 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 521.1 [M+H] ⁺ .
8		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.65 (dd, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.13 [M+H] ⁺ .

< 表 1 b >

【表 2】

実施例	構造式	分析データ
9		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.83 (dd, 1H), 6.80 (t, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.03 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 505.10 [M+H] ⁺ .
10		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.59-7.49 (m, 2H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.81-6.78 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.28-6.24 (m, 1H), 5.78-5.75 (m,

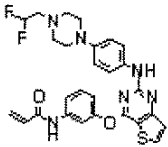
		<p>1H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.63-2.60 (m, 4H), 2.52-2.45 (q, 2H), 1.16-1.11 (t, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 501.2 [M+H]⁺.</p>
11		<p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.78 (d, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.65 (m, 5H), 1.14 (d, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 515.04 [M+H]⁺.</p>
12		<p>¹H-NMR (300MHz, CDCl₃) δ 7.81-7.80 (d, 1H), 7.60-7.57 (m, 2H), 7.44-7.32 (m, 4H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.83-6.78 (m, 3H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.29-6.20 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.13-3.10 (m, 4H), 2.76-2.73 (m, 4H), 1.12 (s, 9H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z 529 [M+H]⁺.</p>
13		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ : 10.35 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.24 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.68 (d, 1H), 6.37 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 2.93 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.25 (m, 1H), 1.74 (m, 5H), 1.19 (m, 5H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 555 [M+H]⁺.</p>
14		<p>¹H-NMR (300MHz, CD₃OD) δ 8.08-8.06 (d, 1H), 7.69-7.68 (m, 2H), 7.49-7.43 (t, 1H), 7.39-7.36 (d, 2H), 7.27-7.25 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.83-6.80 (d, 2H), 6.45-6.40 (m, 2H), 5.82-5.78 (m, 1H), 4.73-4.70 (t,</p>

10

20

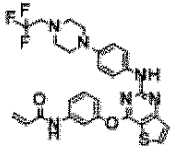
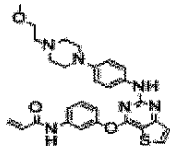
30

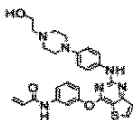
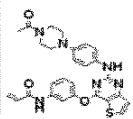
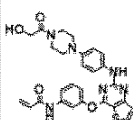
40

		1H), 4.57-4.54 (t, 1H), 3.14-3.11 (m, 4H), 2.85-2.82 (t, 1H), 2.75-2.72 (m, 5H).
15		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.3 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.60 (d, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.04 (dd, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 6.16 (t, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.98 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.63 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 537.2 [M+H] ⁺ .

< 表 1 c >

【表 3】

実施例	構造式	分析データ
16		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62-7.60 (m, 1H), 7.46-7.39 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.70-6.68 (m, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.25-3.15 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.71 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 554.97 [M+H] ⁺ .
17		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.81-7.79 (m, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.42-7.32 (m, 3H), 7.23 (m, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 6.90 (brs, 1H), 6.80-6.77 (m, 2H), 6.46-6.40 (m, 1H), 6.27-6.24 (m, 1H),

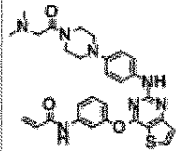
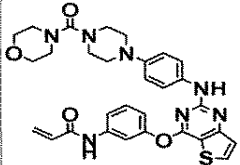
		5.78-5.74 (m, 1H), 3.57-3.53 (t, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.14-3.10 (m, 4H), 2.67-2.61 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 531.3 [M+H] ⁺ .
18		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.22 (brs, 1H), 8.27-8.25 (d, 1H), 7.70-7.69 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.40 (m, 2H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.72-6.69 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.43-4.39 (t, 1H), 3.56-3.50 (q, 2H), 2.98 (m, 4H), 2.51 (m, 4H), 2.44-2.40 (t, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 517.2 [M+H] ⁺ .
19		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.41 (brs, 1H), 8.26-8.24 (m, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (m, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.54-3.52 (m, 4H), 2.99-2.96 (m, 2H), 2.93-2.89 (m, 2H), 2.01 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.3 [M+H] ⁺ .
20		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.45 (brs, 1H), 9.59 (brs, 1H), 8.31-8.30 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.80-7.43 (m, 4H), 7.37(d, 1H), 7.19-7.09 (m, 3H), 6.51-6.43 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 4.10 (s, 2H), 3.51-3.49 (m,

10

20

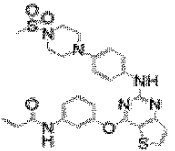
30

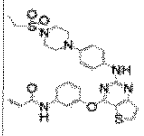
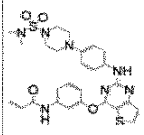
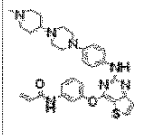
40

		4H), 3.21-3.18 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 531.1 [M+H] ⁺ .
21		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85(d, 1H), 7.65-7.60 (m, 2H), 7.42-7.35 (m, 4H), 7.26 (d, 1H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.80.-6.87 (m, 2H), 6.41-6.41 (m, 1H), 6.35-6.32 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 4H), 3.19 (s, 2H), 3.15-3.06 (m, 4H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 558.2 [M+H] ⁺ .
22		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.28 (brs, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 7.68-7.62 (m, 2H), 7.48-7.43 (m, 2H), 7.31(d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.23 (m, 1H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.59-3.57 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.18-3.17 (m, 4H), 3.05-2.97 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 586.2 [M+H] ⁺ .

< 表 1 d >

【表 4】

実施例	構造式	分析データ
23		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.27-8.25 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.47-7.42 (m, 3H), 7.32-7.30 (m, 1H), 7.07-7.03 (m, 1H), 6.77-6.74 (m, 2H), 6.42-6.38 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.22-

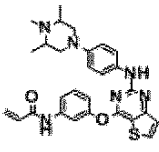
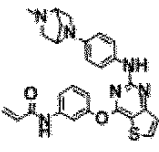
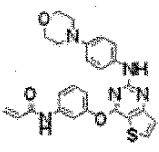
		3.20 (m, 4H), 3.10-3.08 (m, 4H), 2.91 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 551.2 [M+H] ⁺ .
24		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.47-7.41 (m, 3H), 7.31-7.29 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.75-6.72 (m, 2H), 6.43-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.26 (m, 4H), 3.12-3.06 (q, 2H), 3.06-3.03 (m, 4H), 1.24-1.29 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 565.09 [M+H] ⁺ .
25		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 8.26-8.24 (d, 1H), 7.68-7.67 (m, 1H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.46-7.41 (m, 3H), 7.31-7.30 (d, 1H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74-6.71 (m, 2H), 6.41-6.38 (m, 1H), 6.28-6.27 (m, 1H), 5.78-5.74 (m, 1H), 3.27-3.24 (m, 4H), 3.04-3.01 (m, 4H), 2.78 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 580.08 [M+H] ⁺ .
26		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ ; 8.07 (d, 1H), 7.69 (m, 2H), 7.48 (t, 1H), 7.38 (d, 2H), 7.27 (d, 1H), 7.06 (dd, 1H), 6.82 (d, 2H), 6.44-6.40 (m, 2H), 5.82-5.78 (dd, 1H), 3.12 (m, 4H), 3.08 (m, 2H), 2.77 (m, 4H), 2.29 (s, 1H), 2.09 (m, 3H), 1.98 (m, 2H), 1.64 (m, 2H) MS (ESI ⁺): m/z = 570.3 [M+H] ⁺ .

10

20

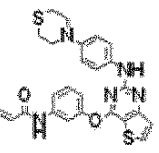
30

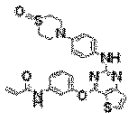
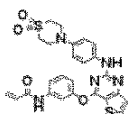
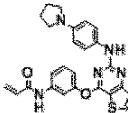
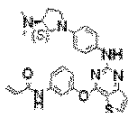
40

27		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 10.35 (s, NH), 9.35 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.41 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.71 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.38 (m, 2H), 2.30 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 1.05 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 515.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
28		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.80-7.78 (d, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44-7.22 (m, 3H), 7.06-7.03 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.55-6.41 (m, 3H), 6.28-6.15 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.51-3.25 (m, 4H), 2.94-2.91 (m, 1H), 2.63-2.60 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.98-1.80 (m, 3H), 1.25-1.12 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 499 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
29		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 474.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

< 表 1 e >

【表 5】

実施例	構造式	分析データ
30		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.80 (s, 2H), 6.77 (d, 2H), 6.45 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H),

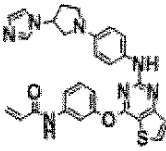
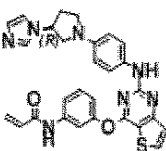
		5.65 (dd, 1H), 3.40 (m, 4H), 2.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 490.05 [M+H] ⁺ .
31		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.04 (brs, 1H), 7.84-7.82 (d, 1H), 7.61-7.57 (m, 2H), 7.43-7.37 (t, 1H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.32-6.29 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 3.88-3.79 (m, 2H), 3.42-3.34 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 506.00 [M+H] ⁺ .
32		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86-7.84 (s, 1H), 7.60-7.53 (m, 3H), 7.46-7.43 (m, 1H), 7.40-7.36 (m, 2H), 7.07-7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.79-6.76 (m, 2H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.82-5.78 (m, 1H), 3.74 (m, 4H), 3.11-3.10 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 522.02 [M+H] ⁺ .
33		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (brs, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.55 (m, 1H), 7.45-7.26 (m, 4H), 7.08-7.03 (m, 1H), 6.47-6.23 (m, 6H), 5.76 (d, 1H), 3.16-3.12 (m, 4H), 1.91 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 458.16 [M+H] ⁺ .
34		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.79 (d, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.35 (m, 1H), 3.11 (t, 1H), 2.83 (m, 2H),

10

20

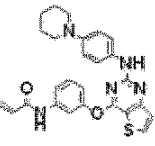
30

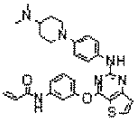
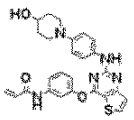
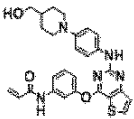
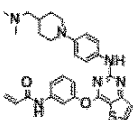
40

		2.32 (s, 6H), 2.18 (m, 1H), 1.72 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.4 [M+H] ⁺ .
35		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, NH), 9.17 (s, NH), 8.25 (d, 1H), 7.73 (d, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 6.27 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00 (m, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 524.2 [M+H] ⁺ .
36		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, NH), 9.13 (s, NH), 8.24 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (t, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.45 (t, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.05 (dd, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.42 (m, 3H), 6.26 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.99 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.41 (m, 3H), 2.49 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 524.2 [M+H] ⁺ .

< 表 1 f >

【表 6】

実施例	構造式	分析データ
37		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.71 (m, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (t, 4H), 1.59 (m, 4H), 1.50 (m, 2H);

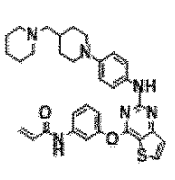
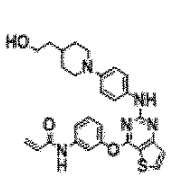
		MS (ESI ⁺): m/z = 472.10 [M+H] ⁺ .
38		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.74 (m, 2H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.80 (d, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.98 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 515 [M+H] ⁺ .
39		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.73 (m, 2H), 6.47 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.81 (m, 1H), 4.67 (d, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 488.4 [M+H] ⁺ .
40		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 6.97 (d, 2H), 6.70 (s, 2H), 6.28 (m, 2H), 5.69 (d, 1H), 3.49 (s, 2H), 3.01 (m, 4H), 1.58 (m, 1H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.1 [M+H] ⁺ .
41		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.40 (d, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.82 (m, 3H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.55 (d, 2H),

10

20

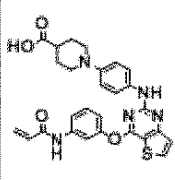
30

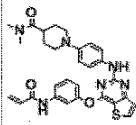
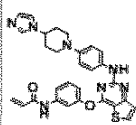
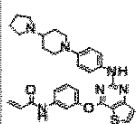
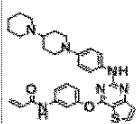
40

		2.62 (t, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.20 (d, 2H), 1.82 (m, 3H), 1.37 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 529 [M+H] ⁺ .
42		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.44 (t, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.48 (d, 2H), 2.55 (m, 2H), 2.34 (m, 4H), 2.17 (d, 2H), 1.85 (m, 2H), 1.57 (m, 5H), 1.42 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 569 [M+H] ⁺ .
43		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.35 (m, 3H), 7.03 (d, 2H), 6.81 (d, 2H), 6.38 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.50 (t, 2H), 3.01 (m, 4H), 1.49 (m, 1H), 1.43 (m, 2H), 1.34 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .

< 表 1 g >

【表 7】

実施例	構造式	分析データ
44		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 12.17 (brs, 1H), 10.31 (brs, 1H), 9.23 (brs, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.47-7.38 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.70 (d, 2H), 6.44-6.38 (m, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 2.48-2.35 (m, 3H), 1.89-1.85 (m, 2H), 1.63-1.56 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.16 [M+H] ⁺ .

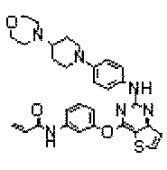
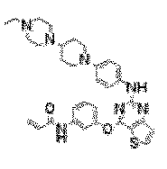
45		¹ H-NMR (300MHz, DMSO) δ 10.35 (s, NH), 9.22 (s, NH), 8.31 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.39-7.31 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.73 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 3.55 (d, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.72 (s, 3H), 2.67-2.57 (m, 3H), 1.67 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 543.0 [M+H] ⁺ .
46		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.43 (t, 1H), 7.39 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.87 (d, 2H), 6.44 (m, 2H), 5.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.68 (d, 2H), 2.84 (t, 2H), 2.24 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 538.2 [M+H] ⁺ .
47		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (s, NH), 7.77 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.33 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.11 (s, NH), 7.01 (d, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.43 (m, 2H), 5.68 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.56 (t, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.04 (m, 2H), 1.92 (m, 4H), 1.74 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 541.0 [M+H] ⁺ .
48		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.05 (d, 1H), 7.64 (d, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.04 (d, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 4.78 (m, 2H), 3.61 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.56 (m, 2H), 2.46 (m, 1H), 2.01 (m, 2H), 1.71

10

20

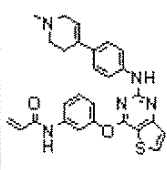
30

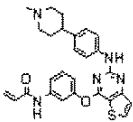
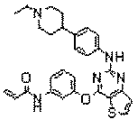
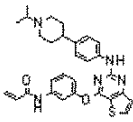
40

		(m, 2H), 1.51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 555.0 [M+H] ⁺ .
49		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.3 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.17 (d, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.63 (d, 2H), 6.34 (dd, 1H), 6.21 (d, 1H), 3.50 (m, 4H), 3.43 (m, 1H), 3.20 (brs, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 556.68 [M+H] ⁺ .
50		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.62 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.50 (m, 6H), 2.33 (m, 4H), 2.29 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.97 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 584.3 [M+H] ⁺ .

< 表 1 h >

【表 8】

実施例	構造式	分析データ
51		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.31 (s, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.06 (d, 1H), 6.46 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.98 (m, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.69 (t, 2H), 2.57 (m, 2H), 2.42 (s, 3H);

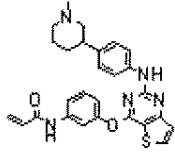
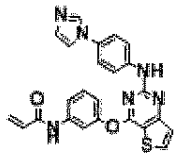
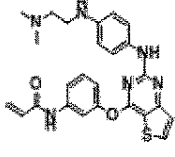
		MS (ESI ⁺): m/z = 484.1 [M+H] ⁺ .
52		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.39 (t, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.02 (d, 3H), 6.36 (m, 2H), 5.74 (d, 1H), 3.01 (m, 2H), 2.41 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.31 (m, 2H), 2.09 (m, 2H), 1.85 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 486.2 [M+H] ⁺ .
53		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.27 (s, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.02 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.71 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.51 (q, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.80 (m, 4H), 1.16 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 500.2 [M+H] ⁺ .
54		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9.63 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.84 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.35 (t, 1H), 7.20 (m, 4H), 6.94 (m, 3H), 6.67 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 5.65 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 3.28 (m, 1H), 2.67 (m, 2H), 2.50 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.35 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 514.2 [M+H] ⁺ .

10

20

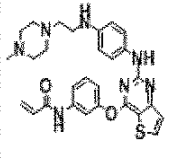
30

40

55		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.04 (m, 3H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 2.94 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.02 (m, 3H), 1.85 (m, 2H), 1.36 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 486.2 [M+H] $^+$.
56		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, NH), 9.67 (s, NH), 8.33 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.73 (m, 3H), 7.58 (m, 2H), 7.47 (t, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.08 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 455.0 [M+H] $^+$.
57		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.23 (m, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.42 (m, 2H), 6.28 (m, 2H), 6.02 (d, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.16 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.33 (m, 2H), 0.97 (m, 6H) MS (ESI $^+$): m/z = 475.2 [M+H] $^+$.

< 表 1 i >

【表 9】

実施例	構造式	分析データ
58		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.27 (m, 2H), 7.04 (m, H), 6.42 (m, 3H), 6.24 (dd,

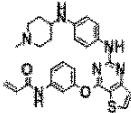
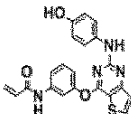
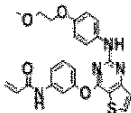
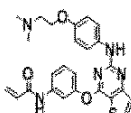
10

20

30

40

50

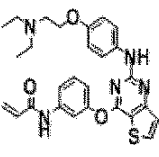
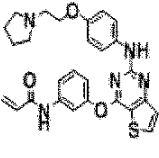
		<p>¹H), 5.76(dd, 1H), 3.03(m, 2H), 2.49~2.32(m, 10H), 2.15(s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 530.2 [M+H]⁺.</p>
59		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.44 (m, 2H), 6.29 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 5.00 (d, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.82 (m, 2H), 1.31 (m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 501.2 [M+H]⁺.</p>
60		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.39 (brs, 1H), 9.12 (brs, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.49-7.31 (m, 4H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.57-6.41 (m, 3H), 6.30-6.25 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 405.09 [M+H]⁺.</p>
61		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.34 (s, NH), 9.30 (s, NH), 8.28 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (dd, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.44 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.79 (m, 1H), 4.00 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.27 (s, 3H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 463.2 [M+H]⁺.</p>
62		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 2H),</p>

10

20

30

40

		6.39 (dd, 1H), 6.29 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.60 (t, 2H), 2.22 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 476.2 [M+H] ⁺ .
63		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.90 (t, 2H), 3.34 (m, 4H), 2.70 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.03 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 [M+H] ⁺ .
64		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.70 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.72 (t, 2H), 2.50 (m, 4H), 1.67 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.2 [M+H] ⁺ .

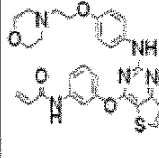
10

20

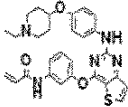
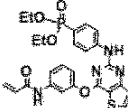
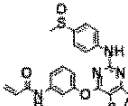
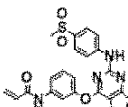
30

< 表 1 j >

【表 1 0】

実施例	構造式	分析データ
65		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.14 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.24 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.72 (d, 2H), 6.39 (d, 1H), 6.25 (dd, 2H), 5.72 (d, 1H), 4.03 (t, 2H), 3.71 (m, 4H), 2.75 (t, 2H), 2.56 (m, 4H);

40

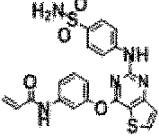
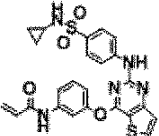
		MS (ESI ⁺): m/z = 518.4 [M+H] ⁺ .
66		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.43 (m, 6H), 7.04 (d, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.76 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.26 (m, 1H), 5.74 (d, 1H), 4.23 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.47 (q, 2H), 2.33 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.3 [M+H] ⁺ .
67		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.92 (brs, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.87-7.31 (m, 8H), 7.09 (d, 1H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.91 (t, 4H), 1.20-1.12 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 525.13 [M+H] ⁺ .
68		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-D ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.77 (m, 2H), 7.58 (m, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.11 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.65 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 451.1 [M+H] ⁺ .
69		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-D ₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 7.50 (m, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.54 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.10 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 467.5 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

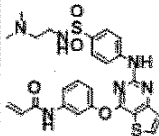
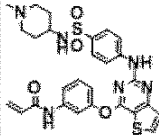
70		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.32 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.70 (m, 3H), 7.54 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.12 (s, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 468.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
71		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 10.02 (s, 1H), 8.36 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.68 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.10 (m, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 1.99 (m, 1H), 0.41 (m, 2H), 0.34 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 508.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

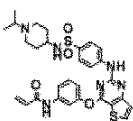
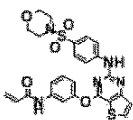
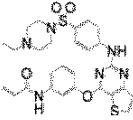
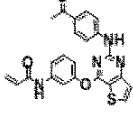
< 表 1 k >

【表 1 1】

実施例	構造式	分析データ
72		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.73-7.21 (m, 6H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.04 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 539.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
73		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.40 (s, 1H), 10.00 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.74 (m, 3H), 7.46 (m, 6H), 7.12 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.78 (m, 1H), 2.50 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.46 (m, 2H), 1.33 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 565.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

30

40

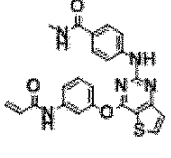
74		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 10.01 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.75 (m, 2H), 7.61-7.43 (m, 6H), 7.12 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 1.49 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.18 (m, 2H), 0.87 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 593.2 [M+H] ⁺ .
75		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.38 (d, 1H), 7.78 (m, 3H), 7.59 (m, 1H), 7.50 (m, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.10 (m, 1H), 6.38 (m, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.59 (s, 4H), 2.92 (s, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 538.1 [M+H] ⁺ .
76		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.41 (s, 1H), 10.13 (s, 1H), 8.39 (d, 1H), 7.60 (m, 8H), 7.10 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 2.76 (m, 4H), 2.38 (m, 4H), 2.29 (q, 2H), 0.91 (t, 3H). MS (ESI ⁺): m/z = 565.4 [M+H] ⁺ .
77		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (brs, 1H), 9.81 (brs, 1H), 8.37 (d, 1H), 7.78-7.71 (m, 4H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.52-7.49 (m, 2H), 7.17-7.09 (m, 1H), 6.48-6.39 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 2.46 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 431.11 [M+H] ⁺ .

10

20

30

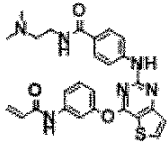
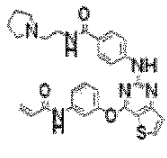
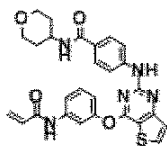
40

78		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39(s, 1H), 9.79(s, 1H), 8.34(d, 1H), 8.16(d, 1H), 7.67(s, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.11(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 2.74(s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 446.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
----	---	---

10

< 表 1 1 >

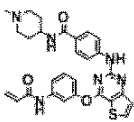
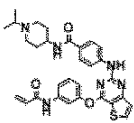
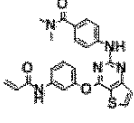
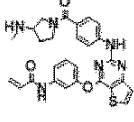
【表 1 2】

実施例	構造式	分析データ
79		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.4 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.64-7.43 (m, 5H), 7.41(d, 2H), 7.13-7.10 (m, 1H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.28-6.23 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.31-3.17 (m, 2H), 2.63-2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 503.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
80		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 529.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
81		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.38 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.02 (d, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.45 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.96 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.38 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 1.58 (m, 2H);

20

30

40

		MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
82		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 8.96 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.64 (m, 4H), 7.47 (m, 2H), 7.12 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.28 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.69 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 529.2 [M+H] ⁺ .
83		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.76 (s, 1H), 8.34 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.60 (m, 5H), 7.41 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.68 (m, 1H), 2.77 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.75 (m, 2H), 1.48 (m, 2H), 0.94 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 557.2 [M+H] ⁺ .
84		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.58 (m, 3H), 7.48 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.47 (m, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.92 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 460.1 [M+H] ⁺ .
85		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (brs, 1H), 9.78 (brs, 1H), 8.36-8.34 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62-

10

20

30

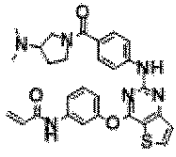
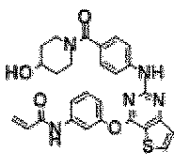
40

		7.40 (m, 5H), 7.26(d, 2H), 7.12-7.09 (m, 1H), 6.48-6.43 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.52-3.48 (m, 2H), 3.17-2.90 (m, 3H), 2.30-2.17 (m, 3H), 1.93-1.73 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .
--	--	--

10

< 表 1 m >

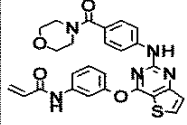
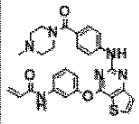
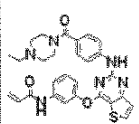
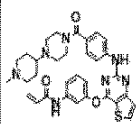
【表 1 3】

実施例	構造式	分析データ
86		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.5 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.30-8.20 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60-7.40 (m, 5H), 7.35(d, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.50-6.40 (m, 1H), 6.30-6.20 (m, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.60-3.50 (m, 4H), 2.80-2.60 (m, 1H), 2.30-2.00 (m, 7H), 1.80-1.60 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 529.1 [M+H] ⁺ .
87		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.50 (brs, 1H), 9.80 (brs, 1H), 8.40-8.35 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.60-7.30 (m, 4H), 7.25(d, 1H), 7.10-7.00 (m, 3H), 6.40-6.35 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.75-5.80 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.10-4.05 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 2H), 3.30 (s, 1H), 3.20-3.10 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .

20

30

40

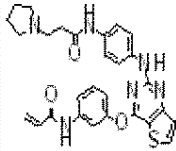
88		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36-(s, 1H), 9.76(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.58(m, 3H), 7.45(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.15(m, 2H), 7.08(m, 1H), 6.47(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 3.58(m, 4H), 3.46(m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.2 [M+H] ⁺ .
89		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34(s, 1H), 9.75(s, 1H), 8.35(d, 1H), 7.88(d, 1H), 7.76(d, 1H), 7.57(m, 4H), 7.46(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.10(m, 1H), 6.48(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.78(dd, 1H), 3.45(m, 4H), 2.28(m, 4H), 2.10(s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .
90		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.90 (s, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29-7.22 (m, 2H), 7.14 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.29 (d, 1H), 6.24 (s, 1H), 5.60 (d, 1H), 3.66- 2.31 (m, 4H), 2.35 (t, 2H), 2.33-2.31 (m, 4H), 1.00 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 528.63 [M+H] ⁺ .
91		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.27(d, 1H), 7.79-7.77 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.34-7.09 (m, 5H), 6.99 (m, 1H), 6.37.-6.31 (m, 1H), 6.20-6.15 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.16-4.07 (m, 4H) 2.86-2.82 (m, 2H), 2.47 (m, 4H), 2.19

10

20

30

40

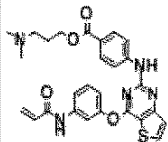
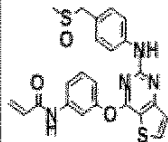
		(m, 3H), 1.95 (m, 4H), 1.88-1.39 (m, 5H); MS (ESI ⁺): m/z = 598.2 [M+H] ⁺ .
92		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 7.85 (d, 2H), 7.83 (d, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.26 (t, 2H), 6.96 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.68 (dd, 1H), 3.70 (bs, 1H), 3.61 (d, 1H), 2.87 (s, 2H), 2.79 (bs, 4H), 1.89 (bs, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 529.4 [M+H] ⁺ .

10

< 表 1 n >

20

【表 1 4】

実施例	構造式	分析データ
93		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.96 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.49 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.20 (dd, 1H), 5.73 (dd, 1H), 4.20 (t, 2H), 2.30 (t, 2H), 2.12 (s, 6H), 1.76 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 518.2 [M+H] ⁺ .
94		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.22 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.85 (dd, 2H), 2.27 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 465.1 [M+H] ⁺ .

30

40

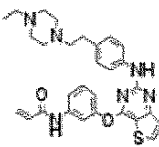
95		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.73 (t, 1H), 7.62 (m, 3H), 7.47 (t, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.10 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 4.33 (s, 2H), 2.84 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 481.1 [M+H] ⁺ .
96		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 10.36 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.36 (d, 1H), 7.07 (m, 3H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.54 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 479.1 [M+H] ⁺ .
97		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.48 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.42 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.76 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.87 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 495.1 [M+H] ⁺ .
98		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : δ 10.36 (brs, 1H), 9.40 (brs, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.72-7.71 (m, 1H), 7.64-7.61 (m, 1H), 7.48-7.43 (m, 3H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.96-6.93 (m, 2H), 6.43-6.39 (m, 1H), 6.29-6.21 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 2.61 (m, 2H), 2.41 (m, 6H), 1.51 (m, 4H), 1.40 (m, 2H);

10

20

30

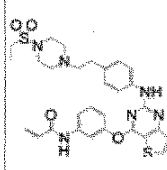
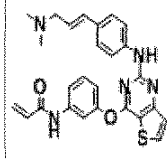
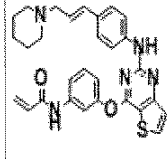
40

		MS (ESI ⁺): m/z = 500.2 [M+H] ⁺ .
99		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ ; 7.84 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.42-7.33 (m, 3H), 7.06-7.00 (m, 4H), 6.47 (dd, 1H), 6.33 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 2.79-2.45 (m, 14H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 529.4 [M+H] ⁺ .

10

< 表 1 o >

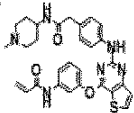
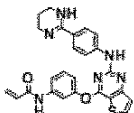
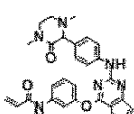
【表 1 5】

実施例	構造式	分析データ
100		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (t, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.39 (m, 3H), 7.28 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.67 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.33 (s, 4H), 2.97 (m, 2H), 2.71 (m, 2H), 2.59 (brs, 6H), 1.38 (t, 3H);
101		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.39 (s, 1H), 9.58 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.38 (d, 1H), 7.12 (m, 3H), 6.37 (m, 3H), 6.11 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 2.98 (d, 2H), 2.15 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 472.2 [M+H] ⁺ .
102		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.40 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.17 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.42 (m, 3H), 6.34 (m, 1H), 5.71 (m, 1H), 3.24 (d, 2H), 2.47 (m, 4H), 1.75 (m, 4H),

20

30

40

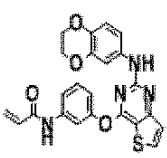
		1.54 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 512.2 [M+H] ⁺ .
103		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 (m, 3H), 7.36 (d, 1H), 7.05 (m, 3H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.43 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (m, 2H), 1.66 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 543.3 [M+H] ⁺ .
104		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.05 (d, 2H), 6.71 (m, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.26 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 2.96 (m, 2H), 1.59 (m, 2H), 1.50 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 471.2 [M+H] ⁺ .
105		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.27 (brs, 1H), 9.35 (brs, 1H), 8.18 d, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.42-7.38 (m, 3H), 7.26-7.24 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.96-6.92 (m, 2H), 6.34-6.29 (m, 1H), 6.18-6.13 (m, 1H), 5.68-5.67 (m, 1H), 3.45-3.44 (m, 2H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.84-2.80 (m, 1H), 2.72 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .

10

20

30

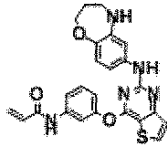
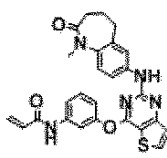
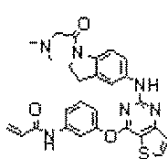
40

106		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, NH), 8.35 (m, 2H), 8.23 (dd, 1H), 7.82-7.75 (m, 2H), 7.38 (d, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.58 (m, 1H), 4.12 (s, 4H); $\text{MS (ESI}^+)$: $m/z = 447.4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
-----	---	---

10

< 表 1 p >

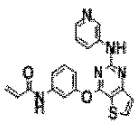
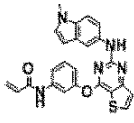
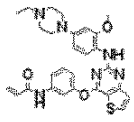
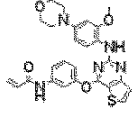
【表 1 6】

実施例	構造式	分析データ
107		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.82 (m, 1H), 6.57 (m, 1H), 6.42 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 4.77 (s, 1H), 3.85 (m, 2H), 3.02 (m, 2H), 1.81 (m, 2H); $\text{MS (ESI}^+)$: $m/z = 460.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
108		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.50 (brs, 1H), 9.60 (brs, 1H), 8.32-8.30 (m, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.62-7.59 (m, 1H), 7.48-7.39 (m, 3H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.07-7.01 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.76-5.72 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.36 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.93-1.89 (m, 2H); $\text{MS (ESI}^+)$: $m/z = 486.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
109		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.47 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.33 (d, 1H), 7.20 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 4.07 (t,

20

30

40

		2H), 3.12 (s, 2H), 2.91 (m, 2H), 2.23 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.1 [M+H] ⁺ .
110		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.42 (m, 1H), 6.23 (dd, 1H), 5.70 (dd, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 390.10 [M+H] ⁺ .
111		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.43 (bm, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.64 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 7.10 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.28 (d, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.76 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 441.7 [M+H] ⁺ .
112		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.44 (bs, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.94 (d, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.45 (d, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.43 (s, 1H), 6.35 (s, 1H), 6.27-6.24 (m, 2H), 5.65 (d, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.10 (bs, 4H), 2.47 (bs, 4H), 2.45 (dd, 2H), 1.12 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 531.2 [M+H] ⁺ .
113		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 7.71 (m, 2H), 7.64 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.59 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.29 (m, 2H), 5.77 (dd, 1H), 3.77 (s, 3H),

10

20

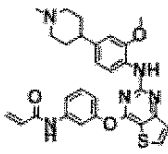
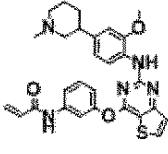
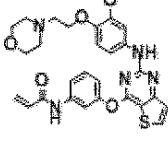
30

40

		3.73 (m, 4H), 3.03 (m, 4H) MS (ESI ⁺): m/z = 504.08 [M+H] ⁺ .
--	--	---

< 表 1 q >

【表 1 7】

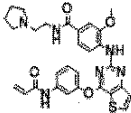
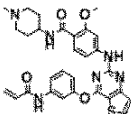
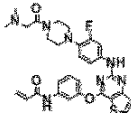
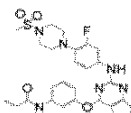
実施例	構造式	分析データ
114		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.38 (brs, 1H), 8.31-8.30 (d, 1H), 7.84-7.72 (m, 3H), 7.63-7.60 (m, 1H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.61-6.58 (m, 1H), 6.49-6.40 (m, 1H), 6.29-6.24 (m, 1H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.18 (m, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.91-1.71 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
115		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.64 (brs, 1H), 8.31-8.29 (m, 1H), 7.82-7.76 (m, 3H), 7.70 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.35-7.33 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.85 (m, 1H), 6.55 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.80 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 3.20-2.95 (m, 3H), 2.72 (s, 3H), 1.95-1.80 (m, 3H), 1.60 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.1 [M+H] ⁺ .
116		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.30 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.45 (dd, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.18 (m, 1H), 7.07 (m, 1H), 6.74 (m, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.78 (dd, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.60 (s, 3H), 3.56 (m, 4H),

10

20

30

40

		2.63 (t, 2H), 2.46 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 548.1 [M+H] ⁺ .
117		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.93 (m, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.49 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.37 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.63 (t, 2H), 2.85 (t, 2H), 2.75 (m, 4H), 1.90 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 558.9 [M+H] ⁺ .
118		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.79 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.32 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 7.10 (d, 1H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.73 (s, 3H), 2.62 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 559.2 [M+H] ⁺ .
119		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.99 (t, 2H), 6.76 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.73 (m, 1H), 3.71 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.95 (m, 4H), 2.31 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 575.9 [M+H] ⁺ .
120		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (brs, 1H), 9.56 (brs, 1H), 8.33-8.31 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.61-7.43 (m, 3H), 7.39-7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.10-7.07 (m, 1H), 6.87 (m, 1H), 6.43-6.39 (m, 1H),

10

20

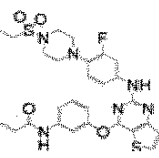
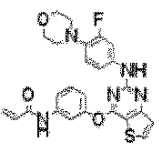
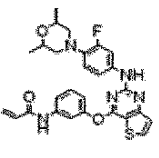
30

40

		6.28-6.22 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.98 (m, 4H), 2.93 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 591.06 [M+Na] ⁺ .
--	--	--

< 表 1 r >

【表 1 8】

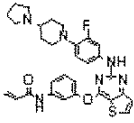
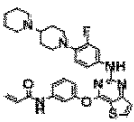
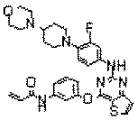
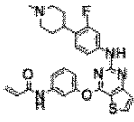
実施例	構造式	分析データ
121		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.55 (brs, 1H), 8.32-8.30 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.60-7.43 (m, 3H), 7.39-7.37 (d, 1H), 7.28-7.25 (m, 1H), 7.09-7.06 (m, 1H), 6.89-6.82 (t, 1H), 6.47-6.38 (m, 1H), 6.28-6.22 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 3.20-3.07 (m, 6H), 2.94 (m, 4H), 1.26-1.21 (t, 3H).
122		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 9.53 (s, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 3.63 (m, 4H), 2.86 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 492.54 [M+H] ⁺ .
123		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.93 (m, 1H), 6.78 (t, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.87 (m, 2H), 3.15 (d, 2H), 2.39 (t, 2H), 1.23 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 520.2 [M+H] ⁺

10

20

30

40

124		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.77 (d, 1H), 6.46 (t, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.42 (d, 2H), 3.09 (m, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.06 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 559.2 [M+H] ⁺ .
125		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.87 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.25 (d, 1H), 7.01 (d, 1H), 7.00 (d, 1H), 6.82 (t, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.70 (m, 1H), 4.42 (t, 1H), 4.37 (m, 1H), 3.33 (m, 4H), 2.58 (m, 4H), 2.35 (m, 1H), 1.95 (m, 2H), 1.78 (m, 2H), 1.63 (m, 4H), 1.46 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 573.0 [M+H] ⁺ .
126		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59 (d, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.20 (d, 1H), 7.05 (d, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.19 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.20 (m, 2H), 1.81 (m, 2H), 1.47 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 575.1 [M+H] ⁺ .
127		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.98 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.32 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.43 (m, 2H), 5.78 (m, 1H), 3.04 (m, 2H), 2.78 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.17 (m, 2H), 1.85 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 [M+H] ⁺ .

<表 1 s>

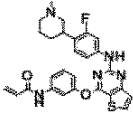
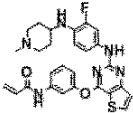
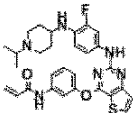
10

20

30

40

【表 19】

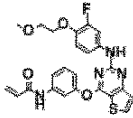
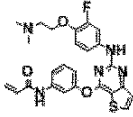
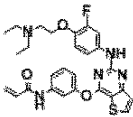
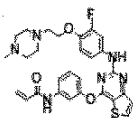
実施例	構造式	分析データ
128		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.30 (d, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.91 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.09 (m, 1H), 2.92 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 3H), 1.44 (m, 1H); MS (ESI $^+$): m/z = 504.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
129		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.36 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.61 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.58 (m, 1H), 6.50 (dd, 1H), 6.40 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 4.58 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.44 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 519.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
130		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.34 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.10 (m, 2H), 6.55 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.52 (d, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 1.83 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 0.96 (d, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 547.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

10

20

30

40

131		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.24 (t, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.83 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.73 (t, 2H), 3.43 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 481.0 [M+H] ⁺ .
132		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.90 (m, 1H), 6.40 (m, 1H), 6.21 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 4.00 (t, 2H), 2.59 (t, 2H), 2.20 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 494.2 [M+H] ⁺ .
133		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.44 (dd, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.35 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.65 (dd, 1H), 4.02 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.56 (m, 4H), 0.97 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 522.1 [M+H] ⁺ .
134		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H), 7.38 (d, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 4.02 (t, 2H), 2.64 (t, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.30 (m, 4H), 2.14 (s, 3H);

10

20

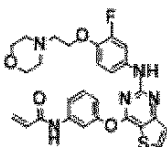
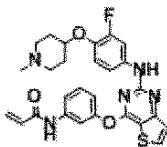
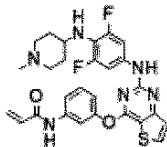
30

40

		MS (ESI ⁺): m/z = 549.2 [M+H] ⁺ .
--	--	--

< 表 1 t >

【表 2 0】

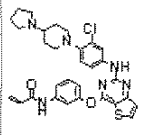
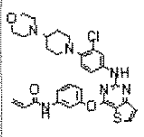
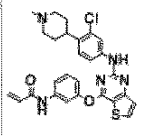
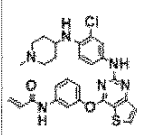
実施例	構造式	分析データ
135		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.86 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.51 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.24 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.44 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (d, 1H), 4.11 (t, 2H), 3.75 (t, 4H), 2.80 (t, 2H), 2.59 (t, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 536.3 [M+H] ⁺ .
136		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) : δ 10.36 (brs, 1H), 9.54 (brs, 1H), 8.30-8.29 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58-7.55 (m, 2H), 7.46-7.41 (t, 1H), 7.37-7.35 (d, 1H), 7.22-7.20 (m, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 1H), 6.46-6.38 (m, 1H), 6.26-6.21 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 4.14 (m, 1H), 2.66 (m, 2H), 2.22 (m, 5H), 1.84 (m, 2H), 1.62-1.59 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 520.2 [M+H] ⁺ .
137		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.32(s, 1H), 9.55(s, 1H), 8.30(d, 1H), 7.73(m, 1H), 7.54(m, 1H), 7.43(m, 1H), 7.39(m, 1H), 7.23(m, 2H), 7.06(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.21(dd, 1H), 5.75(dd, 1H), 3.58(d, 1H), 3.02(m, 1H), 2.49(m, 2H), 2.11(s, 3H), 1.84(t, 2H),

10

20

30

40

		1.67 (d, 2H), 1.35 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 537.2 [M+H] ⁺ .
138		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (d, 1H), 7.68 (dd, 2H), 7.47 (m, 1H), 7.39 (m, 1H), 7.20 (dd, 1H), 7.06 (d, 1H), 6.88 (s, 2H), 6.42 (d, 1H), 6.29 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.28 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.01 (m, 2H), 1.98 (m, 5H), 1.25 (m, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 575 [M+H] ⁺ .
139		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.6 (brs, 1H), 10.4 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.79 (d, 1H), 3.99 (d, 2H), 3.78 (m, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.25 (d, 2H), 2.63 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 1.82 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 591 [M+H] ⁺ .
140		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.33 (m, 2H), 7.03 (m, 4H), 6.41 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.08 (m, 2H), 2.23 (m, 2H), 1.82 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 519.1 [M+H] ⁺ .
141		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (d, 1H), 7.68 (d, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 3H), 7.24-7.16 (m, 2H), 7.03-7.01 (m, 1H), 6.59 (d, 1H), 6.42-6.38 (m, 2H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.32-3.30 (m, 1H),

10

20

30

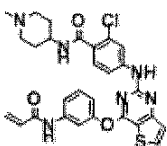
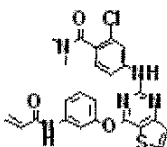
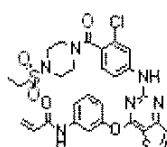
40

		2.86-2.82 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 5H), 2.09-1.99 (m, 2H), 1.56-1.45 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 535.16 [M+H] ⁺ .
--	--	--

< 表 1 u >

【表 2 1】

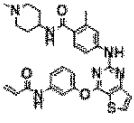
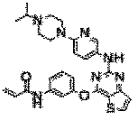
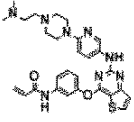
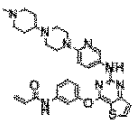
10

実施例	構造式	分析データ
142		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-D ₆) δ 10.24 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.26 (m, 4H), 6.87 (m, 1H), 6.39 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.56 (m, 1H), 2.73 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.95 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.55 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 563.2 [M+H] ⁺ .
143		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.04 (m, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, 1H), 7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, 1H), 6.98 (dd, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.12 (s, 3H), 2.85 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 494 [M+H] ⁺ .
144		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.32 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.22 (d, 1H), 6.98 (m, 2H), 6.45 (d, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.95 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 1.24 (t, 2H), 1.25 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 627.7 [M+H] ⁺ .

20

30

40

145		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.61 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.45 (m, 4H), 7.07 (m, 2H), 6.41 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.64 (m, 1H), 2.74 (m, 2H), 2.15 (s, 6H), 1.94 (m, 2H), 1.73 (m, 2H), 1.49 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 543.2 [M+H] ⁺ .
146		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.63 (m, 1H), 6.33 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.62 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.48 (m, 4H), 1.07 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.20 [M+H] ⁺ .
147		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.31 (m, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.64 (m, 1H), 6.42 (m, 3H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.33 (m, 2H), 2.49~2.37 (m, 10H), 2.13 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.2 [M+H] ⁺ .
148		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.25 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.60 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.28 (dd, 1H),

10

20

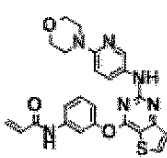
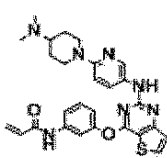
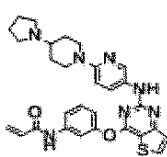
30

40

		5.76(dd, 1H), 3.31(m, 5H), 2.76(m, 2H), 2.50(m, 4H), 2.12(s, 3H), 1.74(m, 4H), 1.38(m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 571.30 [M+H] ⁺ .
--	--	--

< 表 1 v >

【表 2 2】

実施例	構造式	分析データ
149		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.28(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.34(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.08(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 3.65(m, 4H), 3.57(m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 474.2 [M+H] ⁺ .
150		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.28(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.59(m, 1H), 7.45(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.30(m, 1H), 7.03(m, 1H), 6.64(m, 1H), 6.43(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.32(m, 2H), 2.63(m, 2H), 2.23(m, 1H), 2.15(s, 6H), 1.74(m, 2H), 1.29(m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.2 [M+H] ⁺ .
151		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.25(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.55(m, 1H), 7.40(m, 1H), 7.33(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.77(dd, 1H), 4.01(m, 2H), 3.16(m, 2H), 2.78(m, 2H), 2.51(m, 2H), 2.12(m, 1H), 1.88(m, 2H), 1.67(m, 2H).

10

20

30

40

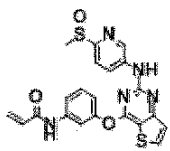
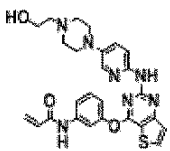
		<p>4H), 1.44(m, 2H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 542.2 [M+H]⁺.</p>
152		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.33(s, 1H), 9.18(s, 1H), 8.36(m, 1H), 8.25(m, 1H), 7.73(m, 1H), 7.69(m, 1H), 7.47(m, 1H), 7.41(m, 1H), 7.31(m, 1H), 7.04(m, 1H), 6.61(m, 1H), 6.45(m, 1H), 6.29(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 4.08(m, 2H), 3.43(m, 1H), 2.65(m, 2H), 2.49(m, 4H), 1.72(m, 2H), 1.39(m, 4H), 1.36(m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 556.2 [M+H]⁺.</p>
153		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.33(s, 1H), 9.24(s, 1H), 8.31(d, 1H), 8.26(m, 1H), 7.82(m, 1H), 7.79(m, 1H), 7.58(m, 1H), 7.42(m, 1H), 7.32(m, 1H), 7.05(m, 1H), 6.63(m, 1H), 6.33(m, 1H), 6.28(dd, 1H), 5.76(dd, 1H), 3.67(m, 4H), 3.28(m, 4H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 516.2 [M+H]⁺.</p>
154		<p>¹H-NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 10.34(s, 1H), 9.08(s, 1H), 8.35(d, 1H), 8.23(m, 1H), 7.65(d, 1H), 7.57(m, 1H), 7.42(m, 2H), 7.28(d, 1H), 7.04(m, 1H), 6.42(m, 2H), 6.28(m, 2H), 6.02(d, 1H), 5.74(dd, 1H), 2.67(m, 4H), 2.16(m, 2H), 1.84(m, 2H), 1.33(m, 2H), 0.97(m, 6H);</p> <p>MS (ESI⁺): m/z = 530.2 [M+H]⁺.</p>

10

20

30

40

155		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39(s, 1H), 10.05(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.37(d, 1H), 8.31(d, 1H), 7.80(s, 1H), 7.45~7.63(m, 4H), 7.10(d, 1H), 6.39(m, 1H), 6.22(dd, 1H), 5.75(dd, 1H); MS (ESI^+): $m/z = 452.1$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.
156		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) : δ 10.38 (brs, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.31-8.29 (d, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.65-7.61 (m, 2H), 7.48-7.43 (t, 1H), 7.36-7.34 (d, 1H), 7.09-7.02 (m, 2H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 4.52-4.41 (m, 1H), 3.53-3.44 (m, 2H), 3.03 (m, 4H), 2.66-2.48 (m, 6H); MS (ESI^+): $m/z = 518$ $[\text{M}+\text{H}]^+$.

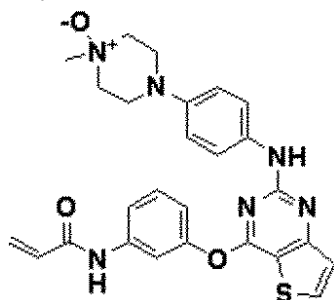
10

20

【 0 0 6 8 】

実施例 157 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチル - 4 - オキシ - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミドの製造

【 化 1 3 】



前記実施例 1 で製造された化合物 100 mg (0 . 21 mmol) をジクロロメタン 2 mL に溶解させた後、メタクロロ過安息香酸 71 mg (0 . 42 mmol) を添加し、45 で 12 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (アンモニア飽和クロロホルム : メタノール = 4 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 25 mg (収率 : 40 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz , DMSO-d_6) 10.38 (s , NH) , 9.27 (s , NH) , 8.28 (d , 1H) , 7.74 (s , 1H) , 7.60 (d , 1H) , 7.46 (m , 3H) , 7.33 (d , 1H) , 7.05 (d , 1H) , 6.78 (d , 2H) , 6.43 (m , 1H) , 6.28 (m , 1H) , 5.76 (m , 1H) , 3.57 (m , 4H) , 2.98 (s , 3H) , 2.95 (m , 2H) , 2.50 (m , 2H) ;

30

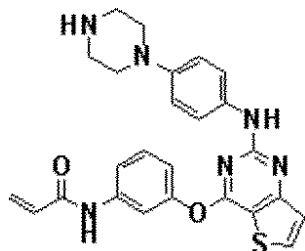
40

50

MS (ESI⁺) : m/z = 503.1 [M+H]⁺。

【0069】

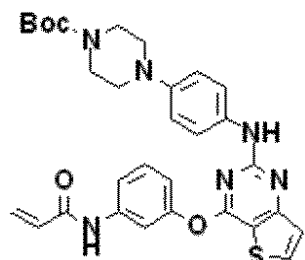
実施例158 : N - (3 - (2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミドの製造
【化14】



10

段階1) 4 - (4 - (4 - (3 - アクリロイルアミノ - フェノキシ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - イルアミノ) - フェニル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの製造

【化15】



20

前記実施例1の段階4)において、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの代わりに (4 - アミノ - フェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル4を用いたことを除き、前記実施例1の段階4)と同じ方法で標題化合物610mg (収率 : 91%) を得た。

¹H - NMR (300 MHz , CDCl₃) 7.82 - 7.80 (m , 1 H) , 7.59 - 7.52 (m , 3 H) , 7.43 - 7.34 (m , 3 H) , 7.06 - 7.03 (m , 1 H) , 6.92 (s , 1 H) , 6.80 - 6.77 (m , 2 H) , 6.47 - 6.41 (m , 1 H) , 6.27 - 6.24 (m , 1 H) , 5.79 - 5.75 (m , 1 H) , 3.57 (m , 4 H) , 3.02 - 2.99 (m , 4 H) , 1.48 (s , 9 H) 。

30

【0070】

段階2) N - (3 - (2 - (4 - (ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - フェニル) - アクリルアミドの製造

前記段階1)で製造された化合物600mg (1.05 mmol) をジクロロメタン10mLに溶解させた後、トリフルオロ酢酸1.62mL (21.0 mmol) を添加し、室温で一時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を減圧蒸溜して溶媒を除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液でアルカリ化 (pH 8) した後、クロロホルムで2回抽出した。有機層を分離して水と飽和塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (クロロホルム : メタノール = 10 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物316mg (収率 : 72%) を得た。

40

¹H - NMR (300 MHz , CDCl₃) 10.28 (br s , 1 H) , 9.15 (br s , 1 H) , 8.26 - 8.24 (m , 1 H) , 7.68 (s , 1 H) , 7.62 - 7.59 (m , 1 H) , 7.50 - 7.41 (m , 1 H) , 7.31 - 7.29 (m , 1 H) , 7.06 - 7.00 (m , 1 H) , 6.74 - 6.71 (m , 2 H) , 6.44 - 6.38 (m , 1 H) , 6.27 - 6.21 (m , 1 H) , 5.78 - 5.74 (m , 1 H) , 3.31 (m , 4 H) , 3.04 - 2.96 (m , 4 H) ;

MS (ESI⁺) : m/z = 473.4 [M+H]⁺。

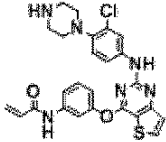
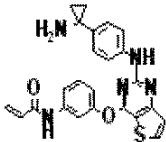
【0071】

50

前記実施例 158 の段階 4) で用いた 4 - (4 - アミノフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルの代わりに 4 - (4 - アミノ - 2 - クロロフェニル) ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルまたは [1 - (4 - アミノフェニル) シクロプロピル] カルバミン酸 *tert* - ブチルエステルを用いたことを除き、前記実施例 158 と同じ方法で下記表 2 に示した実施例 159 及び実施例 160 の化合物を製造した。

< 表 2 >

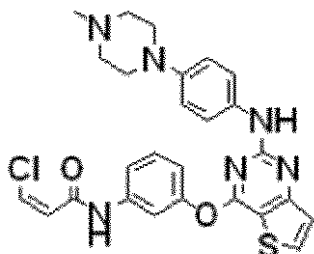
【表 23】

実施例	構造式	分析データ
159		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 9.54 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.86-7.71 (m, 2H), 7.59 (d, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.35 (d, 1H), 7.05 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.39-6.50 (m, 1H), 6.27-6.16 (m, 1H), 5.77-5.74 (m, 1H), 2.99-2.89 (m, 8H); MS (ESI ⁺): m/z = 507.13 [M+H] ⁺ .
160		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.85 (d, 1H), 7.66 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.15 (d, 2H), 7.11 (d, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.42 (d, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.79 (d, 1H), 0.96 (m, 2H), 0.89 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 444 [M+H] ⁺ .

【0072】

実施例 161: (Z) - 3 - クロロ - N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミドの製造

【化 16】



前記実施例 1 の段階 5) で製造された化合物 50 mg (0.12 mmol) をピリジン 1.5 mL に溶解させ、*cis* - 3 - クロロアクリル酸 18 mg (0.17 mmol) と N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 44 mg (0.23 mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をクロロホルム: 2 - プロパノール (3:1 (体積比)) 混合溶媒で希釈し、飽和塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (ジクロロメタン: メタノール = 6:1 (体積比)) で分

離して標題化合物 15 mg (収率: 24%) を得た。

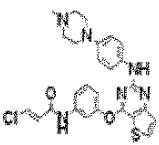
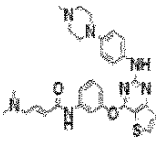
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.44 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.08 (m, 1H), 6.98 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.62 (d, 1H), 6.34 (d, 1H), 3.13 (t, 4H), 2.59 (t, 4H), 2.36 (s, 3H);
MS (ESI $^+$): m/z = 521.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0073】

trans-3-クロロアクリル酸及び(E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテン酸を用いたことを除き、前記実施例161と同じ方法で下記表3に示した実施例162及び実施例163の化合物を製造した。

<表3>

【表24】

実施例	構造式	分析データ
162		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.82 (d, 1H), 7.62 (m, 2H), 7.55 (d, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.35 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 7.08 (d, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.81 (d, 2H), 6.40 (d, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.61 (t, 4H), 2.38 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 521.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
163		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.80 (d, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.41 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.25 (d, 1H), 6.99 (d, 1H), 6.95 (m, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.07 (m, 1H), 3.12 (t, 4H), 3.10 (d, 2H), 2.59 (t, 4H), 2.36 (s, 3H) 2.27 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 544.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

【0074】

実施例164: N-(4-メチル-3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニル)アクリルアミドの製造

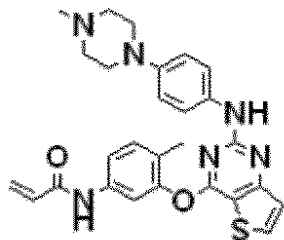
10

20

30

40

【化 17】



前記実施例 1 の段階 3) において、3 - ニトロフェノールの代わりに 2 - メチル - 5 - ニトロフェノール (25 mmol) を用いたことを除き、前記実施例 1 の方法と類似する

10

方法で標題化合物 30 mg (最終収率 : 34%) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 10.27 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.55 (d, 1H), 7.33 (m, 4H), 6.69 (m, 2H), 6.39 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (d, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.07 (s, 3H);

MS (ESI $^+$) : m/z = 501.2 [M+H] $^+$ 。

【 0075 】

2 - フルオロ - 5 - ニトロフェノール及び 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノールを用いたことを除き、前記実施例 164 と類似する方法で下記表 4 に示した実施例 165 及び実

20

< 表 4 >

【 表 25 】

実施例	構造式	分析データ
165		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.40 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 7.83 (m, 1H), 7.64 (m, 1H), 7.46 (dd, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, 1H), 6.71 (m, 1H), 6.41 (dd, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.00 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI $^+$) : m/z = 505.2 [M+H] $^+$.
166		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO- d_6) δ 10.18 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.35 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.20 (d, 1H), 6.69 (d, 2H), 6.36 (dd, 1H), 6.22 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.98 (m, 4H), 2.44 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$) : m/z = 517.2 [M+H] $^+$.

30

40

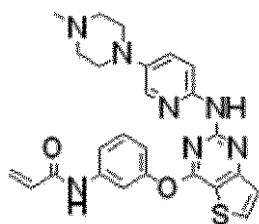
【 0076 】

実施例 167 : N - (3 - (2 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン -

50

2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミドの製造

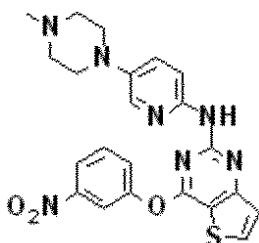
【化 1 8】



10

段階 1) N - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 4 - (3 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミンの製造

【化 1 9】



20

前記実施例 1 の段階 3) で製造された化合物 0.6 g (1.94 mmol) と 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミン 0.75 g (3.88 mmol) を 1,4 - ジオキサン 8 ml に溶解させた後、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジバラジウム (0) 178 mg (0.2 mmol) と 2,2' - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 1,1' - ビナフチル 122 mg (0.2 mmol) を添加し、室温で 5 分間攪拌した。反応混合物に炭酸セシウム 1.27 g (3.88 mmol) を加え、100 で 3 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を室温まで冷却し、セライトフィルターで濾過した後、濾液はジクロロメタンに希釈して水で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (ジクロロメタン : メタノール = 20 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 630 mg (収率 : 70%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) 9.42 (s, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 8.20 (m, 1 H), 7.91 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.59 (m, 1 H), 7.39 (m, 1 H), 7.05 (m, 1 H), 3.05 (m, 4 H), 2.49 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H)。

【 0 0 7 7 】

段階 2) N - (3 - (2 - (5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) フェニル) アクリルアミドの製造

N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - 4 - (3 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミンの代わりに前記段階 1) で製造された化合物 (1.35 mmol) を用いたことを除き、前記実施例 1 の段階 5) 及び段階 6) と同じ工程を順次行って標題化合物 50 mg (最終収率 : 34%) を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO - d_6) 10.50 (s, 1 H), 9.37 (s, 1 H), 8.10 (d, 1 H), 7.90 (d, 1 H), 7.72 (m, 1 H), 7.64 (m, 2 H), 7.47 (dd, 1 H), 7.37 (d, 1 H), 7.09 (m, 2 H), 6.42 (dd, 1 H), 6.25 (dd, 1 H), 5.77 (dd, 1 H), 3.01 (m, 4 H), 2.42 (m, 4 H), 2.22 (s, 3 H);

MS (ESI⁺) : m/z = 488.3 [M + H]⁺。

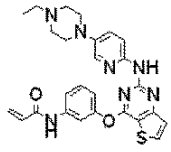
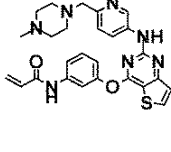
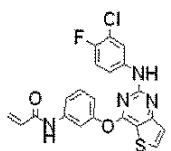
【 0 0 7 8 】

50

前記実施例 1 6 7 の段階 1) で用いた 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに Z - NH₂ (Z は本願で定義した通りである) で表される多様なアミン誘導体を用いたことを除き、前記実施例 1 6 7 の方法と同一または類似する方法で下記表 5 a ~ 表 5 f に示した実施例 1 6 8 ~ 実施例 2 0 5 の化合物を製造した。

< 表 5 a >

【表 2 6】

実施例	構造式	分析データ
168		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.94 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.43 (d, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.10 (dd, 1H), 7.02 (dd, 1H), 6.45 (dd, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.14 (t, 4H), 2.62 (t, 4H), 2.48 (q, 2H), 1.14 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.4 [M+H] ⁺ .
169		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.62 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.06 (m, 2H), 6.41 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.32 (m, 8H), 2.12 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.2 [M+H] ⁺ .
170		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (brs, 1H), 9.71 (brs, 1H), 8.33-8.31 (m, 1H), 7.85-7.84 (m, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.56-7.37 (m, 3H), 7.17-7.11 (t, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.45-6.36 (m, 1H), 6.25-6.20 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 441.3 [M+H] ⁺ .

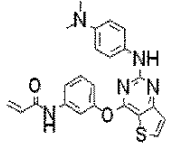
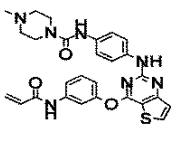
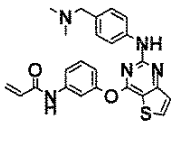
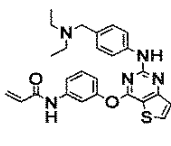
10

20

30

40

50

171		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.42 (m, 4H), 7.06 (m, 1H), 6.50 (m, 3H), 6.24 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 2.78 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 432.3 [M+H] ⁺ .
172		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.60 (s, 1H), 9.45 (s, 1H), 8.29 (s, 2H), 7.70 (m, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.34 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 7.09 (m, 1H), 6.40 (dd, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.42 (m, 4H), 2.29 (m, 4H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 530.2 [M+H] ⁺ .
173		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.34 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.07 (d, 1H), 6.99 (d, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.22 (s, 2H), 2.06 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 446.4 [M+H] ⁺ .
174		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.87-7.83 (m, 2H), 7.48 (m, 1H), 7.42-7.37 (t, 1H), 7.33-7.30 (m, 2H), 7.20-7.17 (m, 2H), 7.10 (brs, 1H), 7.02-6.99 (m, 1H), 6.43-6.37 (m, 2H), 5.73-5.69 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.71-2.64 (m, 4H), 1.08-1.03 (t, 6H);

10

20

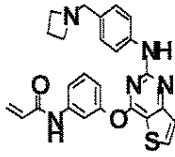
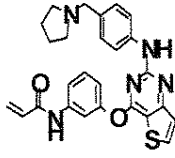
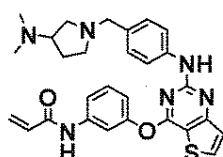
30

40

		MS (ESI ⁺): m/z = 473.96 [M+H] ⁺ .
--	--	---

< 表 5 b >

【表 2 7】

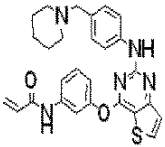
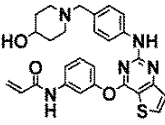
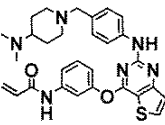
実施例	構造式	分析データ
175		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.04 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 6.39 (d, 1H), 6.27 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.48 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 2.03 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 458.17 [M+H] ⁺ .
176		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9.75 (brs, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.87 (d, 2H), 7.46 (m, 2H), 7.37 (d, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.96 (d, 1H), 6.63 (dd, 1H), 6.36 (dd, 1H), 5.67 (d, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.02 (m, 4H), 2.17 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 472.2 [M+H] ⁺ .
177		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.48-7.42 (m, 3H), 7.28 (d, 1H), 7.10-7.03 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.80-5.76 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 2.91-2.74 (m, 3H), 2.50-2.47 (m, 6H), 2.30-2.22 (m, 7H), 2.01-1.99 (m, 1H), 1.72-1.71 (m, 1H);

10

20

30

40

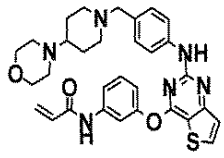
		MS (ESI ⁺): m/z = 515.22 [M+H] ⁺ .
178		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.03 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.78-7.28 (m, 4H), 7.19 (s, 2H), 6.88 (d, 1H), 6.57 (dd, 1H), 6.27 (d, 1H), 5.59 (d, 1H), 3.78 (s, 2H), 2.75 (t, 4H), 1.82 (t, 4H), 1.53-1.51 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 486.3 [M+H] ⁺ .
179		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.42 (brs, 1H), 9.61 (brs, 1H), 8.32 (d, 1H), 7.74-7.08 (m, 9H), 6.45-6.40 (d, 1H), 6.26 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.74-3.62 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H), 2.13-2.06 (m, 2H), 1.88-1.85 (m, 2H), 1.62-1.52 (m, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.18 [M+H] ⁺ .
180		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (brs, 1H), 9.45 (brs, 1H), 8.28 (d, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.50-7.42 (m, 3H), 7.34 (d, 1H), 7.08-7.05 (m, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.46-6.37 (m, 1H), 6.27-6.21 (m, 1H), 5.75 (dd, 1H), 3.33-3.21 (m, 2H), 2.76-2.72 (m, 2H), 2.11 (s, 6H), 1.99-1.96 (m, 1H), 1.84-1.77 (m, 2H), 1.66-1.62 (m, 2H), 1.28-1.04 (m, 2H);

10

20

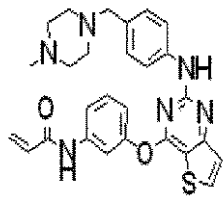
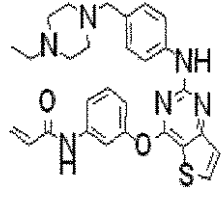
30

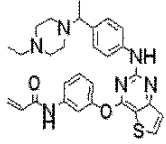
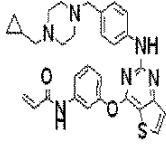
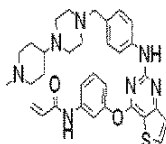
40

		MS (ESI ⁺): m/z = 529.23 [M+H] ⁺ .
181		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, NH), 9.47 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.52 (m, 3H), 7.38 (d, 1H), 7.11 (d, 1H), 7.02 (d, 1H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (d, 1H), 5.76 (d, 1H), 3.59 (s, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.31 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.43 (m, 4H), 1.86 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.36 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 571.2 [M+H] ⁺ .

< 表 5 c >

【表 2 8】

実施例	構造式	分析データ
182		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 7.97 (d, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.30 (m, 3H), 7.25 (d, 1H), 6.95 (m, 3H), 6.29 (m, 2H), 6.02 (m, 1H), 3.41 (s, 2H), 2.55 (m, 8H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.11 [M+H] ⁺ .
183		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.08 (d, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.46 (m, 3H), 7.27 (d, 1H), 7.08 (m, 3H), 6.46 (d, 1H), 6.39 (d, 1H), 5.78 (m, 1H), 3.47 (s, 2H),

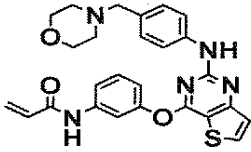
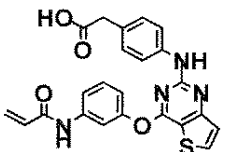
		2.56 (br, 8H), 2.46 (q, 2H), 1.13 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 515.4 [M+H] ⁺ .
184		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.10 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.10 (m, 3H), 7.02 (d, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 3.29 (q, 1H), 2.46 (m, 8H), 2.39 (q, 2H), 1.34 (d, 3H), 1.06 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 529.3 [M+H] ⁺ .
185		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.85-7.83 (d, 1H), 7.50-7.22 (m, 6H), 7.14-7.11 (m, 2H), 7.06-7.01 (m, 2H), 6.46-6.41 (m, 2H), 6.30-6.21 (m, 1H), 5.78-5.75 (m, 1H), 3.46 (s, 2H), 2.51 (m, 6H), 2.28 (d, 2H), 1.76 (m, 2H), 0.88-0.83 (m, 1H), 0.53-0.47 (m, 2H), 0.12-0.07 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 541.4 [M+H] ⁺ .
186		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.84 (d, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.49 (m, 1H), 7.43 (d, 3H), 7.19 (d, 2H), 6.97 (s, 1H), 6.45 (d, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.48 (d, 2H), 3.43 (s, 1H), 2.89 (d, 2H), 2.57 (m, 4H), 2.46 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 1.91 (t, 2H),

10

20

30

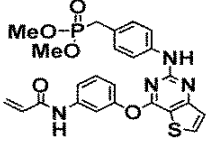
40

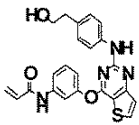
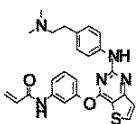
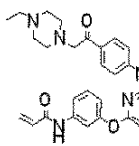
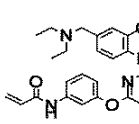
		1.70 (m, 3H), 1.60 (s, 2H).
187		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.82 (m, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.04 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.68 (m, 4H), 3.47 (s, 2H), 2.40 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 488.17 [M+H] ⁺ .
188		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.40 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.04 (m, 2H), 6.44 (dd, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.71 (d, 1H), 3.70 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 447.64 [M+H] ⁺ .

< 表 5 d >

【表 2 9】

【表 9】

実施例	構造式	分析データ
189		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.37 (brs, 1H), 9.49 (brs, 1H), 8.30 (d, 1H) 7.73 (s, 1H), 7.59-7.47 (m, 4H), 7.37 (d, 1H), 7.03-7.00 (m, 3H), 6.48-6.41 (m, 1H), 6.31-6.29 (m, 1H), 5.79-5.92 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 3.16 (s, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 511.11 [M+H] ⁺ .

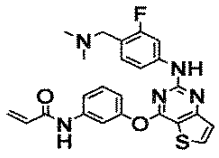
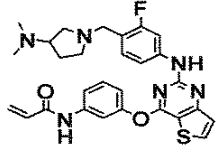
190		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.4 (s, 1H), 9.39 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.49 (d, 2H), 7.44 (m, 3H), 7.35 (d, 1H), 7.08 (dd, 1H), 6.95 (d, 2H), 6.42 (q, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.51 (m, 2H), 2.60 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 433 [M+H] ⁺ .
191		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.83 (d, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.41 (d, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.43 (d, 1H), 6.31 (t, 3H), 5.74 (dd, 1H), 2.53 (m, 2H), 2.48 (m, 2H), 2.30 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 460 [M+H] ⁺ .
192		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.81 (d, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38-7.29 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 3H), 7.00 (d, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.34 (dd, 1H), 5.72 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.42-3.40 (m, 2H), 2.40-2.38 (m, 4H), 1.58-1.55 (m, 4H), 1.01 (t, 3H);
193		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 9.01 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.78 (s, 1H), 6.43 (m, 2H), 5.69 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.94 (m, 4H), 1.15 (m, 6H);

10

20

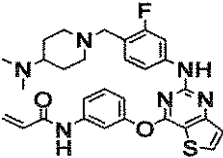
30

40

		MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 [M+H] ⁺ .
194		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61-7.56 (m, 2H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.20-7.05 (m, 3H), 6.50-6.33 (m, 2H), 5.78 (d, 1H), 3.58 (s, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 464.15 [M+H] ⁺ .
195		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.10 (d, 1H), 7.78-7.77 (m, 1H), 7.59-7.42 (m, 3H), 7.32 (d, 1H), 7.15-7.04 (m, 3H), 6.43-6.38 (m, 2H), 5.78 (dd, 1H), 3.59-3.57 (m, 2H), 2.91-2.88 (m, 1H), 2.88-2.75 (m, 2H), 2.52-2.48 (m, 1H), 2.32-2.20 (m, 6H), 2.09-1.92 (m, 1H), 1.78-1.63 (m, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 533.21 [M+H] ⁺ .

< 表 5 e >

【表 3 0】

実施例	構造式	分析データ
196		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.16 (d, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50-7.44 (m, 3H), 7.33 (d, 1H), 7.19-7.05 (m, 3H), 6.51-6.34 (m, 2H), 5.80 (dd, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.98-2.94 (m, 2H), 2.41-2.01 (m, 9H), 1.90-1.81 (m, 2H),

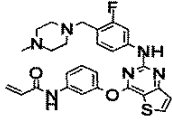
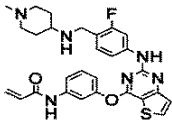
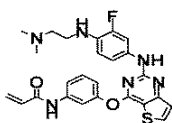
10

20

30

40

50

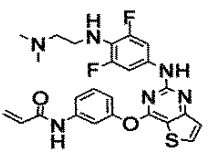
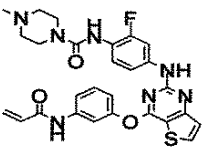
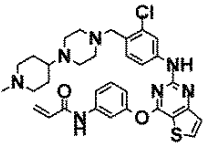
		1.69-1.42 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 547.22 [M+H] ⁺ .
197		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 8.33 (d, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.50 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 7.07 (m, 2H), 6.43 (dd, 1H), 6.24 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.36 (s, 2H), 2.33 (m, 8H), 2.08 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 519.2 [M+H] ⁺ .
198		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.11 (d, 1H), 7.74- 7.73 (m, 1H), 7.60-7.58 (m, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 1H), 7.17-7.12 (m, 2H), 7.07- 7.04 (m, 1H), 6.48-6.33 (m, 2H), 5.79-5.76 (m, 1H), 3.78-3.77 (m, 2H), 2.94-2.90 (m, 2H), 2.55-2.52 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15- 1.89 (m, 4H), 1.53-1.49 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 533.21 [M+H] ⁺ .
199		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.35 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.35 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.43 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 493.2 [M+H] ⁺ .

10

20

30

40

200		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.33 (s, 1H), 9.51 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 7.74 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.37 (m, 1H), 7.23 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.75 (dd, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.33 (t, 2H), 2.12 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 511.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
201		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.39 (s, 1H), 9.70 (s, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.80 (d, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.27 (m, 1H), 7.12 (m, 2H), 6.43 (m, 1H), 6.31 (m, 1H), 5.82 (m, 1H), 3.41 (m, 4H), 2.33 (m, 4H), 2.24 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 548.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
202		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) δ 7.86 (d, 1H), 7.66 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (d, 1H), 7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.03 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.77 (m, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.65 (m, 8H), 2.26 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.45 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 618.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

< 表 5 f >

【表 3 1】

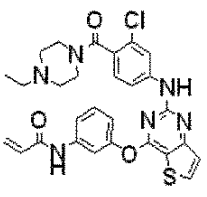
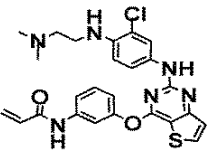
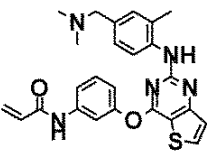
実施例	構造式	分析データ
-----	-----	-------

10

20

30

40

203		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.42 (d, 2H), 7.29 (d, 1H), 7.03 (d, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.38 (d, 1H), 5.77 (dd, 1H), 3.76-3.74 (m, 2H), 3.26-3.24 (m, 2H), 2.48 (dd, 2H), 2.44 (d, 2H), 2.37 (m, 1H), 1.09 (t, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 563.4 [M+H] ⁺ .
204		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.33 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.52 (m, 2H), 6.43 (m, 3H), 6.23 (dd, 1H), 5.76 (dd, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.17 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 509.1 [M+H] ⁺ .
205		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.97 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.48 (d, 1H), 7.41 (t, 1H), 7.28 (d, 1H), 7.06 (m, 2H), 6.99 (d, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.46 (dd, 1H), 6.30 (dd, 1H), 5.79 (dd, 1H), 3.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.26 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 459.94 [M+H] ⁺ .

【 0 0 7 9 】

実施例 206 : N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミドの製造

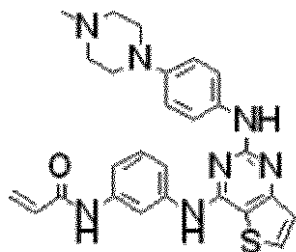
10

20

30

40

【化 20】



実施例 1 の段階 3) において、3 - ニトロフェノールの代わりに 3 - ニトロベンゼンアミン (0 . 0 5 m m o l) を用いたことを除き、前記実施例 1 と同じ方法で標題化合物 5 m g (最終収率 : 5 5 %) を得た。

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

$\text{MS} (\text{ESI}^+) : m / z = 4 8 6 . 2 [\text{M} + \text{H}]^+ .$

【 0 0 8 0 】

前記実施例 1 で用いた 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - アミンの代わりに Z-NH_2 (Z は本願で定義した通りである) で表される多様なアミン誘導体を用いたことを除き、前記実施例 2 0 6 の方法と同一または類似する方法で下記表 6 a 及び表 6 b に示した実施例 2 0 7 ~ 実施例 2 1 7 の化合物を製造した。

< 表 6 a >

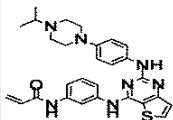
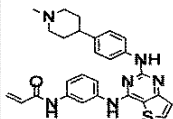
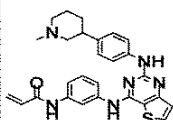
【表 3 2】

実施例	構造式	分析データ
207		$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , DMSO-d_6) δ 8.14 (s , NH) , 7.80 (d , 1H) , 7.68 (d , 1H) , 7.59 (s , NH) , 7.42 (m , 2H) , 7.32 (m , 2H) , 7.00 (m , 2H) , 6.49 (d , 1H) , 6.31 (m , 1H) , 5.77 (d , 1H) , 3.00 (d , 2H) , 2.75

10

20

30

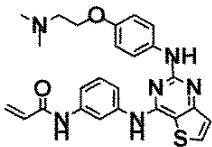
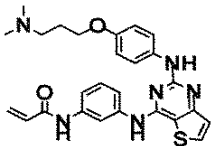
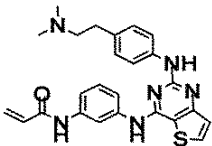
		(m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.08 (m, 2H), 1.75 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 500.2 [M+H] ⁺ .
208		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, NH), 9.59 (s, NH), 8.80 (s, NH), 8.01 (m, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.41 (d, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.19 (d, 1H), 6.80 (d, 2H), 6.48 (m, 1H), 6.25 (d, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.01 (br, 4H), 2.71 (m, 1H), 2.61 (br, 4H), 1.01 (d, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 514.2 [M+H] ⁺ .
209		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.20 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.67 (d, 2H), 7.50 (m, 2H), 7.29 (dd, 1H), 7.18 (d, 1H), 7.02 (d, 2H), 6.46 (dd, 1H), 6.25 (dd, 1H), 5.74 (dd, 1H), 2.88 (m, 2H), 2.35 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.62 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 485.2 [M+H] ⁺ .
210		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.09 (s, 1H), 7.66-7.65 (d, 1H), 7.59-7.56 (m, 2H), 7.51 (brs, 1H), 7.40-7.31 (m, 3H), 7.23-7.21 (d, 1H), 7.17-7.14 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.75 (s, 1H), 6.50-6.44 (m, 1H), 5.81-5.77 (m, 1H), 6.30 (m, 1H), 2.97-2.80 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 1.97-1.75 (m, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 485.2 [M+H] ⁺ .

10

20

30

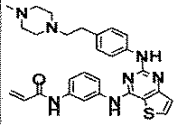
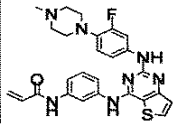
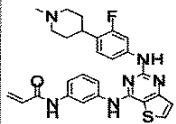
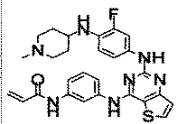
40

211		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.13 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.53 (m, 1H), 7.40 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.16 (m, 1H), 6.75 (m 2H), 6.44 (m, 1H), 6.24 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.95 (t, 2H), 2.57 (t, 2H), 2.19 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 475.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
212		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.20 (s, 1H), 9.50 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.63 (m, 2H), 7.55 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.76 (m 2H), 6.47 (m, 1H), 6.25 (m, 1H), 5.75 (m, 1H), 3.91 (t, 2H), 2.34 (t, 2H), 2.14 (s, 6H), 1.80 (m, 2H); MS (ESI $^+$): m/z = 489.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$.
213		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.14 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.06-8.03 (m, 2H), 7.69-7.67 (m, 2H), 7.56-7.54 (m, 1H), 7.45-7.42 (m, 1H), 7.32-7.27 (m, 1H), 7.19-7.18 (d, 1H), 7.05-7.02 (m, 2H), 6.47-6.41 (m, 1H), 6.29-6.22 (m, 1H), 5.77-5.73 (m, 1H), 2.67 (m, 4H), 2.38 (s, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 459.1 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

< 表 6 b >

【表 3 3】

実施例	構造式	分析データ

214		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 8.13 (s, 1H), 7.68–7.66 (d, 1H), 7.59–7.56 (m, 2H), 7.42–7.32 (4H), 7.24–7.22 (d, 1H), 7.16–7.13 (m, 2H), 7.05 (s, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.50–6.44 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.82–5.78 (m, 1H), 2.81–2.52 (m, 12H), 2.32 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 514.2 [M+H] ⁺ .
215		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.06 (s, NH), 9.50 (s, NH), 9.02 (s, NH), 8.00 (d, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, 1H), 7.12 (d, 1H), 6.81 (t, 1H), 6.41 (m, 1H), 6.19 (d, 1H), 5.64 (d, 1H), 2.91 (m, 4H), 2.41 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 504.2 [M+H] ⁺ .
216		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.12 (s, NH), 9.60 (s, NH), 9.21 (s, NH), 8.08 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 7.53 (d, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.34 (t, 1H), 7.21 (d, 1H), 7.07 (t, 1H), 6.45 (m, 1H), 6.26 (d, 1H), 5.72 (d, 1H), 2.85 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.64 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 503.2 [M+H] ⁺ .
217		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.23 (s, NH), 9.49 (s, NH), 8.84 (s, NH), 8.02 (d, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.41 (d, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.48 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 5.75

10

20

30

40

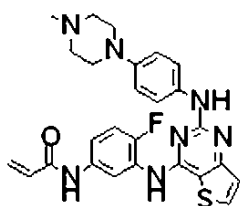
		(d, 1H), 4.50 (d, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.70 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.40 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 518.2 [M+H] ⁺ .
--	--	--

10

【0081】

実施例218：N-(4-トリフルオロ-3-(2-(4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ)-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-フェニル)-アクリルアミドの製造

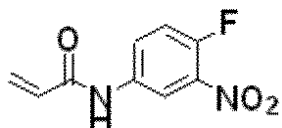
【化21】



20

段階1) N-(4-フルオロ-3-ニトロ-フェニル)-アクリルアミドの製造

【化22】



4-フルオロ-3-ニトロアニリン 2 g (12.81 mmol) と重炭酸ナトリウム 3.2 g (38.43 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL 及び蒸留水 5 mL で希釈した後、塩化アクリロイル 1.14 mL (14.09 mmol) を 0 で徐々に加えて 1 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜して標題化合物 2 g (収率：74%) を得た。

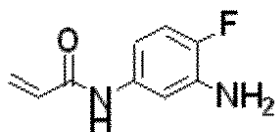
30

¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 10.58 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 7.91 (m, 1H), 7.54 (t, 1H), 6.35 (m, 2H), 5.81 (m, 1H)。

【0082】

段階2) N-(3-アミノ-4-フルオロ-フェニル)-アクリルアミドの製造

【化23】



40

鉄 2.65 g (47.59 mmol) と 12 N 塩酸水溶液 0.31 mL (3.80 mmol) を 50% エチルアルコール水溶液 40 mL で希釈し、100 で 1 時間攪拌した。前記段階1) で製造された化合物 2.00 g (9.51 mmol) を加え、100 で 1 時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をセライトのフィルターで濾過して鉄を除去し、濾液を減圧蒸溜した。得られた残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (n-ヘクサン：酢酸エチル =

50

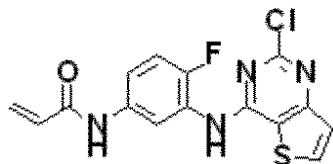
1 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 1.5 g (収率: 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 9.87 (s, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.89 (t, 1H), 6.75 (m, 1H), 6.39 (m, 1H), 6.20 (m, 1H), 5.70 (m, 1H), 5.16 (s, 2H)。

【0083】

段階3) N-(3-(2-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-4-フルオロ-フェニル)-アクリルアミドの製造

【化24】



10

実施例1の段階2)で製造された化合物と前記段階2)で製造された化合物 461 mg (2.22 mmol) を1-プロパノール 5 mL に溶解させた後、ジイソプロピルエチルアミン 0.6 mL (3.33 mmol) を添加し、110 で24時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を0 まで冷却させて固体を生成した後、1-プロパノールで洗浄して減圧濾過した。得られた固体を減圧下で乾燥して標題化合物 270 mg (収率: 36%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 10.31 (s, 1H), 10.22 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.59 (m, 1H), 7.40 (d, 1H), 7.32 (t, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.29 (m, 1H), 5.76 (m, 1H)。

20

【0084】

段階4) N-(4-フルオロ-3-(2-(4-(4-methyl-1-piperidin-1-yl)-2-fluorophenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)acrylamideの製造

前記段階3)で製造された化合物 100 mg (0.30 mmol) を2-ブタノール 3 mL に溶解させた後、4-(4-methyl-1-piperidin-1-yl)ベンゼンアミン 55 mg (0.28 mmol) とトリフルオロ酢酸 42 μL (0.57 mmol) を添加した後、反応混合物を100 で5時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法(ジクロロメタン: メタノール = 10:1 (体積比)) で分離して標題化合物 77 mg (収率: 50%) を得た。

30

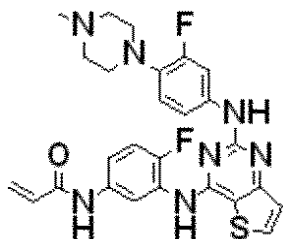
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) 10.26 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.62 (m, 1H), 7.44 (d, 2H), 7.30 (t, 1H), 7.15 (d, 1H), 6.68 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.22 (m, 1H), 5.73 (m, 1H), 2.96 (m, 4H), 2.42 (m, 4H), 2.20 (s, 3H); MS (ESI $^+$): m/z = 504.1 [M+H] $^+$ 。

40

【0085】

実施例219: N-(4-フルオロ-3-(2-(3-フルオロ-4-(4-methyl-1-piperidin-1-yl)-2-fluorophenylamino)-thieno[3,2-d]pyrimidin-4-yl)acrylamideの製造

【化 2 5】



前記実施例 2 1 8 の段階 4) において、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミンの代わりに 3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリン (0 . 0 3 m m o l) を用いたことを除き、実施例 2 1 8 の段階 4) の方法と類似する方法で標題化合物 8 m g (最終収率 : 5 0 %) を得た。

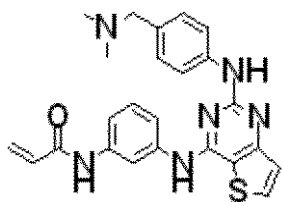
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , D M S O - d_6) 1 0 . 2 5 (s , 1 H) , 9 . 5 0 (s , 1 H) , 9 . 0 8 (s , 1 H) , 8 . 0 7 (d , 1 H) , 7 . 8 5 (d , 1 H) , 7 . 5 9 (m , 2 H) , 7 . 2 6 (m , 2 H) , 7 . 1 9 (d , 1 H) , 6 . 7 8 (t , 1 H) , 6 . 3 8 (m , 1 H) , 6 . 2 7 (m , 1 H) , 5 . 7 5 (m , 1 H) , 2 . 8 7 (m , 4 H) , 2 . 2 5 (m , 4 H) , 2 . 2 1 (s , 3 H) ;

M S (E S I $^+$) : m / z = 5 2 2 . 2 [M + H] $^+$.

【 0 0 8 6 】

実施例 2 2 0 : N - (3 - (2 - (4 - ジメチルアミノメチル - フェニルアミノ) - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - フェニル) - アクリルアミドの製造

【化 2 6】



前記実施例 2 1 8 の段階 1) ~ 段階 3) の方法によって製造した N - (3 - (2 - クロロ - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) フェニル) アクリルアミド 0 . 6 7 g (1 . 9 4 m m o l) と 4 - ((ジメチルアミノ) メチル) アニリン 0 . 2 9 g (1 . 9 4 m m o l) を用いて前記実施例 2 1 8 の段階 4) の方法と類似する方法で標題化合物 0 . 6 9 g (収率 : 8 0 %) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l $_3$) 8 . 1 1 (d , 2 H) , 7 . 6 3 (d d , 3 H) , 7 . 5 5 (m , 4 H) , 7 . 1 8 (m , 2 H) , 7 . 0 5 (s , 1 H) , 6 . 4 5 (d , 1 H) , 6 . 3 0 (q , 1 H) , 5 . 7 4 (d , 1 H) , 3 . 3 8 (s , 2 H) , 2 . 0 1 (s , 6 H) ;

M S (E S I $^+$) : m / z = 4 6 7 . 1 [M + H] $^+$.

【 0 0 8 7 】

4 - (ピペリジン - 1 - イル) メチルフェニルアミン及び 2 - メトキシ - 4 - (ピペリジン - 1 - イル) メチルフェニルアミンを用いたことを除き、前記実施例 2 2 0 と類似する方法で下表 7 に示した実施例 2 2 1 及び実施例 2 2 2 の標題化合物を製造した。

< 表 7 >

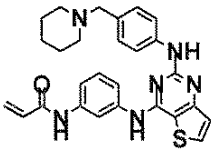
10

20

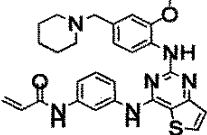
30

40

【表 3 4】

実施例	構造式	分析データ
221		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br,

10

		4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 485.2 [M+H] ⁺ .
222		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 10.36 (s, NH), 8.32 (d, 1H), 8.30 (m, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.48 (t, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.09 (d, 1H), 6.88 (s, NH), 6.61 (d, 1H), 6.42 (dd, 1H), 6.23 (d, 1H), 5.75 (d, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.33 (s, 2H), 2.28 (br, 4H), 1.48 (br, 4H), 1.24 (br, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 516.1 [M+H] ⁺ .

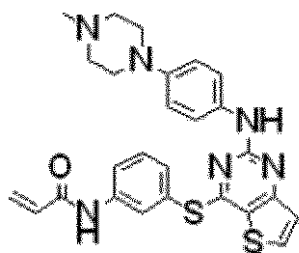
20

30

【0088】

実施例 223: N-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルチオ)フェニル)アクリルアミドの製造

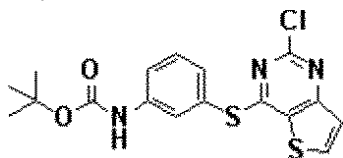
【化 27】



40

段階 1) 3-(2-クロロチエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルチオ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチルの製造

【化 28】



前記実施例 1 の段階 2) で製造された化合物 1 . 1 g (5 . 3 2 m m o l) を N , N - ジメチルスルホンアミド 3 0 m L に溶解させた後、3 - メルカプトフェニルカルバミン酸 tert - ブチル 1 . 2 g (5 . 3 2 m m o l) と炭酸セシウム 3 . 4 g (1 0 . 6 m m o l) を添加し、室温で一時間攪拌した。反応が終われた後、反応混合物に蒸留水を添加して固体を生成した後、蒸留水で洗浄して減圧濾過した。得られた固体を減圧下で乾燥さ

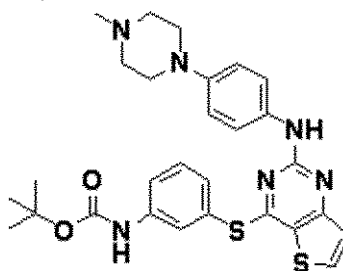
10

$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 9 2 (d , 1 H) , 7 . 7 7 (s , 1 H) , 7 . 5 6 (d , 1 H) , 7 . 4 5 - 7 . 3 6 (m , 3 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) 。

【 0 0 8 9 】

段階 2) 3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニルカルバミン酸 tert - ブチルの製造

【化 29】



20

前記段階 1) で製造された化合物 1 . 5 g (3 . 7 2 m m o l) を 2 - ブタノール 3 0 m L に溶解させた後、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ベンゼンアミン 0 . 8 g (3 . 7 2 m m o l) とトリフルオロ酢酸 0 . 4 m L (3 . 7 2 m m o l) を添加した。混合物を 1 0 0 で 1 0 時間攪拌した後、反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。残渣をカラムクロマトグラフィー法 (ジクロロメタン : メタノール = 2 0 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 1 . 0 g (収率 : 4 6 %) を得た。

30

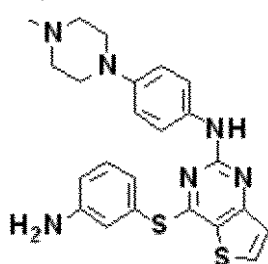
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , C D C l ₃) 7 . 7 3 (d , 1 H) , 7 . 6 3 (m , 1 H) , 7 . 6 0 (m , 1 H) , 7 . 3 9 - 7 . 3 0 (m , 2 H) , 7 . 2 8 - 7 . 2 1 (m , 2 H) , 7 . 1 5 (d , 1 H) , 6 . 7 6 (d , 2 H) , 3 . 2 5 (m , 4 H) , 2 . 5 8 (m , 4 H) , 2 . 3 3 (s , 3 H) , 1 . 5 4 (s , 9 H) 。

【 0 0 9 0 】

段階 3) 4 - (3 - アミノ - フェニルチオ) - N - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 2 - アミンの製造

40

【化 30】



前記段階 2) で製造された化合物 1 . 0 g (1 . 8 2 m m o l) をジクロロメタン 2 0

50

m L に溶解させた後、トリフルオロ酢酸 10 m L を添加して室温で 2 時間攪拌した。反応が終われば、得られた反応混合物を減圧蒸溜して溶媒を除去し、得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウム水溶液にアルカリ化した後 (p H = 8)、クロロホルムで抽出した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過、減圧蒸溜及び乾燥して標題化合物 603 mg (収率: 75%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) 7.96 (d, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.21 (t, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.02 (m, 1H), 6.94 (m, 2H), 6.80 (d, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.65 (m, 4H)。

【0091】

段階 4) N - (3 - (2 - (4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミノ) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルチオ) フェニル) アクリルアミドの製造

段階 5) で得られた化合物を用いる代わりに前記段階 3) で製造された化合物 (1.34 mmol) を用いたことを除き、前記実施例 1 の段階 6) の方法と類似する方法で標題化合物 452 mg (収率: 67%) を得た。

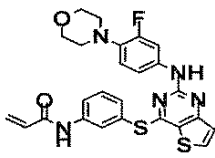
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 7.78 (m, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.46 - 7.41 (m, 3H), 7.20 (d, 2H), 7.18 (d, 1H), 6.77 (d, 2H), 6.41 (d, 1H), 6.21 (dd, 1H), 5.78 (d, 1H), 3.12 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H); MS (ESI⁺): m/z = 503.7 [M+H]⁺。

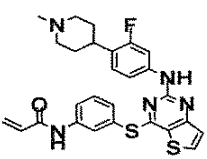
【0092】

前記実施例 223 の段階 2) において、4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニルアミンの代わりに 3 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イルフェニルアミン及び 3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) フェニルアミンを用いたことを除き、前記実施例 223 の方法と同一または類似する方法で下記表 8 に示した実施例 224 及び実施例 225 の標題化合物を製造した。

< 表 8 >

【表 35】

実施例	構造式	分析データ
224		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, DMSO-d_6) δ 10.37 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.50 (t, 1H), 7.41 (m, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (m, 1H), 6.73 (m, 1H), 6.42 (m, 1H), 6.27 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.70 (m, 4H), 2.85 (m, 4); MS (ESI ⁺): m/z = 508.1 [M+H] ⁺ .

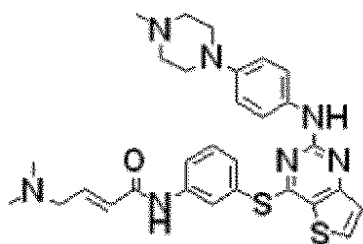
225		¹ H-NMR (300MHz, DMSO-d ₆) δ 8.60 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.62 (t, 1H), 7.46 (d, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.93 (d, 2H), 3.83 (d, 2H), 3.48 (d, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.83 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 520.2 [M+H] ⁺ .
-----	---	---

10

【0093】

実施例226: (E)-4-(ジメチルアミノ)-N-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルチオ)フェニル)ブト-2-エンアミドの製造

【化31】



20

前記実施例223の段階2)で製造された化合物40mg(0.09mmol)をピリジン1.5mLに溶解させ、(E)-4-(ジメチルアミノ)-2-ブテン酸塩酸塩22mg(0.14mmol)とN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩35mg(0.18mmol)を加えて80℃で30分間攪拌した。反応が終われば、得られた反応混合物をクロロホルム:2-プロパノール(3:1(体積比))の混合溶媒で希釈し、飽和塩水で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法(ジクロロメタン:メタノール=6:1(体積比))で分離して標題化合物2mg(収率:4%)を得た。

30

¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.10(m, 1H), 8.02(d, 1H), 7.93(s, 1H), 7.50(t, 1H), 7.42(m, 1H), 7.21(m, 3H), 6.90(m, 1H), 6.74(d, 2H), 6.28(d, 1H), 3.20(d, 2H), 3.10(t, 4H), 2.66(t, 4H), 2.39(s, 3H), 2.17(s, 6H);

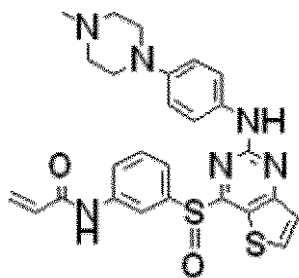
MS(ESI⁺): m/z = 560.2 [M+H]⁺。

【0094】

40

実施例227: N-(3-(2-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニルアミノ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルスルフィニル)フェニル)アクリルアミドの製造

【化 3 2】



前記実施例 2 2 3 で製造された化合物 1 1 m g (0 . 0 2 m m o l) をジクロロメタン 1 0 m L に溶解させ、メタクロロ過安息香酸 2 . 0 m g (0 . 0 4 m m o l) を加えて室温で 6 0 分間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をクロロホルムで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法（ジクロロメタン：メタノール = 6 : 1（体積比））で分離して標題化合物 3 . 0 m g（収率：2 5 %）を得た。

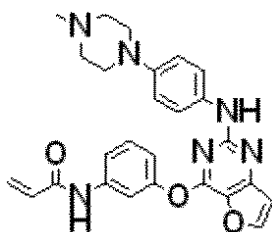
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , CD_3OD) 8 . 0 8 (m , 1 H) , 8 . 0 1 (d , 1 H) , 7 . 9 2 (m , 1 H) , 7 . 5 1 (t , 1 H) , 7 . 4 6 (m , 1 H) , 7 . 2 2 (m , 3 H) , 6 . 7 3 (d , 1 H) , 6 . 3 8 (m , 2 H) , 5 . 7 6 (d d , 1 H) , 3 . 6 3 - 3 . 5 6 (m , 4 H) , 3 . 4 2 - 3 . 3 4 (m , 4 H) , 3 . 2 3 (s , 3 H) ;

$\text{MS} (\text{ESI}^+) : m/z = 519.3 [\text{M} + \text{H}]^+ .$

【0095】

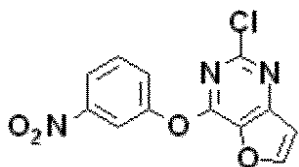
実施例 2 2 8 : N - (3 - ((2 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) フロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イル) オキシ) フェニル) アクリルアミドの製造

【化 3 3】



段階 1) 2 - クロロ - 4 - (3 - ニトロフェノキシ) - フロ [3 , 2 - d] ピリミジンの製造

【化 3 4】



2 , 4 - ジクロロフロ [3 , 2 - d] ピリミジン（国際特許公開 W O 2 0 0 8 0 7 3 7 8 5 号及び W O 2 0 0 8 1 5 2 3 9 4 号参照）6 . 4 g (3 3 . 9 m m o l) をメタノール 3 2 m L に溶解させた後、3 - ニトロフェノール 5 . 7 g (4 0 . 6 m m o l) とジイソプロピルエチルアミン 1 2 m L (6 7 . 7 m m o l) を添加し、室温で 2 4 時間攪拌した。反応が終わった後、生成された固体を濾過し、得られた固体を減圧下で乾燥させて標題化合物 6 . 3 g（収率：6 4 %）を得た。

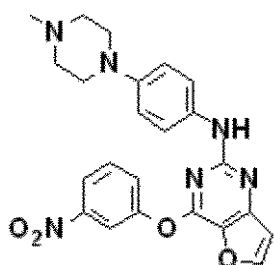
$^1\text{H-NMR}$ (3 0 0 M H z , DMSO-d_6) 8 . 6 1 (s , 1 H) , 8 . 3 3 (s , 1 H) , 8 . 2 1 (d , 1 H) , 7 . 9 0 (d , 1 H) , 7 . 7 9 (m , 1 H) , 7 .

2.7 (s, 1H)。

【0096】

段階2) N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-4-(3-ニトロフェノキシ)-フロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミンの製造

【化35】



10

前記段階1)で製造された化合物2.5g(8.6mmol)を2-ブタノール50mLに溶解させた後、4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)アニリン2.0g(10.3mmol)とトリフルオロ酢酸1.5mL(8.6mmol)を添加した。反応混合物を100で12時間攪拌した後、反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法(ジクロロメタン:メタノール=20:1(体積比))で分離して標題化合物2.0g(収率:53%)を得た。

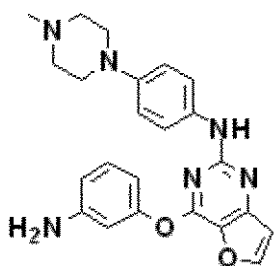
20

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 8.20 (s, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.30 (s, 1H), 6.79 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.37 (s, 3H)。

【0097】

段階3) 4-(3-アミノフェノキシ)-N-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-フロ[3,2-d]ピリミジン-2-アミンの製造

【化36】



30

鉄1.3g(22.4mmol)と12N塩酸水溶液2mLを50%エチルアルコール水溶液10mLに希釈し、100で10分間攪拌した。前記段階2)で製造された化合物2.0g(4.5mmol)を50%エチルアルコール水溶液10mLに溶解させた後、前記活性化された鉄を反応フラスコに入れ、100で1時間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をセライトのフィルターで濾過させて鉄を除去し、濾液は減圧蒸溜した。得られた残渣をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜して標題化合物1.8g(収率:97%)を得た。

40

$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CDCl_3) 7.79 (s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.24 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.65 (m, 3H), 3.22 (m, 4H), 2.60 (m, 4H), 2.36 (s, 3H)。

【0098】

段階4) N-(3-2-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-フロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ-フェニル)-アクリルアミドの

50

製造

前記段階 3) で製造された化合物 1.8 g (4.3 mmol) と重炭酸ナトリウム 1.1 g (23.0 mmol) をテトラヒドロフラン 20 mL 及び蒸留水 5 mL に希釈した後、塩化アクリロイル 0.4 mL (4.3 mmol) を 0 で徐々に加えて 30 分間攪拌した。反応が終われば、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離して無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧濾過及び減圧蒸溜し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー法 (クロロホルム : メタノール = 20 : 1 (体積比)) で分離して標題化合物 940 mg (収率 : 46%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.68 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.03 (d, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.45 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.08 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H);

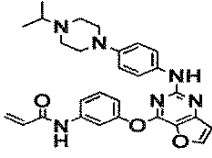
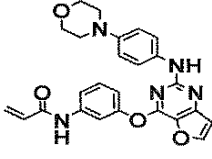
MS (ESI $^+$): m/z = 470.2 [M+H] $^+$ 。

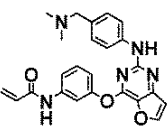
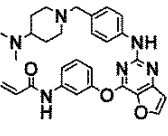
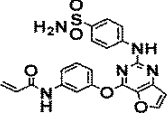
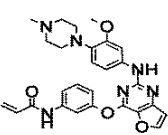
【0099】

前記実施例 228 の段階 2) で用いた 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ベンゼンアミンの代わりに Z-NH $_2$ (Z は本願で定義した通りである) で表される多様なアミン誘導体を用いたことを除き、前記実施例 228 の方法と同一または類似する方法で下記表 9 a 及び表 9 b に示した実施例 229 ~ 実施例 237 の標題化合物を製造した。

<表 9 a>

【表 36】

実施例	構造式	分析データ
229		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.67 (d, 2H), 7.45 (t, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (d, 1H), 6.78 (m, 3H), 6.40 (m, 2H), 5.79 (d, 1H), 3.23 (m, 4H), 2.76 (m, 5H), 1.15 (d, 6H); MS (ESI $^+$): m/z = 498.2 [M+H] $^+$.
230		$^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.73 (s, 2H), 7.45 (m, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.04 (m, 1H), 6.82 (s, 3H), 6.49 (m, 2H), 5.80 (d, 1H), 3.81 (m, 4H), 3.01 (m, 4H); MS (ESI $^+$): m/z = 457.1 [M+H] $^+$.

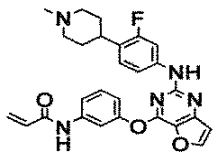
231		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.14 (s, 1H), 7.83 (s, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.33 (m, 1H), 7.11 (d, 2H), 6.87 (s, 1H), 6.47 (m, 2H), 5.83 (d, 1H), 3.66 (s, 2H), 2.16 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 429.1 [M+H] ⁺ .
232		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.03 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.02 (d, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.76 (d, 1H), 3.30 (m, 2H), 2.90 (d, 2H), 2.25 (d, 6H), 2.15 (m, 1H), 2.00 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 1.50 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 512.2 [M+H] ⁺ .
233		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.13 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 6.89 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H); MS (ESI ⁺): m/z = 451.1 [M+H] ⁺ .
234		¹ H-NMR (300MHz, CDCl ₃) δ 7.96 (s, 1H), 7.64 (brs, 1H), 7.58-7.52 (m, 2H), 7.40-7.37 (m, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.94-6.92 (m, 2H), 6.80-6.74 (m, 2H), 6.40 (m, 1H), 6.29-6.25 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.02 (m, 4H), 2.61 (m, 4H), 2.35 (s, 3H); MS (ESI ⁺): m/z = 501.2 [M+H] ⁺ .

10

20

30

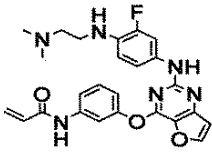
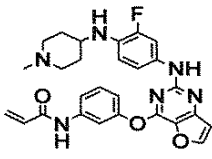
40

235		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.07 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.83 (s, 1H), 6.38 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 2.99 (d, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.76 (m, 4H); MS (ESI ⁺): m/z = 487.2 [M+H] ⁺ .
-----	---	---

10

< 表 9 b >

【表 3 7】

実施例	構造式	分析データ
236		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.01 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.58 (d, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.28 (q, 1H), 7.02 (m, 2H), 6.77 (s, 1H), 6.57 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (q, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.32 (s, 6H); MS (ESI ⁺): m/z = 476.2 [M+H] ⁺ .
237		¹ H-NMR (300MHz, CD ₃ OD) δ 8.04 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.26 (d, 1H), 7.04 (m, 2H), 6.79 (s, 1H), 6.62 (t, 1H), 6.40 (m, 2H), 5.77 (d, 1H), 3.30 (s, 1H), 2.85 (d, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.16 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.48 (m, 2H); MS (ESI ⁺): m/z = 502.2 [M+H] ⁺ .

20

30

40

【0100】

製剤例 1

下記表 10 の組成に基づいて通常の方法によって、前記実施例 1 ~ 237 で製造された化学式 (I) の化合物それぞれを活性成分として含む経口投与用錠剤を製造した。

< 表 10 >

【表 3 8】

成分	1錠当たりの含有量
活性化合物	1 0 0 m g
コーンスターチ	8 0 m g
ラクトース	8 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g

10

【 0 1 0 1 】

製剤例 2

下記表 1 1 の組成に基づいて通常の方法によって、前記実施例 1 ~ 2 3 7 で製造された化合物それぞれを活性成分として含む経口投与用の硬ゼラチンカプセルを製造した。

< 表 1 1 >

【表 3 9】

成分	1錠当たりの含有量
活性化合物	1 0 0 m g
コーンスターチ	4 0 m g
ラクトース	8 0 m g
結晶性セルロース	8 0 m g
ステアリン酸マグネシウム	5 m g

20

30

【 0 1 0 2 】

製剤例 3

下記表 1 2 の組成に基づいて通常の方法によって、前記実施例 1 ~ 2 3 7 で製造された化合物それぞれを活性成分で含む注射用製剤を製造した。但し、化学式 (I) の化合物の塩を活性成分として用いる場合には p H 値を調節しなかった。

< 表 1 2 >

【表 4 0】

成分	1錠当たりの含有量
活性化合物	2 0 m g
5 % グルコース溶液	1 0 m l
H C l (1 N)	p H 4 となるように調整

40

【 0 1 0 3 】

製剤例 4

下記表 1 3 の組成に基づいて通常の方法によって、前記実施例 1 ~ 2 3 7 で製造された化合物それぞれを活性成分として含む注射用製剤を製造した。

50

< 表 1 3 >

【表 4 1】

成分	1錠当たりの含有量
活性化化合物	20mg
ポリエチレングリコール400	2ml
滅菌水	8ml

10

【0104】

試験例1：EGFR発現の癌細胞成長阻害試験

前記実施例1～237で得られた本発明の化合物が野生型EGFRに比べてEGFR変異体を発現する癌細胞の成長を選択的に抑制するかどうかを確認するために、癌細胞増殖に対する本発明化合物の阻害試験を次のように行った。前記試験のために、野生型EGFRを過発現するA431皮膚癌細胞株、EGFRチロシンキナーゼのエクソン19におけるインフレーム欠失されたHCC827肺癌細胞株、及び承認済みのEGFR阻害剤であるゲフィチニブまたはエルロチニブに対して耐性を示すEGFR L858R/T790M変異体を発現するNCI-H1975肺癌細胞株を用いた。

20

【0105】

A431(ATCC CRL-1555)、HCC827(ATCC CRL-2868)及びNCI-H1975(ATCC CRL-5908)細胞株を対象として本発明の化合物の癌細胞増殖阻害試験を行った。

【0106】

A431細胞株は10%ウシ胎児血清(FBS)と1%ペニシリン/ストレプトマイシン(Gibco BRL)とを含む高グルコースDMEM(Dulbecco's Modified Eagle's Medium)で培養され、HCC827及びNCI-H1975細胞株は10%FBS、1%ペニシリン/ストラプトマイシン及び1%ビルビン酸ナトリウムを含むRPMI培地で培養された。

30

【0107】

液体窒素タンクに保管されている癌細胞株を取り出して37℃ですみやかに解凍した後、遠心分離して前記培地を除去した。その結果得られた細胞ペレットを培養培地と混ぜて培養フラスコに入れて37℃、5%二酸化炭素条件下で2～3日間培養させ、培地を除去した。残っている細胞をDPBS(Dulbecco's Phosphate Buffered Saline)で洗浄した後、トリプシン-EDTAを用いてフラスコから分離した。分離された細胞を培養培地で希釈し、A431の場合、 1×10^5 細胞/mLとなるように、かつ、HCC827及びNCI-H1975の場合、 5×10^4 細胞/mLとなるようにした。前記細胞希釈液を96-ウェル(96-well)プレートの各々のウェルに100μlずつ分注して37℃、5%二酸化炭素条件下で1日間培養した。翌日、細胞が試験化合物に反応する活性を極大化するために、NCI-H1975細胞は0.1%FBS及び1%ペニシリン/ストレプトマイシンを含有するRPMI-1640培地で一日間飢えた。

40

【0108】

前記実施例1～237で製造された化合物をそれぞれ99.5%ジメチルスルホキシド(DMSO)に25mMの濃度となるように溶解させた。この時、試験化合物がDMSOに溶解されない場合は1%塩酸溶液を添加し、試験化合物が完全に溶解されるまで40の水槽で30分間処理した。各試験化合物含有DMSO溶液を培養培地に100μMの最終濃度で希釈した後、10倍ずつ順次に 10^{-6} μMまで希釈した(この時、DMSOの最終濃度は1%未満となるようにした)。

【0109】

50

前記 96 - ウェルプレートの各ウェルから培地を除去した。次に、培養された細胞を有する各々のウェルに試験化合物溶液を $100\ \mu\text{l}$ ずつ加え、前記プレートを 37°C 、 5% 二酸化炭素条件下で 72 時間培養した（但し、NCI-H1975 細胞は 48 時間培養した）。前記プレートから培地を除去した後、各ウェルに 10% トリクロロ酢酸を $50\ \mu\text{l}$ ずつ入れ、前記プレートを 4 で 1 時間維持させて細胞をプレートの底面に固定させた。各ウェルから 10% トリクロロ酢酸溶液を除去し、プレートを乾燥させた後、 1% 酢酸に溶解させた 0.4% SRB (sulforhodamine-B) 染料溶液 $100\ \mu\text{l}$ をこれに加え、反応混合物を室温で 10 分間反応させた。染料溶液を除去した後、水を用いてプレートを洗浄してよく乾燥させた。染料溶液が水で効率的に除去されない場合、 1% 酢酸を用いた。各ウェルに $10\ \text{mM}$ トリス塩基 $150\ \mu\text{l}$ を加え、蛍光マイクロプレートリーダーで $540\ \text{nm}$ 波長での吸光度を測定した。NCI-H1975 の場合、細胞生存率を Cell titer 96 Aqueous One Solution (MTS, プロメガ社製) を用いて $490\ \text{nm}$ 波長での吸光度で測定した。

10

【0110】

試験細胞の最終密度と試験化合物を処理しないウェルで培養された細胞の初期密度との間の差を 100% とした時、これに基づいて細胞成長を 50% 阻害する濃度 GI_{50} を算出した。 GI_{50} の算出及び結果分析はマイクロソフト社のアクセセルを用いて行い、その結果を下記表 14 a ~ 14 f に示した。ここで A は、 $\text{GI}_{50} = 50\ \text{nM}$ 、B は、 $\text{GI}_{50} = 5 \sim 100\ \text{nM}$ 、C は、 $\text{GI}_{50} = 100 \sim 1,000\ \text{nM}$ 、および D は、 $\text{GI}_{50} = 1,000\ \text{nM}$ を意味する。

20

< 表 14 a >

【表 4 2】

G I 5 0			
実施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR De1E7 46__A750	EGFR L858R /T790M	野生型EGFR
1	A	A	D
2	B	B	D
3	A	A	D
4	B	B	D
6	B	A	—
7	A	A	—
8	A	A	D
9	A	A	—
10	A	A	C
11	A	A	C
12	A	A	—
13	A	A	C
14	A	B	—
15	A	A	—
16	B	A	—
17	A	A	—
18	A	A	—
22	A	B	—
23	B	A	D

10

20

30

40

2 4	A	B	D
2 5	B	B	—
2 6	A	A	D
2 7	A	A	—
2 8	B	A	—
2 9	B	A	D
3 0	C	A	D
3 1	A	A	D
3 2	A	A	D
3 5	A	A	—
3 6	B	A	—

10

20

< 表 1 4 b >

【表 4 3】

G I 5 0			
実施例	HCC 8 2 7	NCI-H1975	A 4 3 1
	EGFR De1E7 4 6 _ A 7 5 0	EGFR L 8 5 8 R / T 7 9 0 M	野生型 EGFR
3 7	C	A	D
3 8	A	A	—
4 0	A	B	
4 1	A	A	—
4 2	A	A	D
4 5	A	A	—
4 6	A	A	—
4 7	A	A	—

30

40

50

4 8	A	A	D
4 9	A	A	—
5 0	A	C	D
5 1	A	A	D
5 2	A	A	D
5 3	A	A	D
5 4	A	A	D
5 5	A	A	—
5 6	B	A	—
5 7	A	C	—
5 9	A	C	—
6 0	C	C	—
6 1	B	A	—
6 2	A	A	D
6 5	A	A	D
6 6	A	A	D
6 9	B	A	—
7 1	B	A	—
7 2	A	A	—
7 6	A	B	D
7 7	A	A	—
7 8	B	B	—
7 9	A	C	—
8 0	A	A	D

10

20

30

40

【表 4 4】

G I 5 0			
実施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR De1E7 46_A750	EGFR L858R /T790M	野生型EGFR
82	A	A	D
83	A	A	C
84	B	B	—
90	A	A	D
92	A	A	—
93	B	B	—
94	A	A	D
95	A	A	—
97	B	A	—
98	A	A	—
99	B	A	D
100	A	A	D
102	A	B	—
103	C	A	—
106	B	A	—
107	A	A	D
108	B	B	—
109	A	A	D
111	B	A	—
112	A	A	D
114	B	A	—

10

20

30

40

1 1 5	A	A	—
1 1 6	A	A	—
1 1 7	A	B	—
1 1 8	A	B	—
1 1 9	A	A	—
1 2 0	A	A	D
1 2 1	B	A	—
1 2 2	A	A	D
1 2 3	B	B	—
1 2 4	A	A	—
1 2 5	A	A	D

10

20

< 表 1 4 d >

【表 4 5】

G I ₅₀			
実施例	HCC 8 2 7	NCI-H1975	A 4 3 1
	EGFR De1E7 46_A750	EGFR L858R /T790M	野生型EGFR
1 2 6	A	A	—
1 2 7	A	A	—
1 2 8	A	A	D
1 2 9	A	A	D
1 3 0	A	A	—
1 3 1	B	A	—
1 3 2	A	A	—
1 3 3	A	A	—

30

40

50

1 3 4	A	A	—
1 3 5	B	A	—
1 3 6	A	A	—
1 3 8	A	A	—
1 3 9	A	A	—
1 4 0	B	B	—
1 4 2	A	A	D
1 4 3	B	A	—
1 4 4	A	B	—
1 4 8	A	A	—
1 5 4	B	B	—
1 5 6	A	B	—
1 5 8	A	C	D
1 5 9	A	A	D
1 6 0	A	A	—
1 6 5	A	A	D
1 6 7	A	A	D
1 6 8	A	A	D
1 6 9	A	B	—
1 7 2	B	A	—
1 7 3	A	A	C
1 7 4	A	A	—
1 7 5	A	A	—
1 7 6	A	A	D

10

20

30

40

【表 4 6】

G I 5 0			
実施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR De1E7 46_A750	EGFR L858R /T790M	野生型EGFR
178	A	A	D
180	A	A	D
181	A	A	D
182	A	A	D
183	A	A	D
184	A	A	D
185	A	A	D
186	A	A	D
187	B	A	D
189	A	A	D
190	A	A	—
191	A	A	—
196	A	B	—
197	A	A	—
199	A	A	D
201	A	B	—
202	B	A	—
203	A	A	D
205	A	A	—
206	A	A	D
207	A	A	—

10

20

30

40

2 0 8	A	A	—
2 0 9	A	A	—
2 1 0	A	A	—
2 1 1	A	A	—
2 1 2	B	B	—
2 1 3	B	A	—
2 1 4	B	A	—
2 1 5	A	A	—
2 1 6	A	A	—
2 1 7	A	B	—
2 1 8	A	B	D

10

20

< 表 1 4 f >

【表 4 7】

G I 5 0			
実施例	HCC827	NCI-H1975	A431
	EGFR De1E7	EGFR L858R	野生型EGFR
	46_A750	/T790M	
2 1 9	A	A	D
2 2 0	A	A	—
2 2 1	A	A	—
2 2 2	B	B	—
2 2 3	A	A	D
2 2 4	A	A	—
2 2 5	A	A	—
2 2 8	A	A	C

30

40

50

2 2 9	A	A	C
2 3 2	B	B	—
2 3 4	A	A	D
2 3 5	A	A	—
2 3 7	A	A	D
エルロチニブ	A	D	B
ラパチニブ	C	D	B
B I B W 2 9 9 2	A	A	A

10

20

【 0 1 1 1 】

前記表 1 4 a ~ 1 4 f に示したように、本発明による化合物の大部分は野生型 E G F R を発現する A 4 3 1 細胞に対しては抗癌活性を示さず (G I ₅₀ = D)、E G F R 変異体を発現する H C C 8 2 7 及び N C I - H 1 9 7 5 非小細胞肺癌 (N S C L C) の細胞に対しては選択的に非常に優れた増殖阻害効果 (G I ₅₀ = A または B) を示した。かかる本発明の化合物の抑制機構は E G F R チロシンキナーゼ阻害剤として現在市販中の物質 (例えば、エルロチニブ、ラパチニブ) または盛んに開発中の物質 (B I B W 2 9 9 2) の抑制機構と非常に相異なっている。

【 0 1 1 2 】

前記表 1 4 f に示したように、第 1 世代 E G F R 阻害剤であるエルロチニブは E G F R 変異体を発現する N S C L C 細胞株の成長抑制には非常に効果的であるが (H C C 8 2 7 、 G I ₅₀ = A)、E G F R T 7 9 0 M 点変異を発現する N S C L C 細胞株に対しては阻害活性を示さない (N C I - H 1 9 7 5 、 G I ₅₀ = D)。また、現在市販中のラパチニブは E G F R 及び H E R - 2 両方ともを阻害するが、N S C L C 細胞株に対しては弱い阻害活性を示すか (H C C 8 2 7 、 G I ₅₀ = C)、または阻害活性を全く示さない (N C I - H 1 9 7 5 、 G I ₅₀ = D)。また、キナゾリン構造を有する不可逆阻害剤である B I B W 2 9 9 2 (ベーリンガーインゲルハイム社製、現在臨床第 3 相開発進行中) は強力な p a n - H E R 阻害活性を示し、A 4 3 1 細胞株を含む前記表 1 4 a ~ 1 4 f に示されたすべての癌細胞株を効果的に抑制した (G I ₅₀ = A)。しかし、このようなキナゾリン構造を有する不可逆阻害剤は E G F R T 7 9 0 M を阻害する量で処理する場合、深刻な副作用 (例えば、下痢、皮膚疾患及び体重減少) を引き起こすことができるので、E G F R T 7 9 0 M の耐性発現の問題を克服するために、安全な薬物の開発が依然として求められている。このように、本発明による化合物は E G F R T 7 9 0 M を含む E G F R 変異体に対しては非常に優れた阻害活性を示すとともに正常細胞に発現された野生型 E G F R に対しては阻害活性を示さないことにより、本発明の化合物が N S C L C 患者に一層安全かつ効果的な抗癌薬物として用いられうる事が分かる。

30

40

【 0 1 1 3 】

試験例 2) 野生型 E G F R 及び L 8 5 8 R / T 7 9 0 M キナーゼの活性阻害試験

前記実施例 1 ~ 2 3 7 で得られた本発明の化合物の野生型 E G F R と E G F R L 8 5 8 R / T 7 9 0 M キナーゼに対する阻害活性を z - l y t e キナーゼ分析キット (インビ

50

トロジェン社製、P V 3 1 9 1) を用いて測定した。前記試験に用いられるキナーゼはインビトロジェン社から購入した。

【 0 1 1 4 】

前記実施例 1 ~ 2 3 7 で製造された化合物をそれぞれ 1 0 m M の D M S O 溶液で用意し、これから 4 % の D M S O を含む溶液を製造して 1 μ M ~ 0 . 0 0 0 1 μ M の濃度まで希釈した。その後、各々のキナーゼのおおよその K d 値を算出し、1 ~ 1 0 0 n g / 分析濃度までキナーゼバッファー (5 0 m M の H E P E S (p H 7 . 4) 、 1 0 m M の M g C l ₂ 、 1 m M の E G T A 、 0 . 0 1 % の B R I J - 3 5) で希釈した。試験は偏平底の 3 8 4 ウェルのポリスチレンプレートで行った。各々の化合物の希釈液 5 μ l を各々のウェルに添加した後、適切な濃度のペプチド基質とキナーゼの混合物 1 0 μ l と 5 ~ 3 0 0 μ M の A T P 溶液 5 μ l をここに順次に添加し、該プレートを室温で 6 0 分間攪拌機で培養した。6 0 分後、発色試薬 1 0 μ l を反応混合物に添加してペプチド基質の蛍光反応を開始し、終結溶液を入れて反応を終結した。蛍光分光光度計 (モレキュラーデバイス社製) を用いて各々のウェルの蛍光値を 4 0 0 n m (励起フィルター) 及び 5 2 0 n m (吸収フィルター) で決定した。試験化合物のキナーゼ阻害活性を k i t プロトコルによって対照群を対比してリン酸化百分率 (%) で計算し、5 0 % 阻害が観察される x 軸の濃度を求めて I C ₅₀ として算出した。I C ₅₀ の算出及び結果分析はマイクロソフト社のアクセセルを用いて行い、その結果を下記表 1 5 に示した。ここで A は I C ₅₀ = 5 0 n M 、 B は I C ₅₀ = 5 0 ~ 1 0 0 n M 、 C は I C ₅₀ = 1 0 0 ~ 1 , 0 0 0 n M 、及び D は I C ₅₀ = 1 , 0 0 0 n M を意味する。

< 表 1 5 >

【 表 4 8 】

I C ₅₀		
実施例	野生型 E G F R	E G F R L 8 5 8 R / T 7 9 0 M
1	C	A
2	D	A
4 8	C	A
1 1 5	D	A
1 2 2	D	A
2 0 6	C	A
2 1 5	D	A
エルロチニブ	A	C
ラパチニブ	B	D
B I B W 2 9 9 2	A	A

【 0 1 1 5 】

前記表 1 5 に示したように、本発明による化合物は副作用と係わる野生型 E G F R に対

して相対的に低い活性を示しながら ($IC_{50} = C$ または D)、現在市販中の EGF R 阻害剤に対して耐性を有する EGF R L858R / T790M 変異体に対して優れた阻害活性を示した ($IC_{50} = A$)。このような本発明の化合物の抑制機構は、前記試験例 1 の試験結果と同様に EGF R チロシンキナーゼ阻害剤として現在市販中の物質 (例えば、エルロチニブ、ラパチニブ) または盛んに開発中の物質 (BI BW 2992) の野生型 EGF R を強く抑制する抑制機構 ($IC_{50} = A$ または B) と非常に相異なっている。このように、本発明による化合物は EGF R T790M を含む EGF R 変異体に対しては非常に優れた阻害活性を示しながらも正常細胞に発現された野生型 EGF R に対しては阻害活性を示さないため、本発明の化合物は NSCLC 患者に一層安全かつ効果的な抗癌薬物として用いられる。

10

【0116】

試験例 3) BTK 及び JAK3 キナーゼの活性阻害試験

前記実施例 1 ~ 237 で得られた本発明の化合物の BTK 及び JAK3 キナーゼに対する阻害活性をそれぞれ測定した。EGF R キナーゼの使用の代わりに BTK 及び JAK3 キナーゼ (インビトロジェン社製) を用いたことを除き、前記試験例 2 と同じ工程を行った。その結果を下記表 16a ~ 16c に示した。ここで A は $IC_{50} = 50 \text{ nM}$ 、B は $IC_{50} = 50 \sim 100 \text{ nM}$ 、C は $IC_{50} = 100 \sim 1,000 \text{ nM}$ 、及び D は $IC_{50} = 1,000 \text{ nM}$ を意味する。

<表 16a>

【表 49】

20

IC_{50}		
実施例	BTK	JAK3
1	A	A
3	A	B

30

7	A	B
9	A	A
1 1	A	A
2 1	A	B
2 8	A	A
2 9	A	A
3 6	B	B
4 0	B	B
4 1	B	B
4 2	A	B
4 4	B	B
4 7	B	B
4 8	A	A
5 0	A	B
5 1	A	B
5 3	A	A
5 5	B	A
5 7	A	B
5 9	A	B
6 2	A	A
6 6	A	B
6 7	A	A
6 8	B	A
7 0	A	A
7 2	A	A
7 3	A	B

10

20

30

40

7 4	A	B
7 9	A	A

< 表 1 6 b >

【表 5 0】

I C ₅₀		
実施例	B T K	J A K 3
8 2	A	A
8 3	A	A
8 5	A	A
8 8	B	B
8 9	A	B
9 1	A	B
9 5	B	B
9 9	A	B
1 0 3	A	A
1 0 4	A	A
1 0 5	B	A
1 2 5	A	A
1 2 7	B	B
1 2 9	A	A
1 3 0	B	A
1 4 1	A	B
1 4 2	A	A
1 4 5	A	A
1 4 6	B	B

10

20

30

40

1 4 8	A	B
1 5 1	B	B
1 5 2	A	B
1 5 4	A	B
1 6 9	A	B
1 7 3	A	A
1 7 4	A	B
1 7 7	A	A
1 7 9	A	A
1 8 0	A	A
1 8 1	A	A

10

20

< 表 1 6 c >

【表 5 1】

I C ₅₀		
実施例	B T K	J A K 3
1 8 2	A	B
1 8 3	B	B
1 8 7	B	B
1 9 9	A	A
2 0 3	A	B
2 1 9	A	A
2 2 3	A	A
2 2 8	A	A
2 2 9	A	A
2 3 2	A	A

10

20

2 3 3	A	A
2 3 7	A	A

30

【 0 1 1 7 】

前記表 1 6 a ~ 1 6 c に示したように、本発明の化合物は B T K 及び J A K 3 キナーゼの活性を阻害する効果に優れた (I C₅₀ = A または B)。

【 0 1 1 8 】

試験例 4) B M X、I T K 及び R L K キナーゼの活性阻害試験

前記実施例 1 で得られた化合物に対して T E C ファミリーのキナーゼである B M X、I T K、T E C 及び R L K キナーゼに対する阻害活性を測定した。E G F R 酵素の代わりに B M X、I T K、T E C 及び R L K 酵素 (インビトロジェン社製) を用いたことを除き、前記試験例 2 と同じ工程で阻害活性を測定した。その結果を下記表 1 7 に示した。ここで A は I C₅₀ 5 0 n M、B は I C₅₀ = 5 0 ~ 1 0 0 n M、C は I C₅₀ = 1 0 0 ~ 1 , 0 0 0 n M、及び D は I C₅₀ 1 , 0 0 0 n M を意味する。

40

< 表 1 7 >

【表 5 2】

I C ₅₀			
実施例	B M X	I T K	R L K
1	A	B	A

【 0 1 1 9 】

10

前記表 1 7 に示したように、本発明による実施例 1 の化合物は T E C ファミリーのキナーゼである B T K、B M X、I T K 及び R L K キナーゼを効果的に阻害した (I C₅₀ = A または B)。

【 0 1 2 0 】

試験例 5) N C I - H 1 9 7 5 細胞株が異種移植されたヌードマウスでの抗癌効果の試験

本発明による化合物 (実施例 2) に対して、E G F R T 7 9 0 M 点変異の獲得によって非小細胞肺癌の治療用として既に承認済みのエルロチニブに対して耐性を示す N C I - H 1 9 7 5 癌細胞が異種移植されたヌードマウスでの抗癌効果及び毒性を観察した。本発明による化合物の抗癌効果及び毒性を評価するため、現在、耐性非小細胞肺癌に対して優れた活性を示し、かつ盛んに開発中のベーリンガーインゲルハイム社製の B I B W 2 9 9 2 を試験と一緒に用いた。

20

【 0 1 2 1 】

N C I - H 1 9 7 5 細胞 (肺癌細胞) はアメリカ培養細胞系統保存機関 (American Type Culture Collection; A T C C) から購入した。マウスの背部位に 1×10^8 細胞 / 0.3 mL の腫瘍細胞懸濁液を皮下注射して腫瘍を形成させた後、継代を実施して最小限 3 世代継代を経た腫瘍を試験に用いた。

【 0 1 2 2 】

本試験では、個体から分離した第 6 世代腫瘍を 30 mg の大きさに切って 12 ケージトロカール (trocar) を用いてマウスの右脇に皮下移植した。腫瘍の体積 (V) は 18 日間の試験中、一週に 2 回ノギス (vernier caliper) を用いて長径 (L) と短径 (S) を測定した後、下記数学式 1 によって計算した。すべての試験物質は一日 1 回ずつ総 10 日間経口投与し、腫瘍増殖阻害率 (I R : ビヒクル対照群を基準に計算された腫瘍増殖阻害率 (%)) 及び最大体重減少率 (m B W L : 投与直前の体重を基準に計算された最大体重減少率 (%)) を下記数学式 2 及び数学式 3 によって算出した。その結果を下記表 6 及び図 1 及び 2 に示した。

30

式 1

$$V = L \times S^2 / 2$$

前記式中、L は長径であり、S は短径である。

式 2

$$I R (\%) = (1 - (\text{試験物質処理群の } R T G) / (\text{コントロール群の } R T G)) \times 100$$

40

前記式中、R T G は相対的腫瘍増殖率 (relative tumor growth) で、1 日平均腫瘍サイズに対する当日の平均腫瘍サイズの割合である。

式 3

$$m B W L (\%) = (1 - (x \text{ 日の平均体重} / \text{投与直前の平均体重})) \times 100$$

前記式中、x 日は試験進行中の体重減少最大日である。

【 0 1 2 3 】

下記表 1 8 は N C I - H 1 9 7 5 インビボモデルでの腫瘍増殖抑阻害率 (I R) 及び最大体重減少率 (m B W L) 測定結果である。

< 表 1 8 >

50

【表 5 3】

化合物	B I B W 2 9 9 2	実施例 2
投与用量	5 0 m g / k g	7 0 m g / k g
阻害率 ¹⁾	7 7 %	7 5 %
体重減少率 ²⁾	9 . 1 %	- 7 . 6 %

1) 投与開始後 1 6 日目の測定結果

10

2) 投与開始後 1 0 日目の測定結果

【 0 1 2 4 】

本発明による化合物は野生型 E G F R を阻害せず、非小細胞肺癌特異性 E G F R 変異体（活性変異体：E G F R D e l E 7 4 6 _ A 7 5 0、E G F R L 8 5 8 R；獲得変異体：E G F R T 7 9 0 M）に対して優れた活性を示した。前記表 1 8 及び図 1 及び図 2 の結果から分かるように、E G F R 阻害剤が最も活性を示しにくい動物モデルである N C I - H 1 9 7 5 で B I B W 2 9 9 2 と同等な効果を示す一方（I R = 7 7 % v s 7 5 %）、皮膚疾患及び体重減少（実効線量当量で B I B W 2 9 9 2：9 . 1 % 体重減少、実施例 2：7 . 6 % 体重増加）のような薬理作用に起因した副作用は全く示されなかった。このような実験結果から、本発明による化合物が E G F R の変異によって引き起こされる癌細胞の成長及び薬物に対する耐性を選択的かつ効果的に阻害しながらも副作用を示さないことが分かる。

20

【 0 1 2 5 】

試験例 6) マウスでのコラーゲン誘導関節炎の阻害試験

本発明による化合物の関節リウマチに対する効能を評価するため、コラーゲン誘導関節炎（C I A）モデルで関節炎阻害試験を行った。C I A モデルは関節リウマチモデルの中で最も広く用いられる代表的な自己免疫性関節炎モデルであって、H - 2^d または H - 2^r 型の主要組織適合複合体クラス II（M H C クラス II）を有する特定マウス株に II 型コラーゲンと免疫補強剤との混合物を注射することで、II 型コラーゲンに特異的に反応する C D 4⁺ T 細胞及び B 細胞が異常に活性化されて関節リウマチが引き起こされるモデルである。

30

【 0 1 2 6 】

4 m g / m l の結核菌が補充された完全フロイントアジュバントに 2 m g / m l の II 型コラーゲンを同量乳化させた懸濁液 0 . 7 m l を 8 週齢の雄 D B A / 1 J マウスに皮下注射して一次的に免疫力を付与した。21 日後、結核菌が含まれない不完全フロイントアジュバントに 2 m g / m l の II 型コラーゲンを同量乳化させた懸濁液を用いたことを除き、前記のように注射してマウスに二次的に免疫力を付与した。二次免疫して 1 週間後、下記表 1 9 を基準に関節炎臨床スコアを評価して試験群の平均が 1 と 2 との間になるように各群当たり 7 匹ずつ分類した。与えられた濃度の試験物質とビヒクルとをゾンデ（Sond e）を用いて体重当たり 1 0 m L 用量で 1 4 日間毎日経口投与した。関節炎の臨床スコア（David D Brand et al, Nature Protocol. 2(5), 1269, 2007）は週 3 回実施した。

40

【 0 1 2 7 】

実施例 1 の化合物は対照群に比べて 1 0 m g / k g 群及び 3 0 m g / k g 群で試験の最終日（14 日）まで浮腫及び発赤を減少させ、3 0 m g / k g 群では浮腫、炎症及び発赤を顕著に減少させた（図 3）。

【 0 1 2 8 】

前記表 1 6 a、表 1 6 b 及び表 1 6 c、及び図 3 の結果から分かるように、本発明による化合物は B T K 及び J A K 3 キナーゼの活性を阻害し、このような活性抑制は自己免疫性関節炎モデルである C I A モデルにおいて、対照群に比べて浮腫、炎症及び発赤減少はもちろん、抗コラーゲン抗体のレベルを減少させ、組織病理学的試験でパンヌス（pann

50

us) の形成を減少させた。関節炎のげっ歯類モデルでのこのような結果は本発明による化合物が関節リウマチ患者で臨床効果を提供できることを示唆する。

【 0 1 2 9 】

また、本発明による化合物は、リンパ球を刺激するホルボール - 1 2 - ミリスタート - 1 3 - アセタート (P M A)、フィットヘマグルチニン (P H A)、ロノマイシン (l o n o m y c i n) などの処理後、対照群に比べて T リンパ球、 B リンパ球、単核球及びマクロファージなどが多く含有されたヒト末梢血単核細胞 (P B M C) 及びマウスの脾細胞でインターロイキン 6 (I L - 6) 及び T N F - の分泌を顕著に減少させた。このような結果は本発明による化合物がリンパ球の活性化を阻害することを立証する。

< 表 1 9 >

10

関節炎の臨床スコア評価

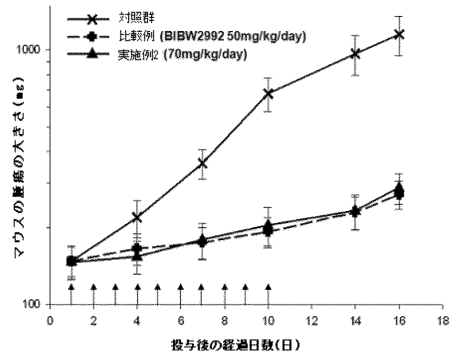
【表 5 4】

等級	特徴
0	足裏、足首、足首関節に浮腫及び発赤がない。
1	足首または足首関節に発赤と軽微な浮腫がある。
2	足首関節から足首まで全般に発赤と軽微な浮腫がある。
3	足首関節から足指関節まで発赤と浮腫がある。
4	関節、足裏、足指の全体に発赤と重度の浮腫または痙性四肢麻痺がある。

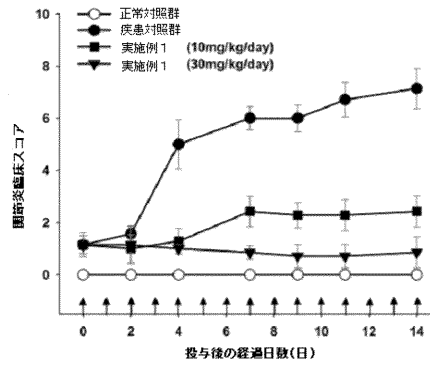
20

以上、本発明を特定の実施例によって説明したが、本技術分野における熟練者によって本発明に多様な変形及び変化可能であり、これも添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に属するものと理解しなければならない。

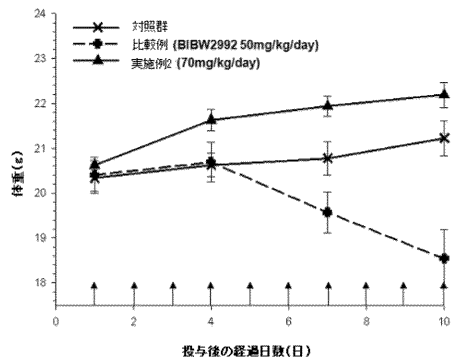
【図 1】



【図 3】



【図 2】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

A 6 1 P	29/00	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	
A 6 1 P	37/06	(2006.01)	A 6 1 P	37/06	
A 6 1 P	19/02	(2006.01)	A 6 1 P	19/02	
A 6 1 P	19/06	(2006.01)	A 6 1 P	29/00	1 0 1
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	19/06	
A 6 1 P	17/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/00	
A 6 1 P	17/06	(2006.01)	A 6 1 P	17/04	
A 6 1 P	25/04	(2006.01)	A 6 1 P	17/06	
A 6 1 P	37/08	(2006.01)	A 6 1 P	25/04	
A 6 1 P	11/00	(2006.01)	A 6 1 P	37/08	
A 6 1 P	11/08	(2006.01)	A 6 1 P	11/00	
A 6 1 P	9/10	(2006.01)	A 6 1 P	11/08	
A 6 1 P	9/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	1 0 1
A 6 1 P	1/04	(2006.01)	A 6 1 P	9/04	
A 6 1 P	5/14	(2006.01)	A 6 1 P	9/10	
A 6 1 P	11/06	(2006.01)	A 6 1 P	1/04	
A 6 1 P	25/28	(2006.01)	A 6 1 P	5/14	
A 6 1 P	7/04	(2006.01)	A 6 1 P	11/06	
A 6 1 P	25/16	(2006.01)	A 6 1 P	25/28	
A 6 1 P	3/10	(2006.01)	A 6 1 P	7/04	
A 6 1 P	11/02	(2006.01)	A 6 1 P	25/16	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	3/10	
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 P	11/02	
			A 6 1 P	35/02	
			A 6 1 K	45/00	

(72)発明者 チャ・ミヨン

大韓民国 4 6 3 - 7 2 5 キョンギド、ソンナムシ、ブンダング、グムゴクドン、チョンソルマウル、ハンラ・アパートメント 3 0 6 - 1 1 0 2

(72)発明者 カン・ソクジョン

大韓民国 3 7 3 - 8 5 3 チュンチョンブクト、オクチョンゲン、クンブンミョン、チャモリ、ナンバー 1 7 4 - 1

(72)発明者 キム・ミラ

大韓民国 1 3 7 - 1 3 0 ソウル、ソチョグ、ヤンジェドン、ナンバー 7 - 3 1、1 0 2 ホ

(72)発明者 イ・ジュヨン

大韓民国 5 0 6 - 7 7 3 クワンジュ、クワンサング、ウォルゲドン、ホバン・2 - チャ・アパートメント 2 1 5 - 2 0 2

(72)発明者 チョン・ジヨン

大韓民国 4 3 5 - 0 4 0 キョンギド、クンボシ、サンボンドン、モクリョン・アパートメント 1 2 1 3 - 2 0 2

(72)発明者 チョ・ミョンギ

大韓民国 4 3 0 - 0 1 4 キョンギド、アニャンシ、マナング、アニャン - 4 - ドン、スンウォン・2 - チャ 2 0 2 - 1 1 0 6

(72)発明者 カク・ウンジュ

大韓民国 6 7 9 - 0 1 0 チェジュド、ソグィボシ、ソグィドン、ナンバー 3 0 3 - 4

(72)発明者 イ・グァンオク

大韓民国 4 4 8 - 1 3 2 キョンギド、ヨンインシ、スジグ、サンヒョン - 2 - ドン、エルジー・エ

- ックスアイ・アパートメント 9 1 2 - 4 0 1
- (72)発明者 ハ・テヒ
大韓民国 4 4 5 - 7 5 8 キョンギド、ホウソンシ、バンソンドン、ソルビトマウル、ソヘ・グレイ
ブル 4 1 3 - 2 1 0 1
- (72)発明者 ス・グィヒョン
大韓民国 4 4 3 - 8 4 8 キョンギド、スウォンシ、ヨントング、メタン - 3 - ドン、ナンバー 1 2
5 8、グリーンビル・アパートメント 1 0 1 - 2 0 4
- (72)発明者 キム・メンソプ
大韓民国 1 3 4 - 0 6 0 ソウル、カンドング、トゥンチョンドン、トゥンチョン・チュゴン・アパ
ートメント 3 0 1 - 2 0 3

審査官 黒川 美陶

- (56)参考文献 特開 2 0 0 8 - 0 1 3 5 2 7 (J P , A)
国際公開第 2 0 0 9 / 0 6 2 2 5 8 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 5 8 5 7 1 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 0 9 / 1 2 6 5 1 5 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 1 / 0 7 9 2 3 1 (W O , A 1)
国際公開第 2 0 1 0 / 1 2 9 0 5 3 (W O , A 1)

- (58)調査した分野(Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)