

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2024-530952
(P2024-530952A)

(43)公表日 令和6年8月27日(2024.8.27)

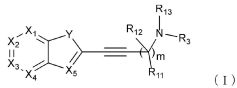
(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 333/58 (2006.01)		C 0 7 D 333/58		4 C 0 8 6	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00		4 H 0 5 0	
A 6 1 P 15/08 (2006.01)		A 6 1 P 15/08			
A 6 1 P 15/00 (2006.01)		A 6 1 P 15/00			
A 6 1 P 11/00 (2006.01)		A 6 1 P 11/00			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全783頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-508322(P2024-508322)	(71)出願人	518435965 ジャコバイオ ファーマスーティカルズ カンパニー リミテッド J A C O B I O P H A R M A C E U T I C A L S C O . , L T D . 中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー 1 0 5 ビルデ イング 8		
(86)(22)出願日	令和4年8月9日(2022.8.9)	(74)代理人	110000109 弁理士法人特許事務所サイクス		
(85)翻訳文提出日	令和6年4月5日(2024.4.5)	(72)発明者	リー スジン 中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス		
(86)国際出願番号	PCT/CN2022/111050		最終頁に続く		
(87)国際公開番号	WO2023/016434				
(87)国際公開日	令和5年2月16日(2023.2.16)				
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/111797				
(32)優先日	令和3年8月10日(2021.8.10)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/125725				
(32)優先日	令和3年10月22日(2021.10.22)				
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)				
(31)優先権主張番号	PCT/CN2021/132409				
	最終頁に続く				

(54)【発明の名称】 p 5 3 変異体を標的とする化合物

(57)【要約】

本発明は、p 5 3 変異体に結合することができ、かつ p 5 3 変異体がDNAと結合し、腫瘍抑制に関与する下流エフェクターを活性化する能力を回復させることができる式 (I) の化合物を提供する。また、該化合物を含む医薬組成物、該化合物の調製方法、および p 5 3 変異体に関連する疾患または状態を予防または治療するために該化合物を使用する方法も提供される。

【化1】

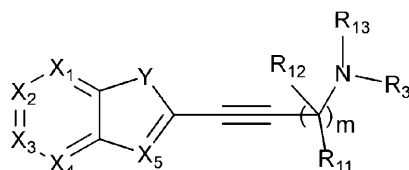


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、重水素化誘導体、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩であって：

【化 1】



式 (I)

Yは、O、S、NR'、S=O、-S(=O)(=NR')-またはO=S=Oから選択され；

X₁、X₂、X₃およびX₄の1つは、CR₂から選択され、かつその他のX₁、X₂、X₃およびX₄はそれぞれ独立してNまたはCR₄から選択され；

X₅は、NまたはCR₁から選択され；

R₁は、水素、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリールまたは5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリールまたは5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R₂は、-NR₅₁R₅₂、-OR₅₃または-SR₅₄であり；

R₃は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、5-12員ヘテロアリールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、R_{3a}の1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

各R_{3a}は、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-S(=O)(=NR')R'、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員

ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、5-12員ヘテロアリールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、R_{3b}の1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、

各R_{3b}は、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-S(=O)(=NR')R'、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂から独立して選択され；

R₄は、それぞれ存在する場合、水素、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリールまたは5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリールまたは5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R₅₁、R₅₂、R₅₃およびR₅₄は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、5-12員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、=NR'、-C₁₋₆アルキル-CH(R')₂、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-S(=O)(=NR')R'、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R₁₁およびR₁₂は、水素、重水素、-OH、ハロゲン、-CN、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆アルコキシ、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキ

ル)₂または3-6員シクロアルキルから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルコキシおよび3-6員シクロアルキルは、重水素、-OH、ハロゲン、-CN、オキソ、-C₁₋₆アルコキシ、-NH-C₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₄アルキル)₂、または3-6員シクロアルキルから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R₁₃は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキルまたは3-6員シクロアルキルから選択され；前記-C₁₋₆アルキルおよび3-6員シクロアルキルは、重水素、-OH、ハロゲン、-CN、オキソ、-C₁₋₆アルコキシ、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、または-N(C₁₋₄アルキル)₂から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

各R'は、それぞれ存在する場合、水素、重水素、ハロゲン、-OH、-CN、オキソ、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-NHC₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₆アルキル)₂、-C₁₋₆ハロアルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₁₄シクロアルキル、-C₃₋₁₄ヘテロシクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₁₄シクロアルキル、-C₃₋₁₄ヘテロシクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、-CN、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OH、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)、-S(=O)₂C₁₋₃アルキル、-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル、-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5または6の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

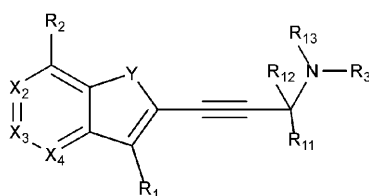
前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールは、N、O、PまたはSから選択される1、2または3のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

mは、1、2、3、4、5または6から選択される、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、重水素化誘導体、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩。

【請求項2】

式(I)が、

【化2】



式(I-1)

であり、

式(I-1)中のX₂、X₃、およびX₄は、NまたはCR₄からそれぞれ独立して選択され；

Yが、O、S、S=O、またはO=S=Oから選択される、

請求項1に記載の化合物。

【請求項3】

式(I)が、

10

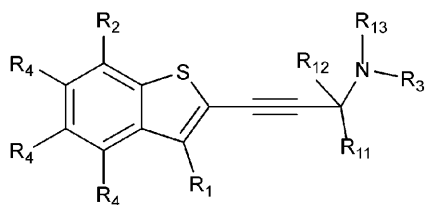
20

30

40

50

【化 3】



式 (I-1 a)

である、

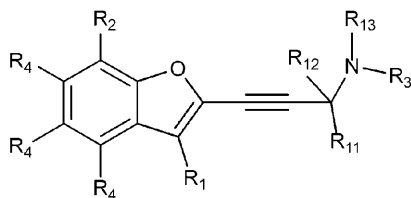
請求項 1 または 2 に記載の化合物。

10

【請求項 4】

式 (I) が、

【化 4】



式 (I-1 b)

20

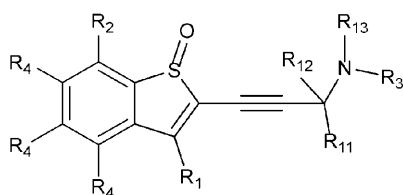
である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 5】

式 (I) が、

【化 5】



式 (I-1 c)

30

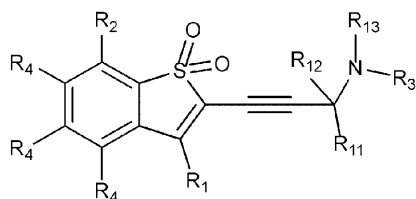
である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

式 (I) が、

【化 6】



式 (I-1 d)

40

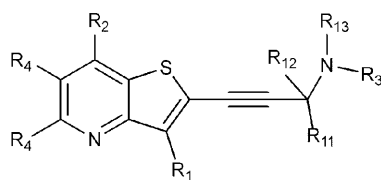
である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

50

式 (I) が、
【化 7】



式 (I-1 e)

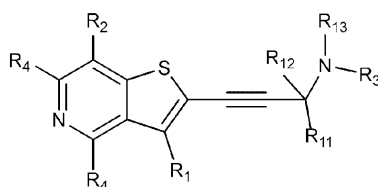
である、

10

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 8】

式 (I) が、
【化 8】



式 (I-1 f)

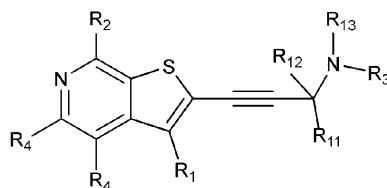
20

である、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 9】

式 (I) が、
【化 9】



式 (I-1 g)

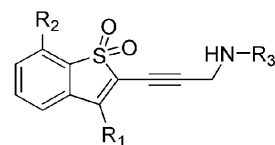
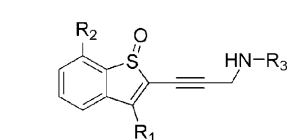
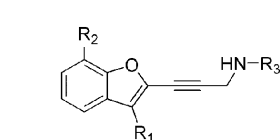
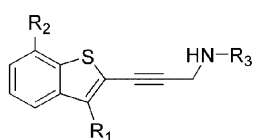
30

である、

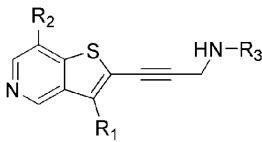
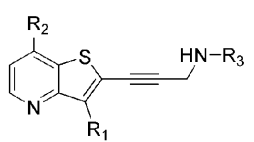
請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 10】

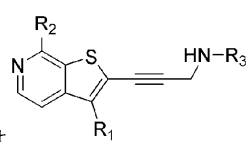
式 (I) が、
【化 10】



40



、または



から選択される、

請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 1 1】

R₁が、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

10

請求項 1 ～ 1 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R₁が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、5-12員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、オキソ、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

20

請求項 1 ～ 1 1 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 3】

R₁が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールが、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

30

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 4】

R₁が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、N、OもしくはSから選択される1または2のヘテロ原子含む5員ヘテロアリール、またはNから選択される1または2のヘテロ原子含む6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、5員ヘテロアリールおよび6員ヘテロアリールが、-F、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されている、

40

請求項 1 ～ 1 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 5】

R₁が、-C₁₋₃アルキル；-C₁₋₃ハロアルキル；N、OもしくはSから選択される1もし

50

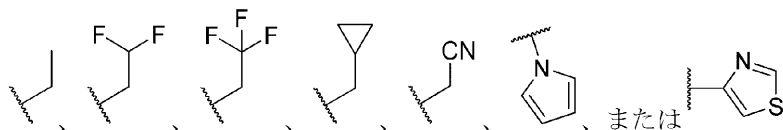
くは2のヘテロ原子含む5員ヘテロアリール；または-F、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NH C₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2もしくは3の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから独立して選択される、

請求項1～14のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項16】

R₁が、

【化11】



10

から独立して選択される、

請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

R₂が、-NR₅₁R₅₂である、請求項1～16のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R₂が、-NHR₅₁である、請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項19】

R₅₁が、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)R', -C(O)N(R')₂、-C(O)OR', 3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリールが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、=NR', -C₁₋₆アルキル-CH(R')₂、-OR', -SR', -C(O)R', -C(O)N(R')₂、-C(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -NR'C(O)N(R')₂、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

20

請求項1～18のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項20】

R₅₁が、-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリル、またはN、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクリルから選択され；前記-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、5員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロシクリルが、-F、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、オキソ、=NH、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されている、

40

請求項1～19のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項21】

R₅₁が、-C₁₋₆アルキル、5員シクロアルキル、5員ヘテロシクロアルキル、6員シクロアルキル、または6員ヘテロシクロアルキルから選択され；-C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、-F、-Cl、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(OH)CH₂(OH)、-CH(OCH₃)CH₂(OH)、-CH(OH)CH₂(OCH₃)、-CH₂CH(OH)(OCH₃)、-CH₂CH(OH)(OCH₂CH₃)、-CH₂CH(OCH₃)₂、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-C(O)-(CH₂)-NH₂、-

50

$C(O)-(CH_2)-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)-(CH_2)-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)-(CH_2)-N(CH_3)_2$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2)-NH_2$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2)-NH(CH_3)$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2)-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-C(O)-(CH_2CH_2)-N(CH_3)_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NH(CH_3)$ 、 $-NH(CH_2CH_3)$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NH(CH_2CH_2CH_3)$ 、 $-NH(CH(CH_3)_2)$ 、または $-N(CH_3)(CH_2CH_3)$ から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

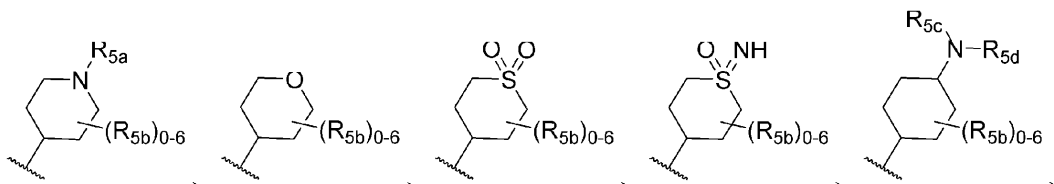
請求項1～20のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項22】

R_{51} が、

10

【化12】



または $-C_{1-6}$ アルキルから選択され、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが、1、2、3、4、5または6の R_{5e} で任意に置換されており；

R_{5a} 、 R_{5c} および R_{5d} が、水素； $-C_{1-6}$ アルキル；または $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ もしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された $-C_{1-6}$ アルキルからそれぞれ独立して選択され；

20

R_{5b} および R_{5e} が、 $-F$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、前記 $-C_{1-6}$ アルキルが、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3または4の置換基で任意に置換されている、

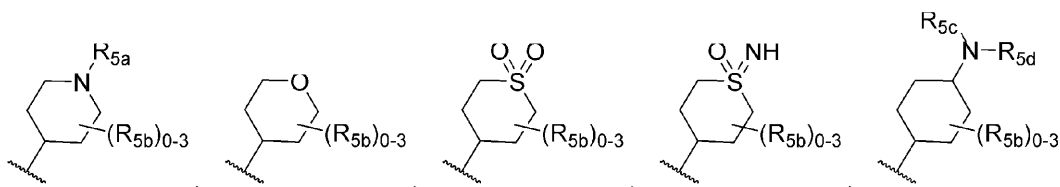
請求項1～21のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項23】

30

R_{51} が、

【化13】



または $-C_{1-3}$ アルキル $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ から選択され；

R_{5a} が、 $-C_{1-3}$ アルキル；または $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-CN$ もしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された $-C_{1-3}$ アルキルから独立して選択され；

40

R_{5b} が、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ または $-CN$ から独立して選択され；

R_{5c} および R_{5d} が、 $-C_{1-3}$ アルキルからそれぞれ独立して選択される、

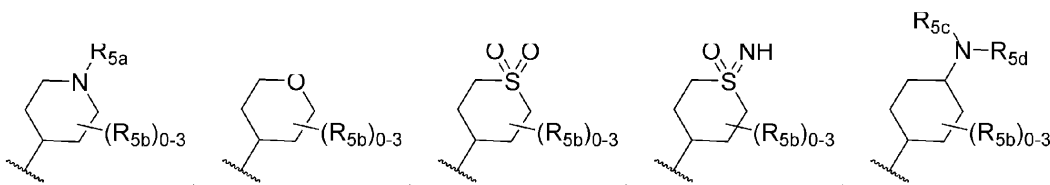
請求項1～22のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項24】

R_{51} が、

50

【化 1 4】



または $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から選択され；

R_{5a} が、メチル、 $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{OCH}_3$ または $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ から独立して選択され；

R_{5b} が、 $-\text{F}$ から独立して選択され；

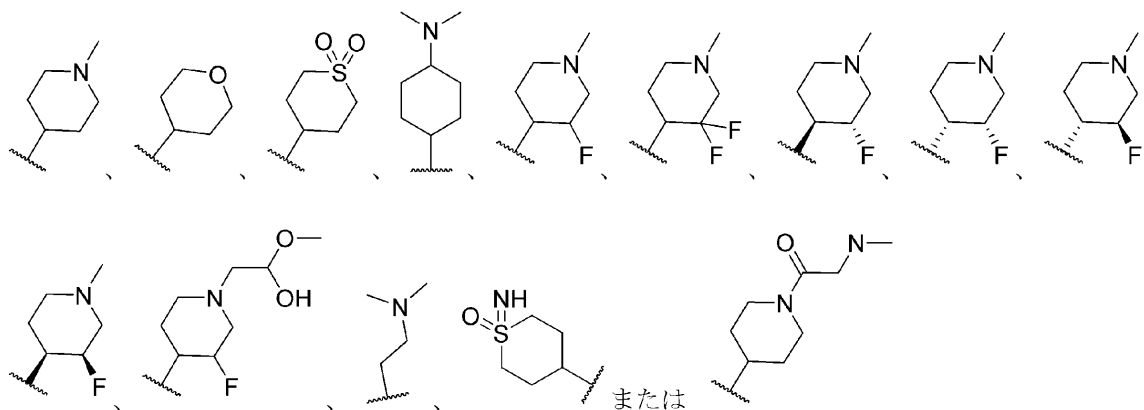
R_{5c} および R_{5d} が、メチルからそれぞれ独立して選択される、

請求項 1 ～ 2 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R_{51} が、

【化 1 5】



から選択される、

請求項 1 ～ 2 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R_3 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、ハロゲン、 NH_2 、 $\text{NH}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{OR}'$ 、 $-\text{SR}'$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、オキソ、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}'$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{NR}'\text{C}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{NR}'\text{S}(\text{O})_2\text{R}'$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}')_2$ 、 $-\text{S}(=\text{O})(=\text{NR}')\text{R}'$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

請求項 1 ～ 2 5 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 27】

R₃が、フェニル、またはN、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5-6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよび5-6員ヘテロアリールが、R_{3c}から選択される1、2、3の置換基で独立して任意に置換されており；

R_{3c}が、-F；-C₁₋₃アルキル；-OC₁₋₃アルキル；-OC₃₋₆シクロアルキル；-NH₂；-NHC₁₋₃アルキル；-N(C₁₋₃アルキル)₂；-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)；-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂；-CN；-S(=O)₂NH₂；-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)；-S(=O)₂NHC(=O)C₁₋₃アルキル；-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂；-S(=O)₂C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NH)C₃₋₆シクロアルキル；-S(=O)(=NC₃₋₆シクロアルキル)C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NC₂₋₆ヘテロシクロアルキル)C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NCN)C₁₋₃アルキル；または3-6員シクロアルキルから選択され；前記C₁₋₃アルキル、C₃₋₆シクロアルキル、C₂₋₆ヘテロシクロアルキルまたはOC₁₋₃アルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OH、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂、-CN、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)、-S(=O)₂C₁₋₃アルキル、-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル、-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

請求項1～25のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 28】

R₃が、フェニルまたはピリジニルから独立して選択される、

請求項1～27のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 29】

R₃が、フェニル、5員ヘテロアリール、または6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよびヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、-F、-Cl、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CHFCH₃、-CF₂CH₃、-CHFCH₂F、-CH₂CHFCH₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₂F、-CN、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-SH、-S-CH₃、-S-CH₂CH₃、-S-CH₂CH₂CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-CHO、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)₂)、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-NHC(O)(CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH₃)₂、-NHC(O)(CH₂CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH(CH₃)₂)、-NHC(O)(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂H、-S(O)₂(CH₃)、-S(O)₂(CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH₃)₂、-S(O)₂(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂NH(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(=O)(=NH)CH₃、または-S(=O)(=NCH₃)CH₃から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

請求項1～28のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 30】

R₃が、フェニル、5員ヘテロアリール、または6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよびヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、-F、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CHFCH₃、-CF₂CH₃、-C(CH₃)₂F、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(

O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)₂)、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂H、-S(O)₂(CH₃)、-S(O)₂(CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH₃)₂、-S(O)₂(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂NH(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(=O)(=NH)CH₃、または-S(=O)(=NCH₃)CH₃から選択される1以上(例えば1、2、3、4、5または6)の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

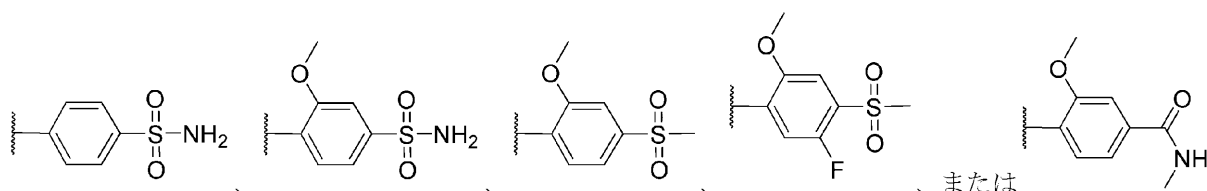
10

請求項1～29のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項31】

R₃が、

【化16】



20

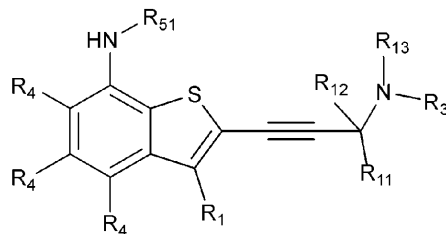
から独立して選択される、

請求項1～30のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項32】

式(I)が、

【化17】



式(I I)

30

であり；

式中、

R₅₁が、-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリルまたはN、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクリルから選択され；前記-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、5員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロシクリルが、-F、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、オキソ、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

40

R₁が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、5-12員ヘテロアリールから選択され、前記-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、オキソ、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリール

50

から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

各R₄が、水素、重水素、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから独立して選択され；

R₁₁およびR₁₂が、水素、重水素、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから独立して選択され、前記-C₁₋₃アルキルが、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

R₁₃が、水素；-C₁₋₃アルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから選択され；

R₃が、フェニル、またはN、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5-6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよび5-6員ヘテロアリールが、R_{3c}から選択される1、2、または3の置換基で独立して任意に置換されており；

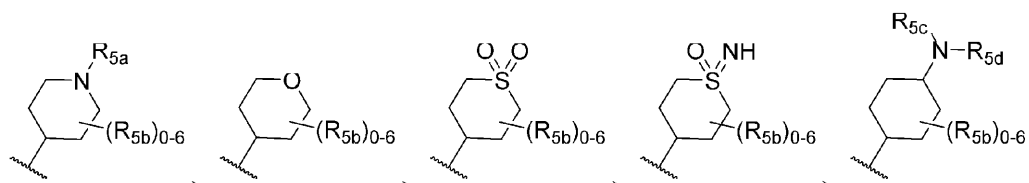
R_{3c}が、-F；-C₁₋₃アルキル；-OC₁₋₃アルキル；-NH₂；-NHC₁₋₃アルキル；-N(C₁₋₃アルキル)₂；-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)；-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂；-CN；-S(=O)₂NH₂；-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)；-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂；3-6員シクロアルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂、-CN、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)、-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル、-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、もしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから選択される、

請求項1～31のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項33】

R₅₁が、

【化18】



または-C₁₋₆アルキルから選択され、前記-C₁₋₆アルキルが1、2、3、4、5または6のR_{5e}で任意に置換されており；

R_{5a}、R_{5c}およびR_{5d}が、水素；-C₁₋₆アルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₆アルキルからそれぞれ独立して選択され；

R_{5b}およびR_{5e}が、-F、-C₁₋₆アルキル、オキソ、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、前記-C₁₋₆アルキルが、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3または4の置換基で任意に置換されており；

R₁が、-C₁₋₃アルキル；-C₁₋₃ハロアルキル；N、OもしくはSから選択される1もし

くは2のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール；または-F、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2もしくは3の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

各R₄が、水素、重水素、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから独立して選択され；

R₁₁およびR₁₂が、水素または-C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

R₁₃が、水素または-C₁₋₃アルキルから選択され；

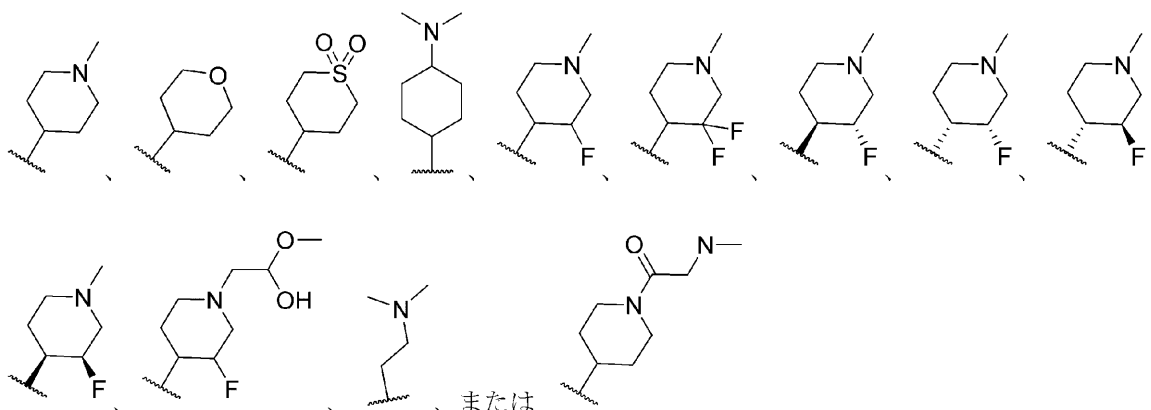
R₃が、フェニルから選択され、前記フェニルが、R_{3c}から選択される1、2、または3の置換基で独立して任意に置換されており；

R_{3c}が、-F；-C₁₋₃アルキル；-OC₁₋₃アルキル；-NH₂；-NHC₁₋₃アルキル；-N(C₁₋₃アルキル)₂；-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)；-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂；-CN；-S(=O)₂NH₂；-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)；-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂；-S(=O)₂C₁₋₃アルキル；-S(=O)(=NH)CH₃；または-S(=O)(=NCH₃)CH₃から選択される、請求項32に記載の化合物。

【請求項34】

R₅₁が、

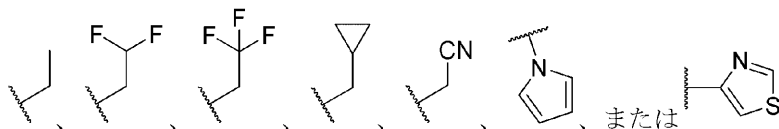
【化19】



から選択され；

R₁が、

【化20】



から独立して選択され；

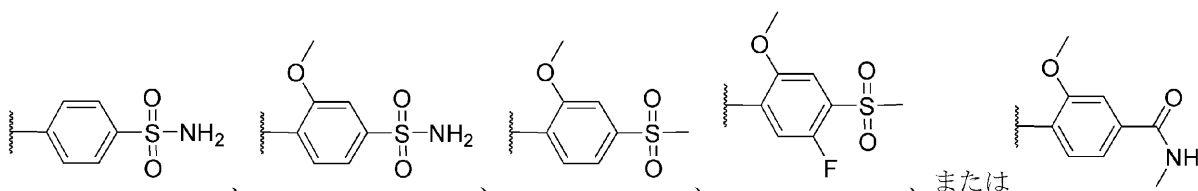
各R₄が水素であり；

R₁₁およびR₁₂が、水素から独立して選択され；

R₁₃が、水素から選択され；

R₃が、

【化21】



10

20

30

40

50

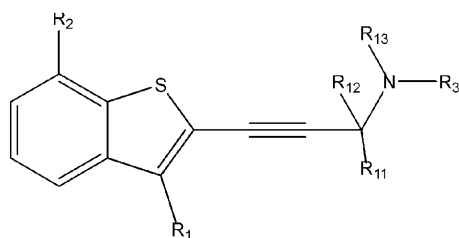
から選択される、

請求項 33 に記載の化合物。

【請求項 35】

式 (I) が、

【化 22】



10

である、

請求項 1 ～ 34 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 36】

R₁ が、-C₁₋₃ ハロアルキル；または -F、-CN、-OC₁₋₃ アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃ アルキル、-N(C₁₋₃ アルキル)₂ もしくは 3-6 員シクロアルキル（例えばシクロプロピル）から選択される 1、2 もしくは 3 の置換基で任意に置換された -C₁₋₃ アルキルから独立して選択される、

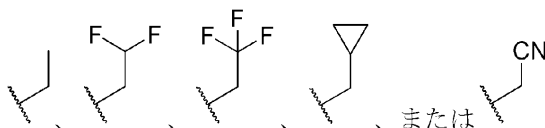
請求項 35 に記載の化合物。

20

【請求項 37】

R₁ が、

【化 23】



から独立して選択される、

請求項 35 または 36 に記載の化合物。

【請求項 38】

R₂ が、-NHR₅₁ である、

請求項 35 ～ 37 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 39】

R₅₁ が、-C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₆ ハロアルキル、3-6 員シクロアルキル、または 3-10 員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 -C₁₋₆ アルキル、-C₁₋₆ ハロアルキル、3-6 員シクロアルキル、または 3-10 員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-C₁₋₆ アルキル（ハロゲン、-CN、オキソ、=NH、-OH、-OC₁₋₆ アルキル、またはハロゲン、-CN、オキソ、=NH、-OH、もしくは -OC₁₋₆ アルキルの 1 以上で任意に置換された 5-6 員ヘテロシクロアルキルの 1 以上で任意に置換されている）、-C₂₋₆ アルケニル、-C₂₋₆ アルキニル、-C₁₋₆ ハロアルキル、-CN、-OH、-NH₂、オキソ、=NH、-OC₁₋₆ アルキル、-SC₁₋₆ アルキル、-C(O)C₁₋₆ アルキル、-C(O)C₁₋₆ アルキル-NHC₁₋₆ アルキル、-C(O)C₁₋₆ アルキル-N(C₁₋₆ アルキル)₂、-C(O)NHC₁₋₆ アルキル、-C(O)N(C₁₋₆ アルキル)₂、-C(O)OC₁₋₆ アルキル、-OC(O)C₁₋₆ アルキル、-NHC₁₋₆ アルキル、-N(C₁₋₆ アルキル)₂、3-6 員シクロアルキル、または 3-12 員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-12 員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル（ハロゲン、-CN、オキソ、=NH、-OH、または -OC₁₋₆ アルキルの 1 以上で任意に置換されている））から選択される 1 以上（例えば 1、2、3、4、5 または 6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、または S から選択される 1 以上のヘテロ原子を独立して含む、

40

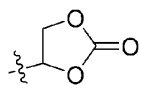
請求項 35 ～ 38 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 40】

R₅₁が、-C₁₋₆アルキル、3-6員シクロアルキル、または5-10員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-10員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル）から選択され；前記-C₁₋₆アルキル、3-6員シクロアルキル、または5-10員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル（ハロゲン、-CN、オキソ、=NH、-OH、-OC₁₋₆アルキル、または

【化 2 4】



10

の1以上で任意に置換されている）、-CN、-OH、NH₂、オキソ、=NH、-OC₁₋₆アルキル、-SC₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル-NHC₁₋₆アルキル、-C(O)C₁₋₆アルキル-N(C₁₋₆アルキル)₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、3-5員シクロアルキル、または5-12員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-12員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル（ハロゲン、-CN、オキソ、=NH、-OH、または-OC₁₋₆アルキルの1以上で任意に置換されている））から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、またはSから選択される1以上のヘテロ原子を独立して含む、

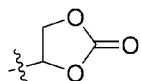
請求項 35～39 のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 41】

20

R₅₁が、-C₁₋₃アルキル、シクロヘキシル、または6-8員ヘテロシクロアルキル（例えば、6-8員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル）から選択され；前記-C₁₋₃アルキル、シクロヘキシル、または6-8員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル（オキソ、=NH、-OH、-OC₁₋₆アルキル、または

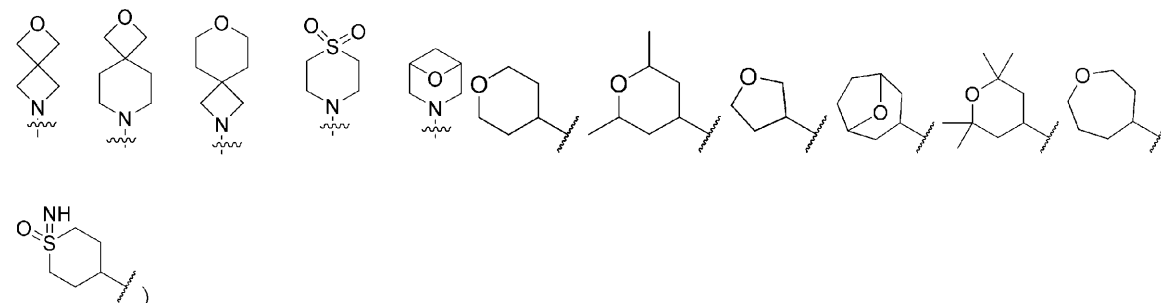
【化 2 5】



の1以上で任意に置換されている）、-CN、-OH、NH₂、オキソ、=NH、-OC₁₋₆アルキル、-SC₁₋₆アルキル、-C(O)CH₂-NHC₁₋₆アルキル、-C(O)CH₂-N(C₁₋₆アルキル)₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、シクロプロピル、または5-12員ヘテロシクロアルキル（例えば

30

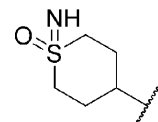
【化 2 6】



40

から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、またはSから選択される1以上のヘテロ原子を独立して含む、好ましくはR₅₁が、

【化 2 7】



50

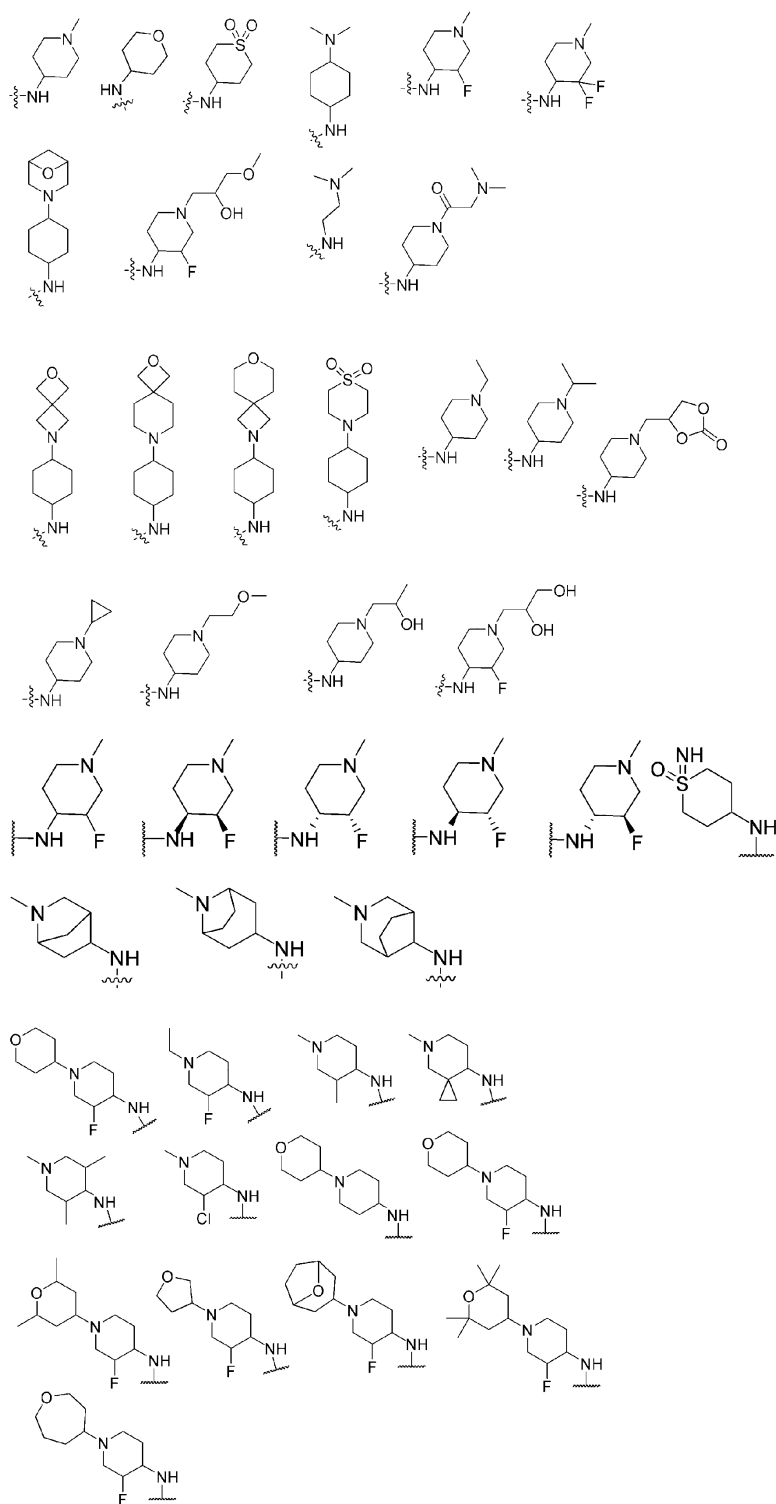
である、

請求項 35～40 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 42】

R₂ が、

【化 28】



10

20

30

40

50



請求項 35～41 のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

40

50

キル、 $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ 、または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

請求項35～42のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項44】

R_3 が、フェニル、ピリジニル、およびN、OまたはSから選択される1または2のヘテロ原子を含む5-10員ベンゾヘテロシクロアルキルから独立して選択され、それらのそれぞれが、 R_{3a} から選択される1、2、または3の置換基で任意に置換されており；

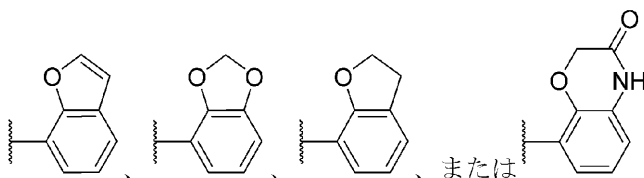
R_{3a} が、重水素、 $-F$ ；オキソ； $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{alkイル})$ ； $-CN$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ； $-S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-N(C_{1-3}\text{アルキル})S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-PO(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ；またはN、O、PもしくはSから選択される1、2もしくは3のヘテロ原子を任意に含む3-6員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $OC_{1-3}\text{アルキル}$ または3-6員ヘテロシクロアルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、 $-F$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、or $-C(=O)N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ から選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

請求項43に記載の化合物。

【請求項45】

R_3 が、フェニル、ピリジニル、

【化29】



から選択され、それらのそれぞれが、 R_{3a} から選択される1、2、3の置換基で任意に置換されており；

R_{3a} が、 $-F$ ；オキソ； $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-C(=O)NHC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ ； $-S(=O)_2CH_3$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ ； $-PO(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ；モルフォリニルまたはN、O、もしくはPから選択される1、2もしくは3のヘテロ原子を任意に含む5-6員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $OC_{1-3}\text{アルキル}$ または5-6員ヘテロシクロアルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、 $-F$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、または $-C(=O)NH$ から選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

請求項44に記載の化合物。

【請求項46】

R_3 が、 R_{3a} から選択される1、2、または3の置換基で任意に置換されたフェニルから独立して選択され；

R_{3a} が、 $-F$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OCD_3$ 、 $-OCH_2CN$ 、 $-OCH_2CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_2CH_2OH$ 、 $-OCH_2CH_2OCH_3$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-S(O)_2NHCOCH_3$ 、 $-S(O)_2CH_3$ 、 $-S(=O)(=NH)CH_3$ 、 $-S(=O)(=NCH_3)CH_3$ 、 $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ 、 $-C(O)NHCH_3$ 、 $-C(O)NHCH(COOCH_3)CH_2CH_2CONH_2$ 、 $-PO(CH_3)_2$ 、モルフォリニル、または

10

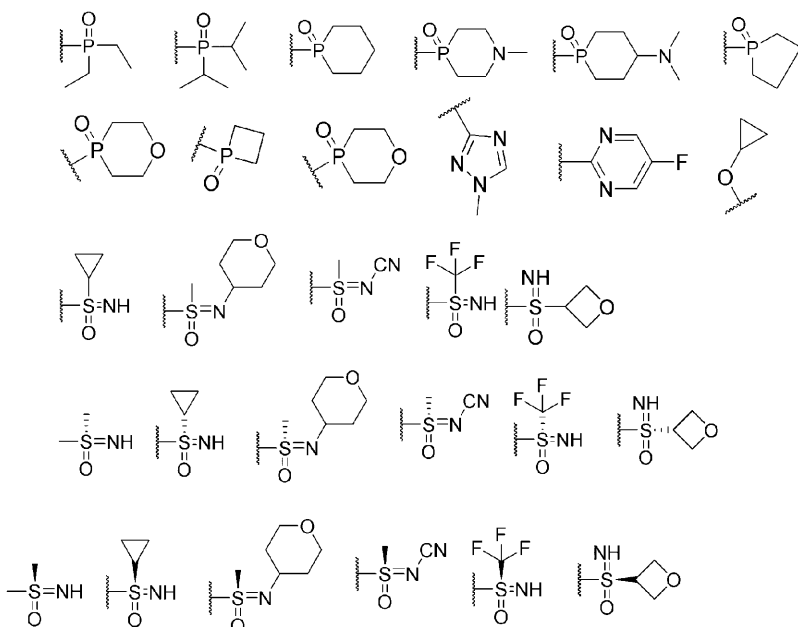
20

30

40

50

【化 3 0】



から選択される、

請求項 43 に記載の化合物。

20

【請求項 47】

R₁₁およびR₁₂の双方が、水素である、請求項1～46のいずれか1項に記載の化合物

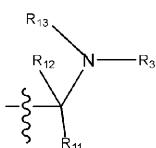
【請求項 48】

R₁₃が、Hである、請求項1～47のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 49】

化学部分

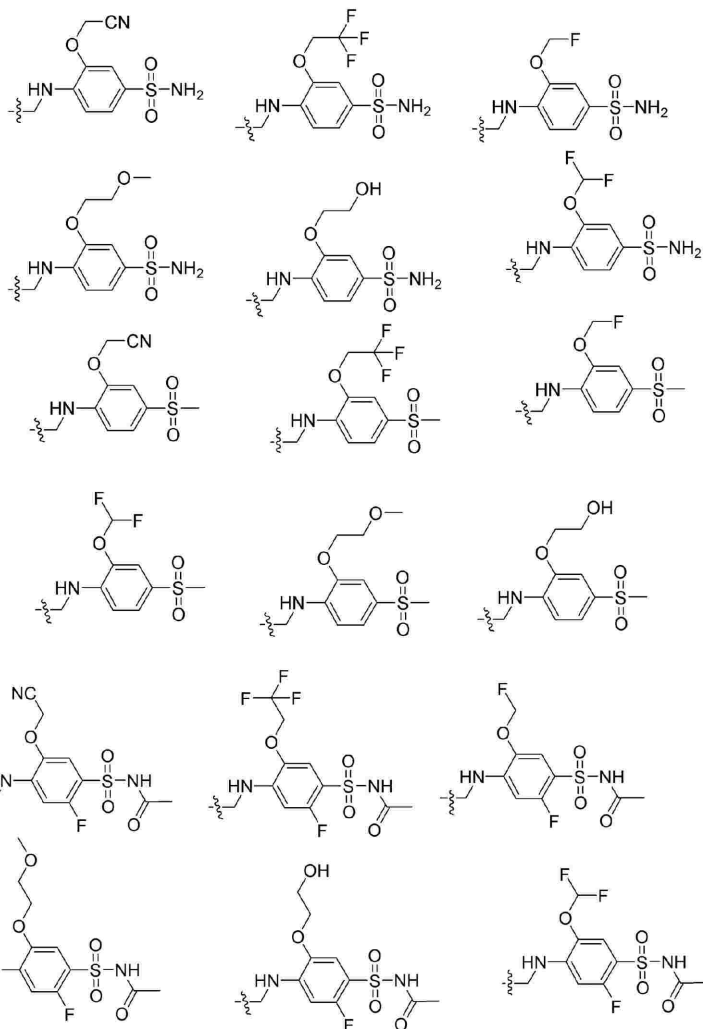
【化 3 1】



が、

40

【化 3 2】



10

20

30

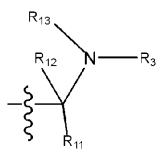
から選択される、

請求項 1 ～ 48 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 50】

化学部分

【化 3 3】

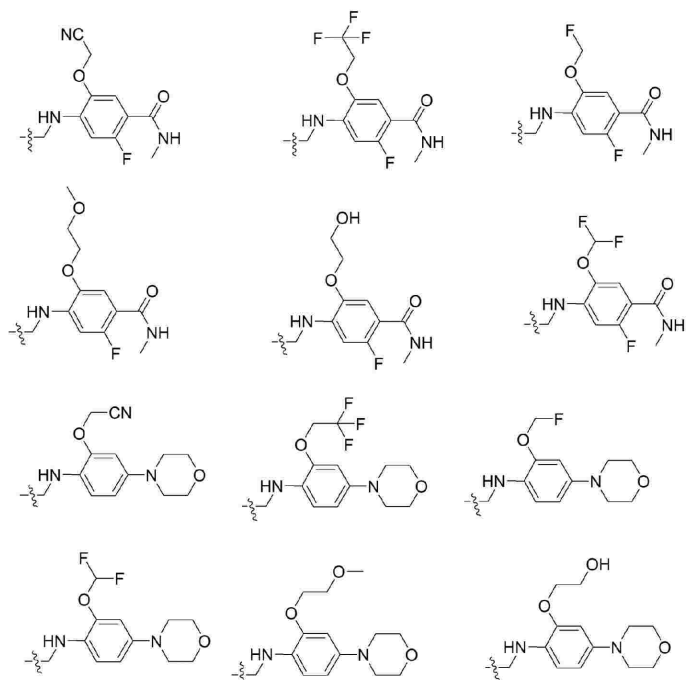


が、

40

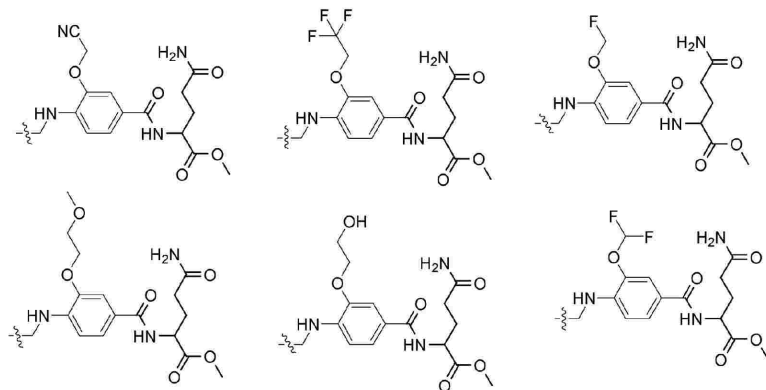
50

【化 3 4】



10

20



30

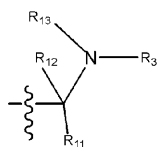
から選択される、

請求項 1 ～ 4 8 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【請求項 5 1】

化学部分

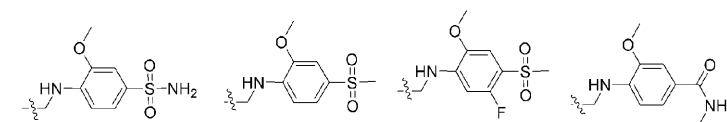
【化 3 5】



40

が、

【化 3 6】



から選択される、

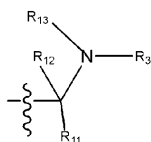
請求項 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

【請求項 5 2】

化学部分

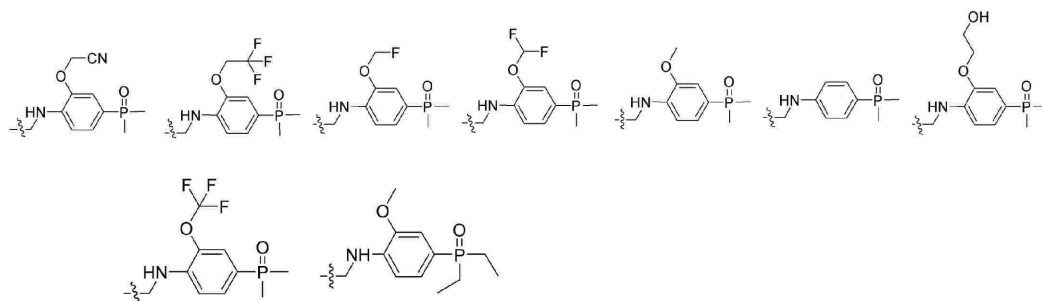
【化 3 7】



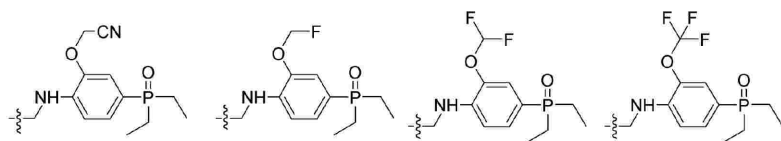
が、

【化 3 8】

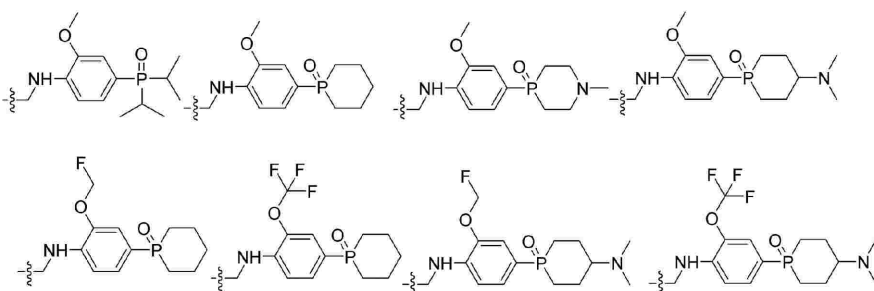
10



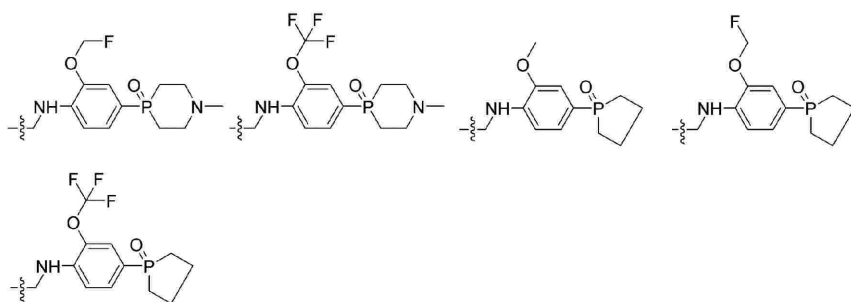
20



30



40



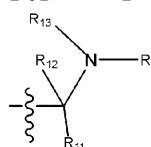
から選択される、

請求項 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 3】

化学部分

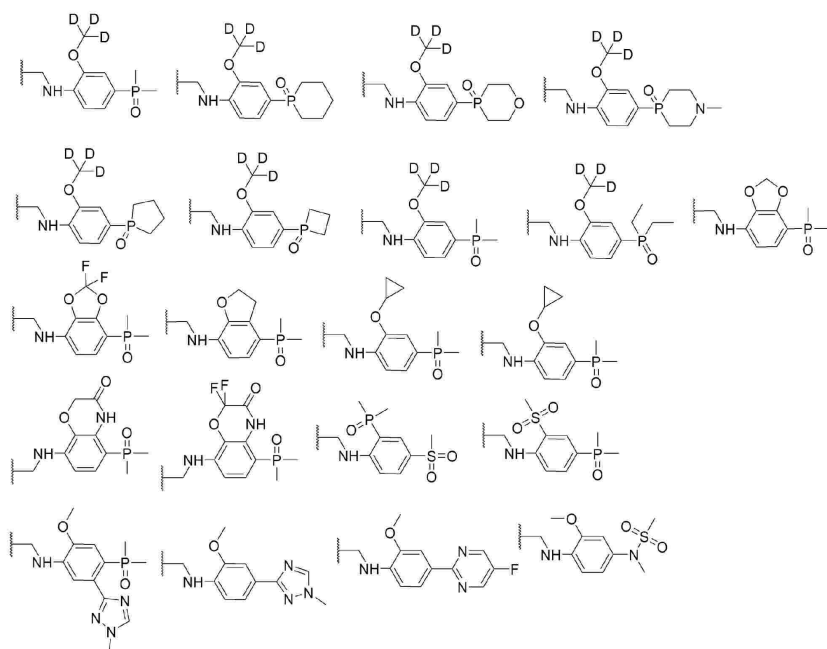
【化 3 9】



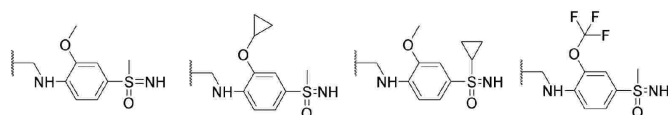
50

が、

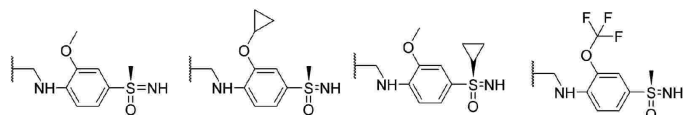
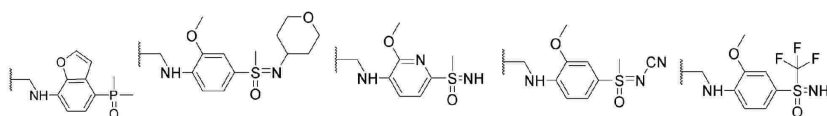
【化 4 0】



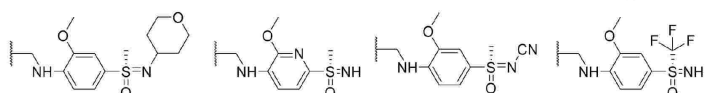
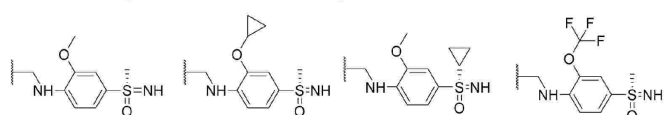
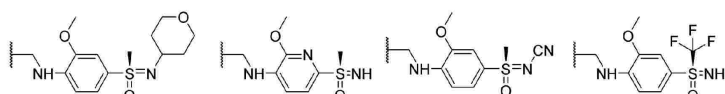
10



20



30



40

から選択される、

請求項 1 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5 4】

式 (I) の化合物が、以下から選択される、請求項 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【表 1】

No.	IMPAC 名
1	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
2	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
3	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
4	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
5	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
6	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
7	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
8	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
9	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
10	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
11	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
12	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
13	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
14	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
15	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
16	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
17	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
18	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

19	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
20	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
21	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
22	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
23	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
24	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
25	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
26	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
27	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
28	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
29	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
30	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
31	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
32	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
33	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
34	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
35	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
36	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

[illegible]

54	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
55	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
56	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
57	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
58	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
59	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
60	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
61	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
62	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
63	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
64	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
65	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
66	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
67	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
68	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
69	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
70	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
71	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
72	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

73	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
74	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
75	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
76	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
77	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
78	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
79	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
80	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
81	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
82	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
83	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
84	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
85	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
86	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
87	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
88	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
89	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
90	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
91	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

92	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
93	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
94	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
95	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
96	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
97	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
98	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
99	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
100	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
101	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
102	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
103	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
104	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
105	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
106	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

107	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
108	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
109	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
110	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
111	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
112	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
113	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
114	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
115	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
116	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
117	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
118	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
119	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
120	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
121	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
122	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

123	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
124	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
125	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
126	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
127	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
128	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
129	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
130	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
131	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
132	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
133	1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
134	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
135	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

136	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
137	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
138	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	10
139	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
140	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
141	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
142	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	20
143	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
144	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
145	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	30
146	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
147	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
148	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
149	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	40

150	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
151	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
152	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	10
153	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
154	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
155	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
156	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
157	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	20
158	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
159	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
160	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
161	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
162	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	30
163	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
164	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
165	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	40

50

166	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
167	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
168	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
169	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
170	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
171	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
172	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
173	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
174	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
175	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
176	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
177	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
178	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
179	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
180	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
181	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
182	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
183	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

[illegible]

203	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
204	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
205	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
206	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
207	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
208	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
209	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
210	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
211	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
212	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
213	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
214	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
215	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
216	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
217	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
218	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
219	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
220	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

[illegible]

20

30

40

239	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
240	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
241	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
242	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
243	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
244	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
245	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
246	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
247	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
248	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
249	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
250	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
251	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
252	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
253	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
254	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
255	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
256	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
257	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

258	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
259	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
260	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
261	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
262	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
263	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
264	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
265	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
266	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
267	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
268	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
269	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
270	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
271	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
272	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
273	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
274	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
275	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
276	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

277	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
278	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
279	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
280	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
281	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
282	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
283	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
284	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
285	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
286	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
287	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
288	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
289	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
290	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
291	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
292	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
293	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
294	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
295	2-(7-(((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

296	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
297	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
298	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
299	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
300	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
301	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
302	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
303	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
304	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
305	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
306	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
307	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
308	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
309	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
310	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

311	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
312	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
313	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
314	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
315	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
316	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
317	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
318	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
319	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
320	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
321	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
322	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
323	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
324	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
325	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
326	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
327	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

328	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
329	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
330	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
331	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
332	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
333	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
334	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
335	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
336	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
337	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
338	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
339	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
340	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
341	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
342	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
343	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
344	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
345	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
346	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

347	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
348	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
349	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
350	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
351	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
352	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
353	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
354	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
355	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
356	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
357	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
358	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
359	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
360	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
361	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
362	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
363	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
364	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
365	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

366	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
367	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
368	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
369	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
370	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
371	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
372	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
373	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
374	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
375	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
376	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
377	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
378	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
379	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
380	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
381	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
382	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
383	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
384	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

385	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
386	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
387	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
388	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
389	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
390	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
391	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
392	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
393	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
394	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
395	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
396	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
397	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
398	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
399	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
400	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
401	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
402	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

403	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
404	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
405	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
406	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
407	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
408	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
409	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
410	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
411	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
412	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
413	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
414	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
415	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
416	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
417	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
418	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
419	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
420	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
421	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

422	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
423	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
424	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
425	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
426	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
427	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
428	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
429	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
430	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
431	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
432	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
433	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
434	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
435	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
436	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
437	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
438	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
439	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

440	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
441	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
442	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
443	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
444	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
445	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
446	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
447	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
448	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
449	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
450	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
451	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
452	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
453	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
454	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
455	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
456	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
457	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
458	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

459	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
460	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
461	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
462	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
463	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
464	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
465	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
466	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
467	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
468	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
469	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
470	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
471	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
472	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
473	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
474	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
475	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
476	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
477	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

478	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
479	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
480	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
481	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
482	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
483	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
484	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
485	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
486	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	20
487	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
488	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	
489	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
490	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	30
491	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
492	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	
493	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

50

494	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
495	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
496	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
497	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
498	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
499	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
500	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
501	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
502	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
503	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
504	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
505	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
506	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
507	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
508	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
509	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
510	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
511	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
512	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

513	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
514	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
515	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
516	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
517	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
518	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-アミン;
519	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
520	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-アミン;
521	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
522	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
523	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
524	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
525	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
526	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
527	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
528	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
529	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
530	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
531	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

532	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
533	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
534	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
535	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
536	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
537	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
538	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
539	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
540	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
541	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
542	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
543	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
544	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
545	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
546	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
547	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
548	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

549	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
550	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
551	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
552	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
553	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
554	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
555	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
556	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
557	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
558	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
559	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
560	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
561	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
562	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
563	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
564	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
565	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
566	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
567	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

568	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
569	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
570	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
571	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
572	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
573	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
574	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
575	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
576	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
577	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
578	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
579	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
580	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
581	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
582	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
583	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
584	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
585	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
586	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

587	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
588	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
589	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
590	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
591	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
592	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
593	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
594	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
595	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
596	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
597	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
598	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
599	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
600	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
601	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
602	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
603	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

604	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
605	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
606	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
607	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
608	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
609	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
610	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
611	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
612	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
613	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
614	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
615	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
616	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
617	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
618	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
619	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
620	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
621	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
622	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;

10

20

30

40

50

623	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
624	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
625	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
626	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
627	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
628	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
629	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
630	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
631	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
632	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
633	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
634	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
635	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
636	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
637	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
638	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
639	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
640	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
641	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

642	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
643	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
644	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
645	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
646	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
647	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
648	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
649	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
650	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
651	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
652	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
653	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
654	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
655	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
656	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
657	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
658	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

659	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
660	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
661	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
662	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
663	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
664	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
665	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
666	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
667	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
668	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
669	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
670	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
671	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
672	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
673	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
674	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
675	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
676	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
677	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

678	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
679	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
680	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
681	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
682	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
683	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
684	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
685	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
686	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
687	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
688	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
689	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
690	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
691	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
692	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
693	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
694	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
695	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
696	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

697	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
698	1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
699	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
700	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
701	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
702	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
703	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
704	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
705	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
706	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
707	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
708	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
709	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
710	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
711	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
712	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
713	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
714	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
715	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

716	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
717	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
718	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
719	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
720	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
721	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
722	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
723	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
724	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
725	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
726	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
727	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
728	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
729	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
730	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
731	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
732	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
733	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
734	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

735	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
736	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
737	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
738	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
739	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
740	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
741	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
742	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
743	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
744	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
745	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
746	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
747	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
748	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
749	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
750	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

751	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
752	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
753	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
754	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
755	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
756	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
757	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
758	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
759	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
760	4-((3-(7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
761	4-((3-(7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
762	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
763	4-((3-(7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
764	4-((3-(7-((4-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
765	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
766	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
767	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
768	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
769	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

770	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
771	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
772	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
773	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
774	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
775	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
776	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
777	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
778	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
779	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
780	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
781	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
782	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
783	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
784	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
785	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
786	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

787	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
788	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
789	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	10
790	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
791	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
792	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	
793	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
794	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
795	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	
796	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
797	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
798	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	
799	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
800	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
801	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
802	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
803	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
804	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	40

10

20

30

40

805	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
806	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
807	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
808	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
809	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
810	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
811	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
812	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
813	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
814	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
815	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
816	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
817	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
818	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
819	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
820	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
821	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
822	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

823	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
824	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
825	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
826	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
827	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
828	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
829	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
830	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
831	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
832	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
833	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
834	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
835	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
836	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
837	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
838	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
839	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

840	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
841	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
842	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
843	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
844	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
845	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
846	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
847	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
848	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
849	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
850	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
851	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
852	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
853	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
854	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
855	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
856	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
857	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
858	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

859	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロ パ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
860	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロ パ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
861	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル) フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
862	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イ ル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
863	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イ ル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
864	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベ ンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
865	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキ シドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミ ド;
866	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
867	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ [b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
868	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ [b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
869	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)ア ミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼ ンスルホンアミド;
870	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
871	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
872	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チ オフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
873	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン -2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
874	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
875	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン -2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
876	4-((3-(3-(シアノメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオ フエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

877	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
878	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
879	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
880	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
881	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
882	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
883	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
884	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
885	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
886	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
887	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
888	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
889	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
890	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
891	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

892	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
893	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
894	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
895	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
896	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
897	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
898	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
899	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
900	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
901	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
902	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
903	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
904	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
905	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

906	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
907	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
908	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
909	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
910	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
911	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
912	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
913	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
914	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
915	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
916	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
917	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
918	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
919	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
920	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

921	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
922	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
923	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
924	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
925	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
926	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
927	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
928	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
929	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
930	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
931	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
932	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
933	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
934	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
935	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

936	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
937	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
938	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
939	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
940	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
941	4-((3-(1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
942	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
943	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
944	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
945	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
946	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
947	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
948	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
949	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
950	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
951	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
952	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
953	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

954	4-((3-(3-エチル-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
955	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
956	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
957	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
958	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
959	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
960	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
961	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
962	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
963	2-(7-(((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
964	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
965	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
966	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

967	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
968	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
969	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
970	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
971	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
972	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
973	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
974	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
975	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
976	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
977	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
978	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
979	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

980	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
981	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
982	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
983	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
984	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
985	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
986	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
987	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
988	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
989	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
990	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
991	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
992	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

993	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
994	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
995	3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
996	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
997	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
998	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
999	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1000	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1001	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1002	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1003	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1004	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1005	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1006	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1007	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1008	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1009	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1010	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1011	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1012	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1013	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1014	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1015	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1016	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1017	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1018	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1019	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1020	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1021	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1022	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1023	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1024	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1025	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1026	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1027	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1028	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1029	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1030	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1031	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1032	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1033	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1034	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1035	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1036	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1037	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1038	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1039	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1040	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1041	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1042	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1043	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1044	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1045	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1046	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1047	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1048	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1049	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1050	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1051	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1052	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1053	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1054	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1055	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1056	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1057	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1058	4-((3-(3-(シアノメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1059	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1060	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1061	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1062	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1063	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

1064	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1065	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1066	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1067	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1068	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1069	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1070	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1071	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1072	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1073	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1074	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1075	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1076	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1077	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1078	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1079	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1080	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1081	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1082	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1083	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1084	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1085	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1086	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1087	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1088	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1089	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1090	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1091	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1092	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1093	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1094	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1095	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1096	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1097	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1098	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1099	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1100	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1101	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1102	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1103	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1104	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1105	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1106	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1107	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1108	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1109	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1110	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1111	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1112	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1113	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1114	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1115	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1116	4-((3-(7-(3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1117	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1118	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1119	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1120	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1121	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1122	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;	
1123	4-((3-(1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

1124	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1125	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1126	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1127	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1128	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1129	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1130	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1131	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1132	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1133	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1134	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1135	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1136	4-((3-(3-エチル-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1137	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1138	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1139	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1140	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

1141	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1142	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1143	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1144	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1145	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1146	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1147	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1148	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1149	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1150	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1151	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1152	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1153	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1154	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1155	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1156	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1157	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1158	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1159	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1160	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1161	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1162	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1163	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1164	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1165	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1166	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1167	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1168	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1169	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1170	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1171	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1172	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1173	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1174	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1175	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1176	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1177	3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1178	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1179	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1180	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1181	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1182	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1183	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1184	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1185	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1186	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1187	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1188	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1189	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1190	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1191	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1192	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1193	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1194	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1195	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1196	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1197	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1198	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1199	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1200	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1201	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1202	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1203	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1204	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1205	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1206	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-((3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1207	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1208	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1209	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1210	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1211	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1212	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1213	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1214	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1215	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1216	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1217	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1218	3-エチル-7-(((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1219	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1220	3-エチル-7-(((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1221	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1222	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1223	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1224	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1225	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1226	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1227	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1228	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1229	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1230	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1231	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1232	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1233	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1234	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1235	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1236	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
1237	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1238	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1239	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1240	4-((3-(3-(シアノメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1241	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
1242	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1243	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1244	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1245	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
1246	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1247	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1248	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	

10

20

30

40

50

1249	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1250	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1251	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1252	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	10
1253	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1254	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1255	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1256	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
1257	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1258	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1259	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
1260	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1261	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1262	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1263	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

50

1264	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1265	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1266	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1267	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
1268	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1269	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1270	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1271	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
1272	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1273	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1274	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1275	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
1276	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1277	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1278	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1279	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

1280	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1281	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1282	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1283	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1284	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1285	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1286	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1287	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1288	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1289	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1290	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1291	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1292	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1293	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1294	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1295	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1296	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1297	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1298	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
1299	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1300	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1301	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
1302	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1303	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1304	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1305	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1306	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
1307	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1308	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1309	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1310	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

1311	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1312	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1313	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1314	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
1315	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1316	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1317	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1318	4-((3-(3-エチル-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1319	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	20
1320	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	
1321	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	
1322	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	30
1323	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	
1324	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	
1325	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;	40

1326	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1327	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1328	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1329	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1330	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1331	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1332	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1333	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1334	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1335	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1336	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1337	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1338	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1339	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1340	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1341	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1342	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1343	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1344	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1345	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1346	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1347	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1348	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1349	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1350	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1351	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1352	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1353	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1354	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1355	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1356	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1357	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1358	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1359	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1360	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1361	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1362	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1363	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1364	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1365	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1366	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1367	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1368	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1369	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1370	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1371	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1372	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1373	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1374	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1375	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1376	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1377	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1378	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1379	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1380	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1381	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1382	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1383	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1384	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1385	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1386	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1387	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1388	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1389	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1390	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1391	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1392	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1393	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1394	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1395	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1396	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1397	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1398	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1399	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1400	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1401	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1402	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1403	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1404	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1405	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1406	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1407	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1408	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1409	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1410	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1411	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1412	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1413	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1414	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1415	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1416	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1417	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1418	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1419	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1420	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1421	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1422	4-((3-(3-(シアノメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1423	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1424	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1425	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1426	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1427	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1428	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1429	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1430	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1431	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

1432	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1433	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1434	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1435	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1436	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1437	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1438	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1439	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1440	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1441	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1442	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1443	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1444	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1445	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1446	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1447	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

1448	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1449	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1450	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1451	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1452	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1453	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1454	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1455	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1456	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1457	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1458	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1459	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1460	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1461	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1462	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1463	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1464	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1465	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1466	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1467	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1468	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1469	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1470	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1471	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1472	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1473	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1474	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1475	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1476	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1477	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1478	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1479	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

1480	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1481	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1482	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1483	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1484	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1485	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1486	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1487	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1488	4-((3-(7-((3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1489	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1490	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1491	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1492	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1493	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1494	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1495	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1496	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1497	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1498	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1499	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1500	4-((3-(3-エチル-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1501	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1502	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1503	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1504	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1505	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1506	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1507	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1508	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1509	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1510	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1511	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1512	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1513	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

1514	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1515	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1516	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1517	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1518	2-(ジメチルアミノ)-1-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1519	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1520	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1521	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1522	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1523	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1524	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1525	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1526	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1527	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1528	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1529	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1530	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1531	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1532	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1533	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1534	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1535	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1536	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1537	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1538	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1539	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1540	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1541	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1542	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1543	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1544	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1545	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1546	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1547	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1548	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1549	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1550	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1551	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1552	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1553	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1554	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1555	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1556	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1557	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1558	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1559	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1560	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1561	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1562	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1563	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1564	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1565	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1566	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1567	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1568	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1569	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1570	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1571	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1572	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1573	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1574	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1575	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1576	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1577	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1578	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1579	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1580	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1581	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1582	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1583	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1584	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1585	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1586	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1587	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1588	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1589	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1590	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1591	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1592	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1593	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1594	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1595	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	10
1596	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1597	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1598	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1599	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1600	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	20
1601	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1602	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1603	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1604	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	30
1605	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1606	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1607	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1608	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1609	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	40

10

20

30

40

50

1610	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1611	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1612	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1613	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1614	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1615	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1616	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1617	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1618	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1619	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1620	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1621	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1622	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1623	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1624	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1625	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1626	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1627	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1628	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1629	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1630	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1631	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1632	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1633	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1634	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1635	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1636	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1637	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1638	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1639	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1640	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1641	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1642	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1643	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1644	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1645	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1646	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1647	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1648	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1649	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1650	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1651	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1652	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1653	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1654	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1655	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1656	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1657	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1658	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1659	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1660	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1661	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1662	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1663	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1664	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1665	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1666	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1667	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1668	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1669	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1670	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1671	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1672	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1673	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1674	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1675	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1676	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1677	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1678	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1679	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1680	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1681	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1682	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

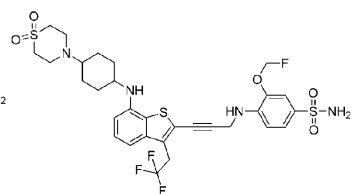
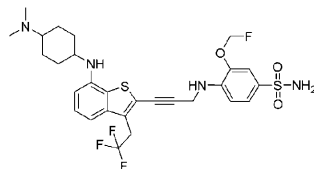
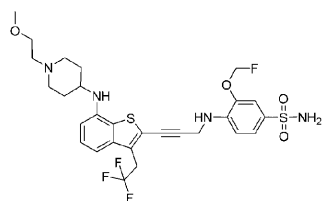
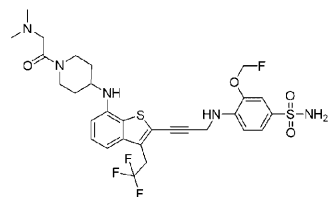
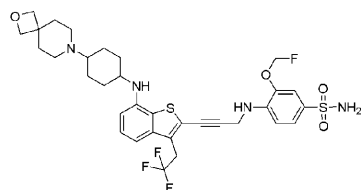
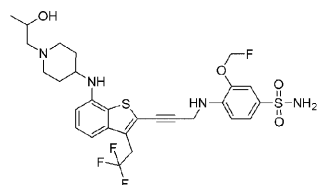
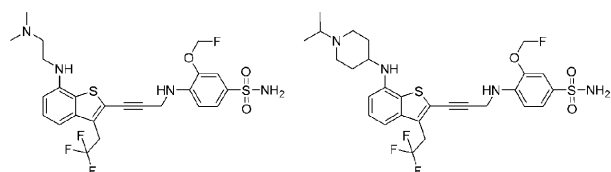
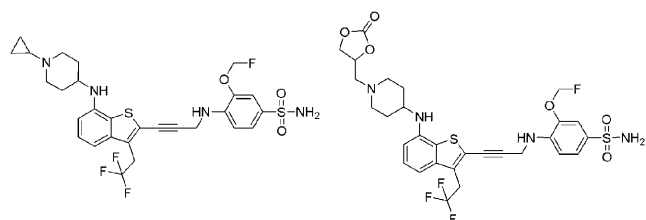
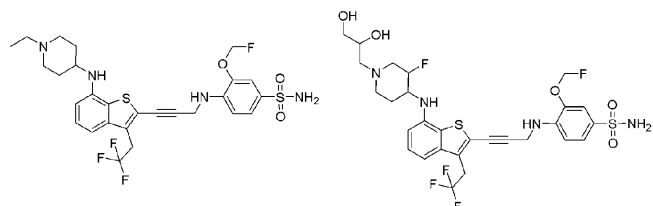
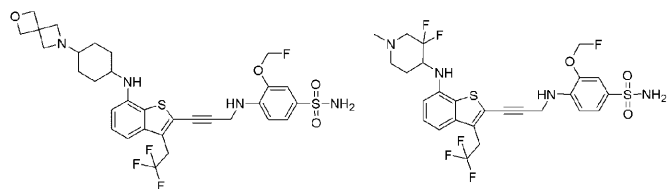
50

1683	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1684	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1685	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1686	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	10
1687	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1688	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1689	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1690	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1691	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	20
1692	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1693	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1694	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1695	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド; または	30
1696	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド.	

【請求項 55】

式 (I) の化合物が、

【化 4 1】



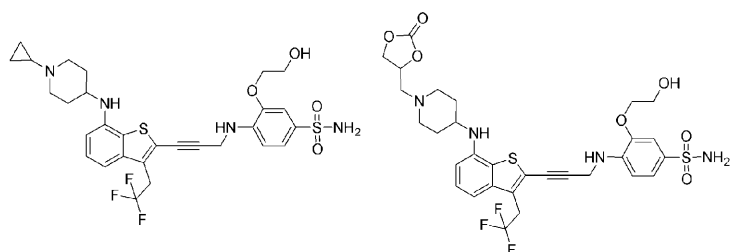
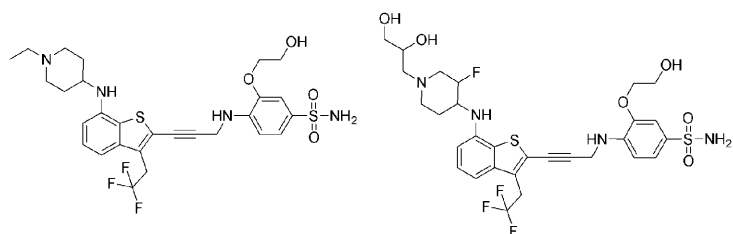
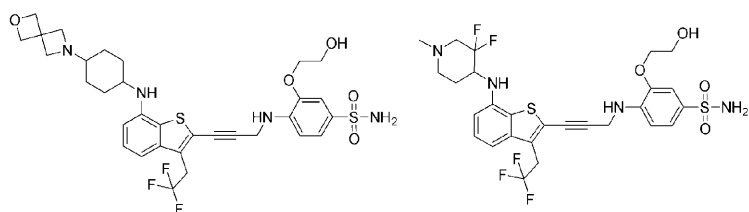
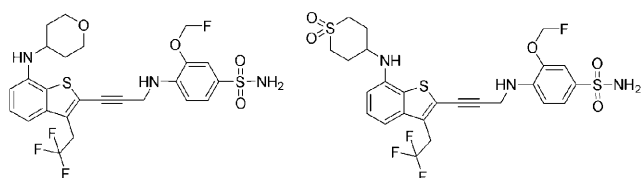
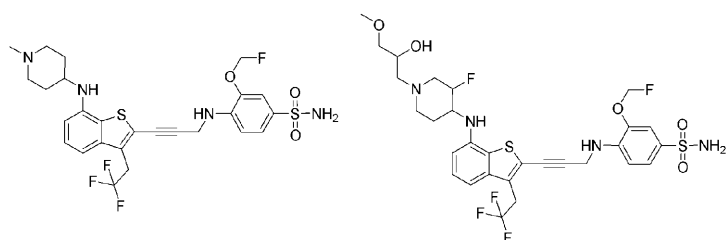
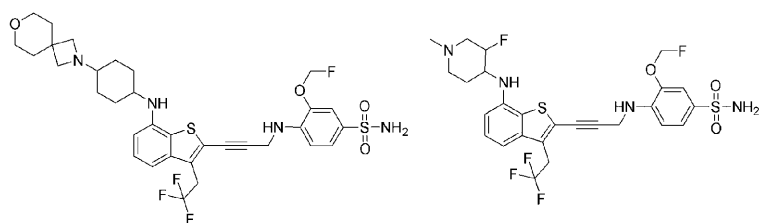
10

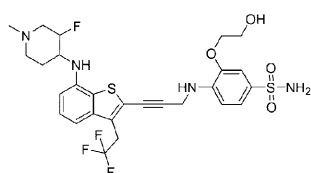
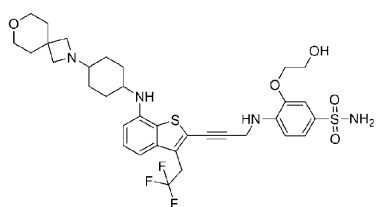
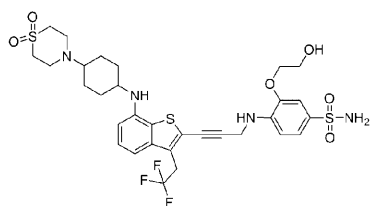
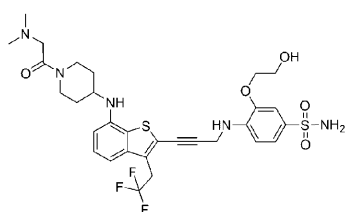
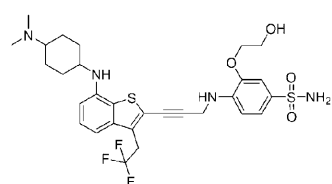
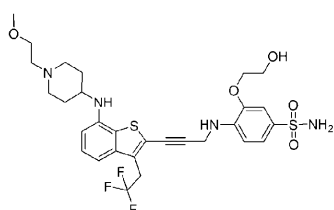
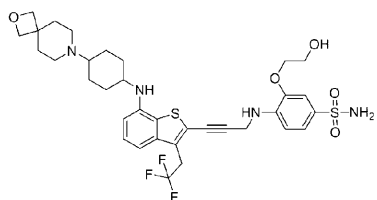
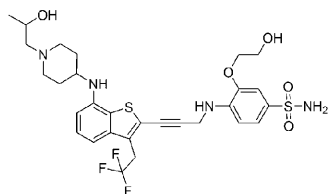
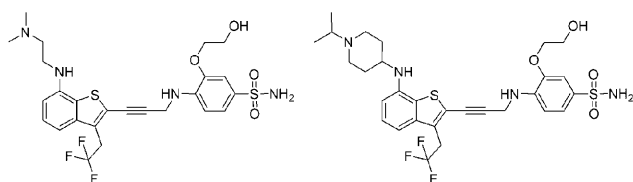
20

30

40

50





10

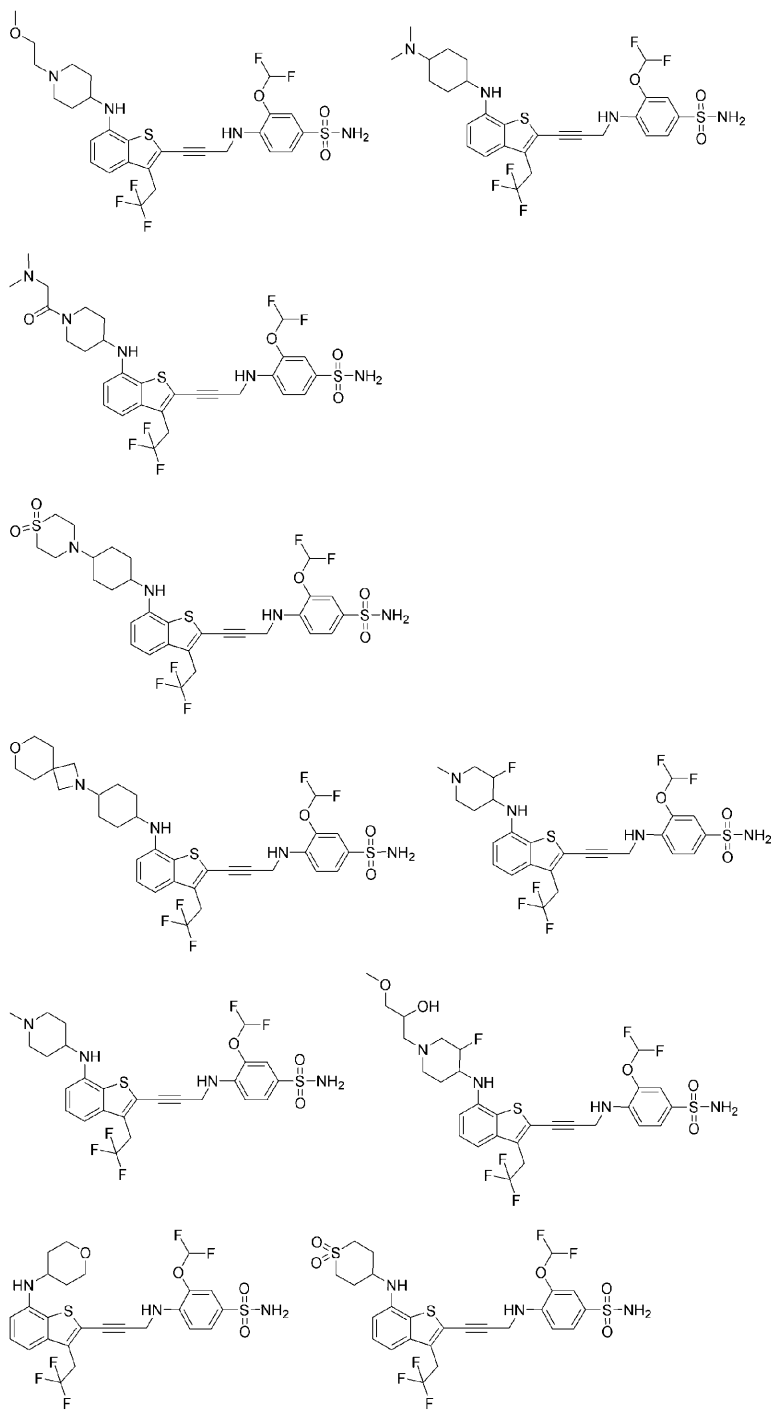
20

30

40

50





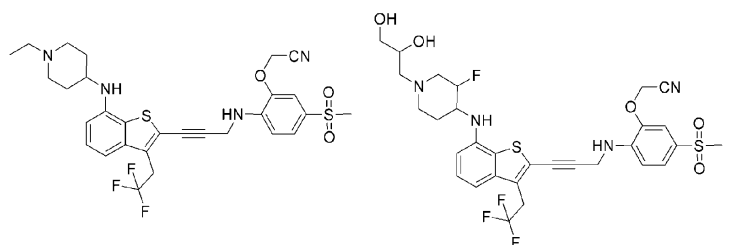
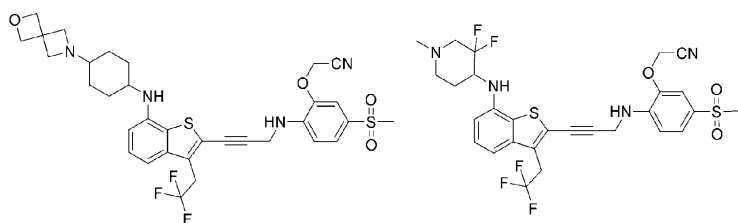
10

20

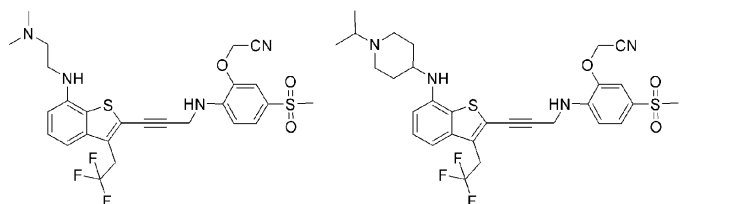
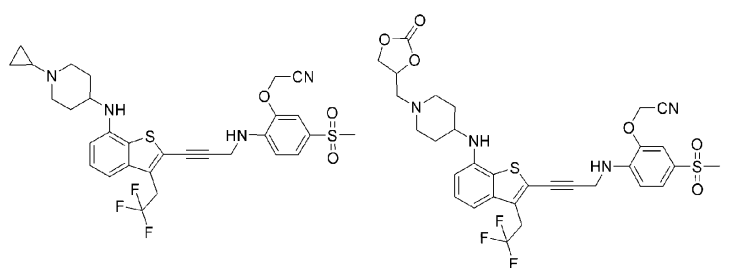
30

40

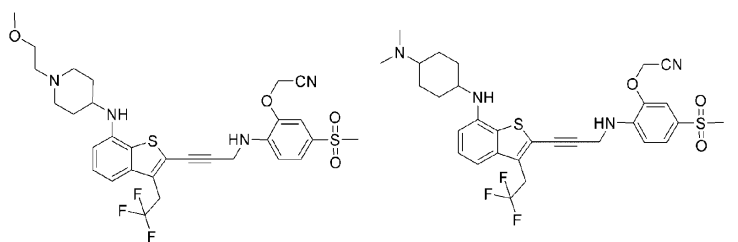
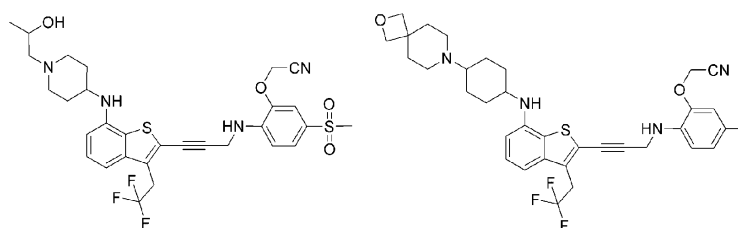
50



10



20

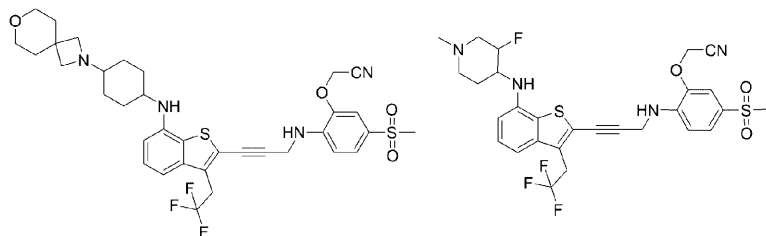
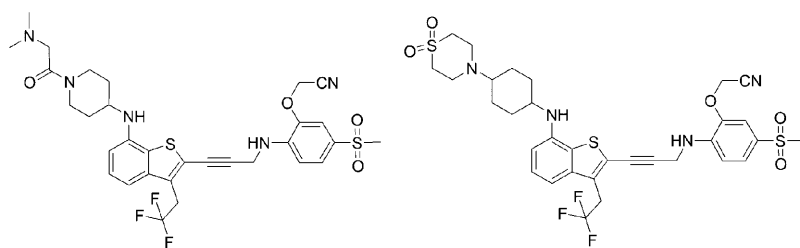


30

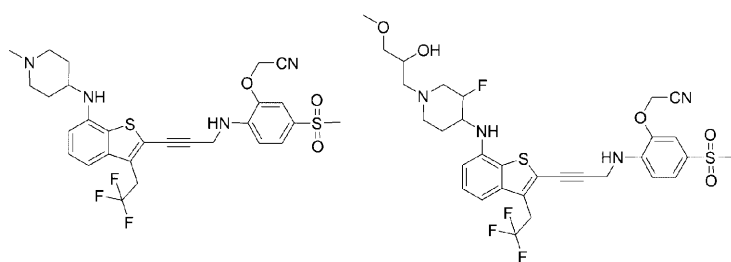


40

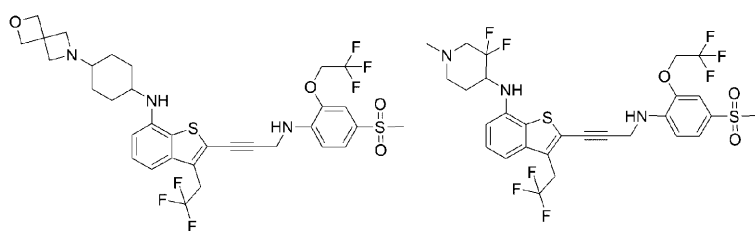
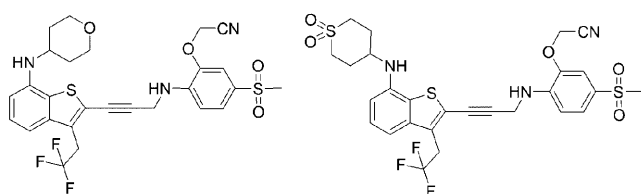
50



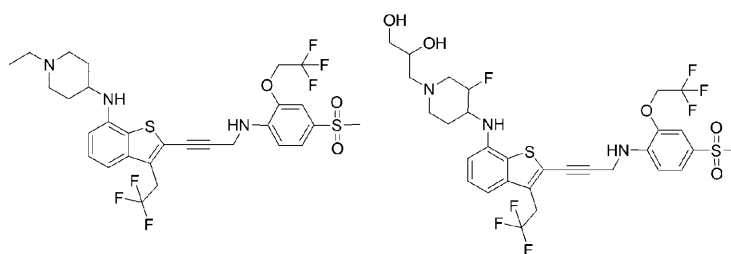
10



20

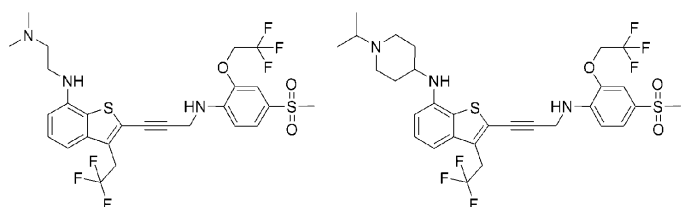
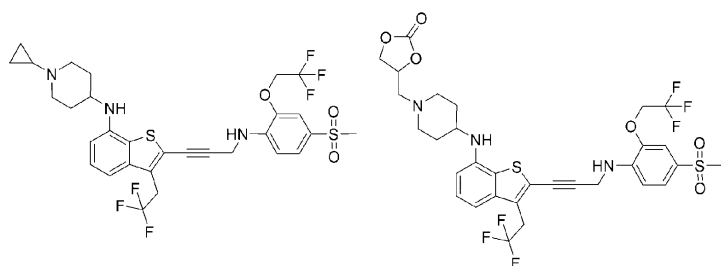


30

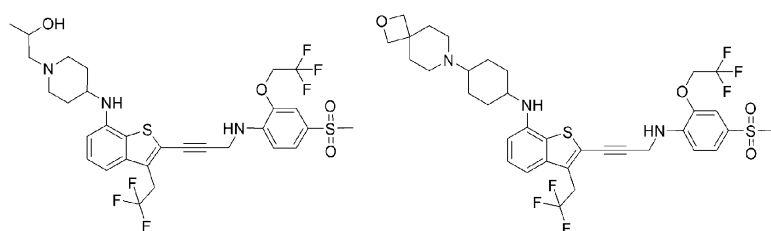


40

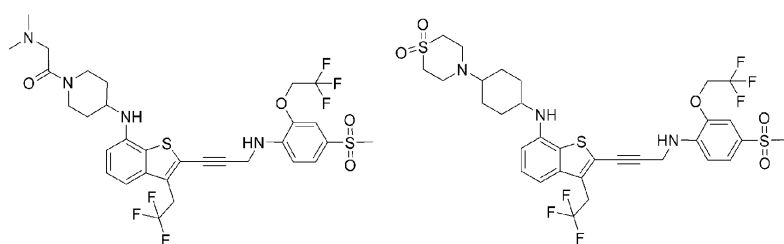
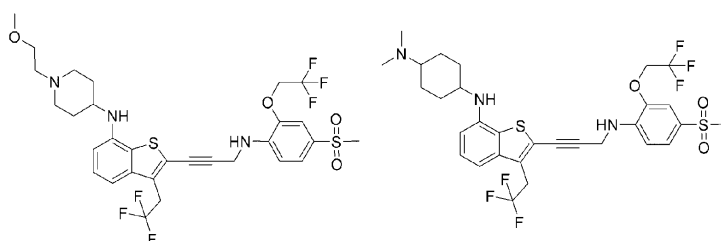
50



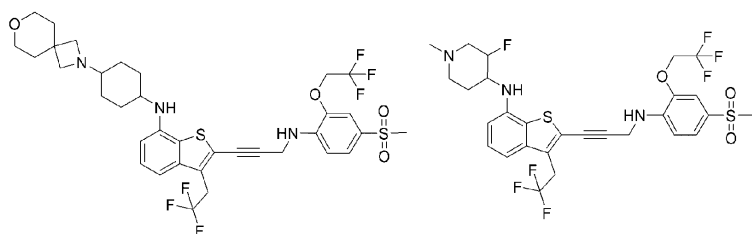
10



20

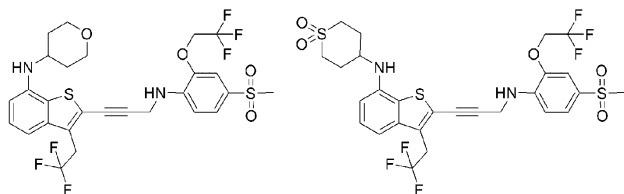
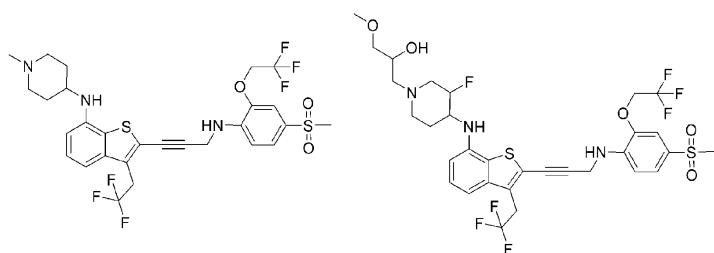


30

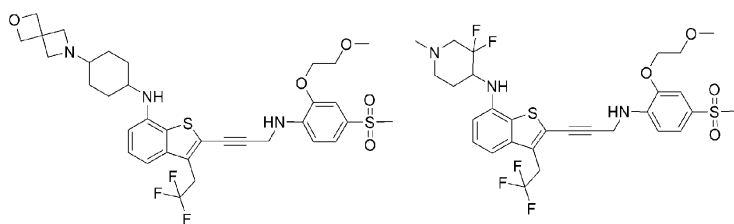


40

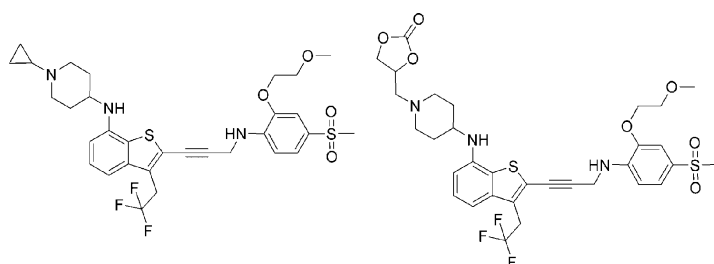
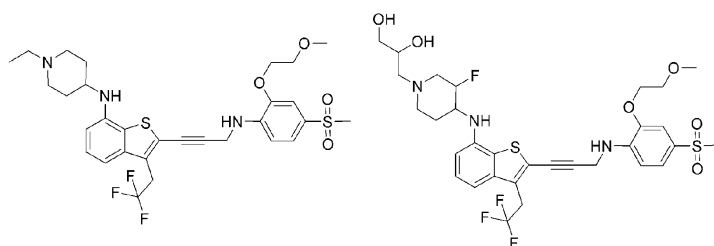
50



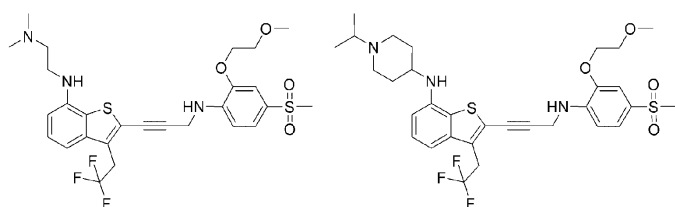
10



20

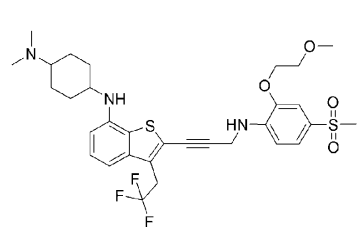
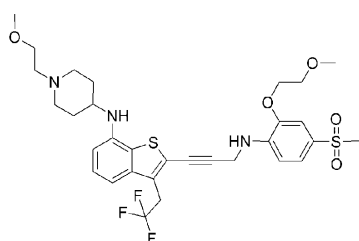
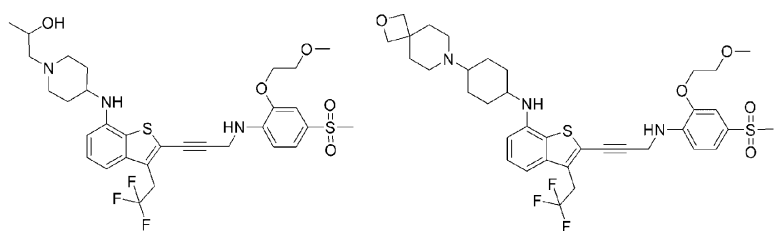


30

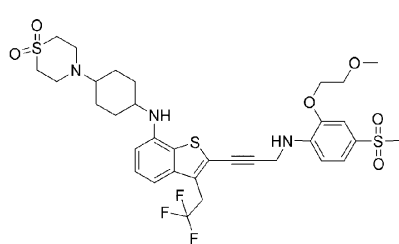
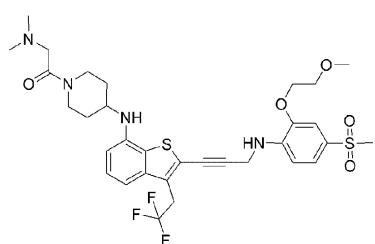


40

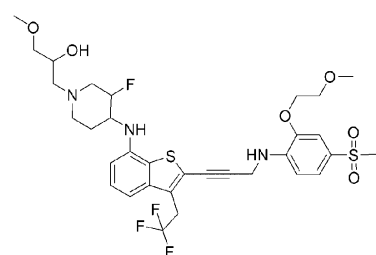
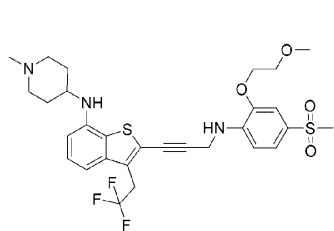
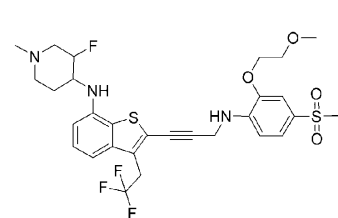
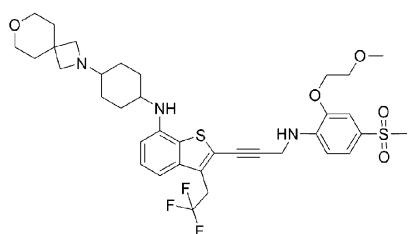
50



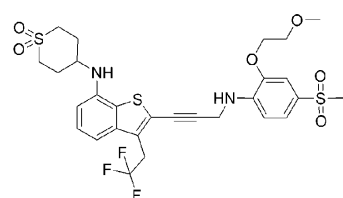
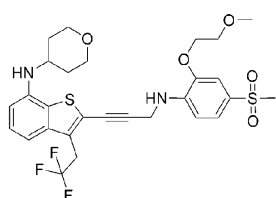
10



20

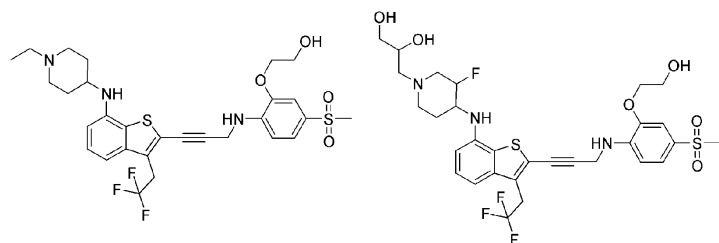
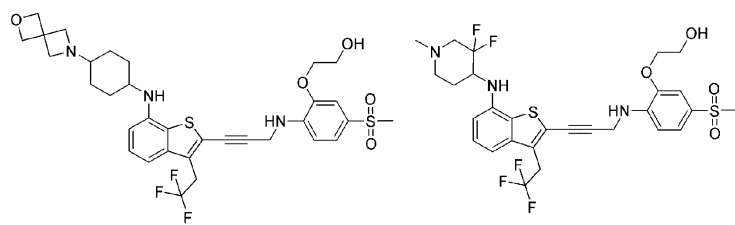


30

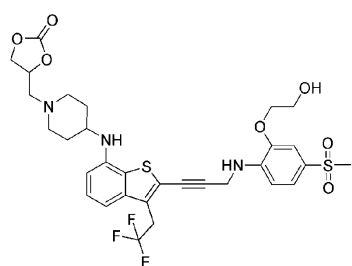
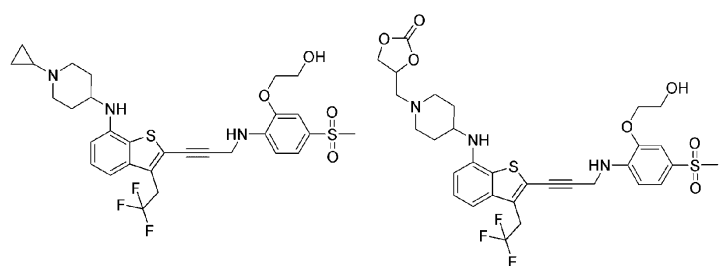


40

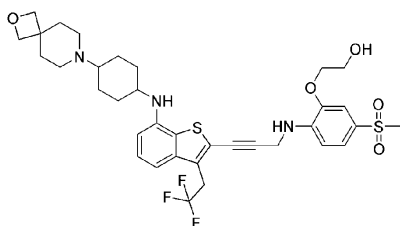
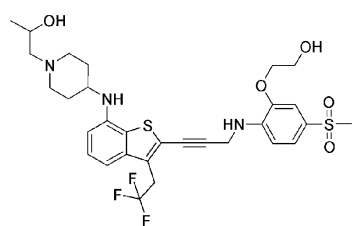
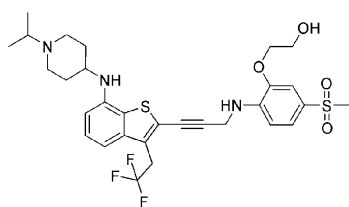
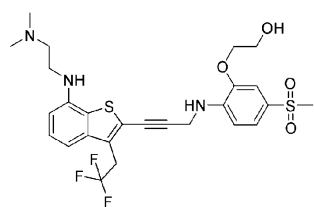
50



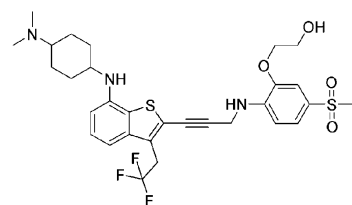
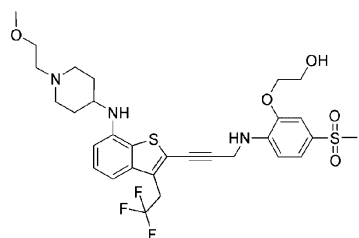
10



20

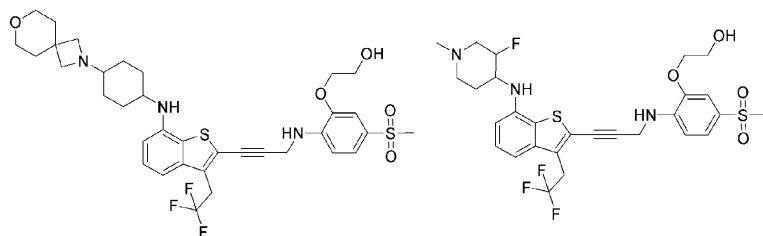
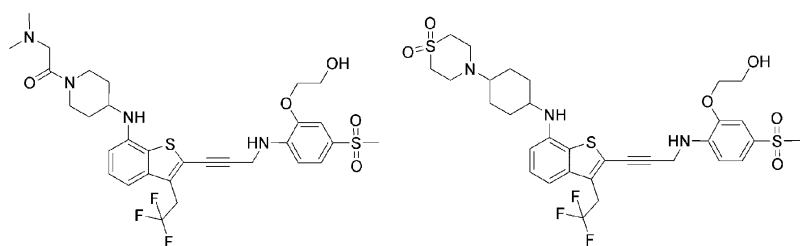


30

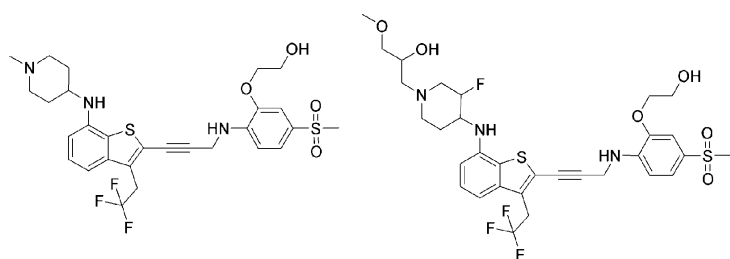


40

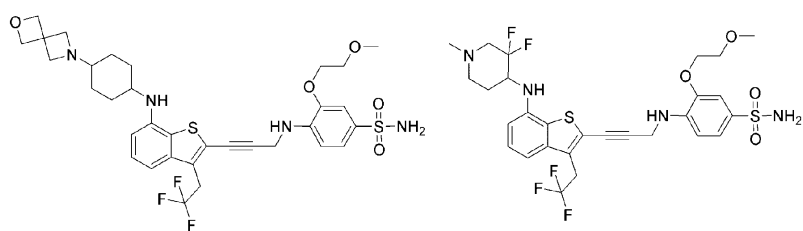
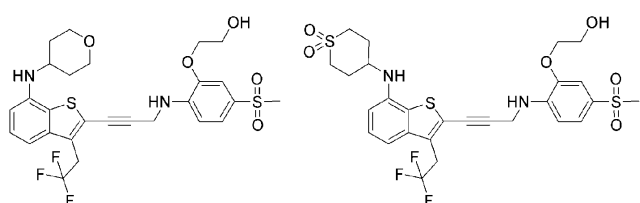
50



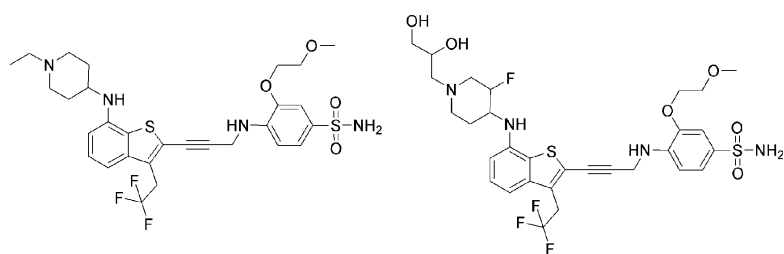
10



20

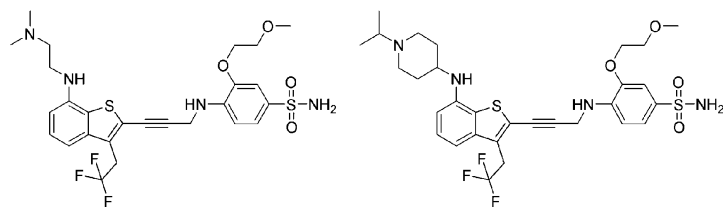
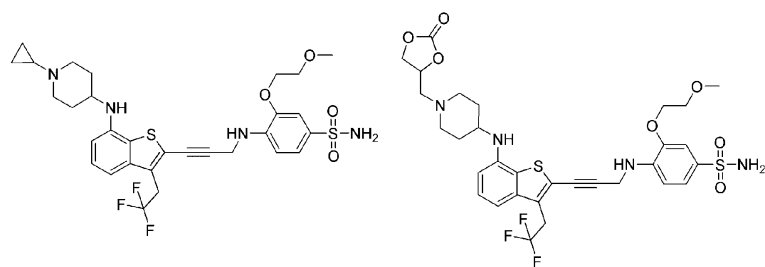


30

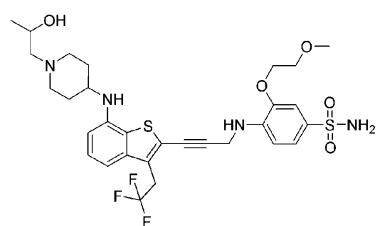


40

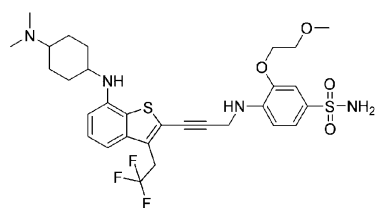
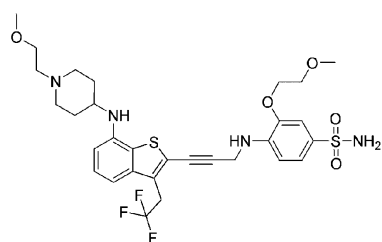
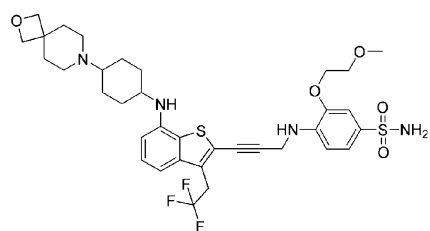
50



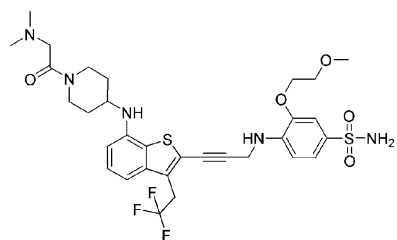
10



20

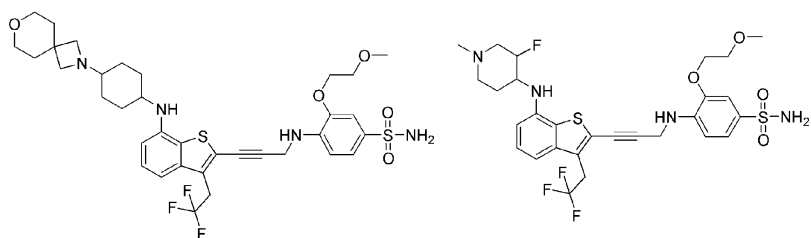
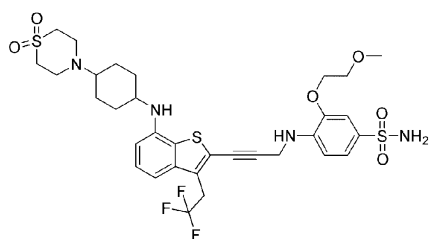


30

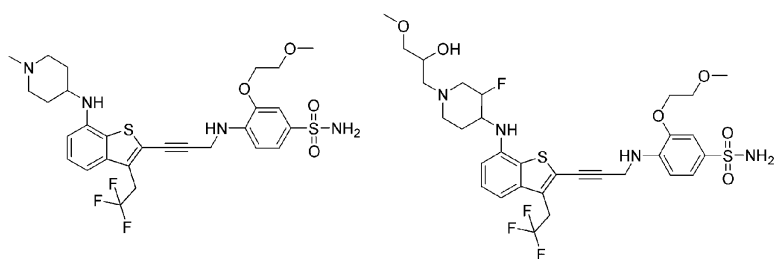


40

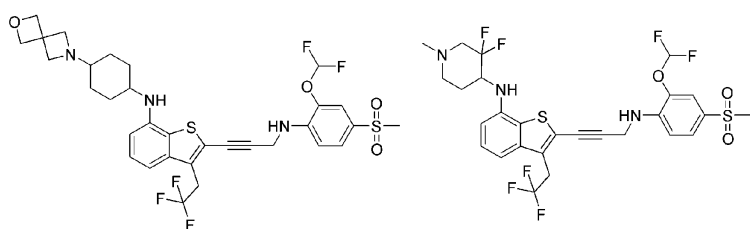
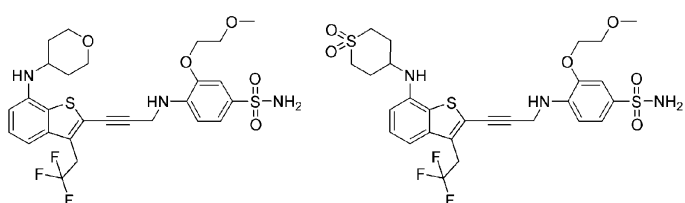
50



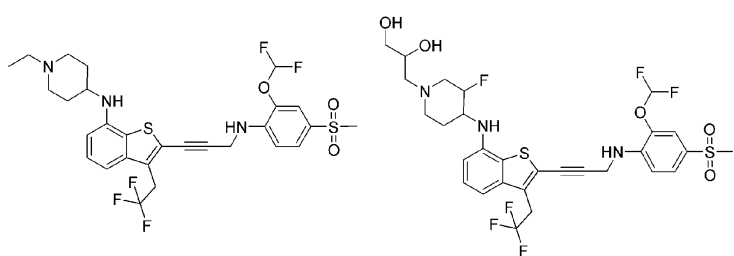
10



20

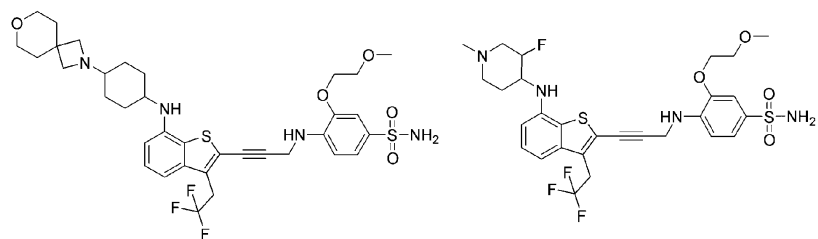
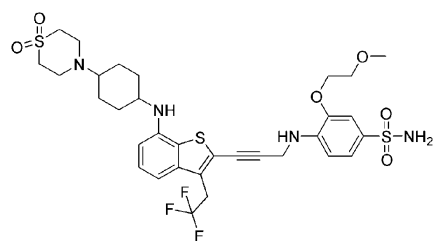


30

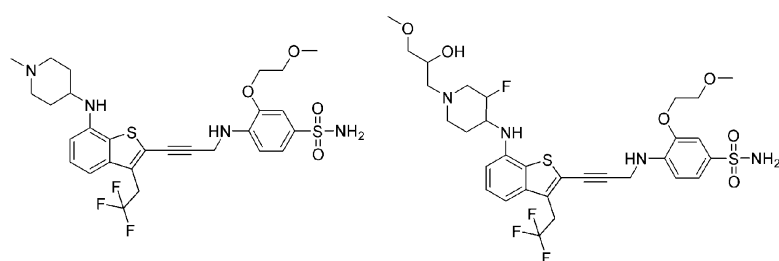


40

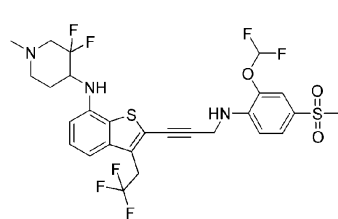
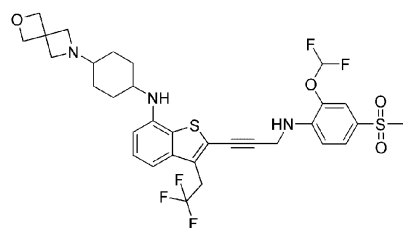
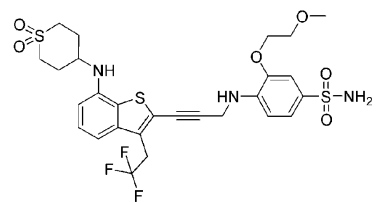
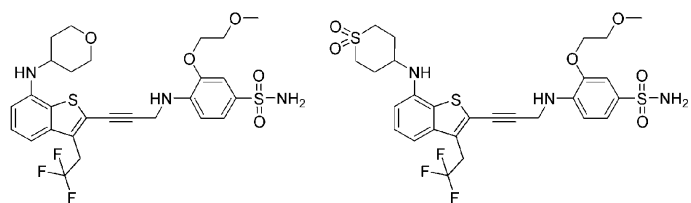
50



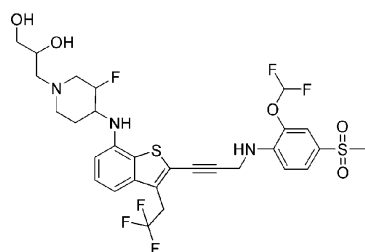
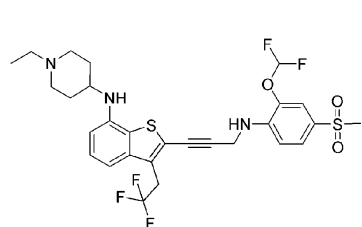
10



20

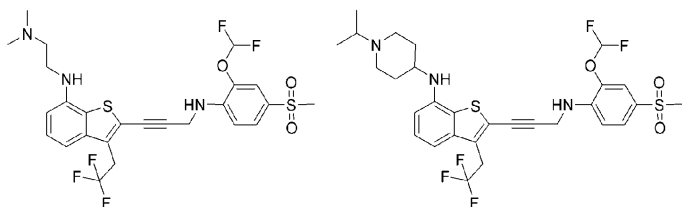
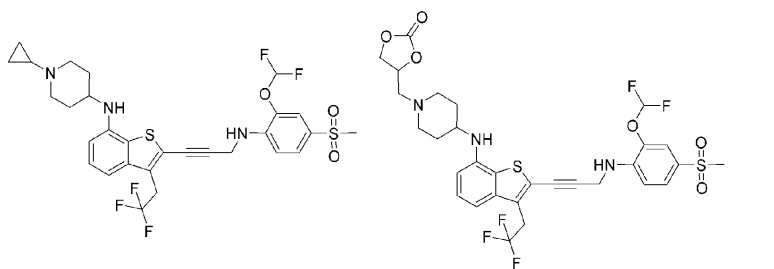


30

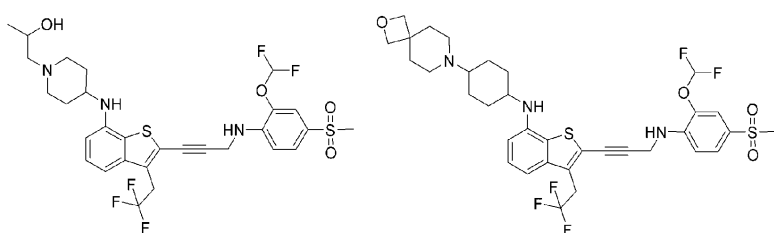


40

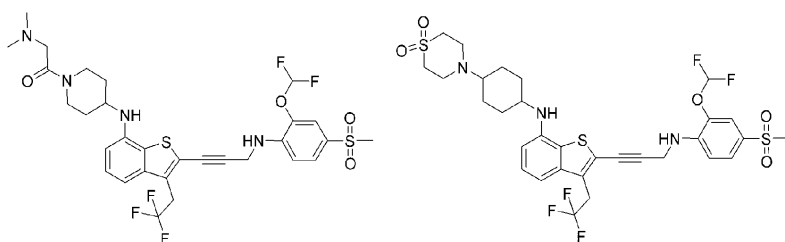
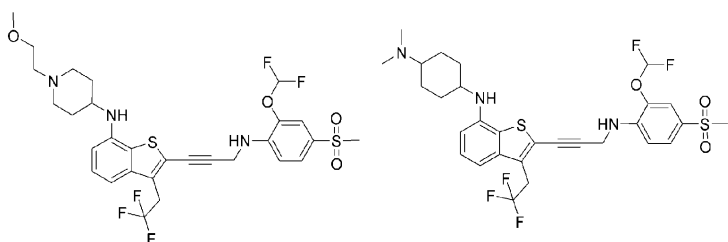
50



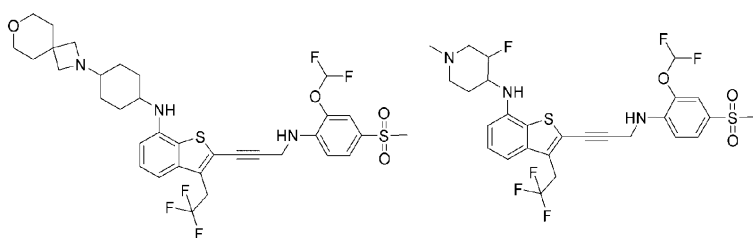
10



20

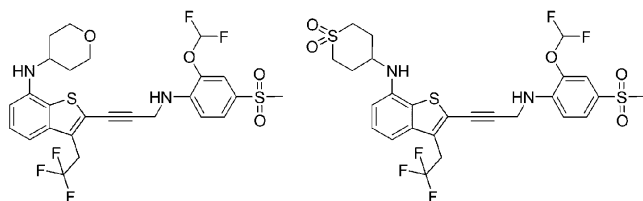
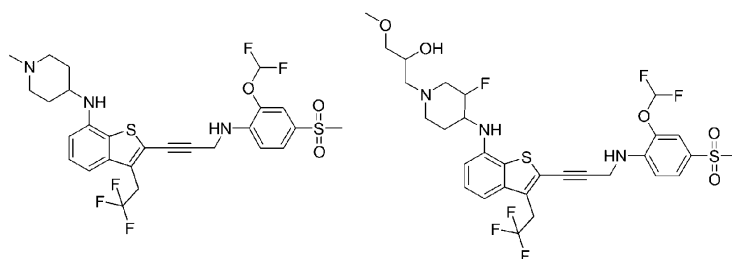


30

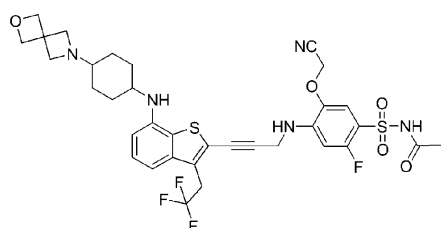


40

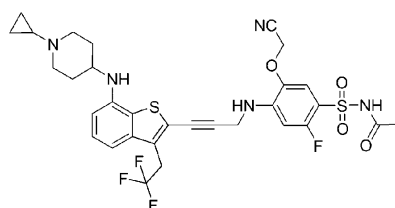
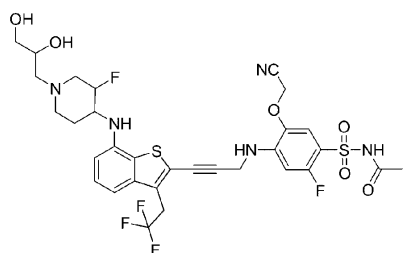
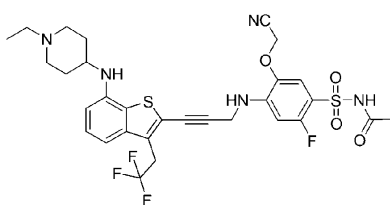
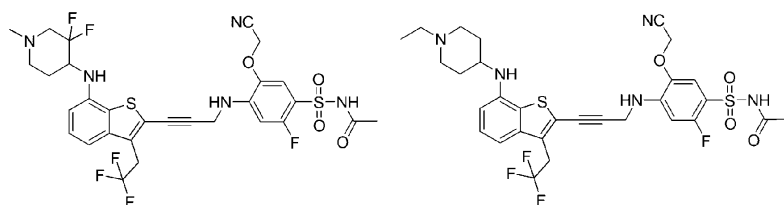
50



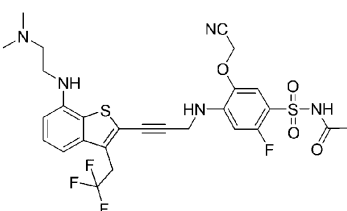
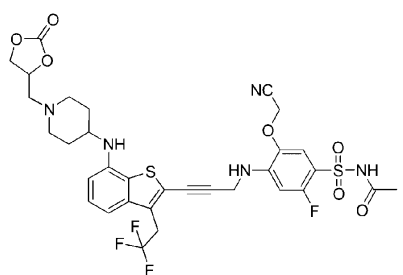
10



20

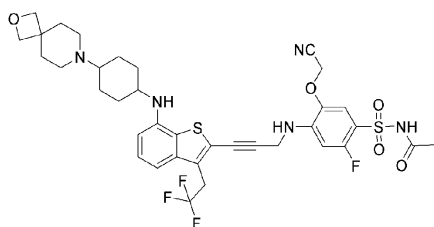
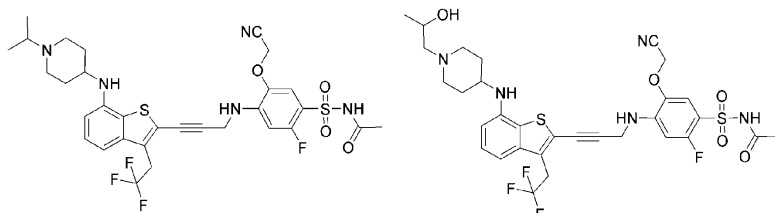


30

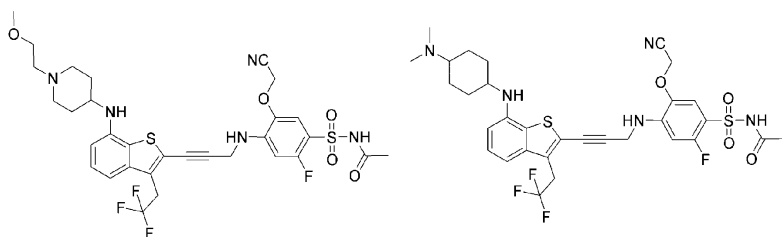


40

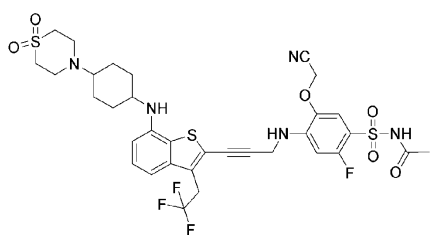
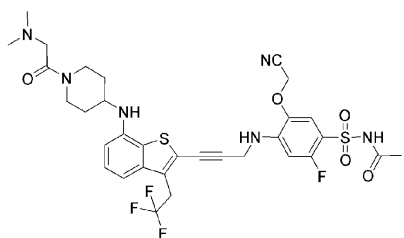
50



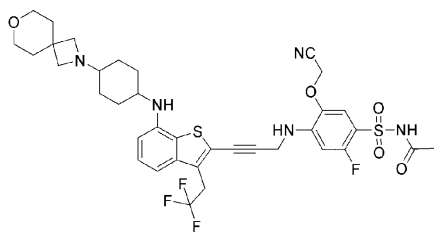
10



20

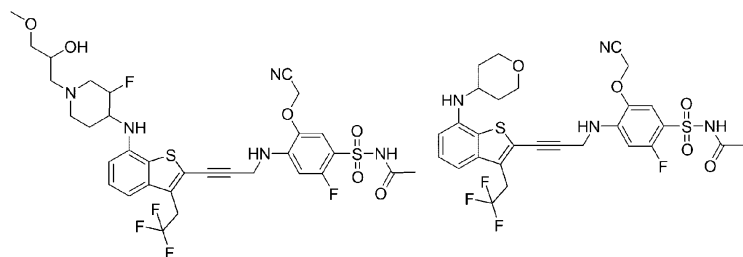
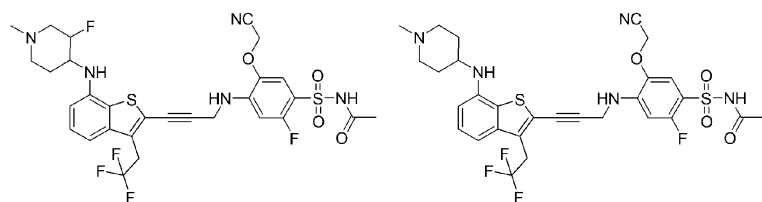


30

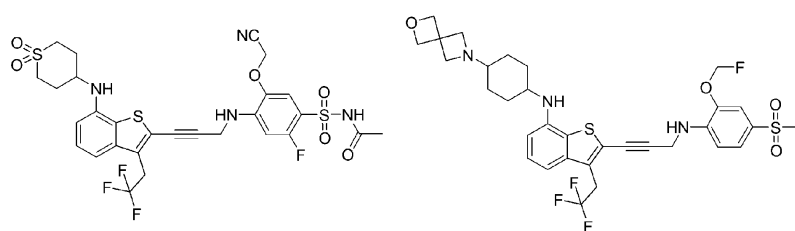


40

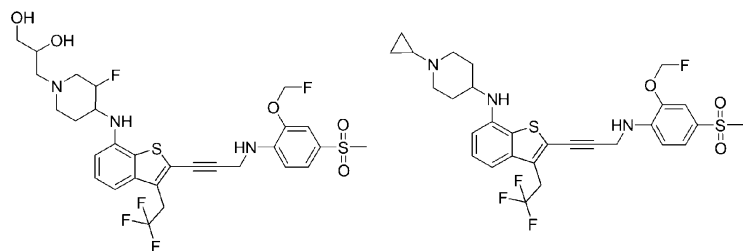
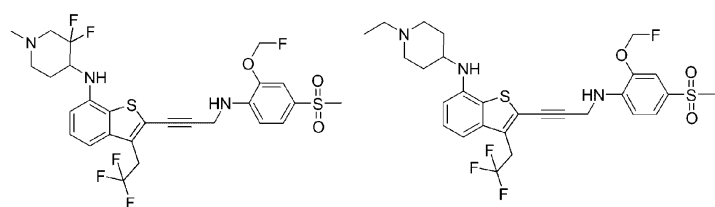
50



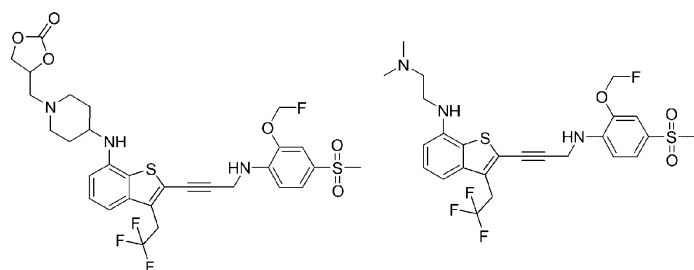
10



20

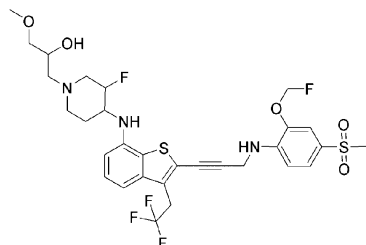
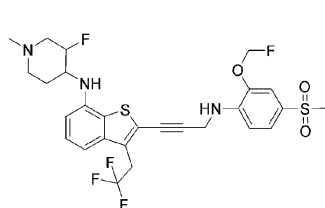
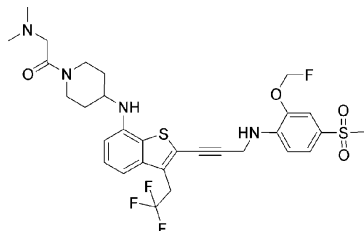
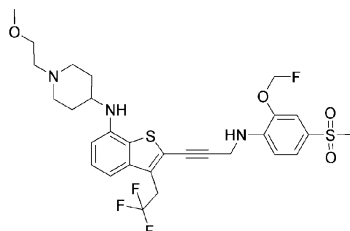
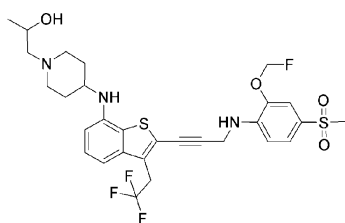


30

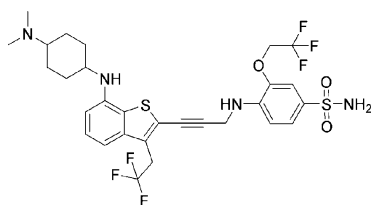
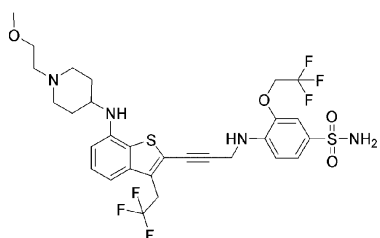
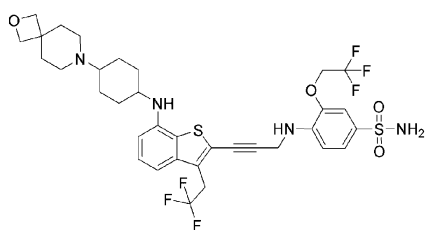


40

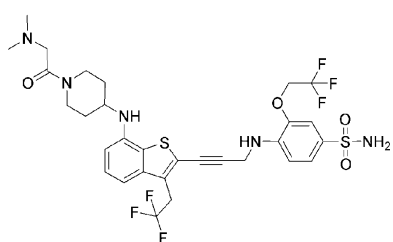
50



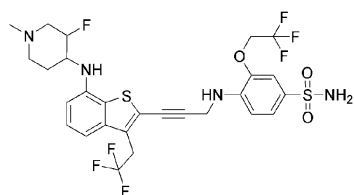
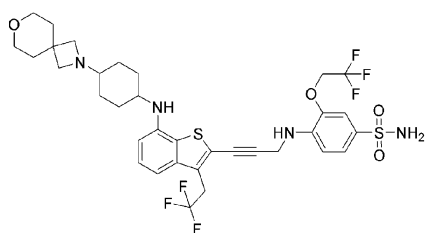
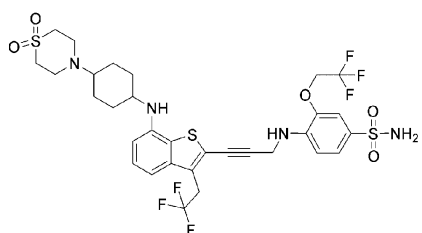




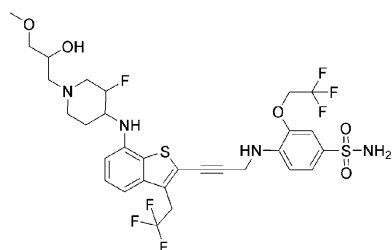
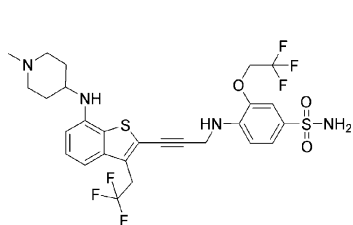
10



20

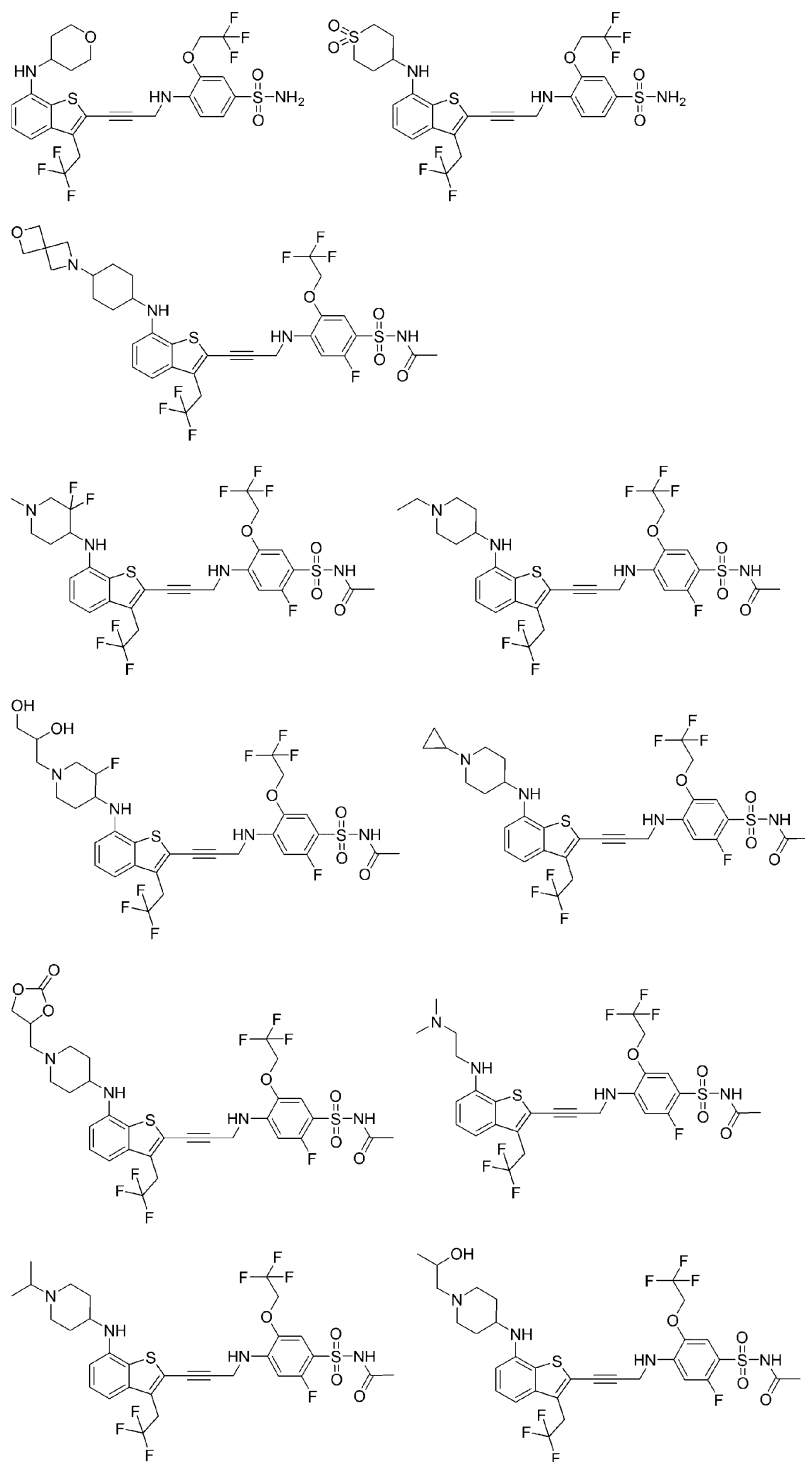


30



40

50



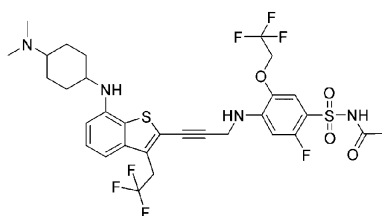
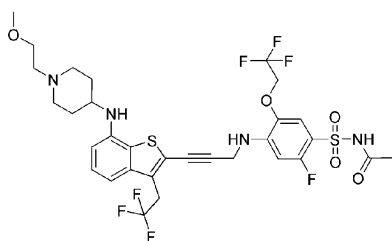
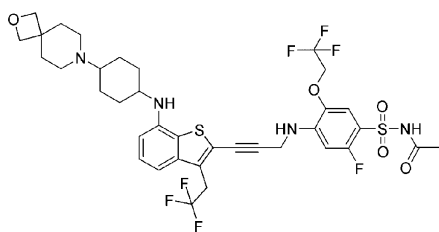
10

20

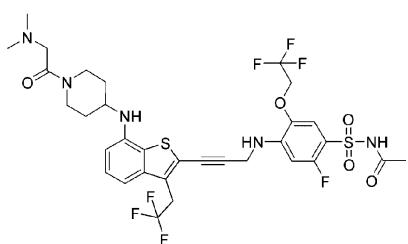
30

40

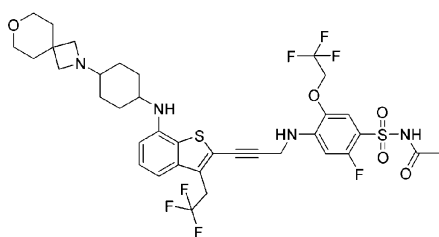
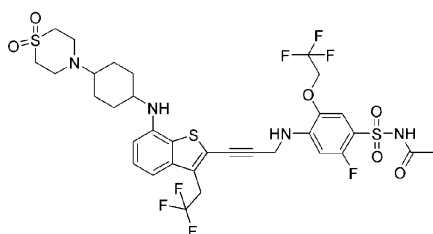
50



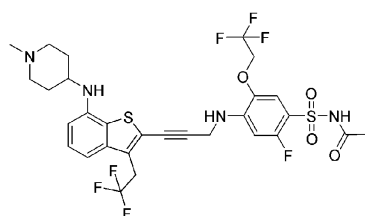
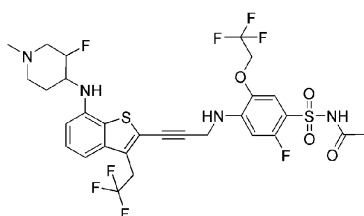
10



20

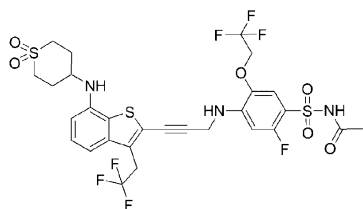
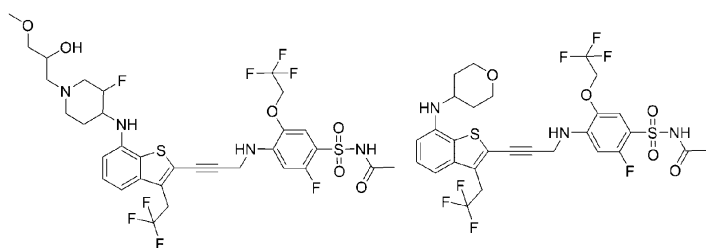


30

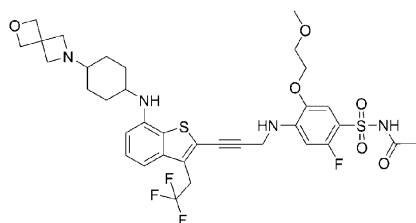


40

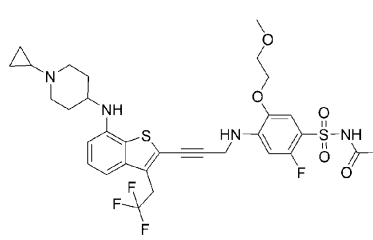
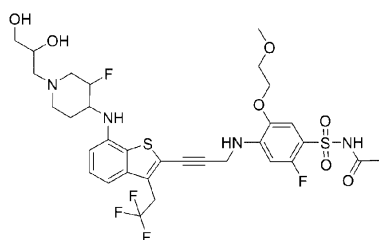
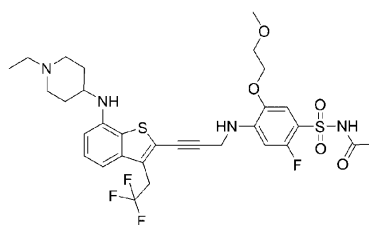
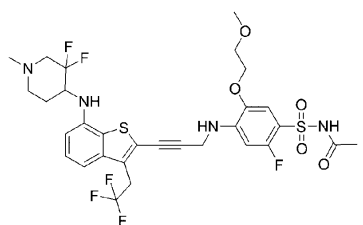
50



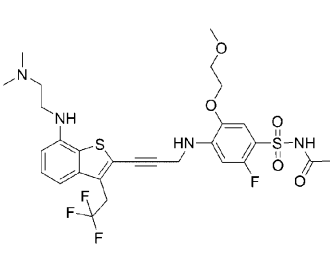
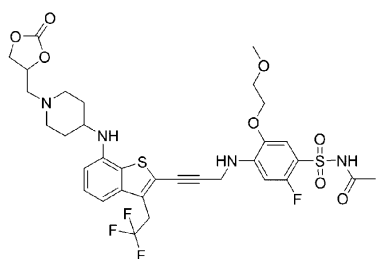
10



20

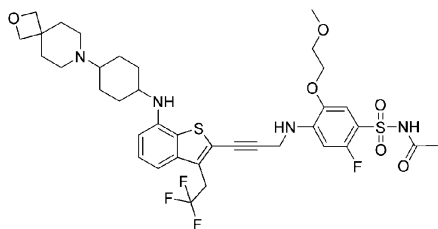
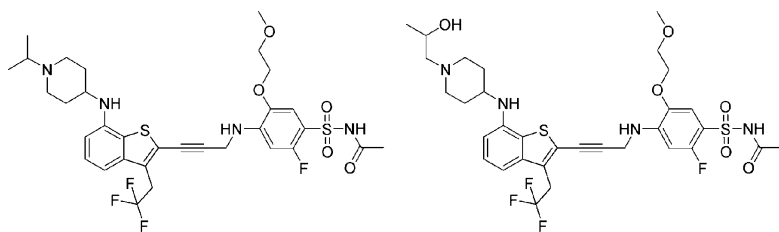


30

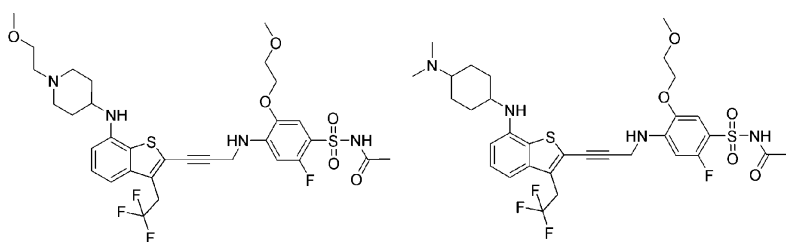


40

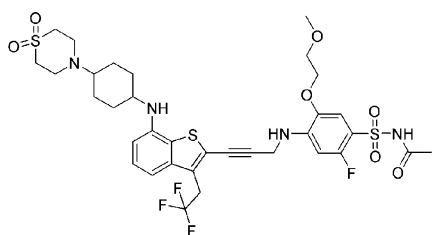
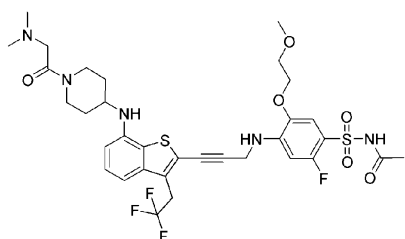
50



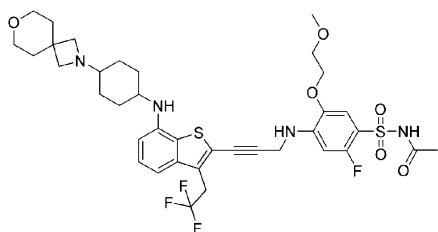
10



20

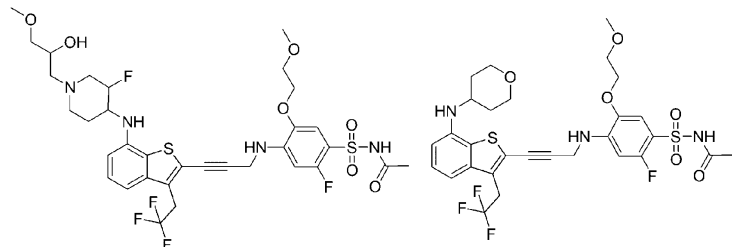
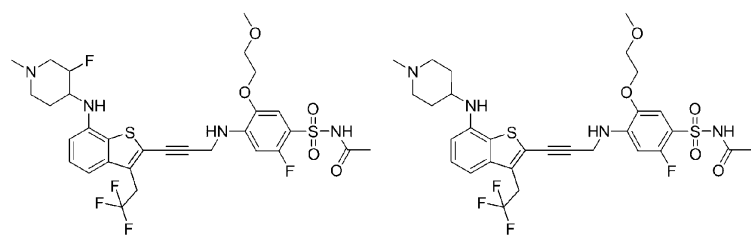


30

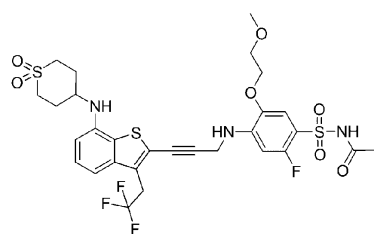


40

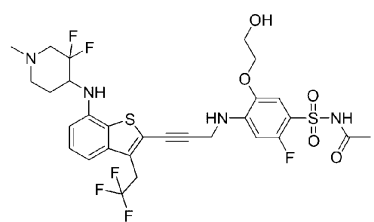
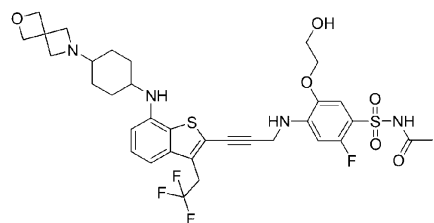
50



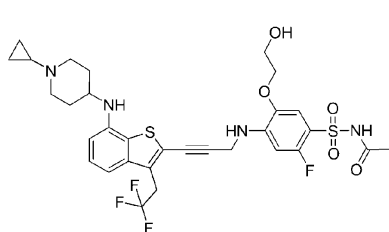
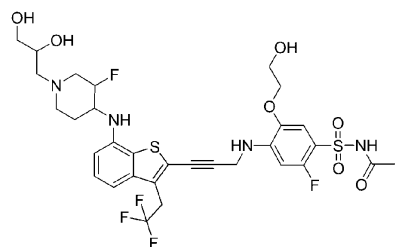
10



20

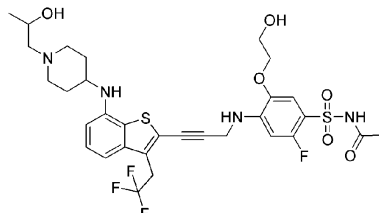
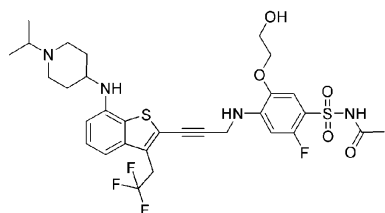
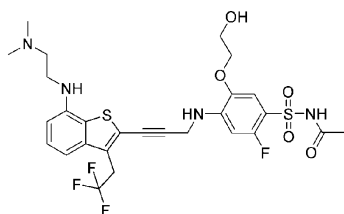
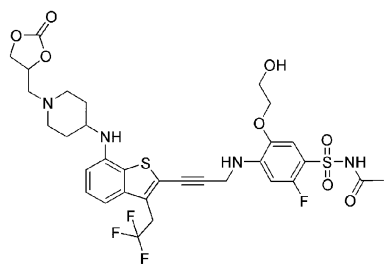


30

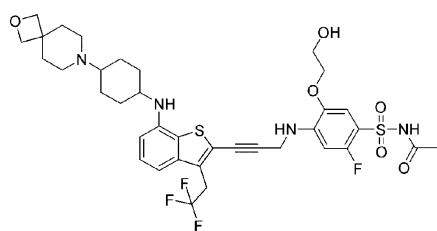


40

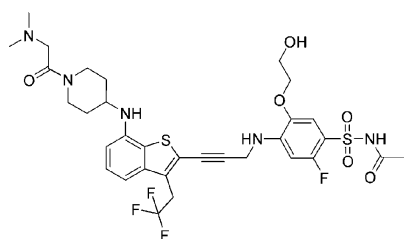
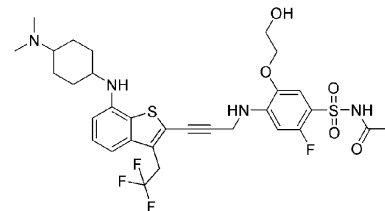
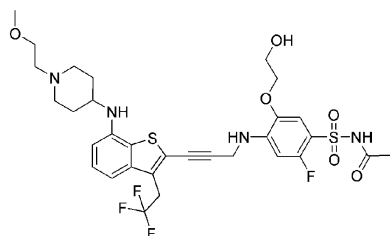
50



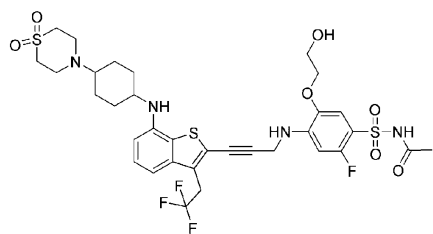
10



20

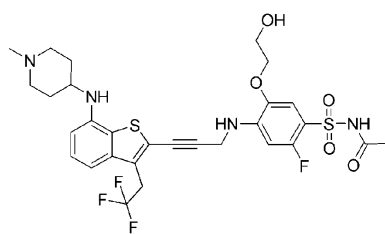
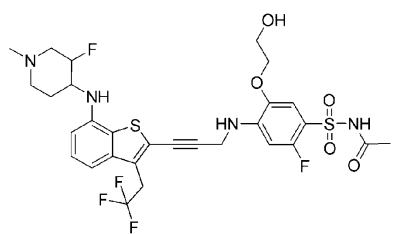
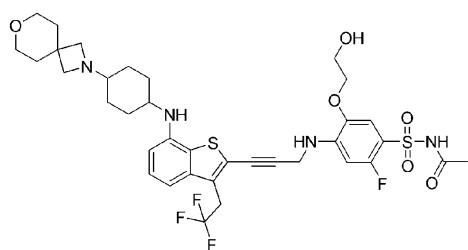


30

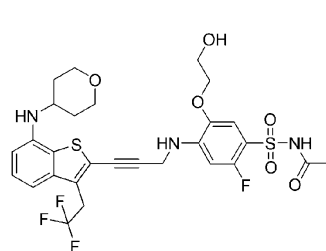
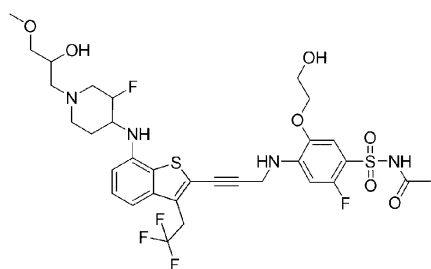


40

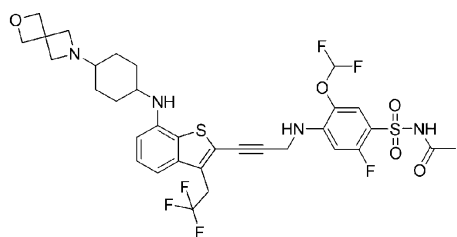
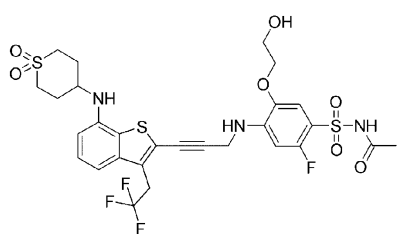
50



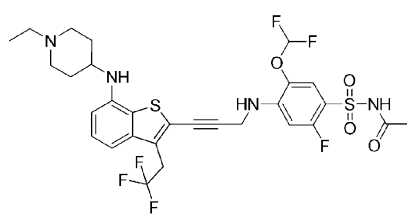
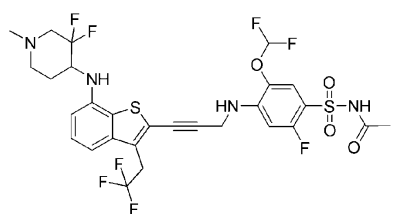
10



20

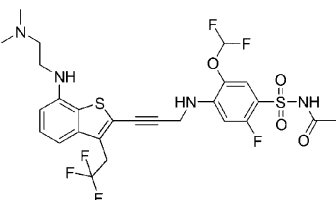
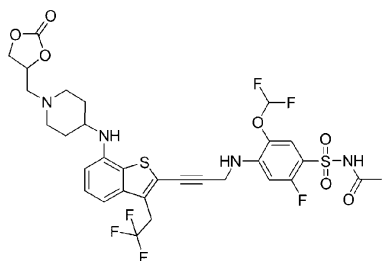
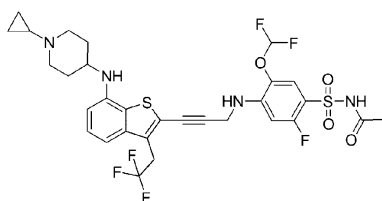
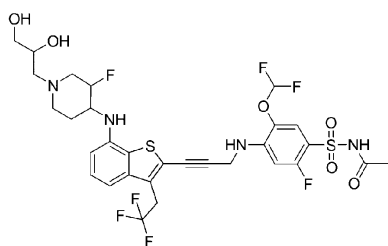


30

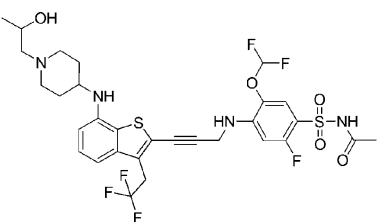
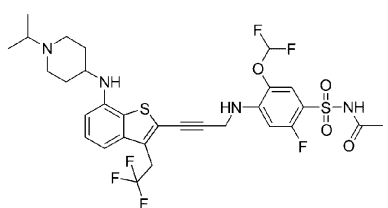


40

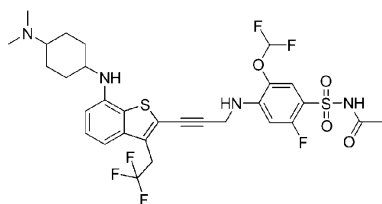
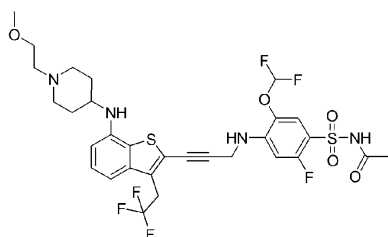
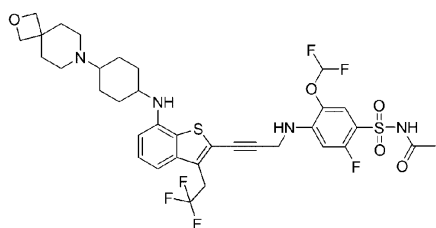
50



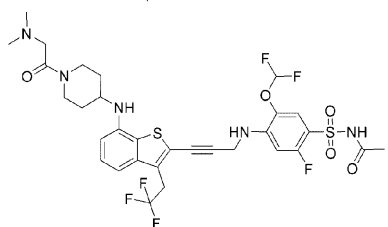
10



20

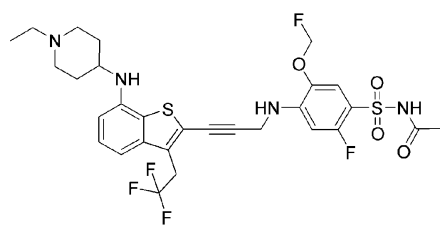
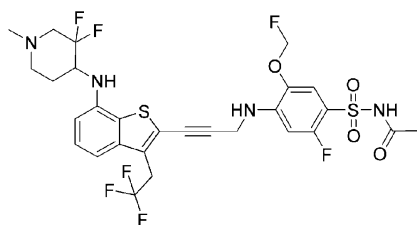
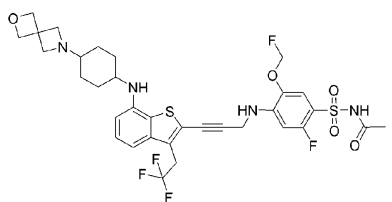
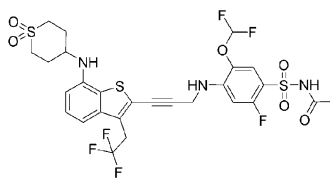
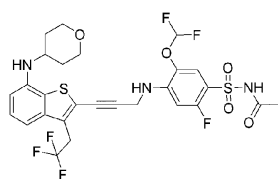
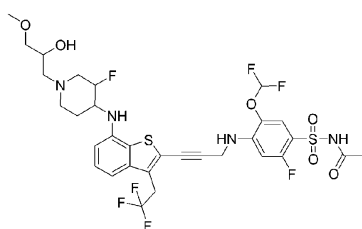
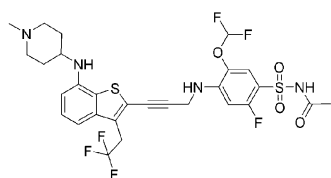
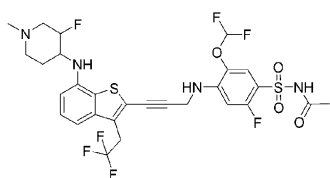
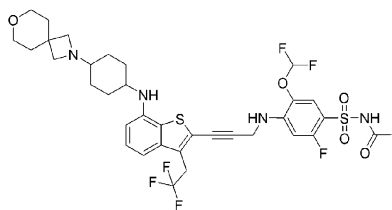
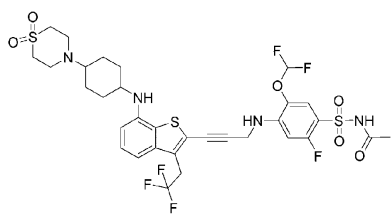


30



40

50



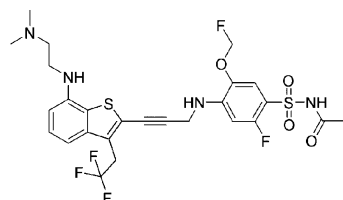
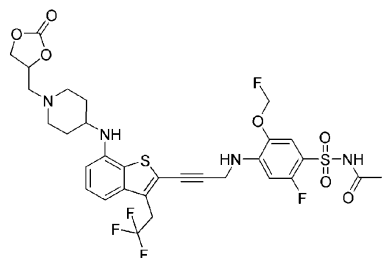
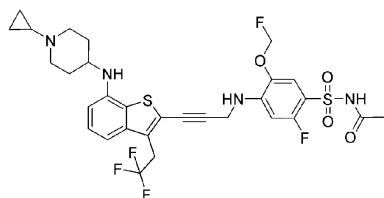
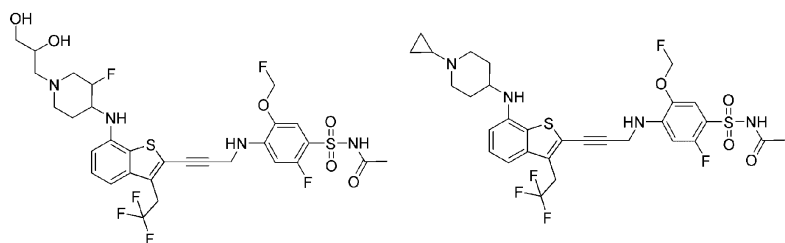
10

20

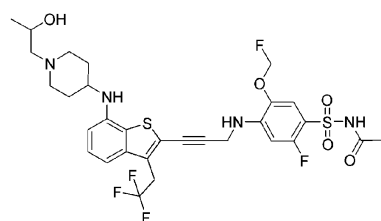
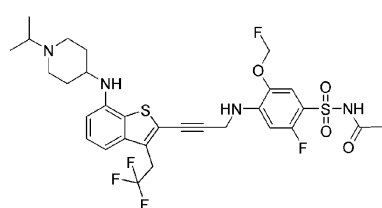
30

40

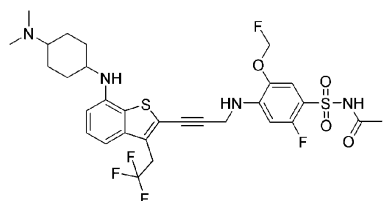
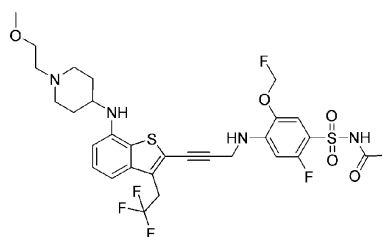
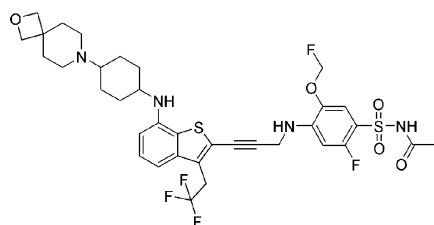
50



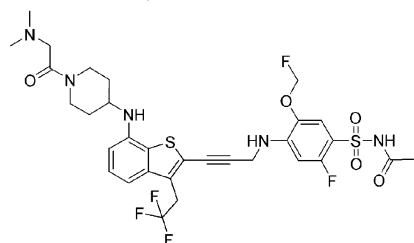
10



20

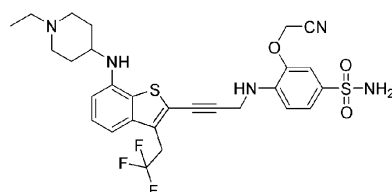
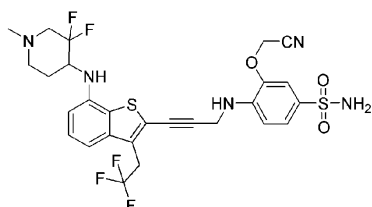
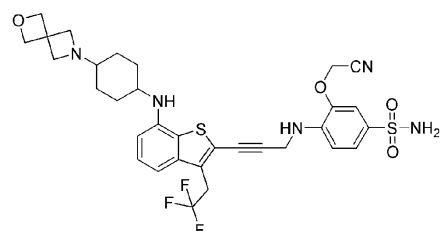
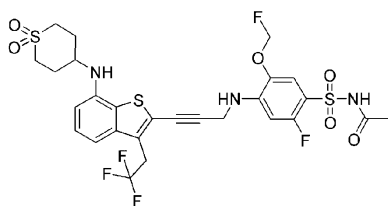
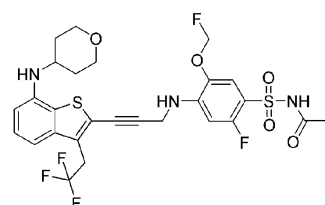
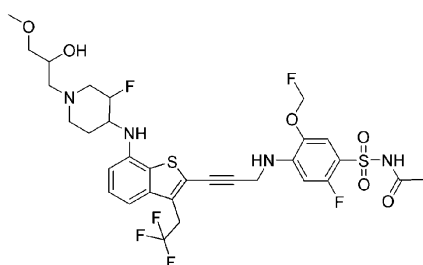
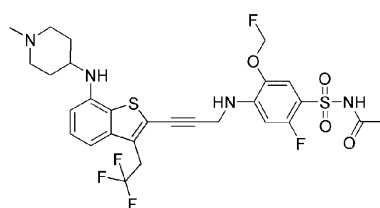
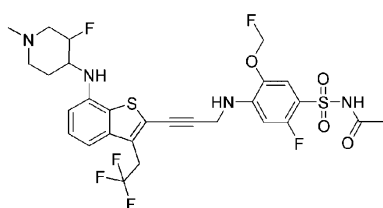
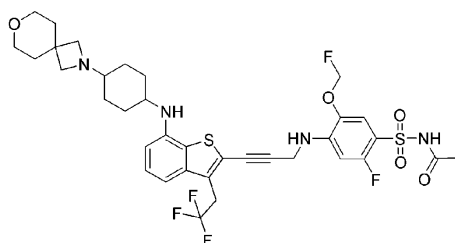
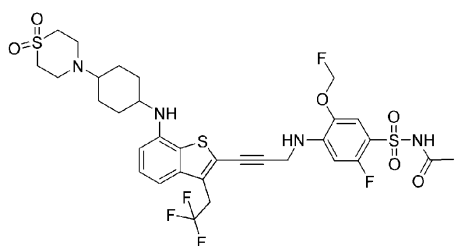


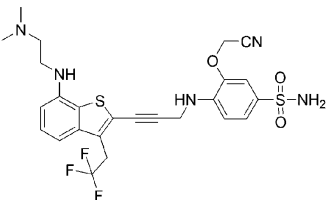
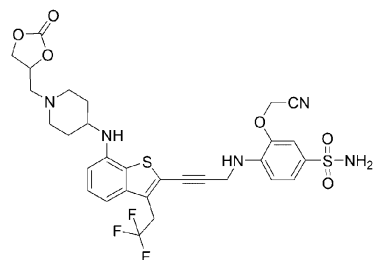
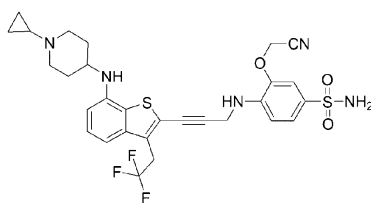
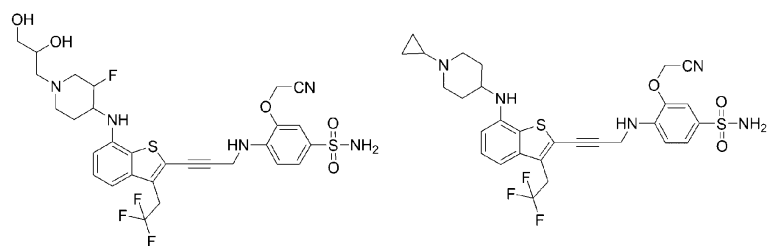
30



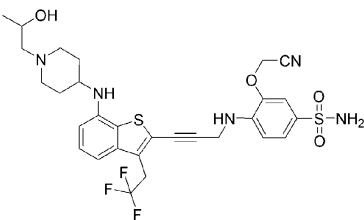
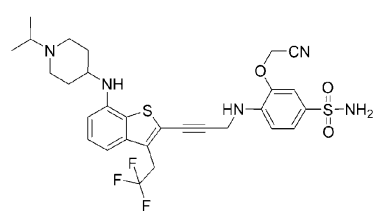
40

50

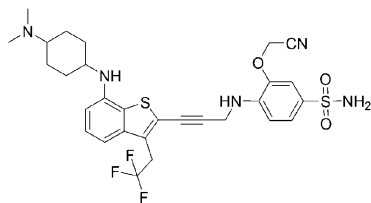
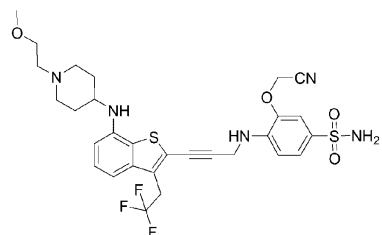
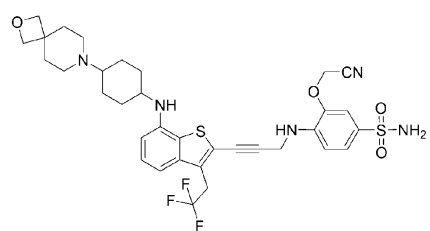




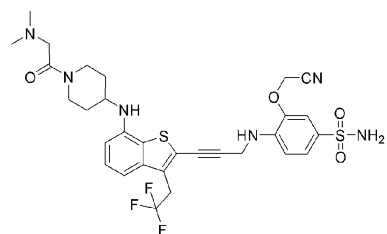
10



20

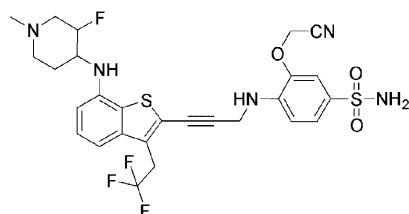
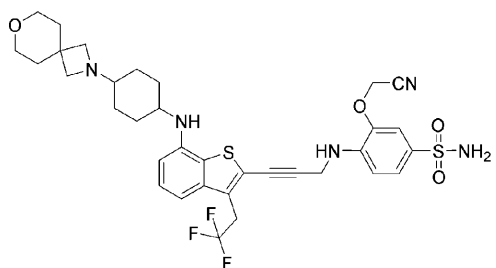
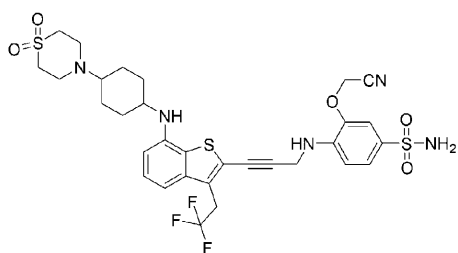


30

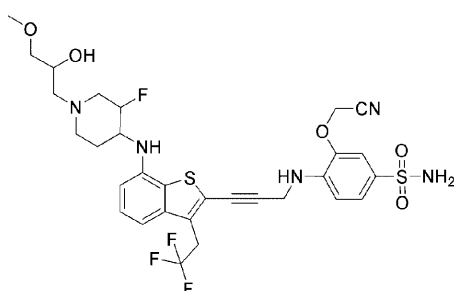
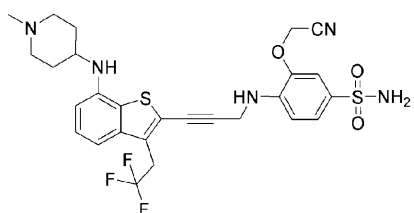


40

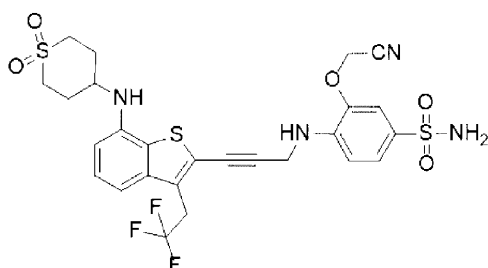
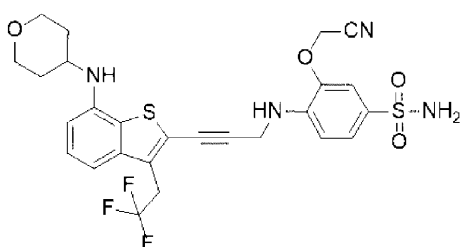
50



10



20



30

から選択される、

請求項 1 ～ 5 3 のいずれか 1 項の記載の化合物。

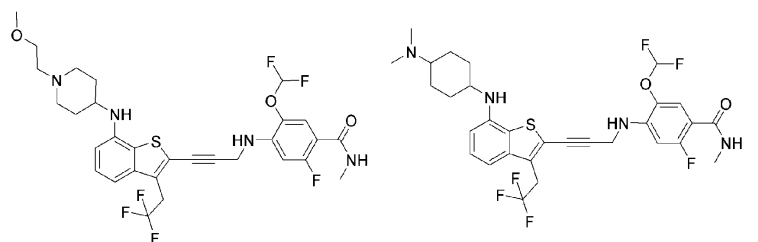
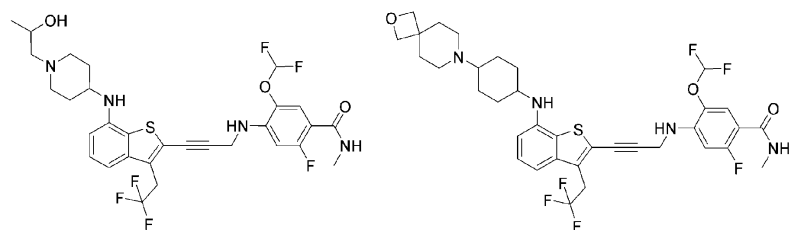
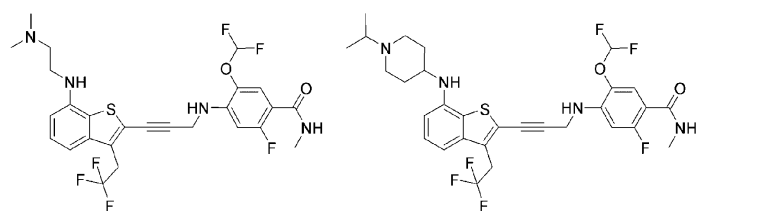
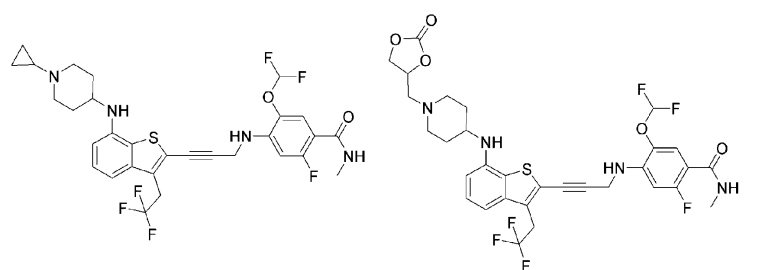
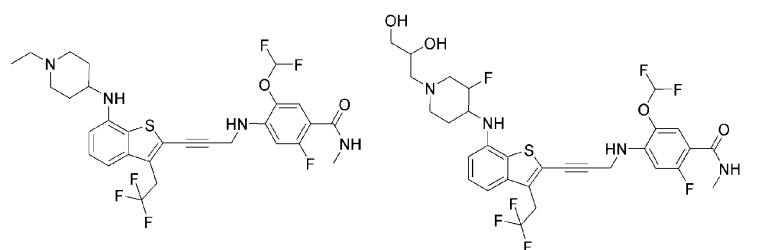
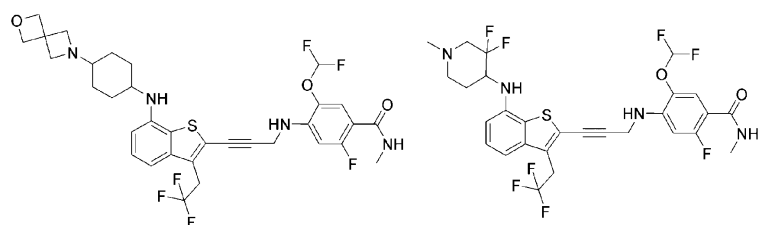
【請求項 5 6】

式 (I) の化合物が、

40

50

【化 4 2】



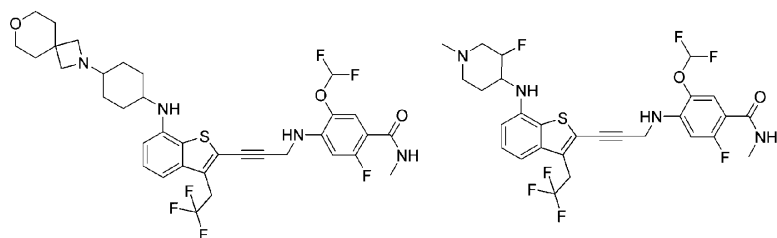
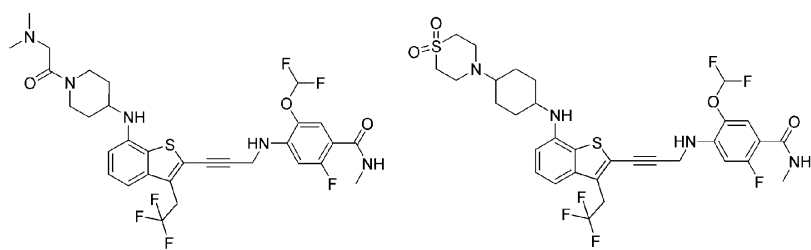
10

20

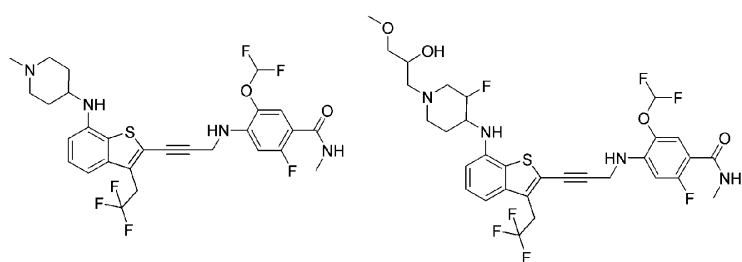
30

40

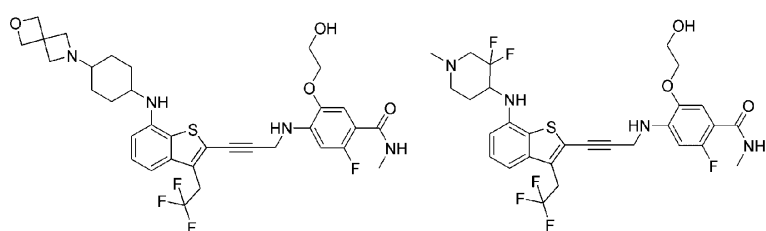
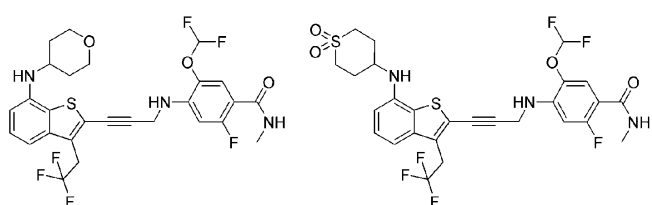
50



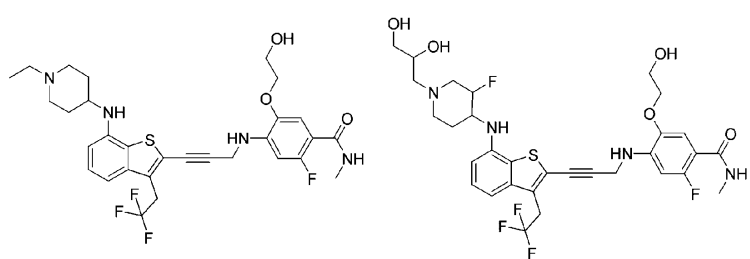
10



20

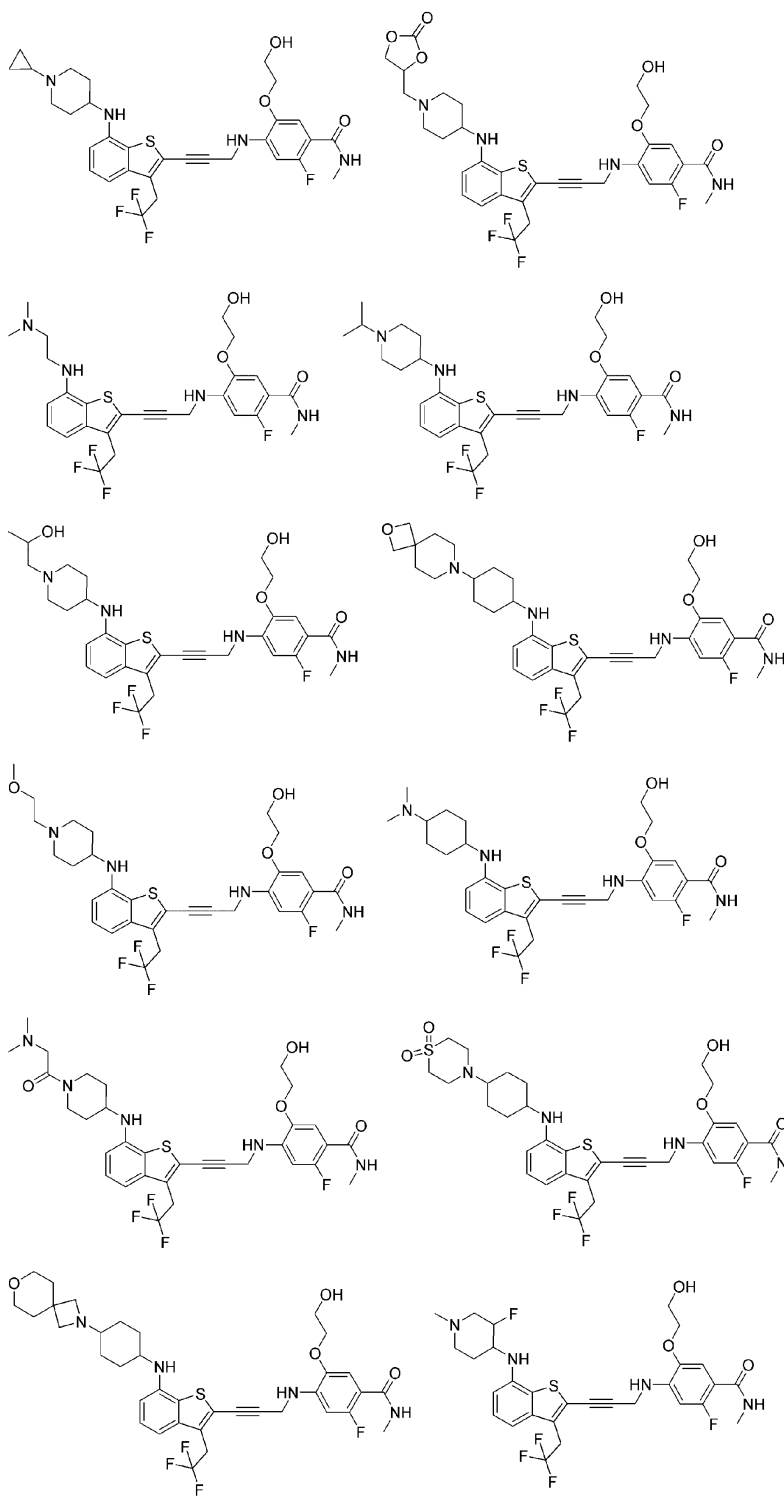


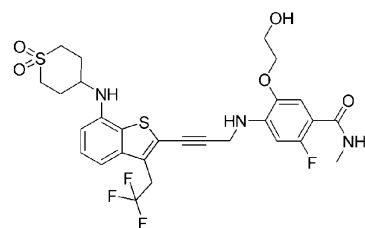
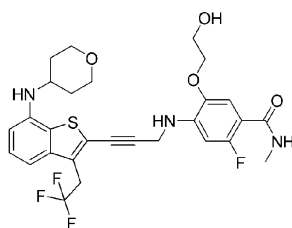
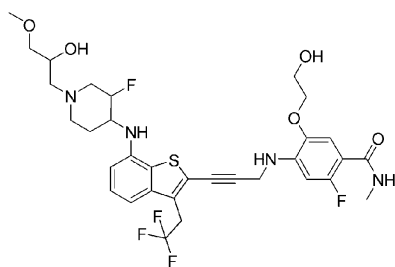
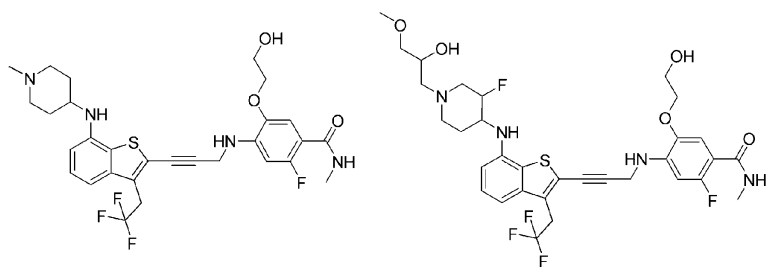
30



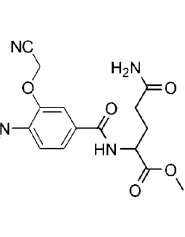
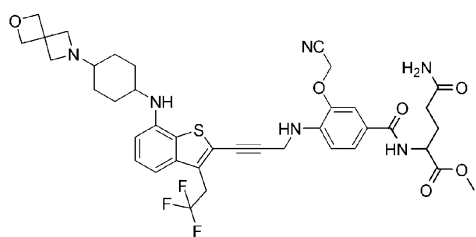
40

50

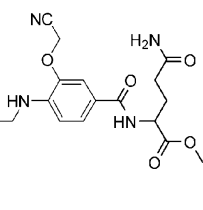
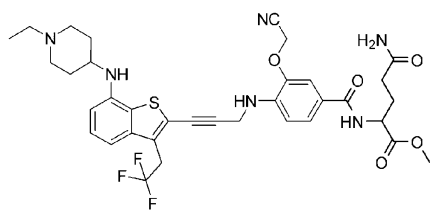
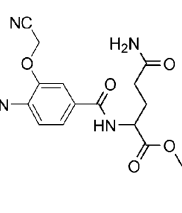
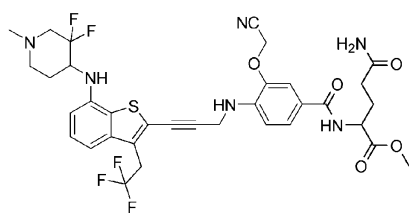




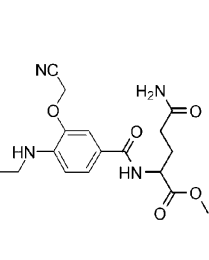
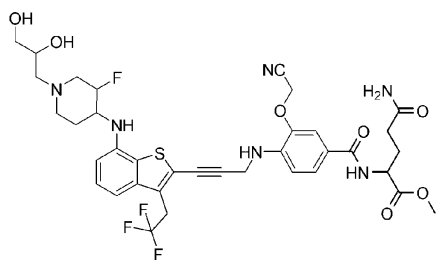
10



20

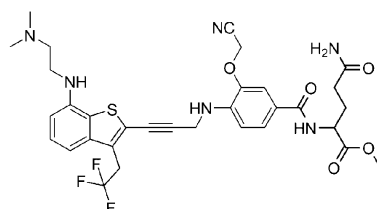
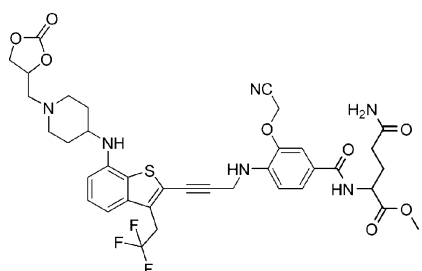
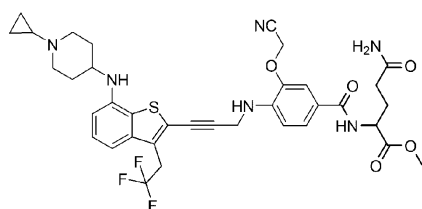


30

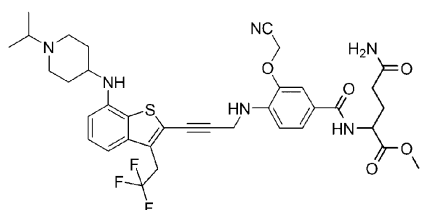


40

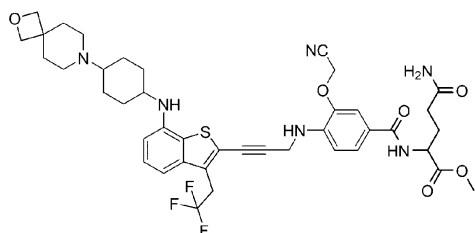
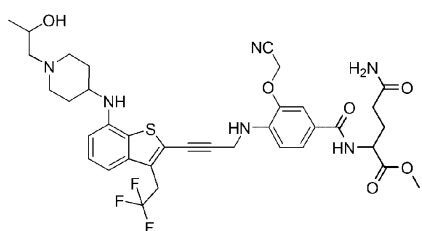
50



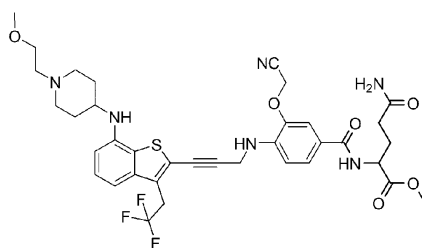
10



20

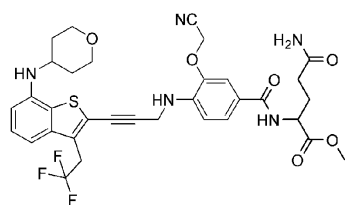
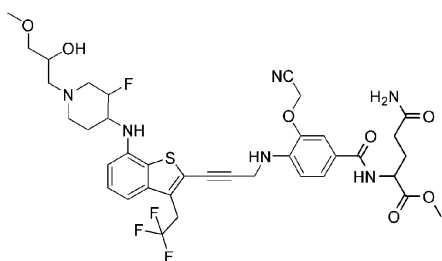
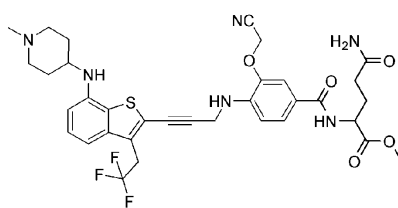
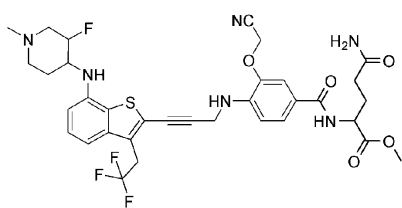
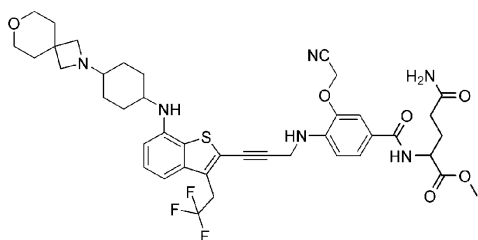
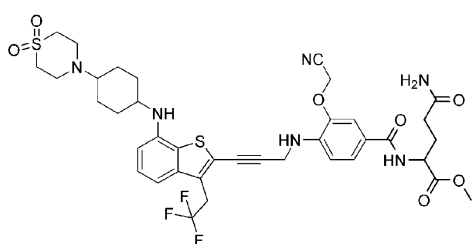
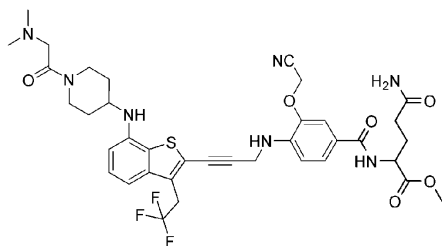
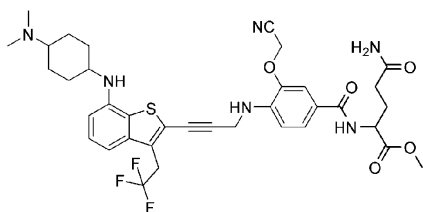


30



40

50



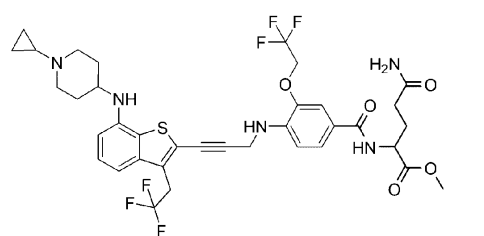
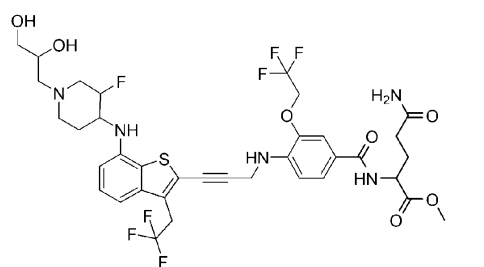
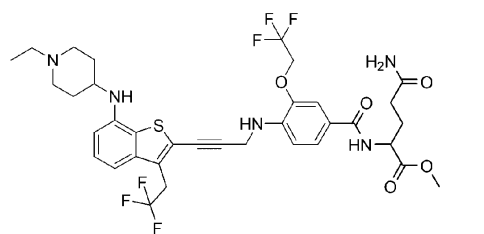
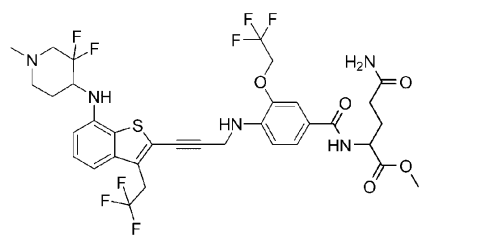
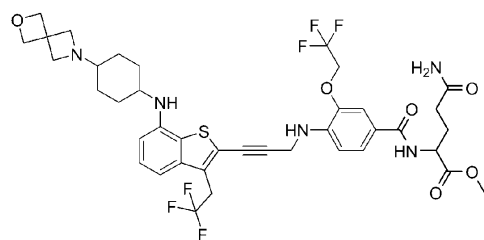
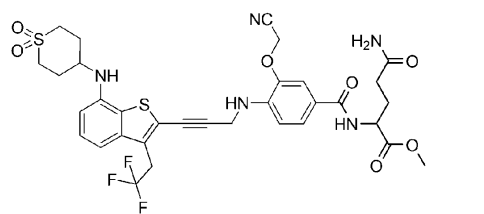
10

20

30

40

50



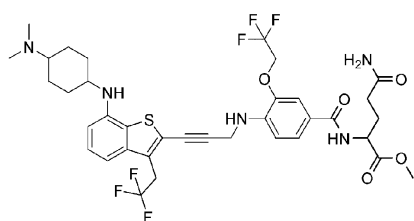
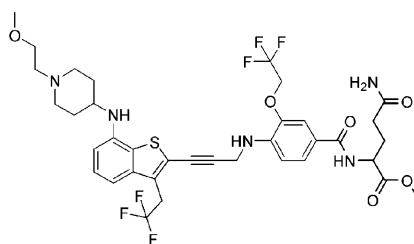
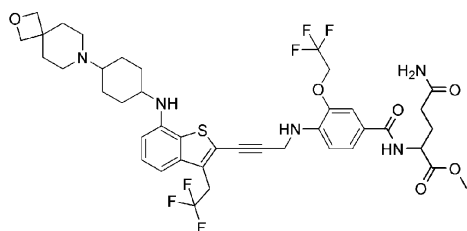
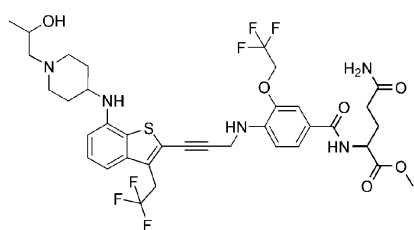
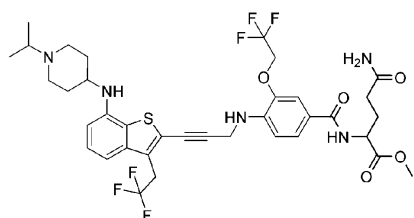
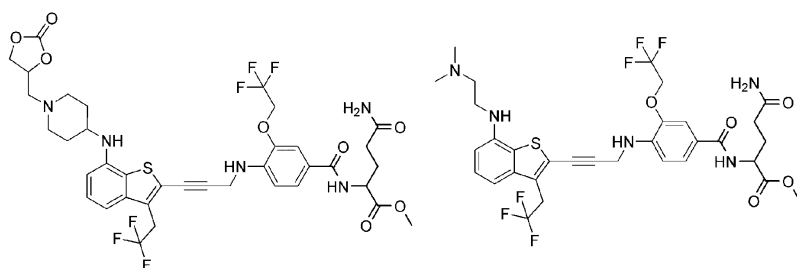
10

20

30

40

50



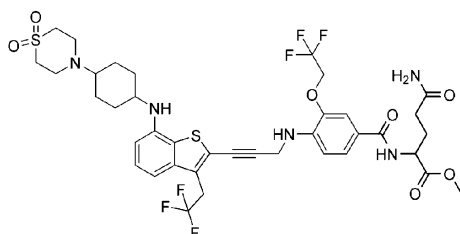
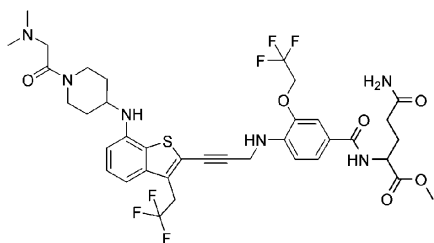
10

20

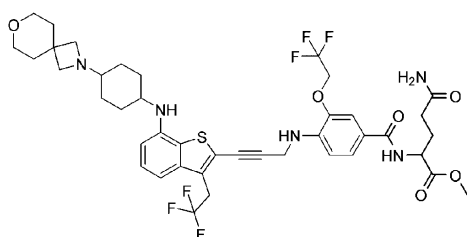
30

40

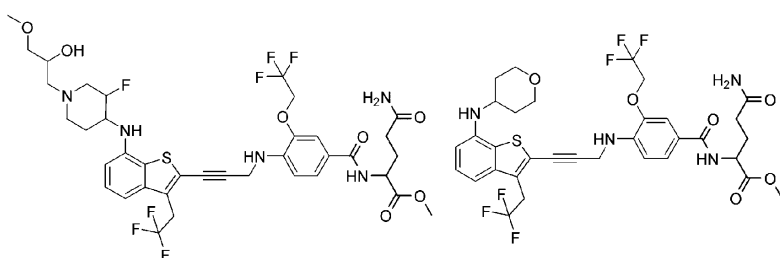
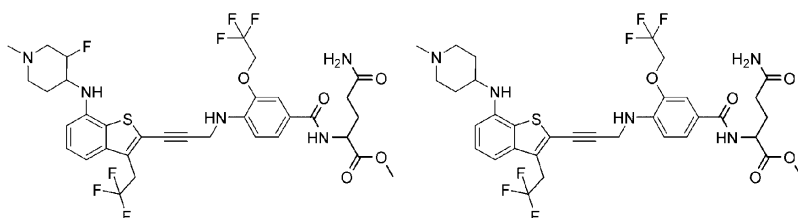
50



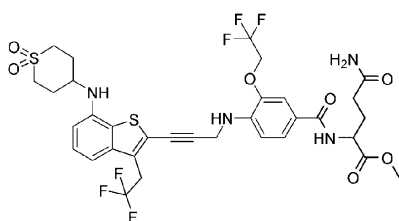
10



20

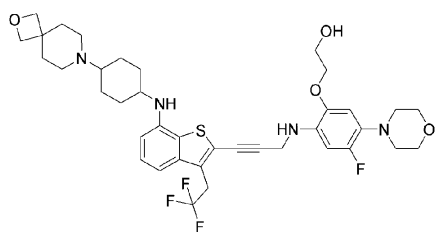
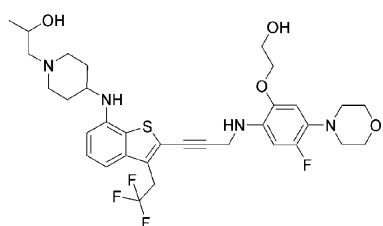
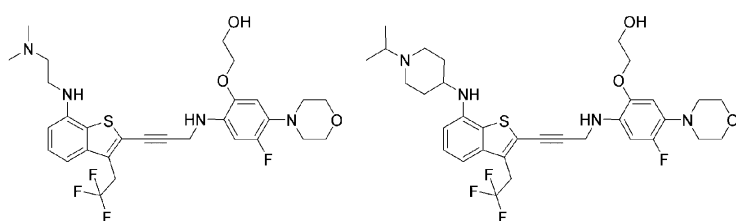
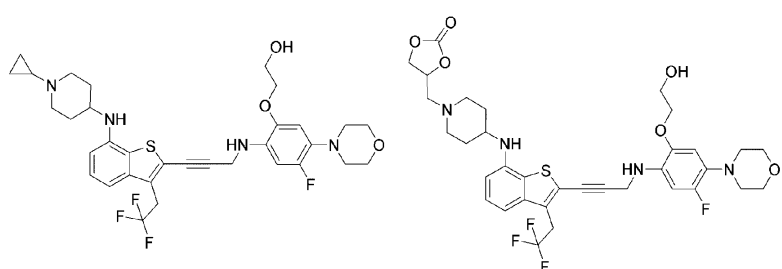
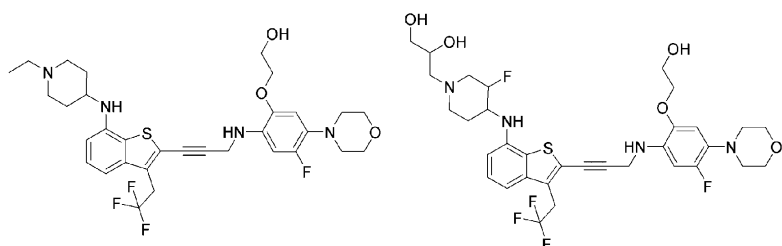
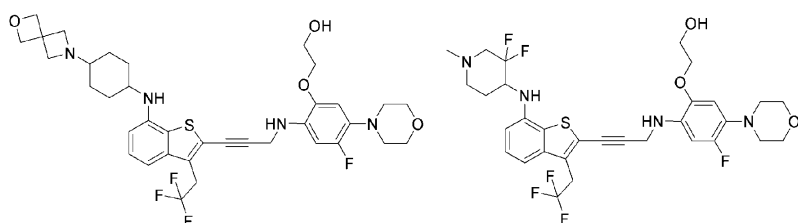


30



40

50



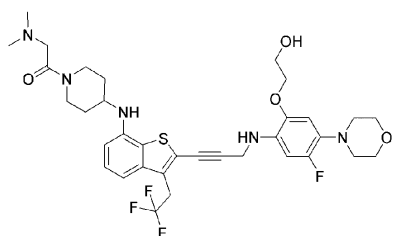
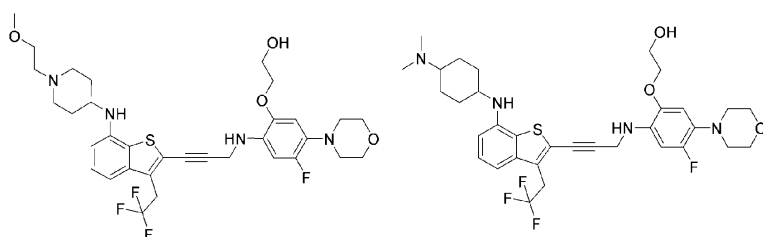
10

20

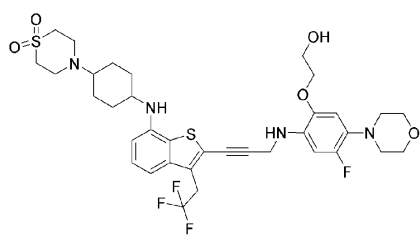
30

40

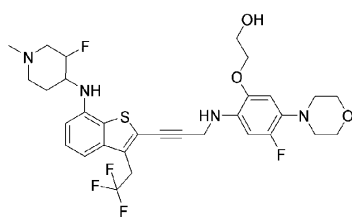
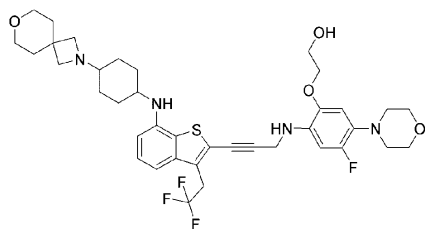
50



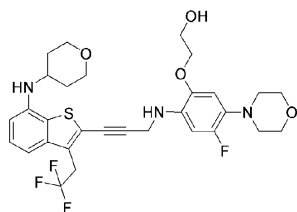
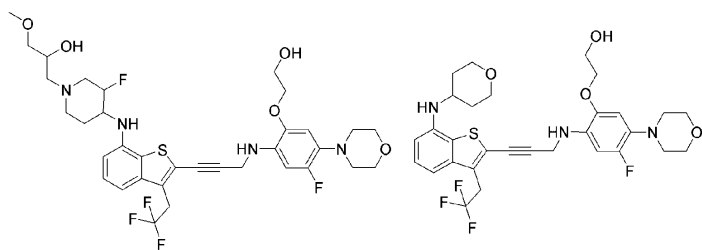
10



20

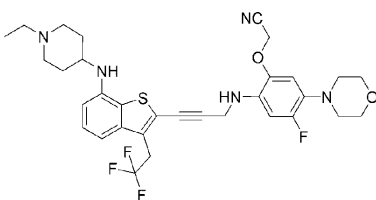
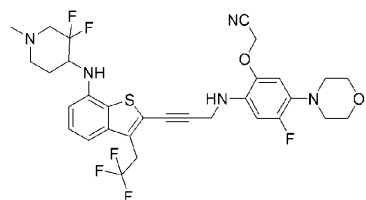
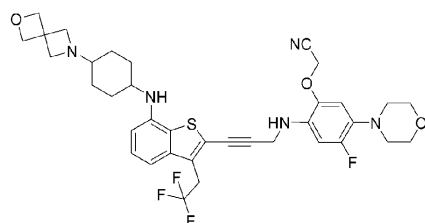
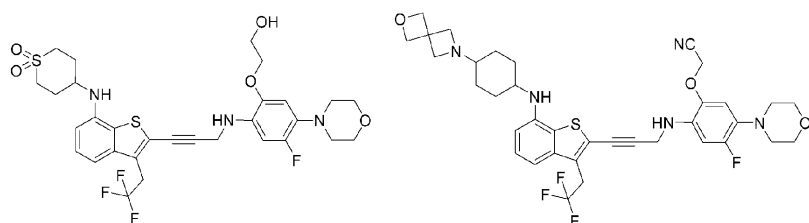


30

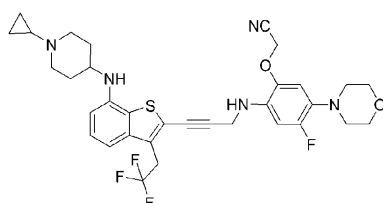
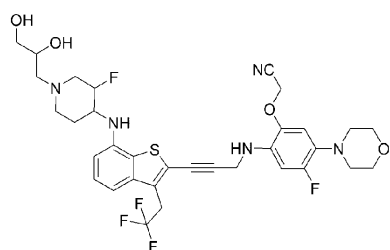


40

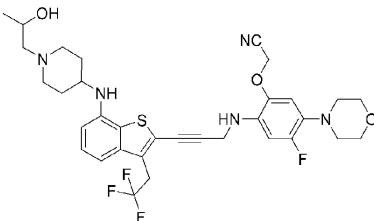
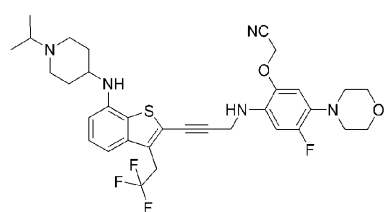
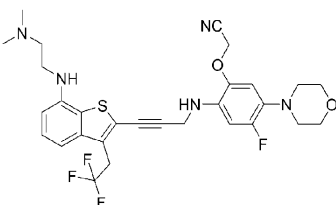
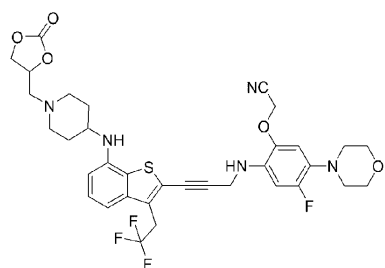
50



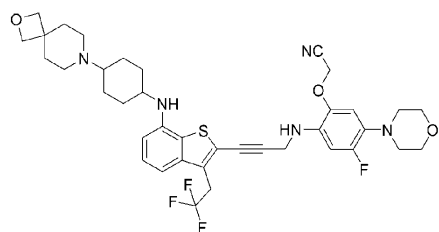
10



20

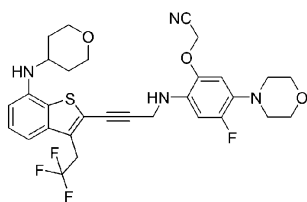
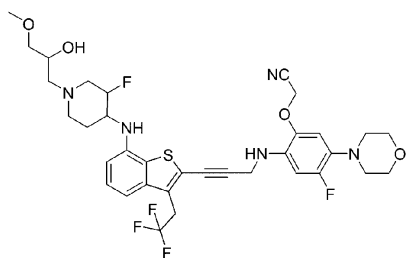
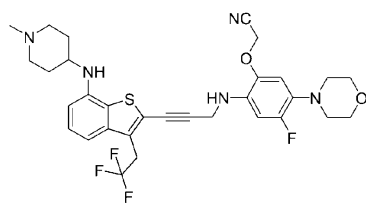
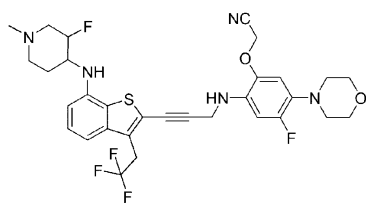
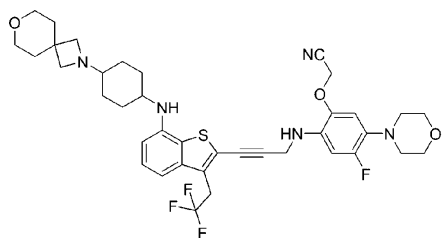
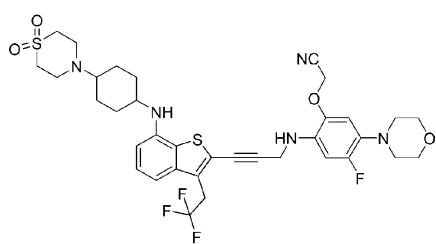
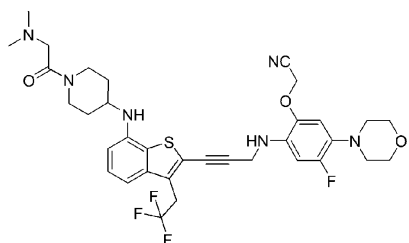
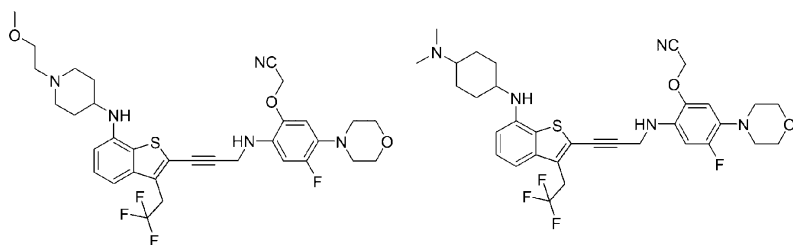


30



40

50



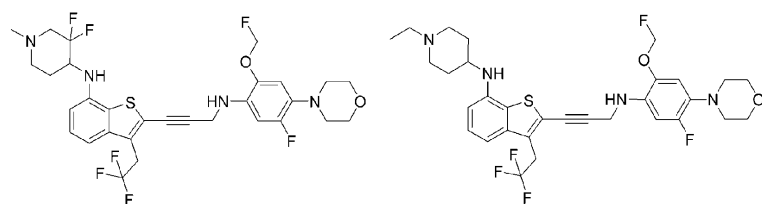
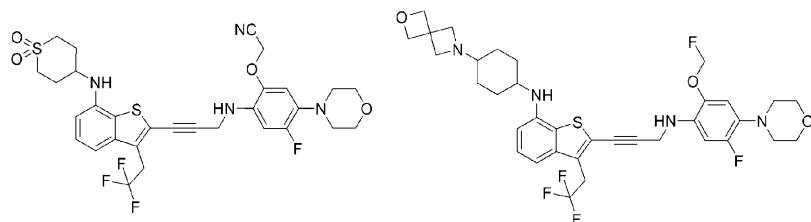
10

20

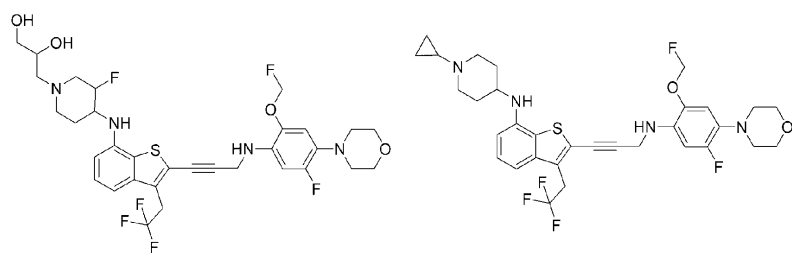
30

40

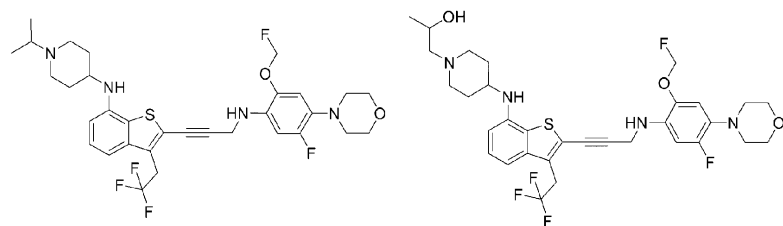
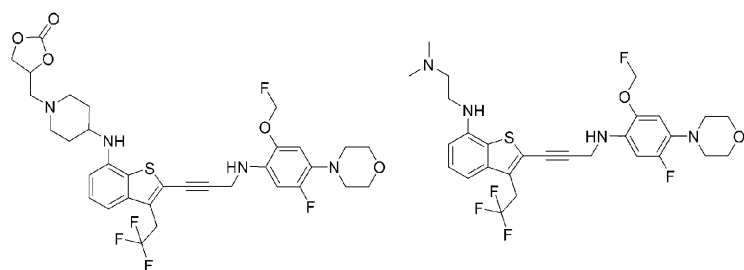
50



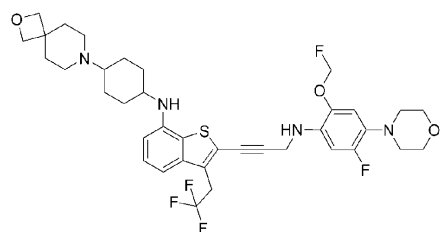
10



20

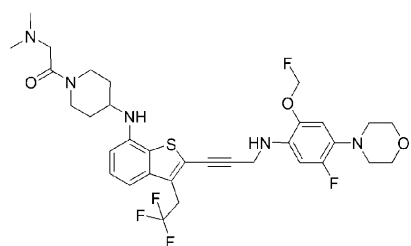
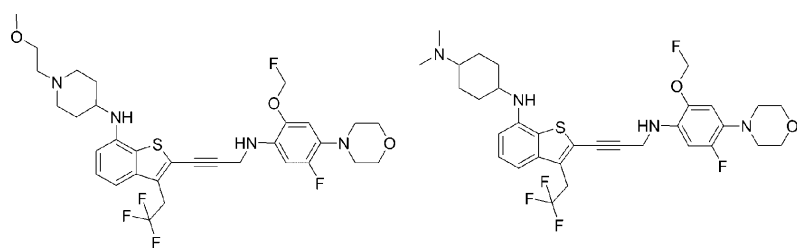


30

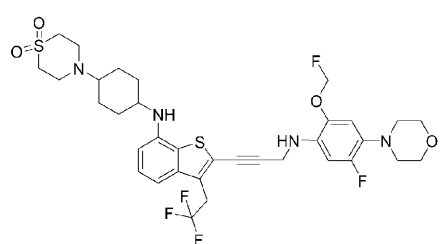


40

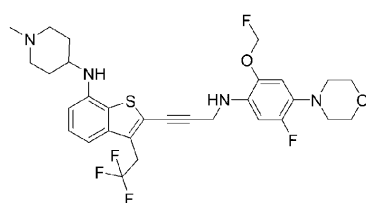
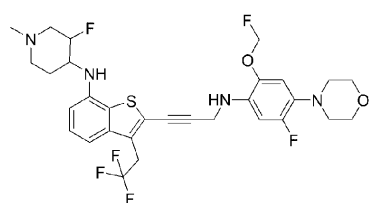
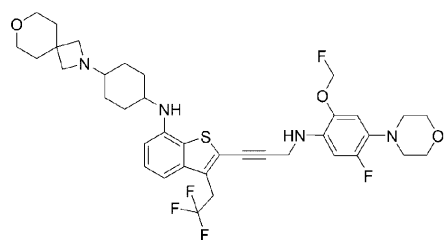
50



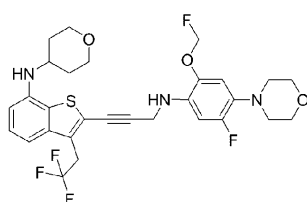
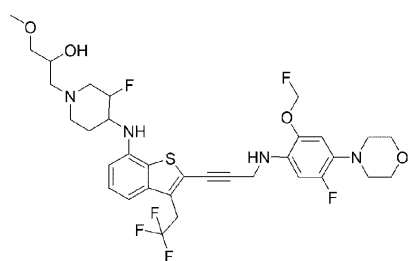
10



20

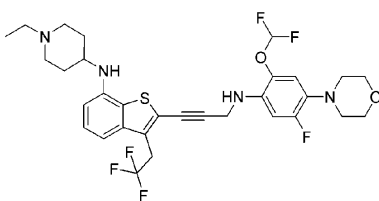
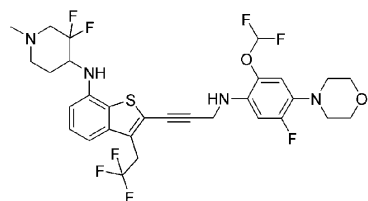
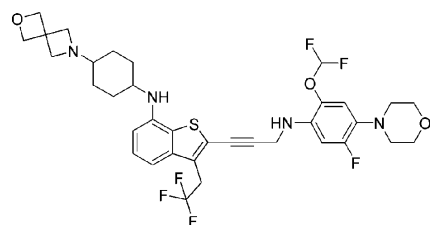
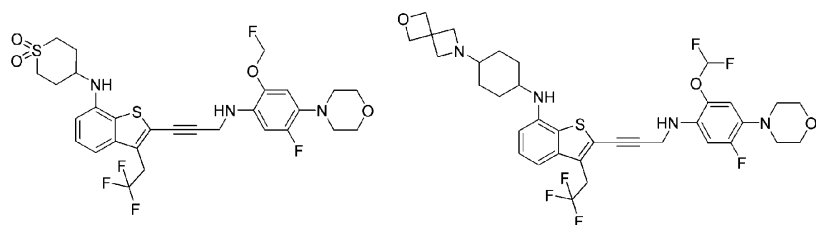


30

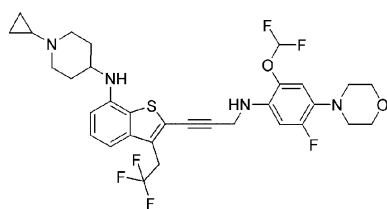
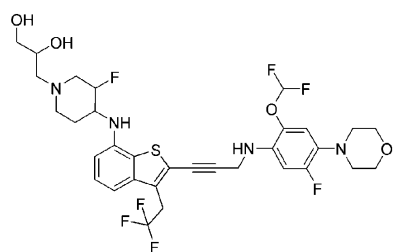


40

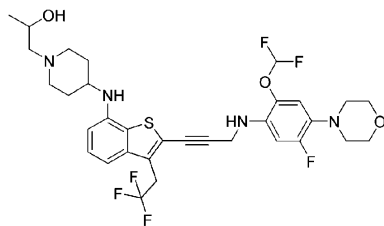
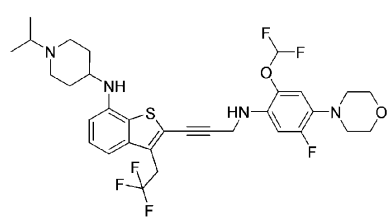
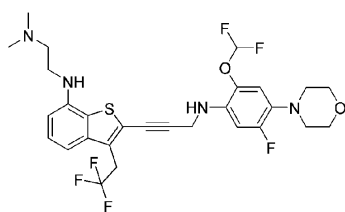
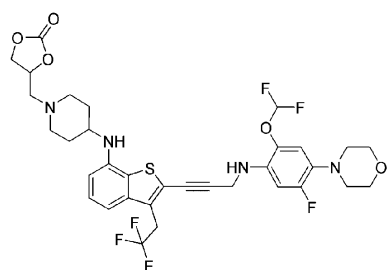
50



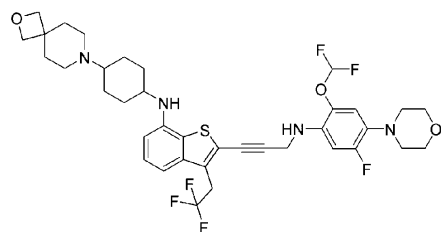
10



20

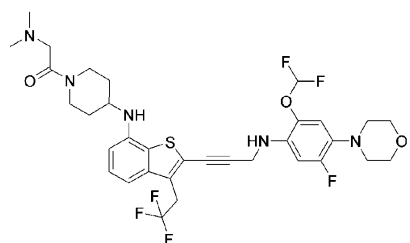
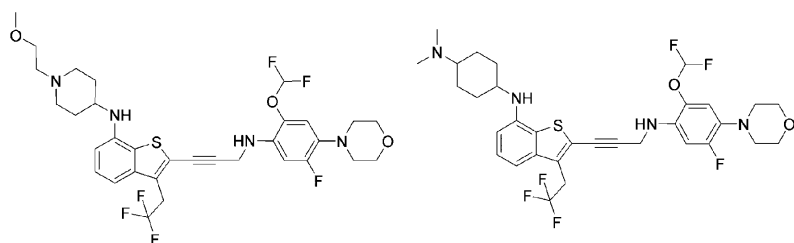


30

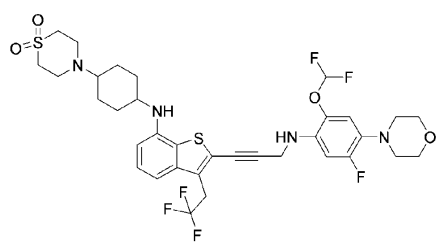


40

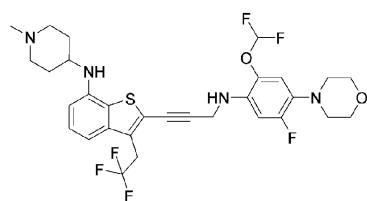
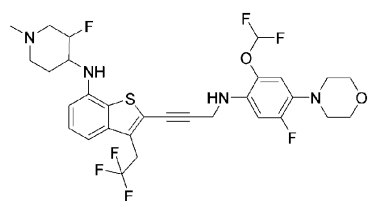
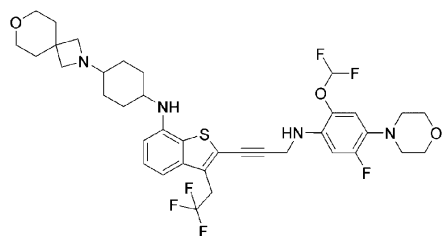
50



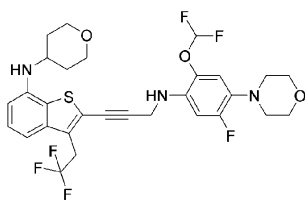
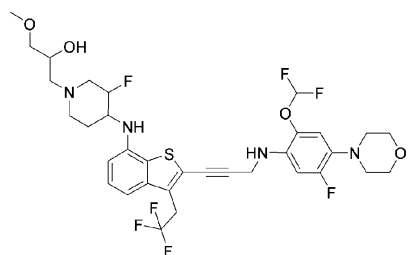
10



20

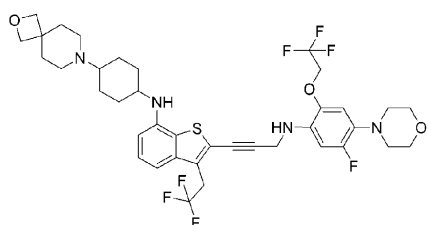
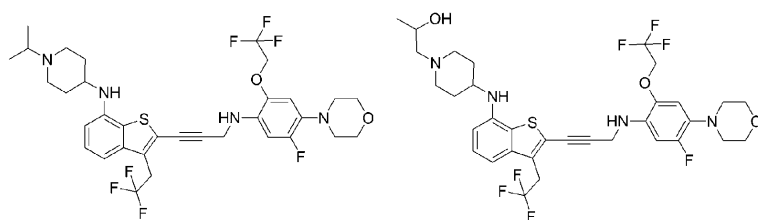
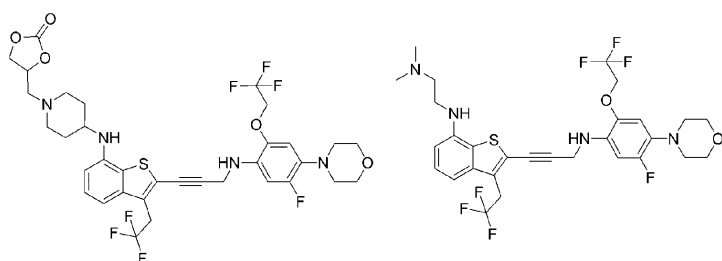
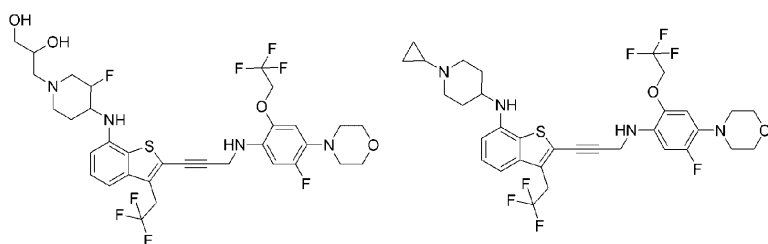
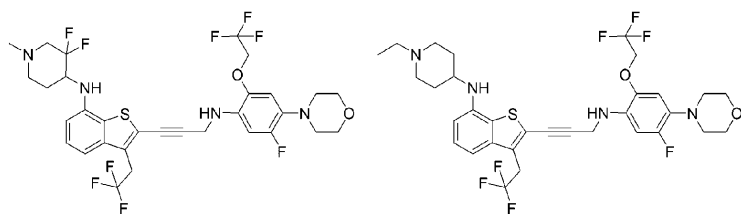
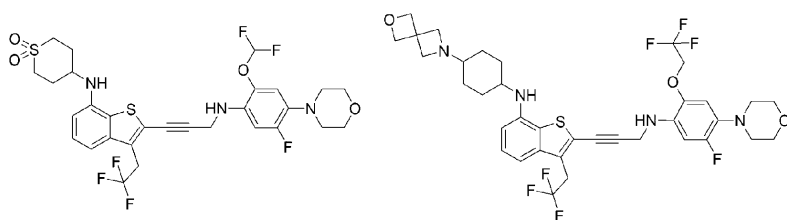


30



40

50



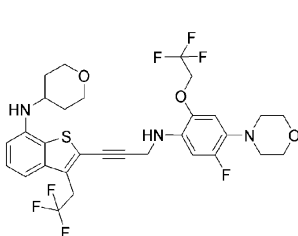
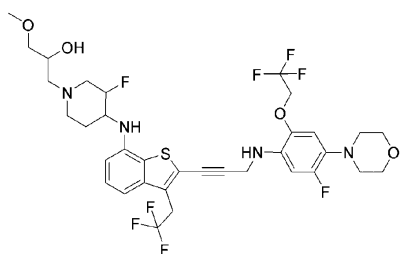
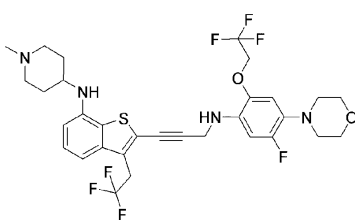
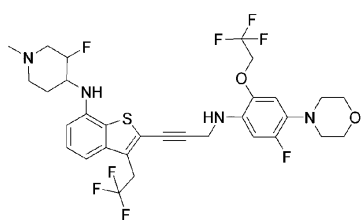
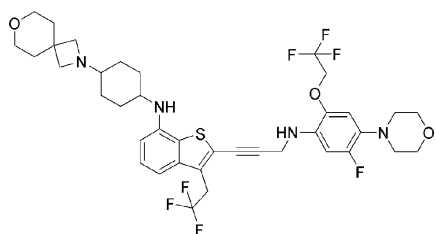
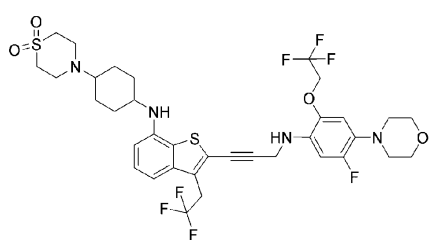
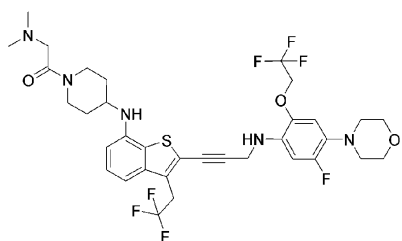
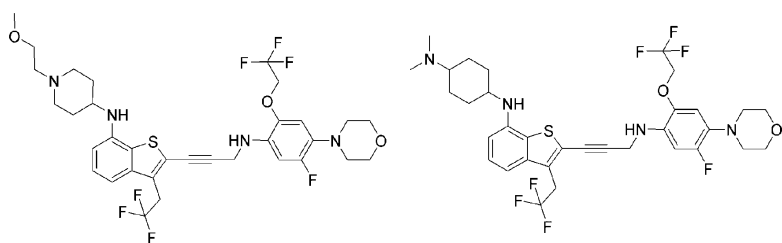
10

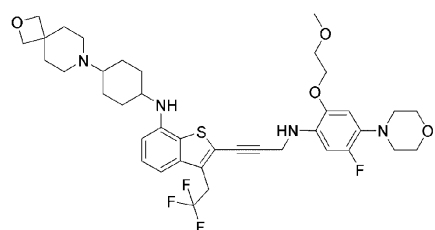
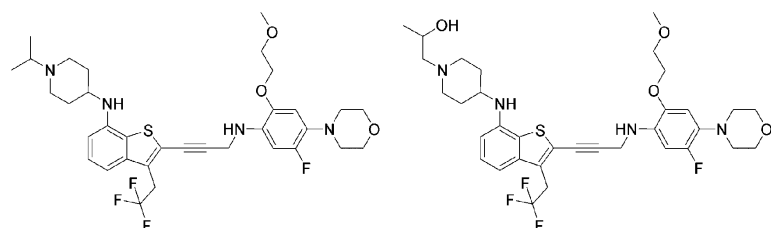
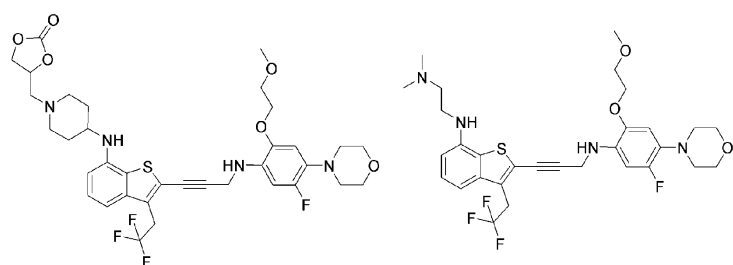
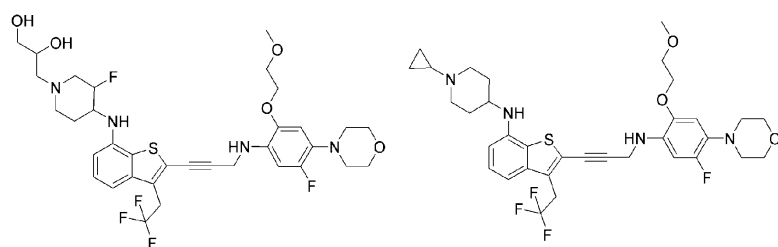
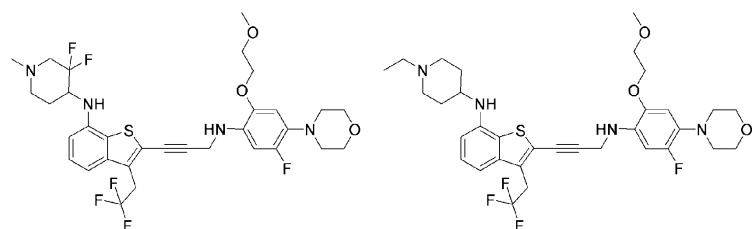
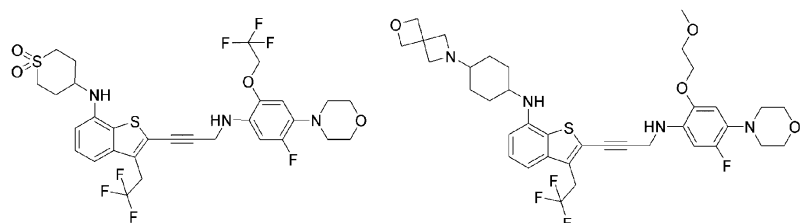
20

30

40

50





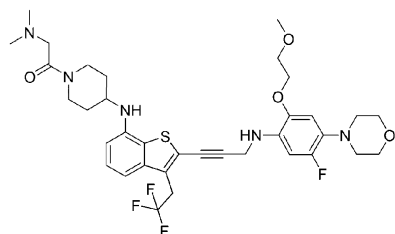
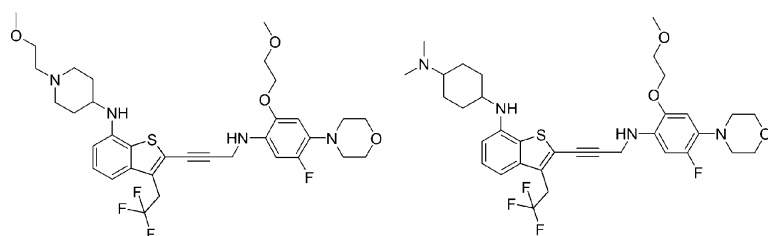
10

20

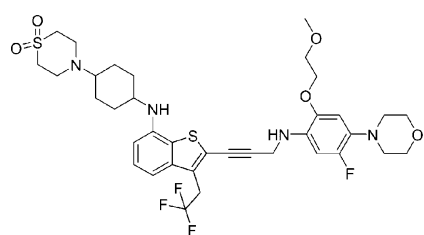
30

40

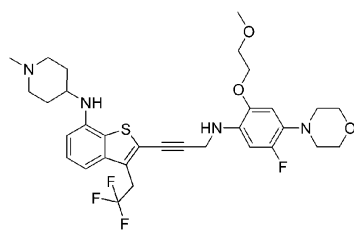
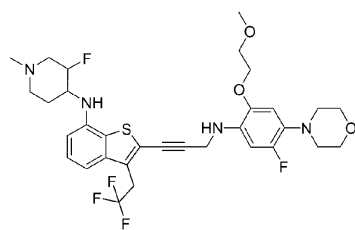
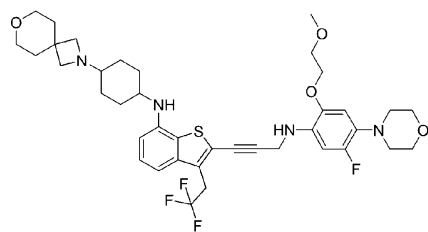
50



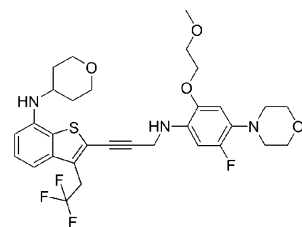
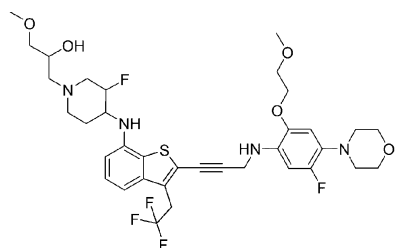
10



20

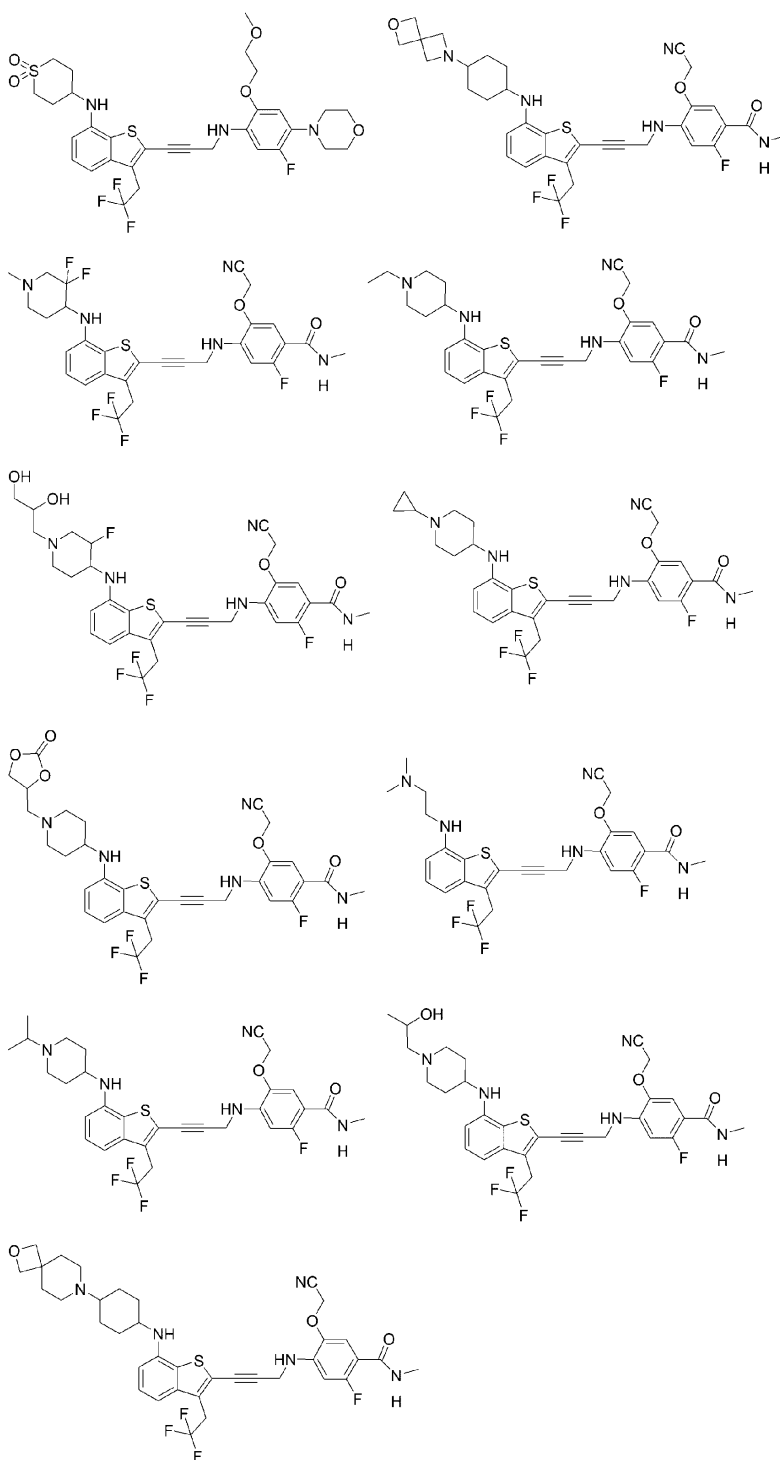


30



40

50



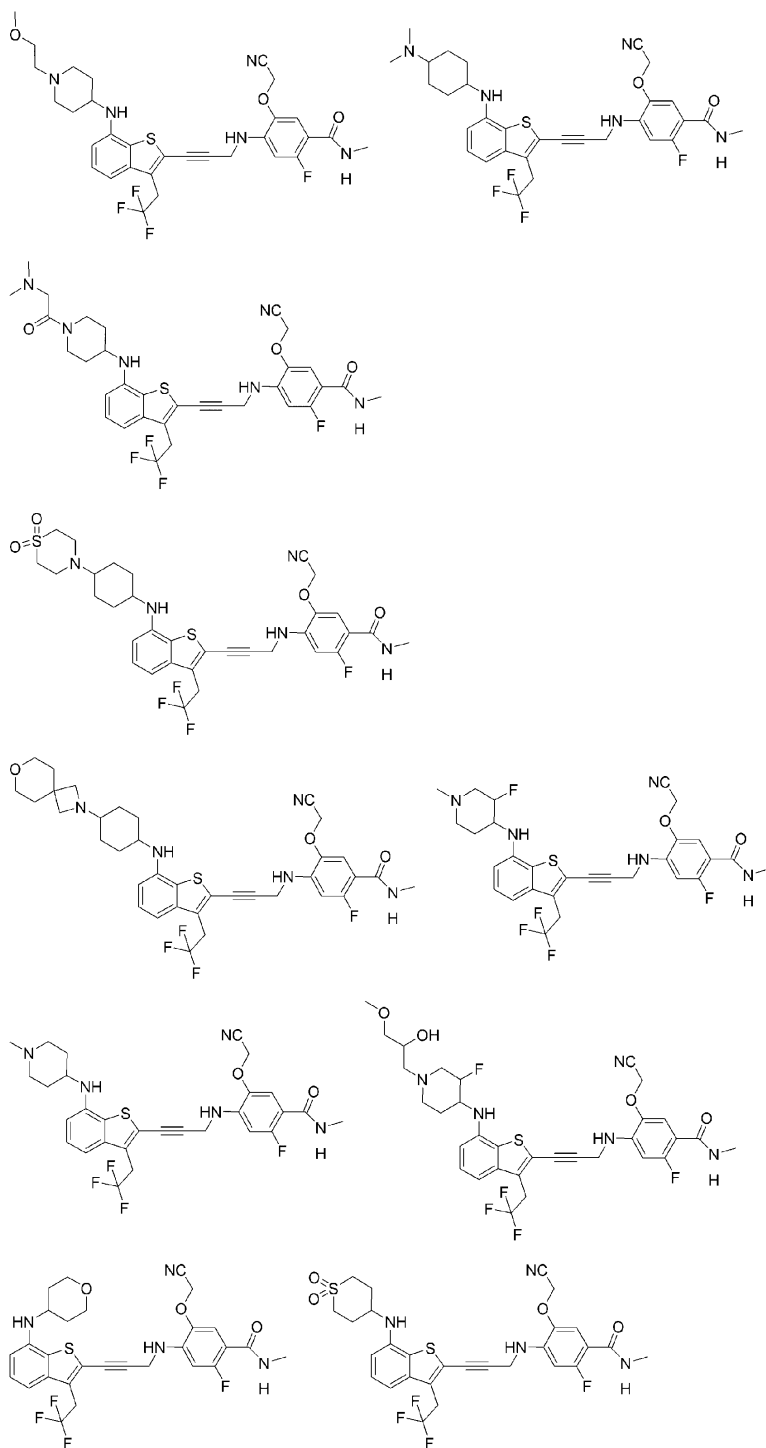
10

20

30

40

50



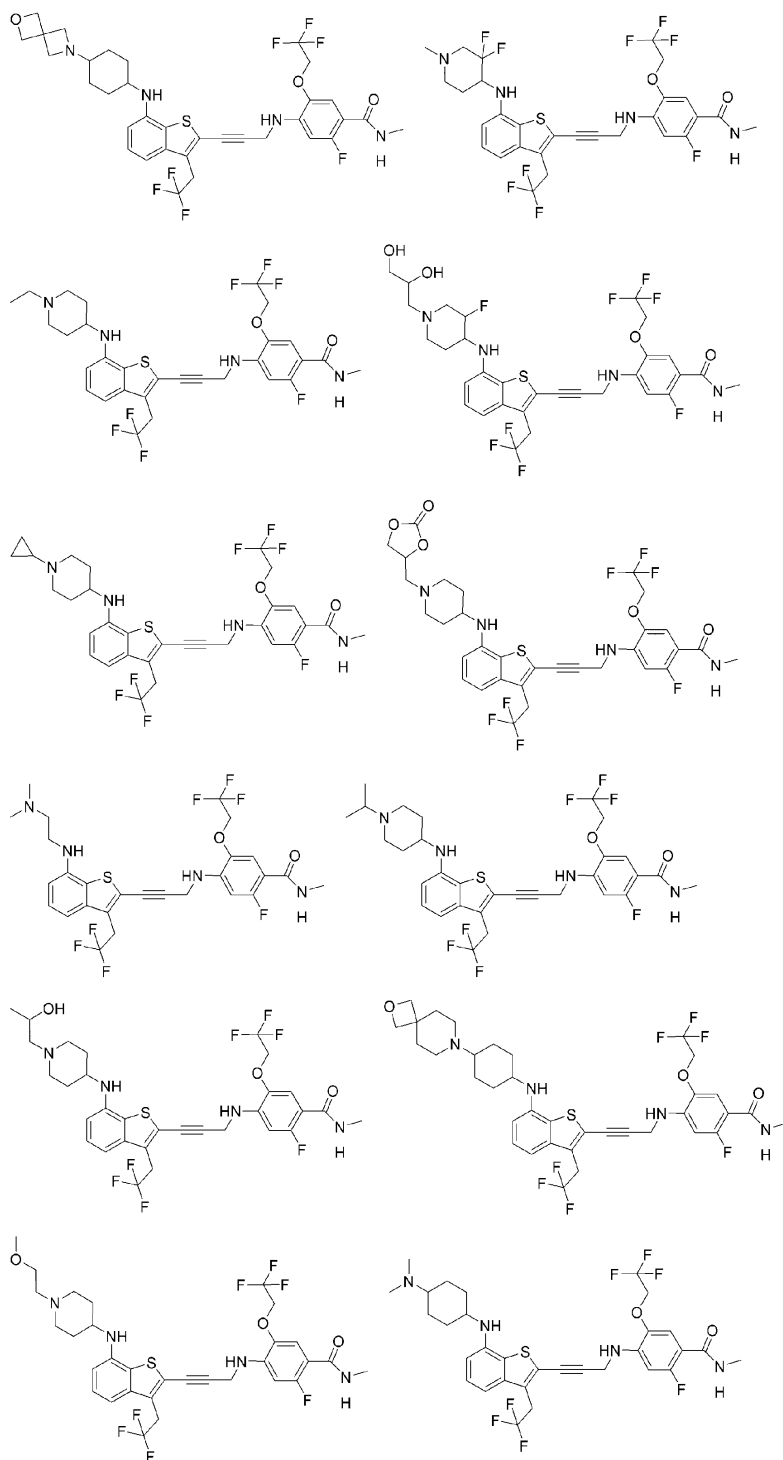
10

20

30

40

50



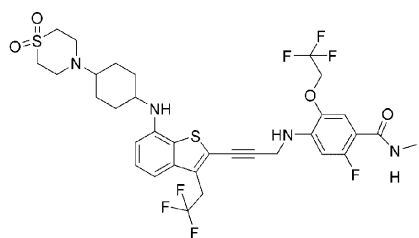
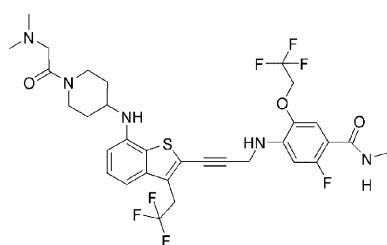
10

20

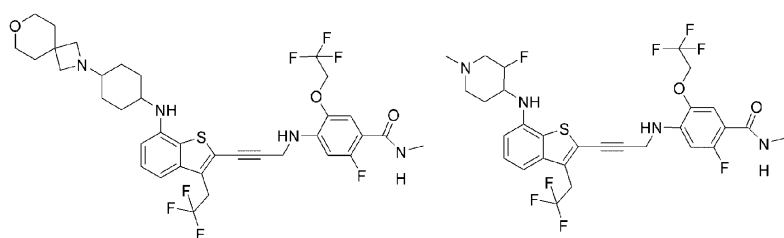
30

40

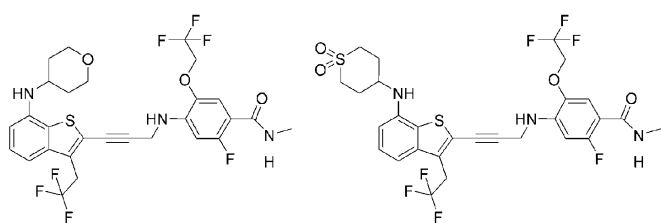
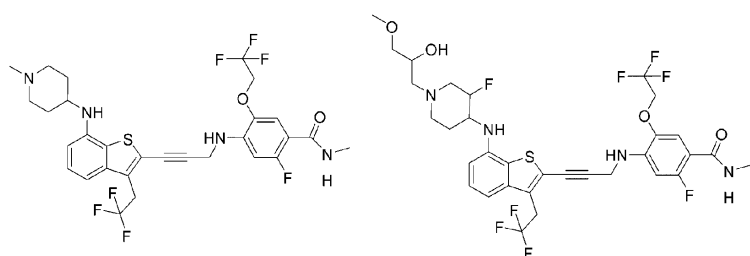
50



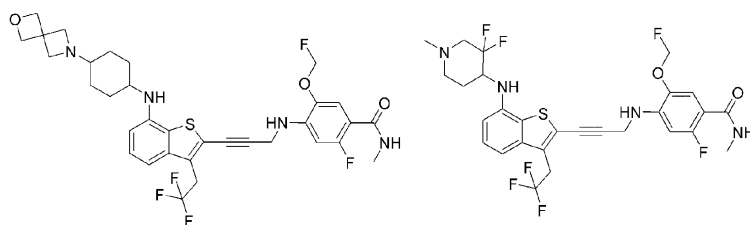
10



20

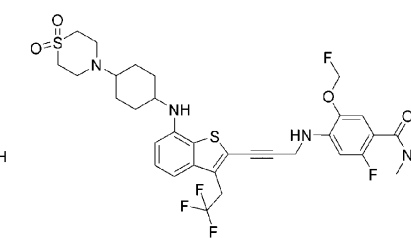
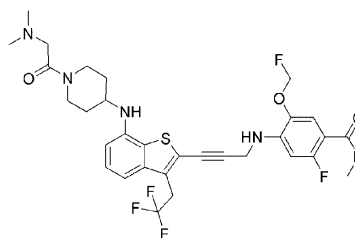
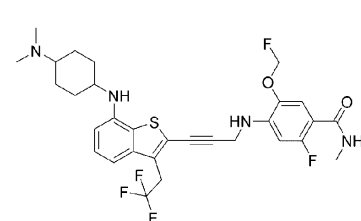
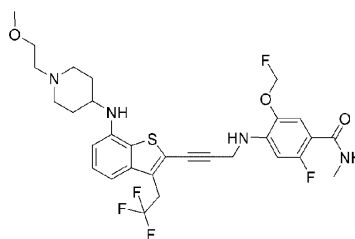
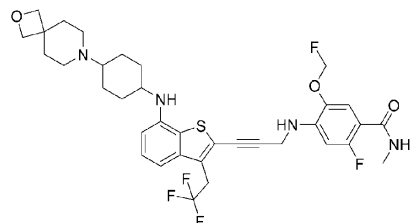
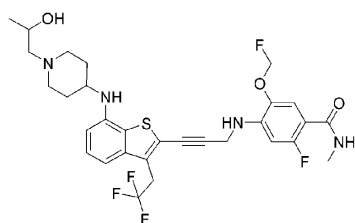
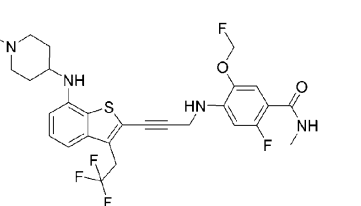
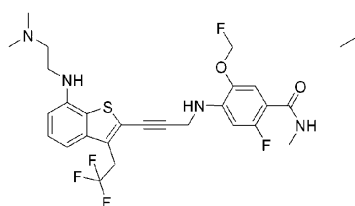
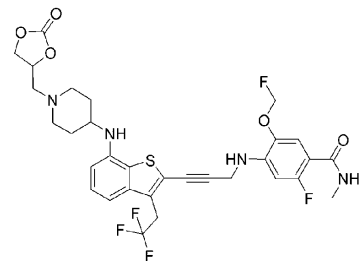
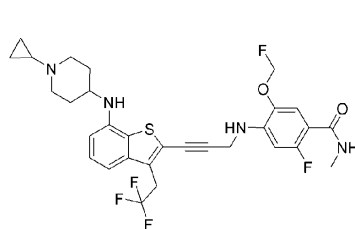
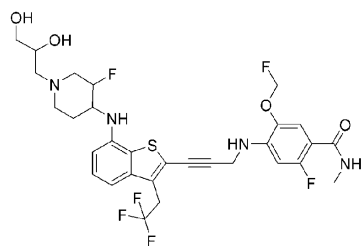
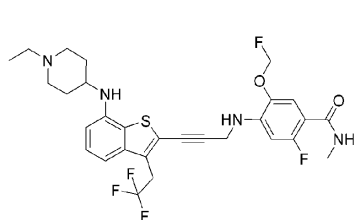


30



40

50



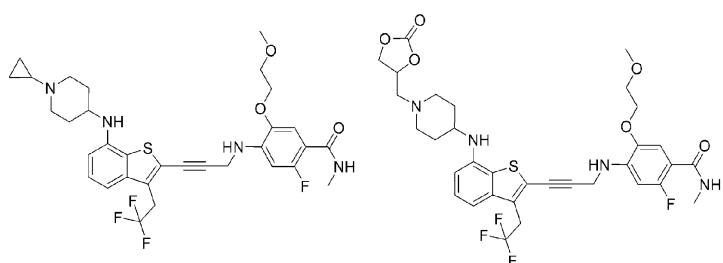
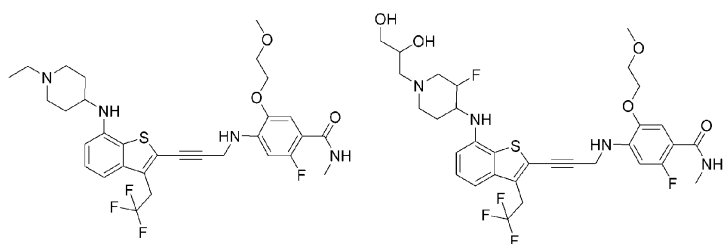
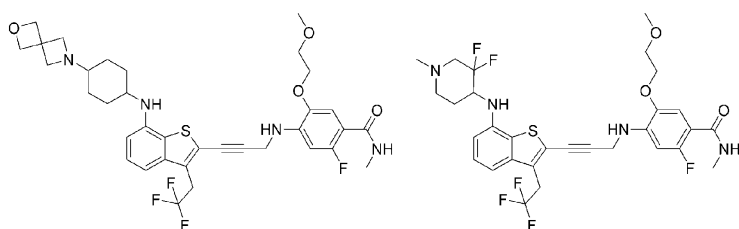
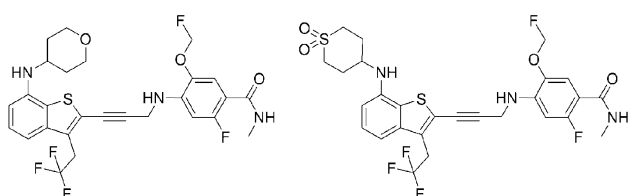
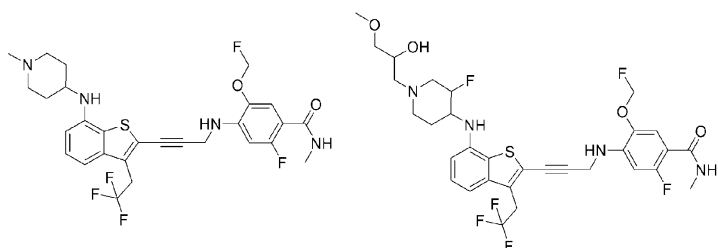
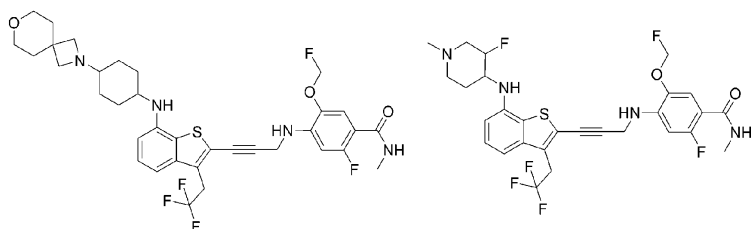
10

20

30

40

50



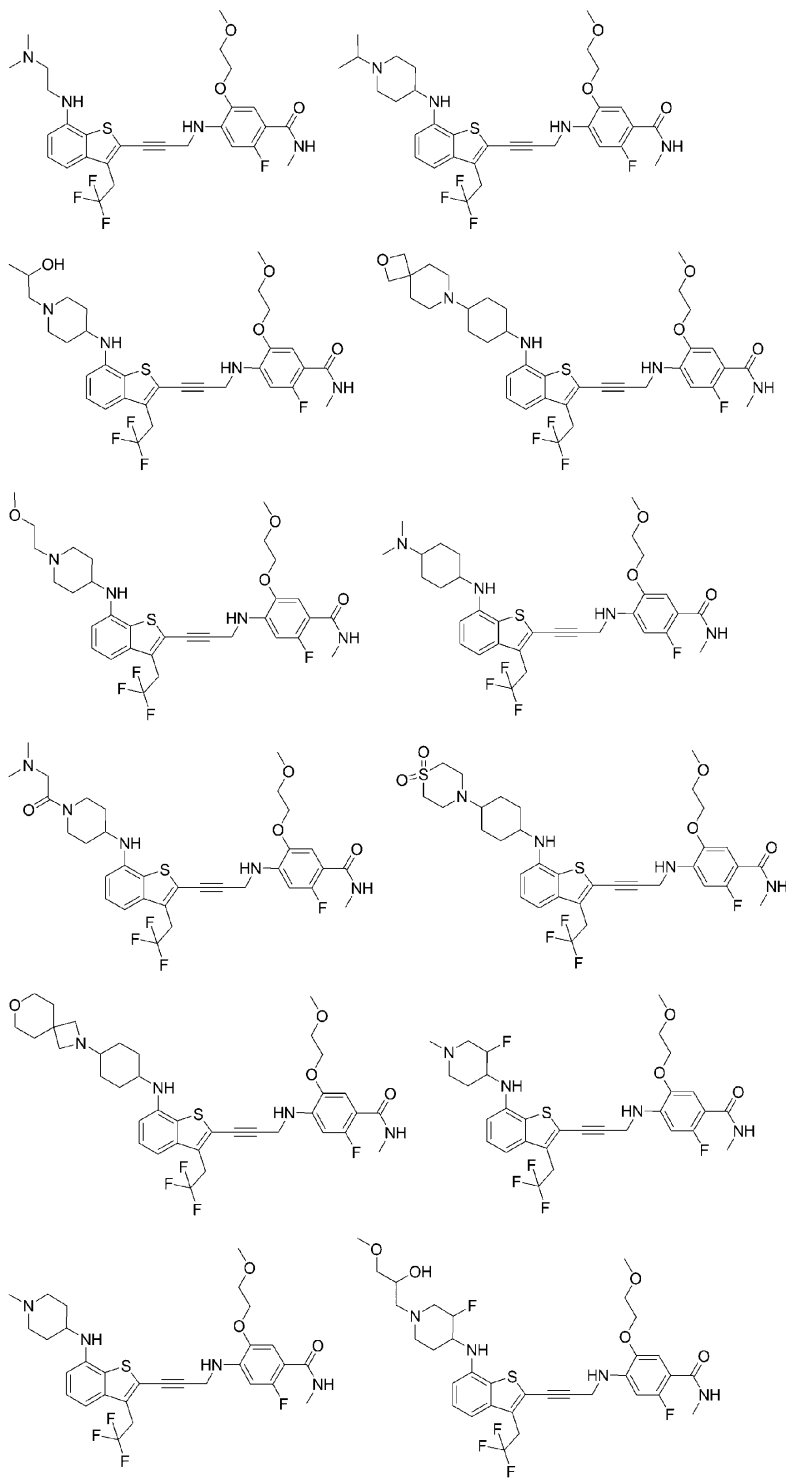
10

20

30

40

50



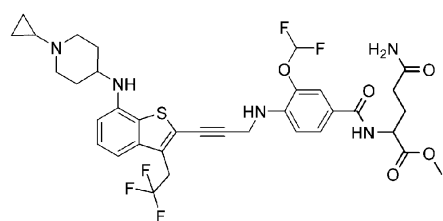
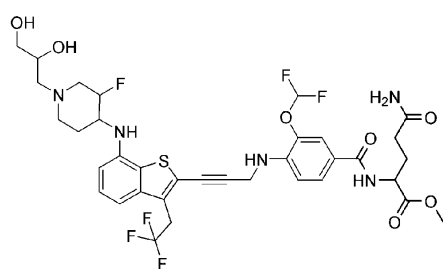
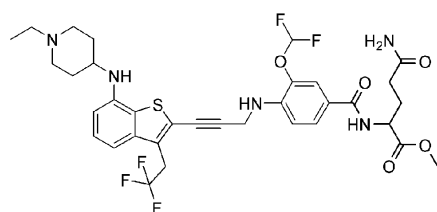
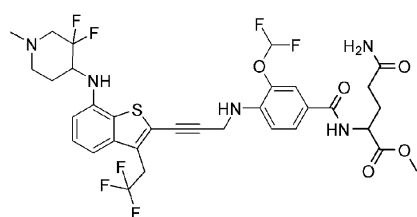
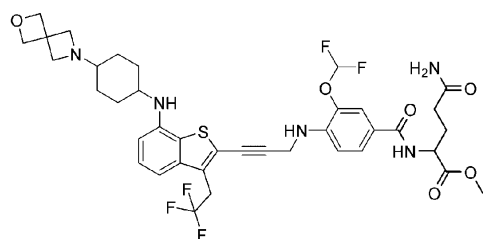
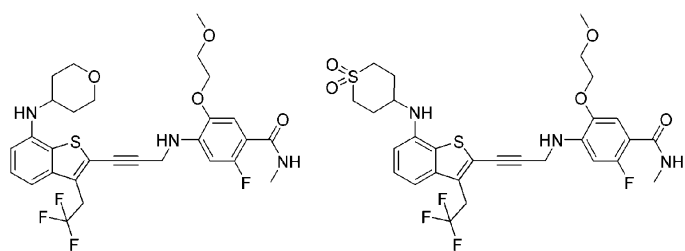
10

20

30

40

50



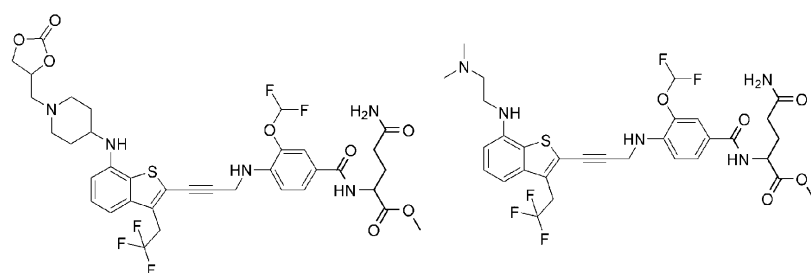
10

20

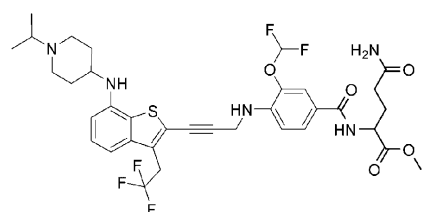
30

40

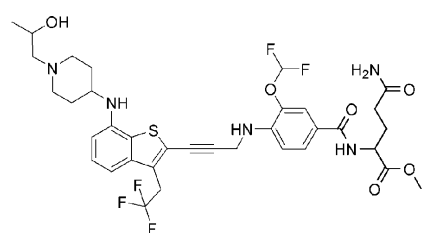
50



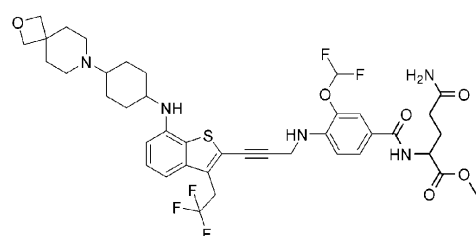
10



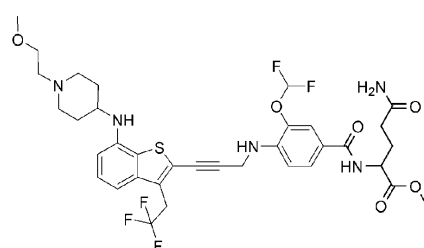
20



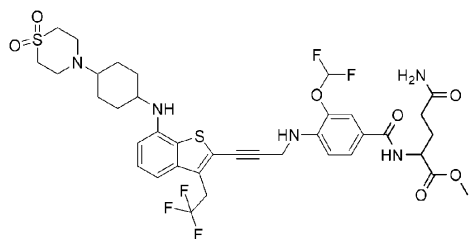
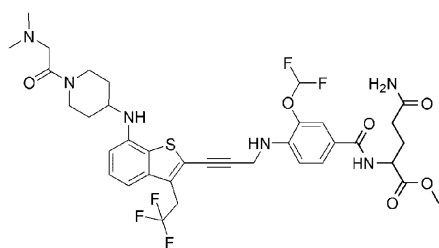
30



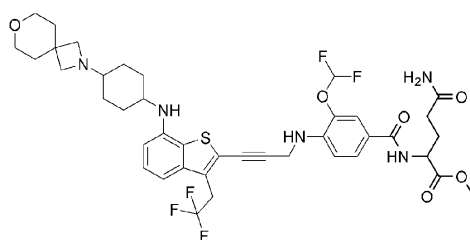
40



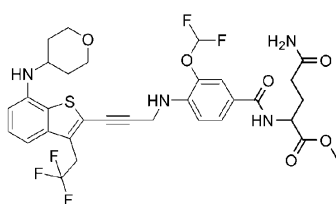
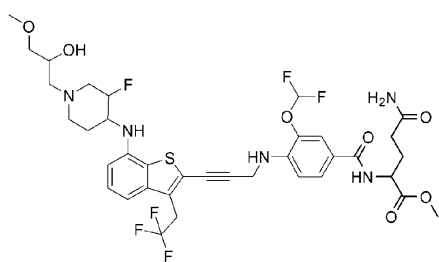
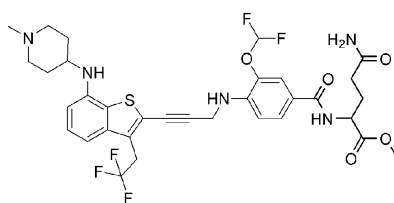
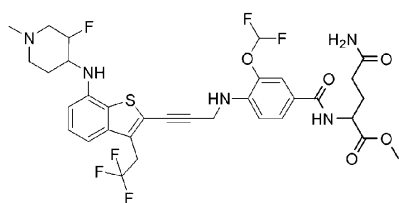
50



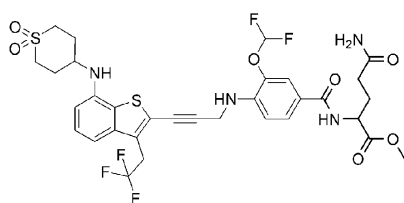
10



20

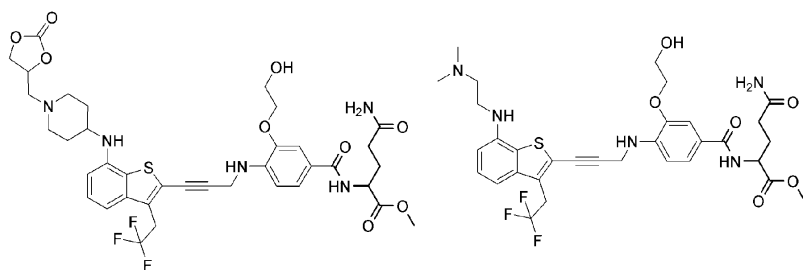
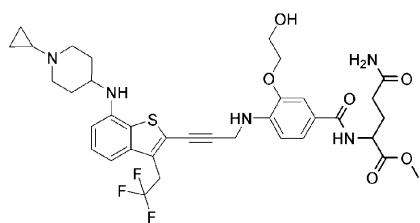
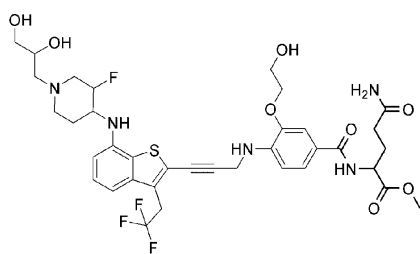
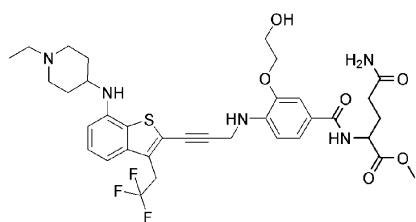
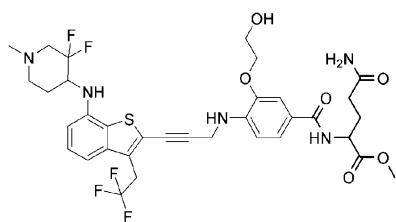
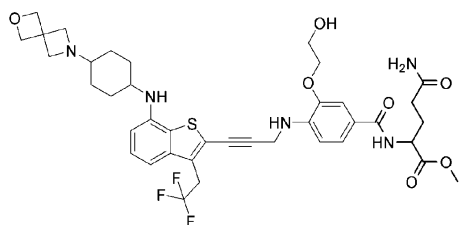


30



40

50



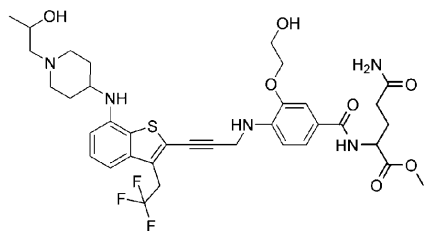
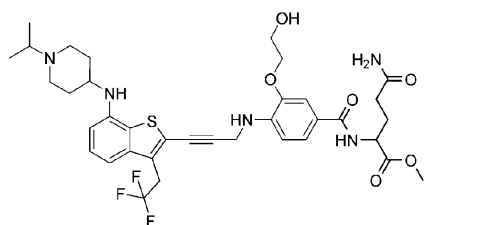
10

20

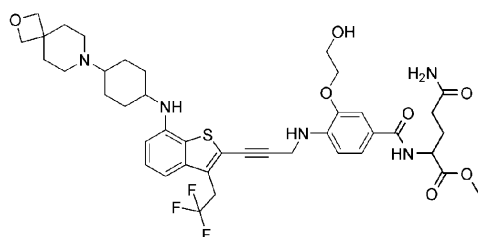
30

40

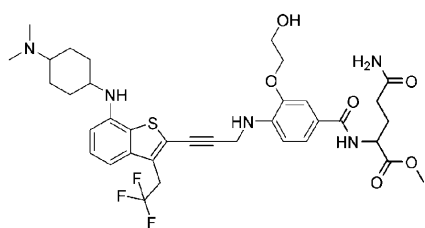
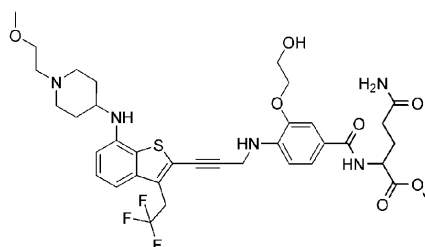
50



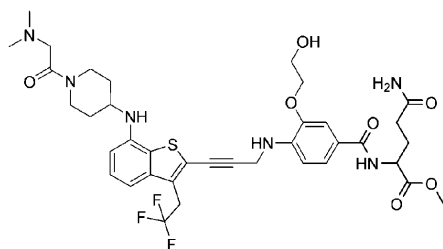
10



20

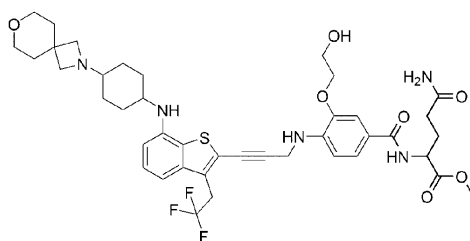
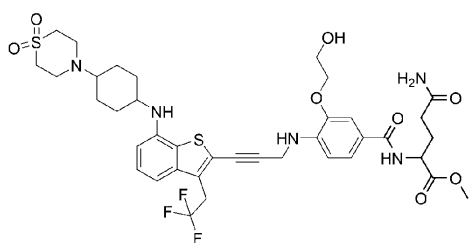


30

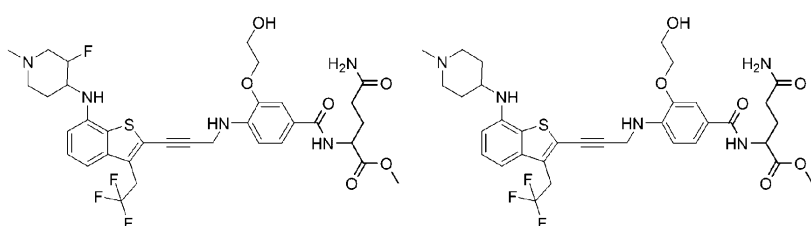


40

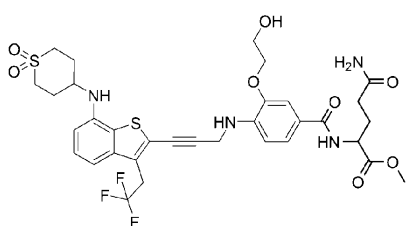
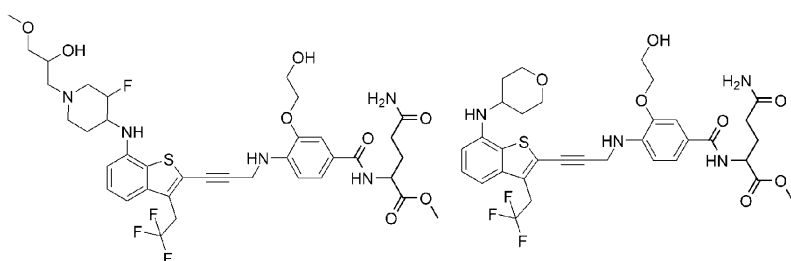
50



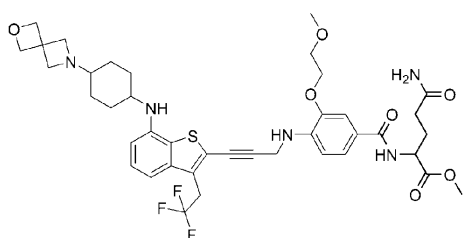
10



20

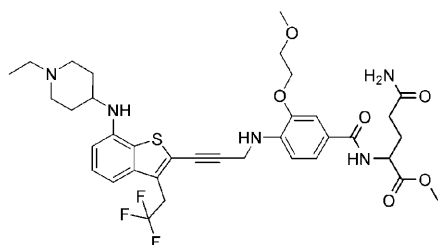
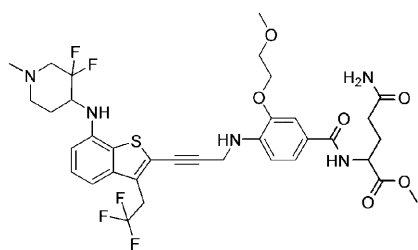


30

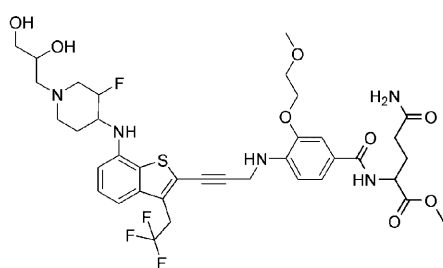


40

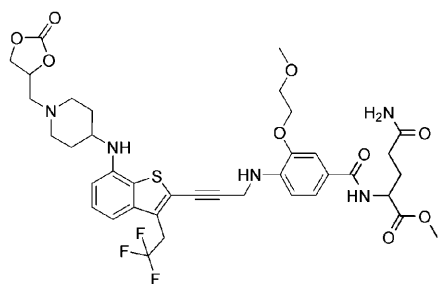
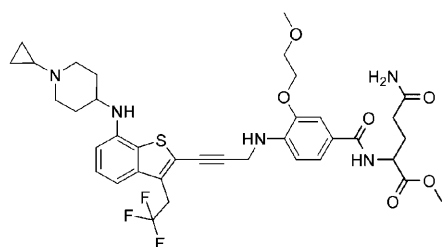
50



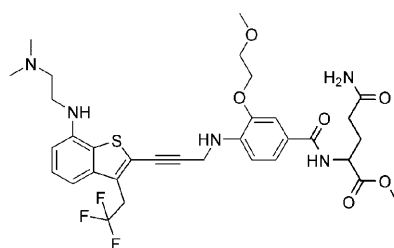
10



20



30



から選択される、

請求項 1 ～ 53 のいずれか 1 項の記載の化合物。

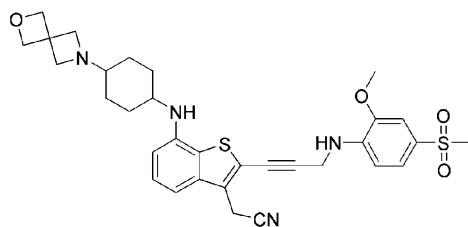
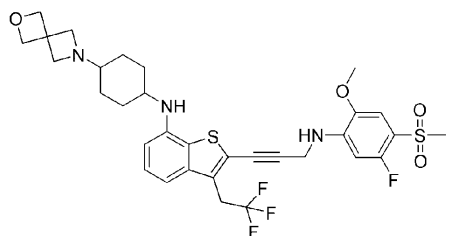
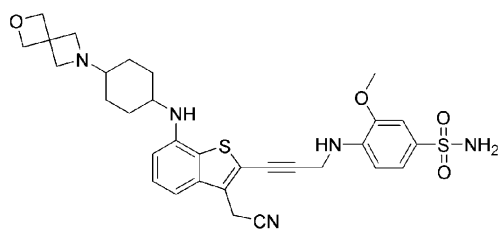
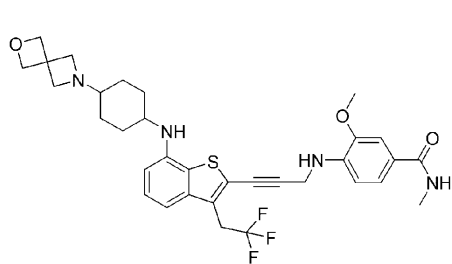
40

【請求項 57】

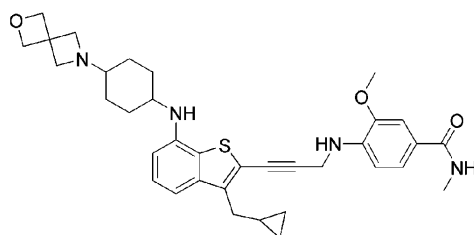
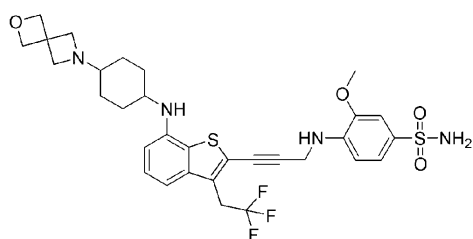
式 (I) の化合物が、

50

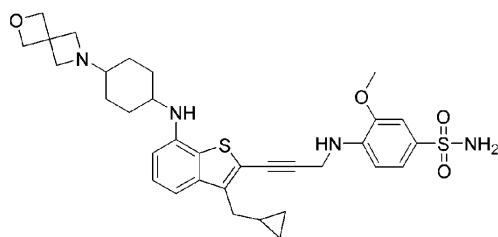
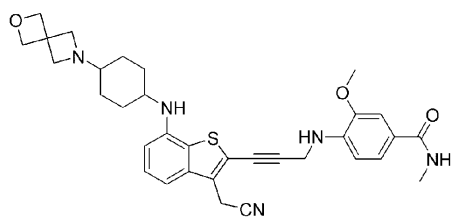
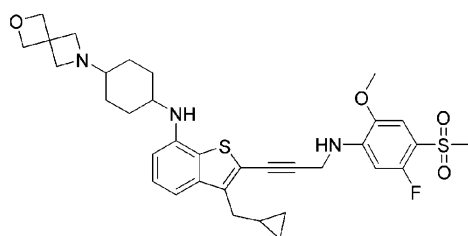
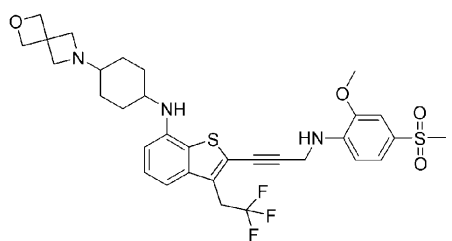
【化 4 3】



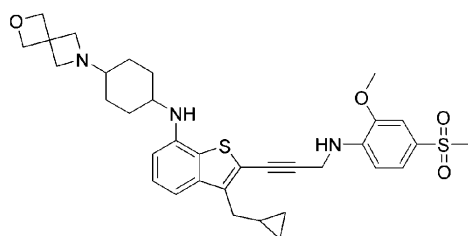
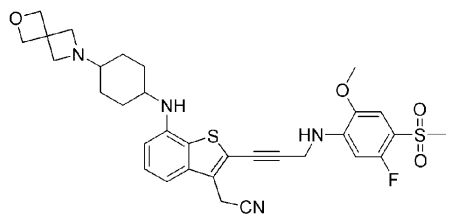
10



20

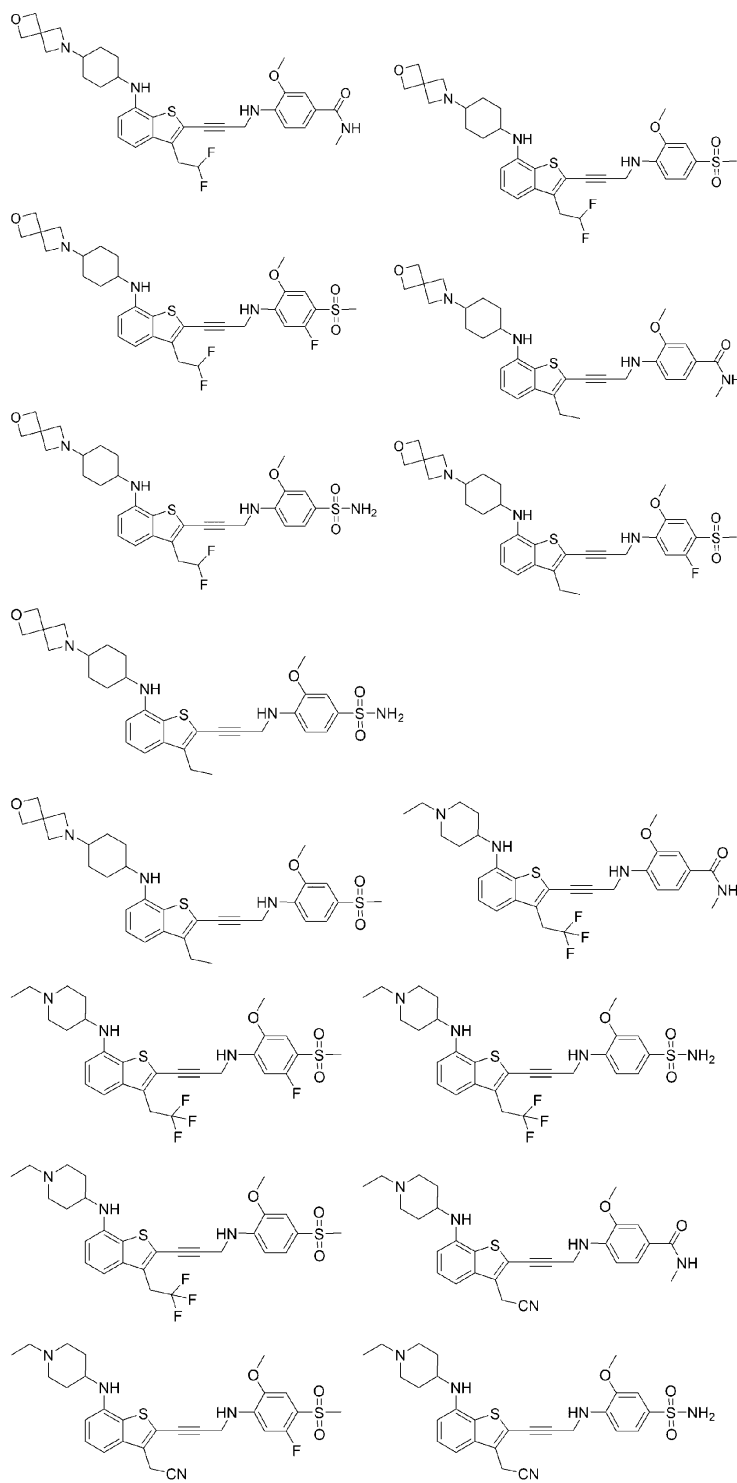


30



40

50



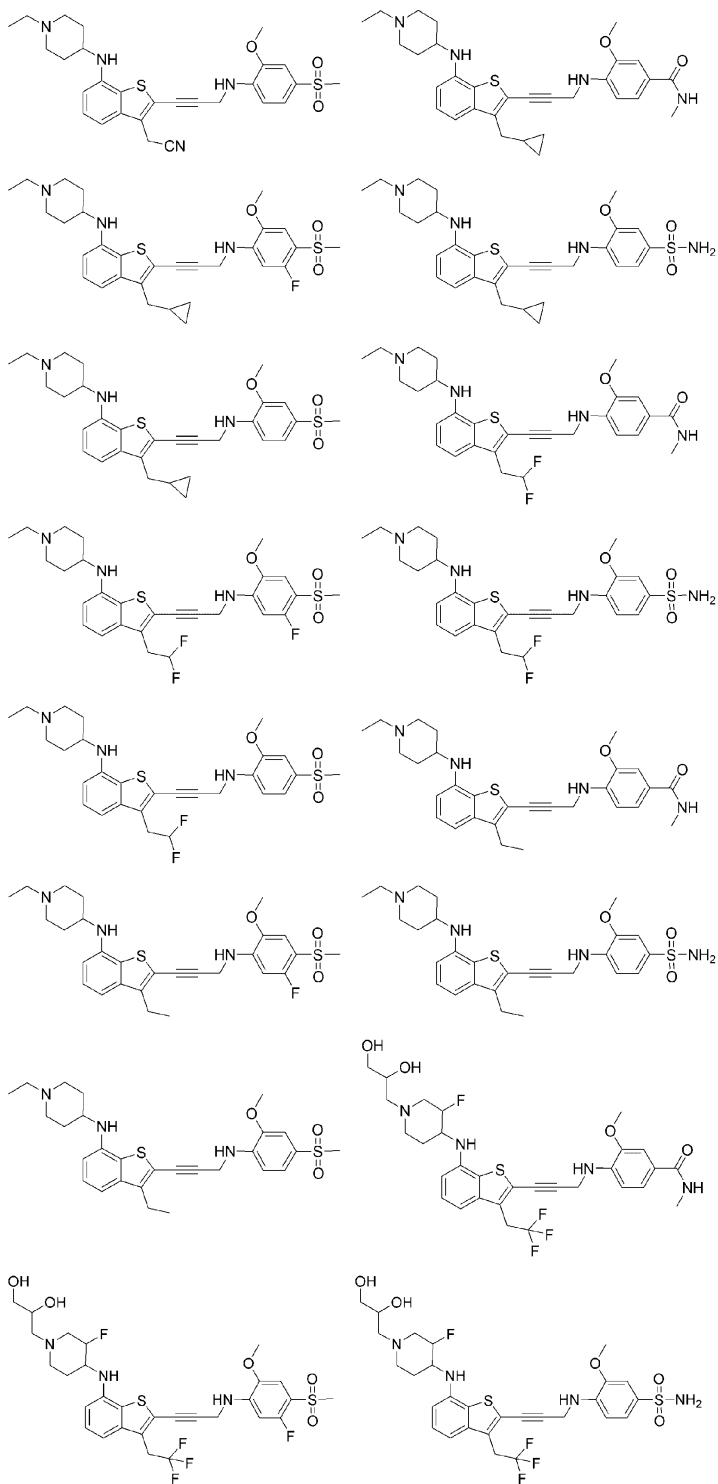
10

20

30

40

50



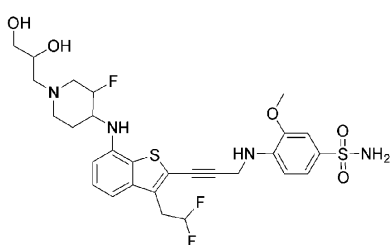
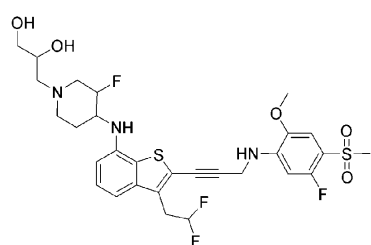
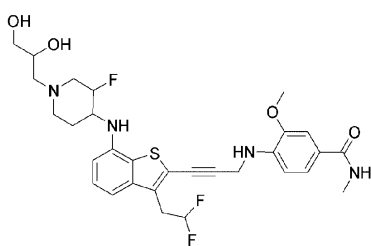
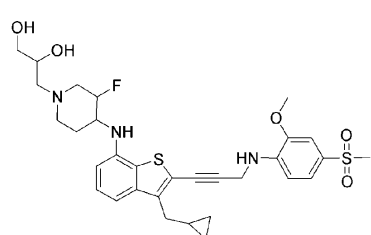
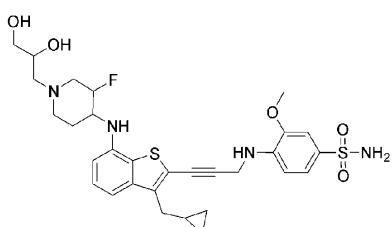
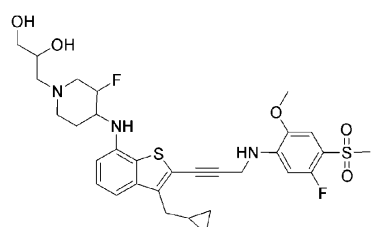
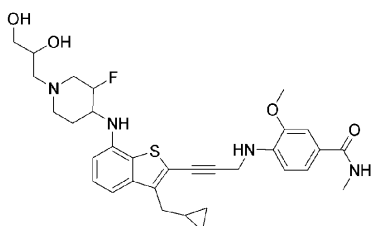
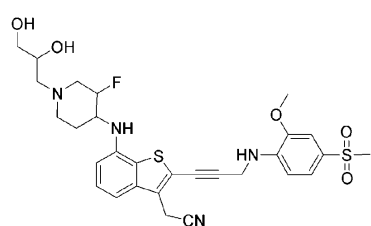
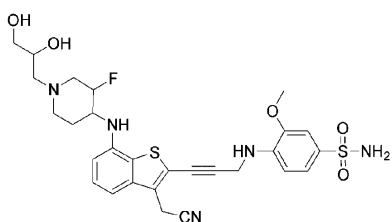
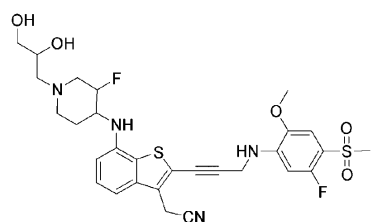
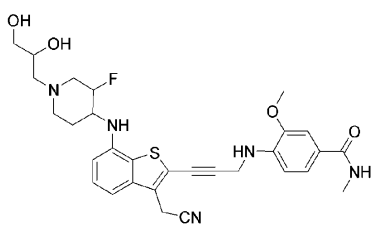
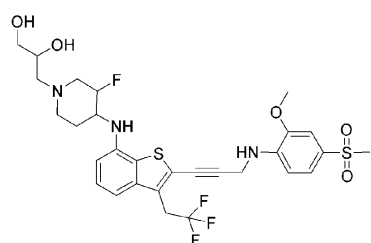
10

20

30

40

50



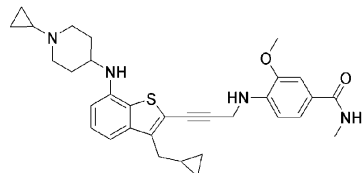
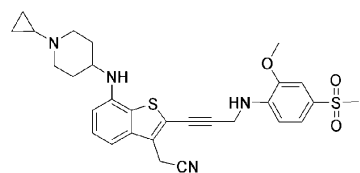
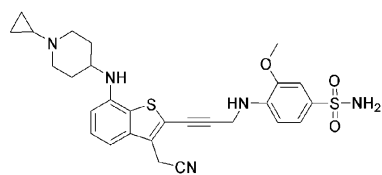
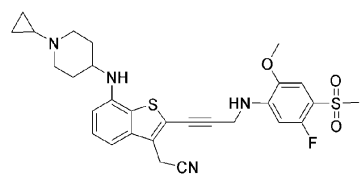
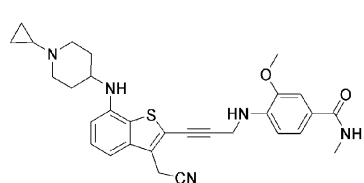
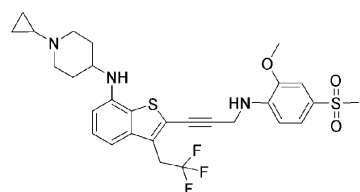
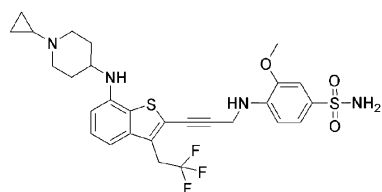
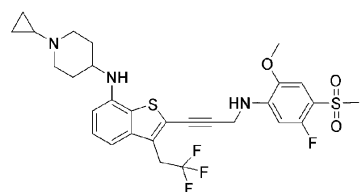
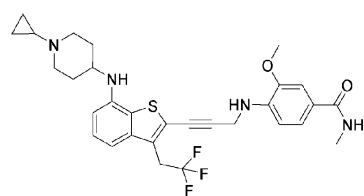
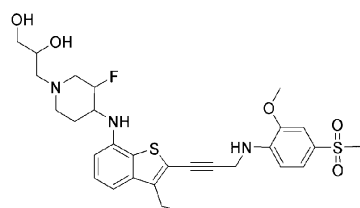
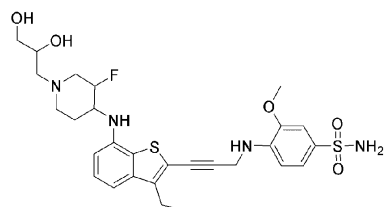
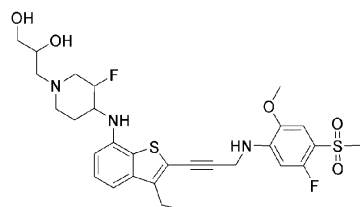
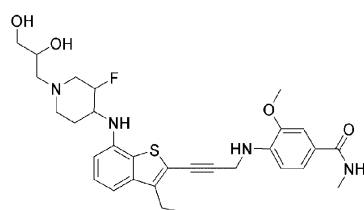
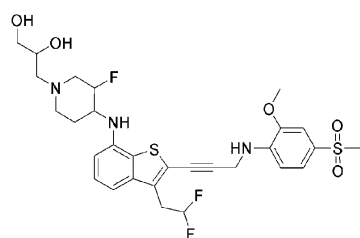
10

20

30

40

50



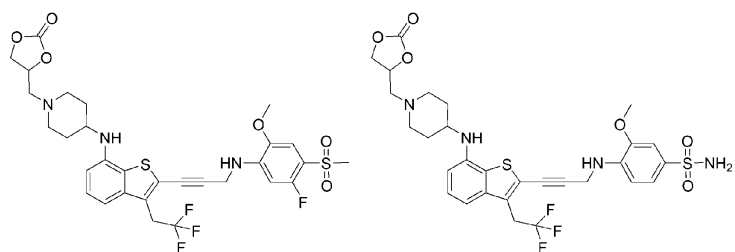
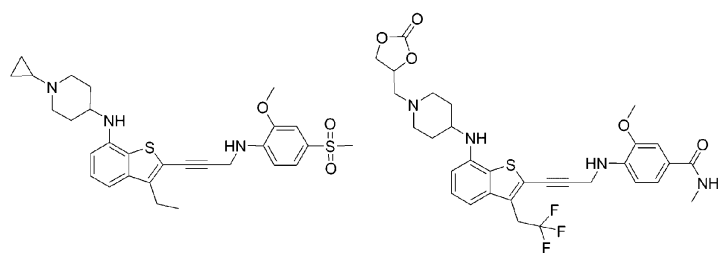
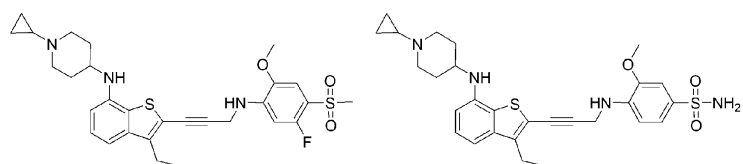
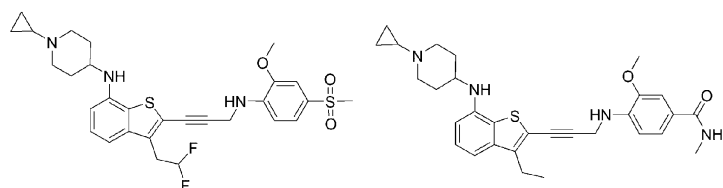
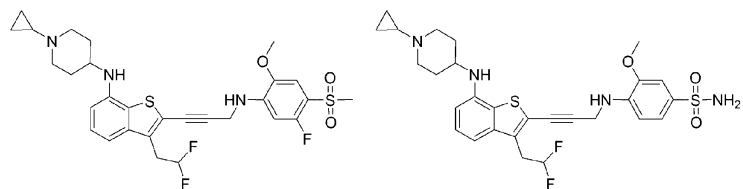
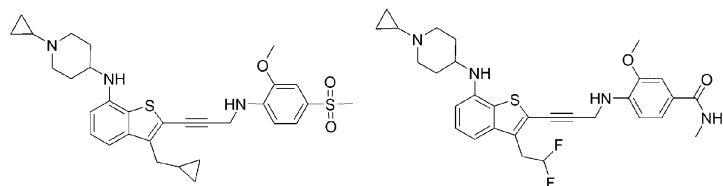
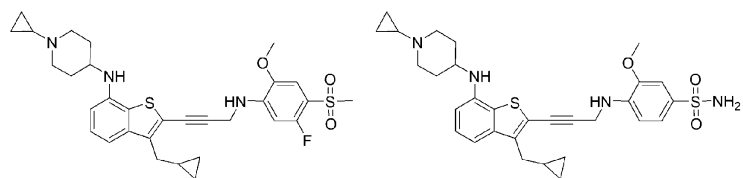
10

20

30

40

50



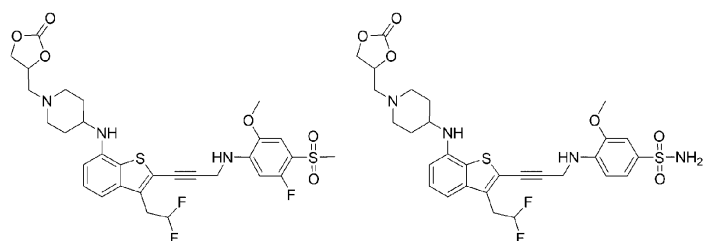
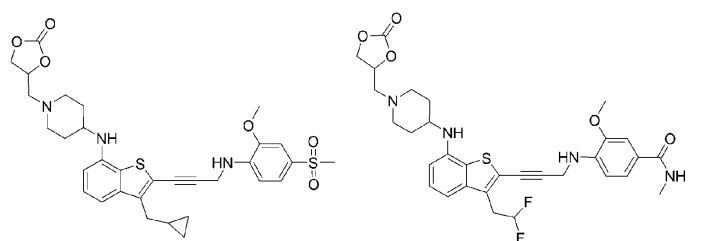
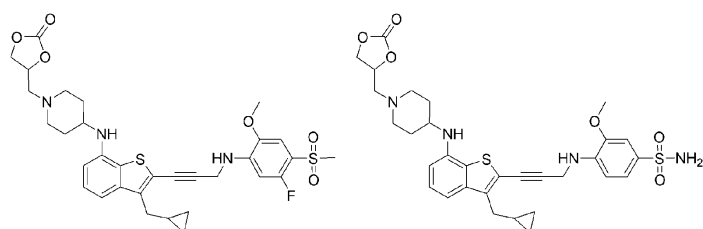
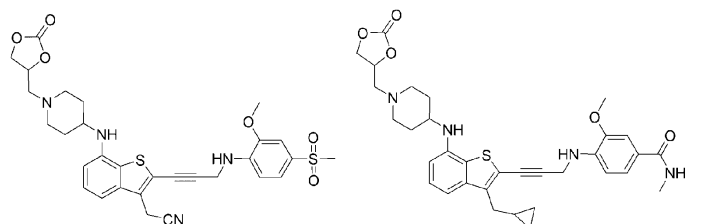
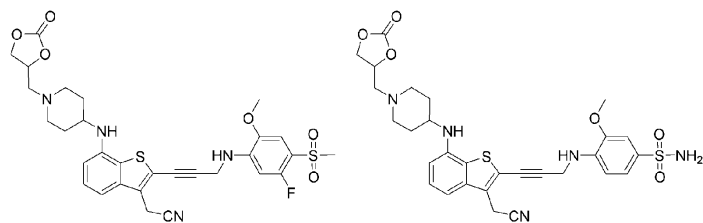
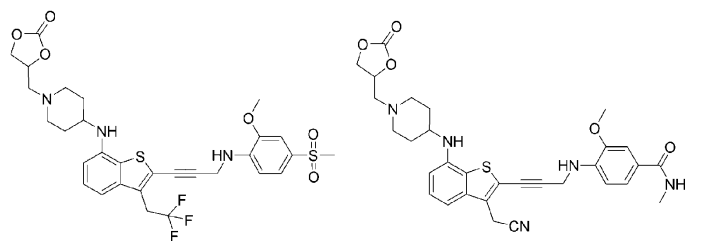
10

20

30

40

50



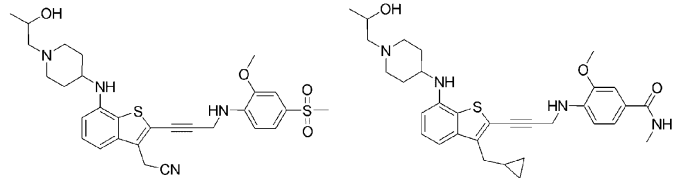
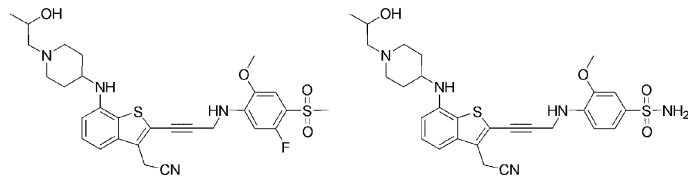
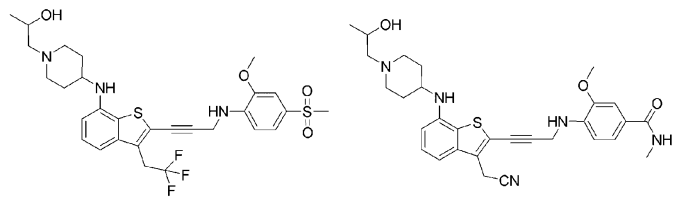
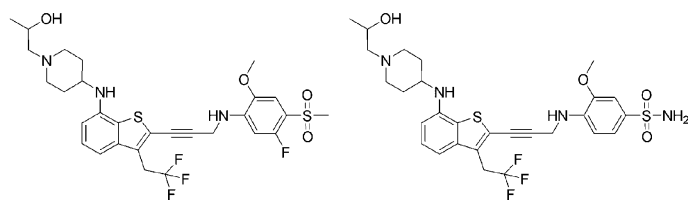
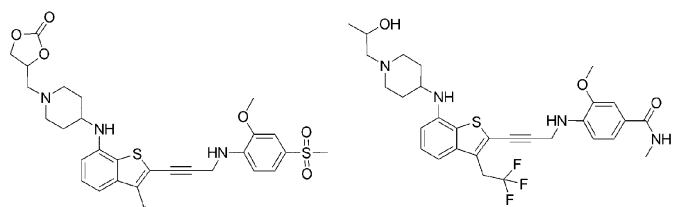
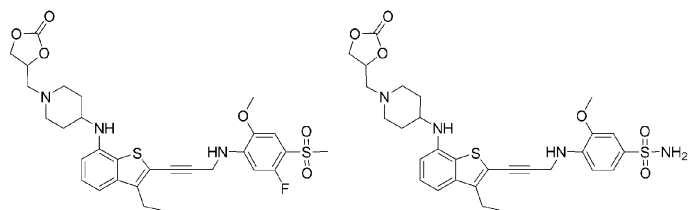
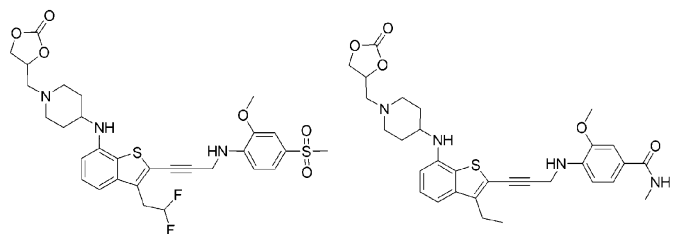
10

20

30

40

50



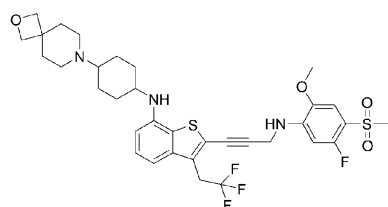
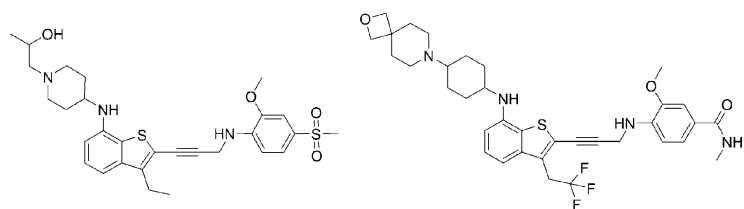
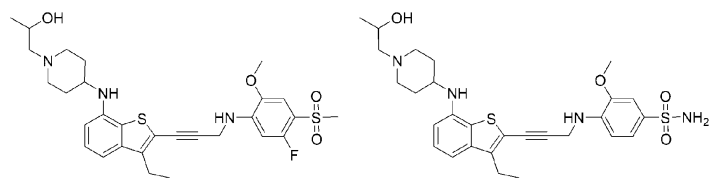
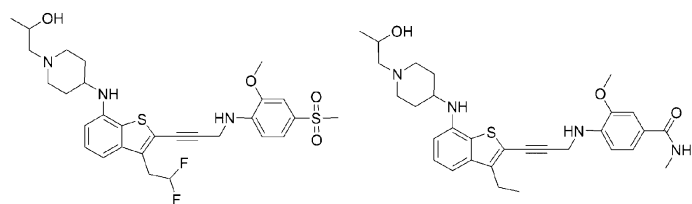
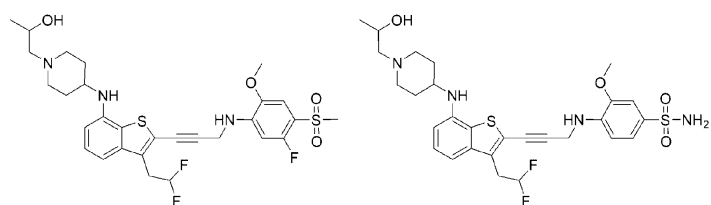
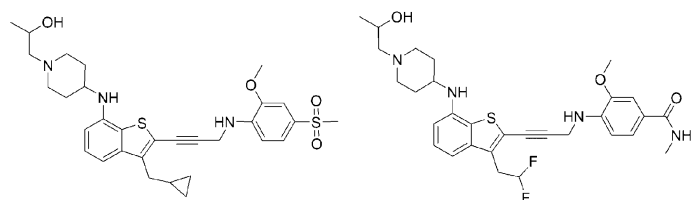
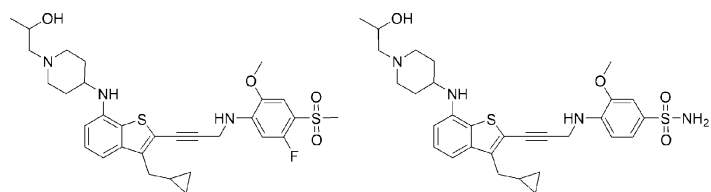
10

20

30

40

50



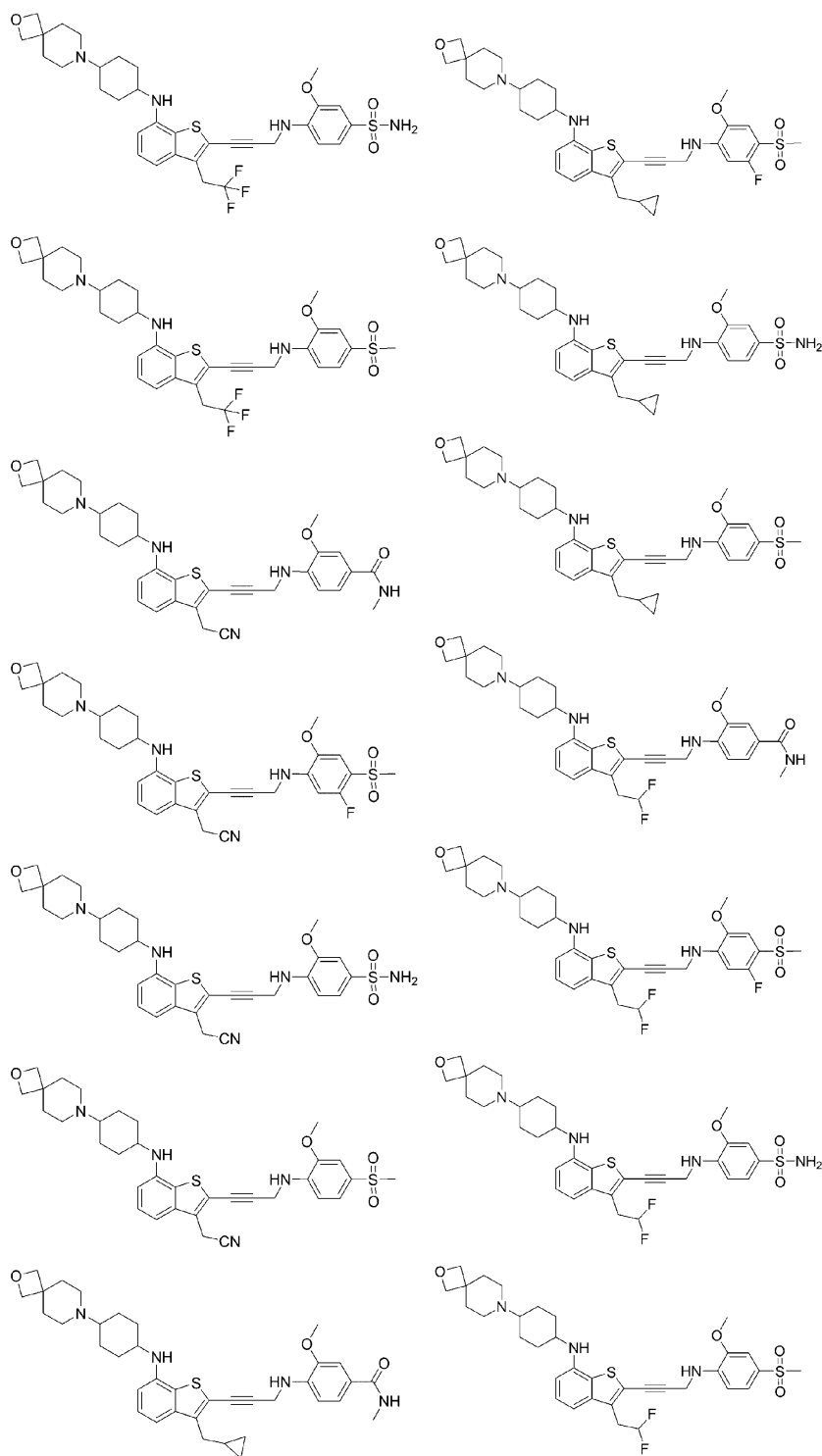
10

20

30

40

50



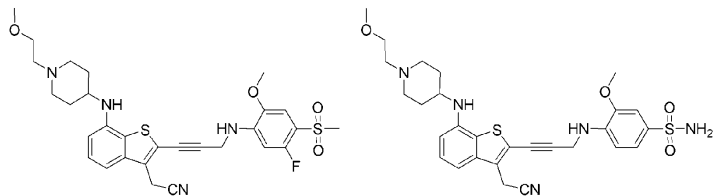
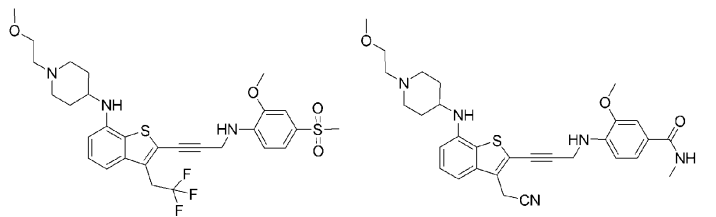
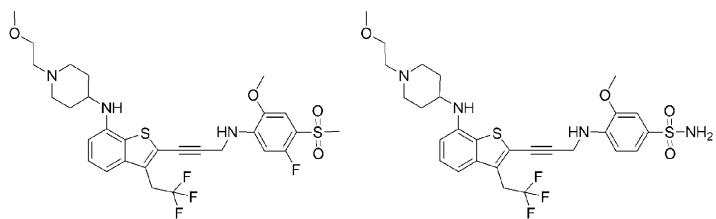
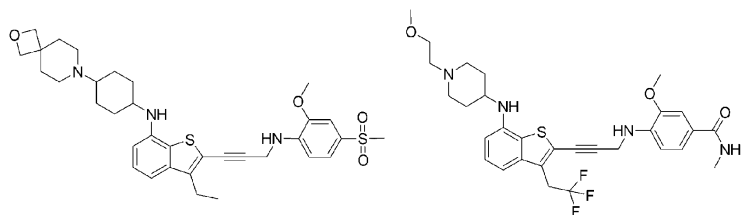
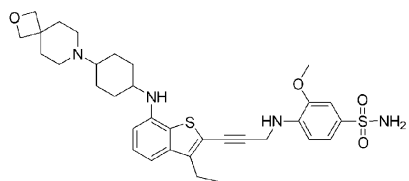
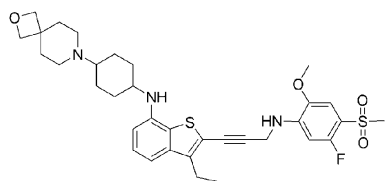
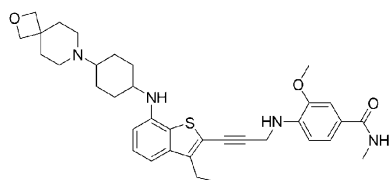
10

20

30

40

50



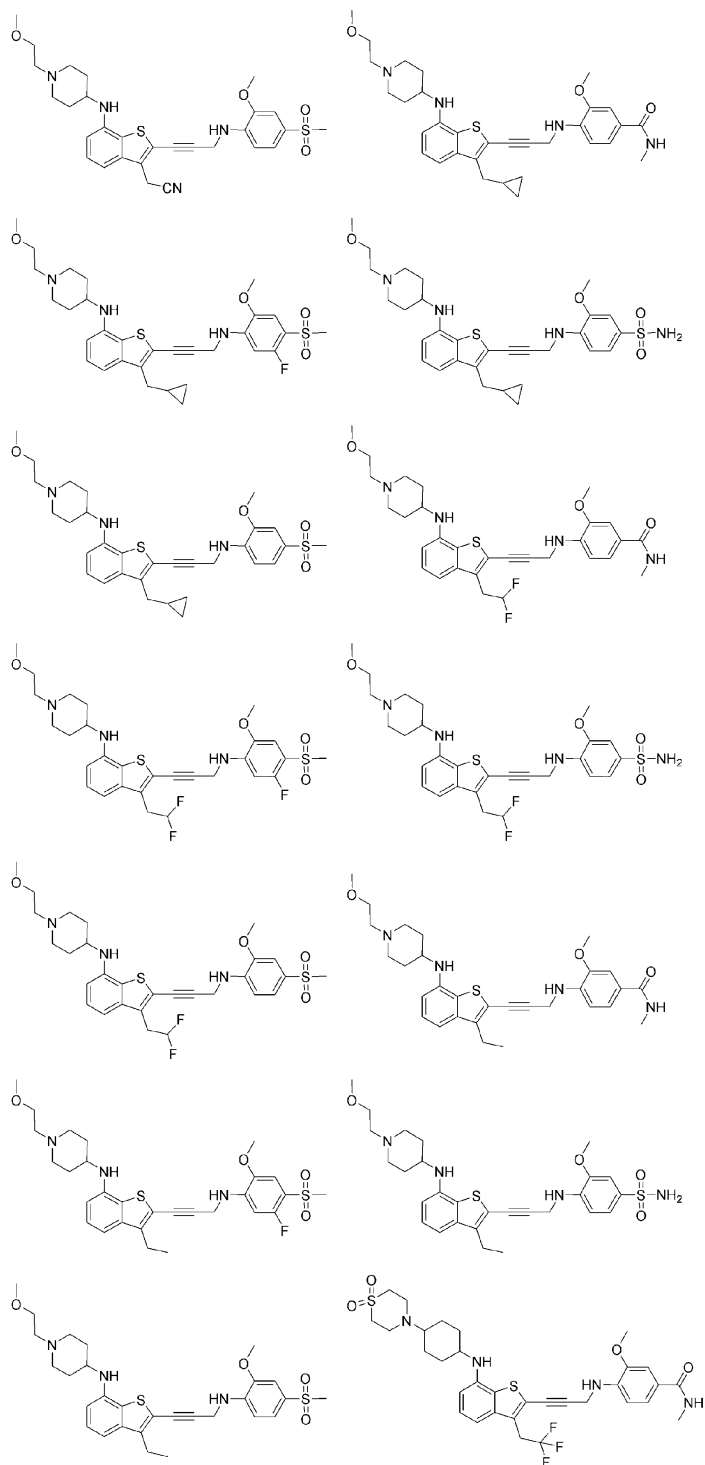
10

20

30

40

50



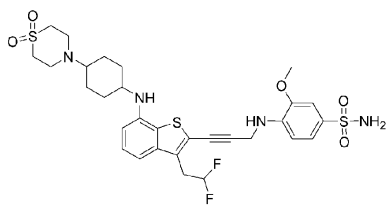
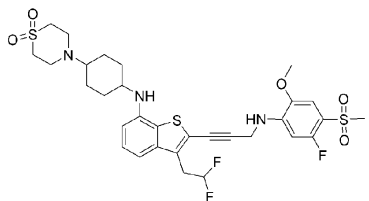
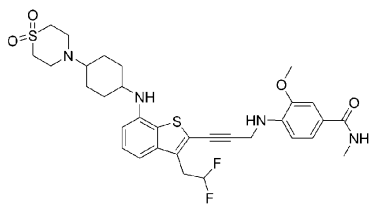
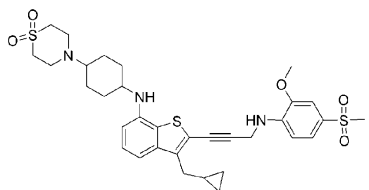
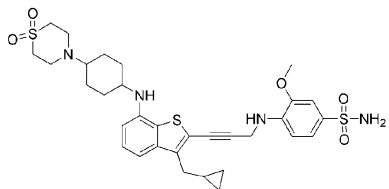
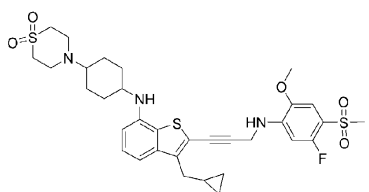
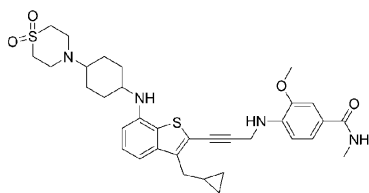
10

20

30

40

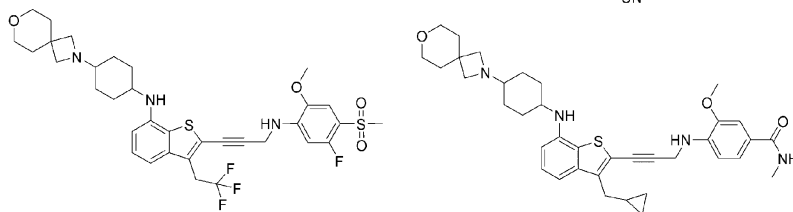
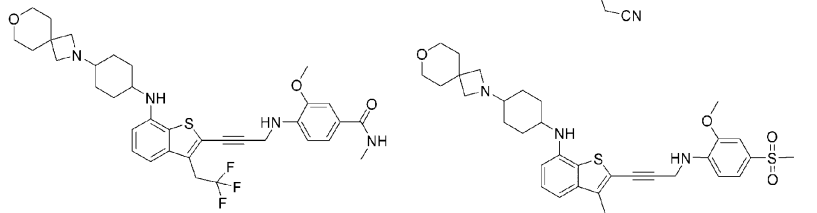
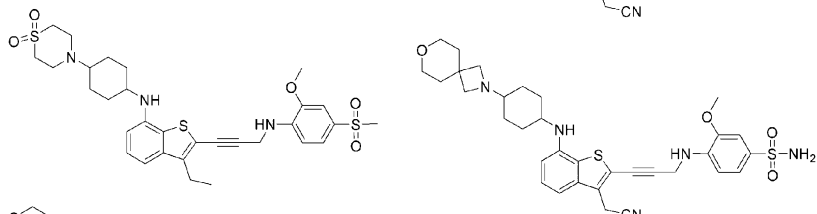
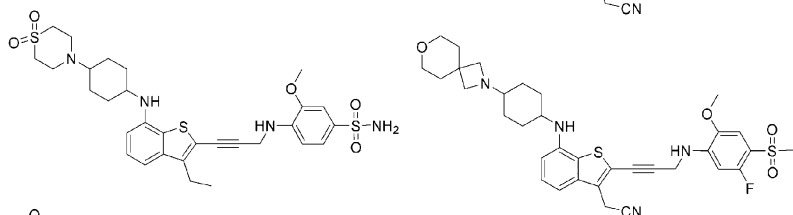
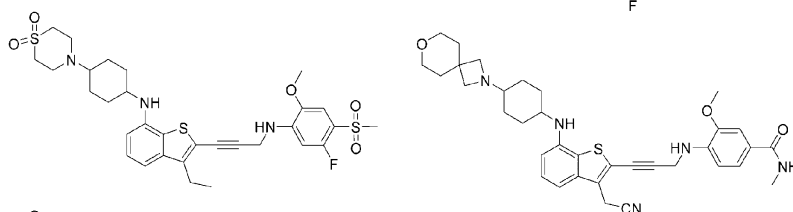
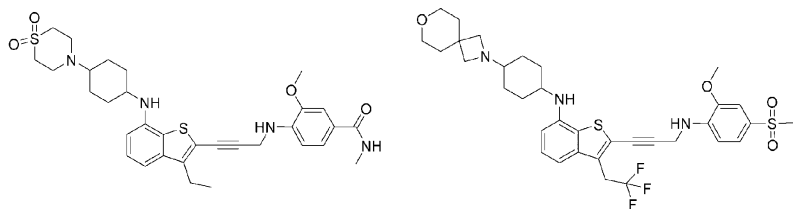
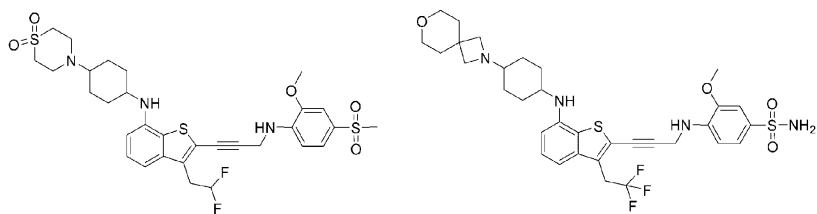
50



20

30

40



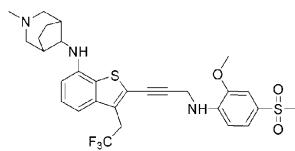
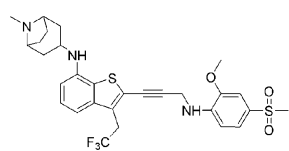
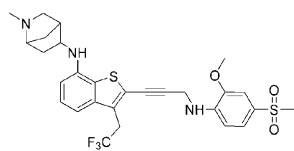
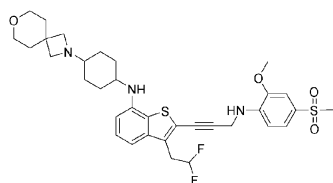
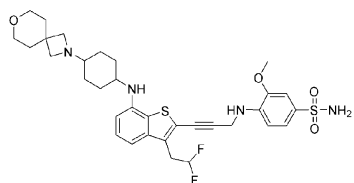
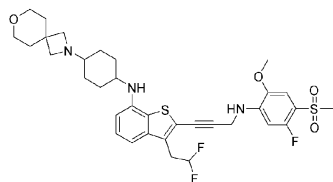
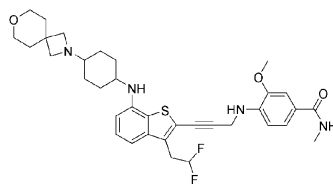
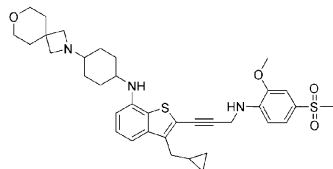
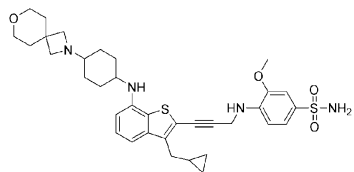
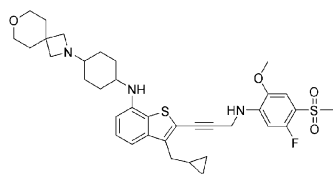
10

20

30

40

50



10

20

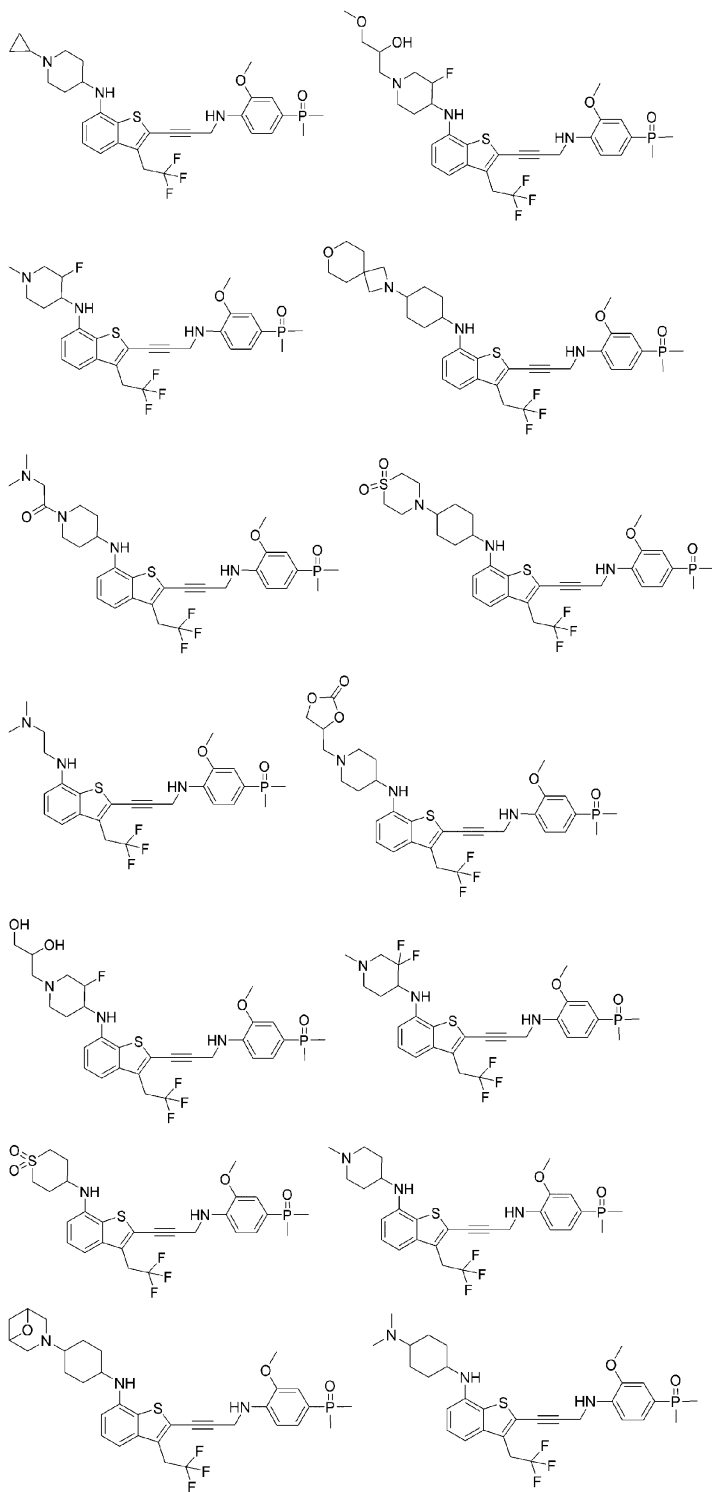
30

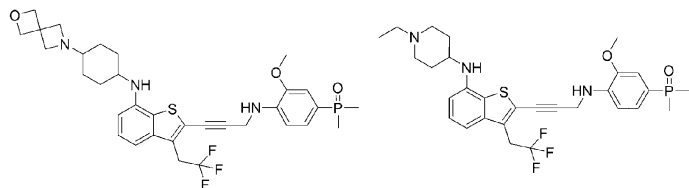
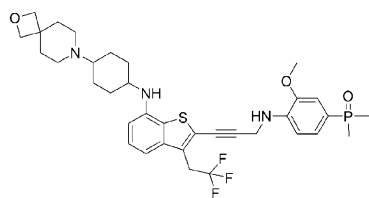
40

から選択される、
請求項 1 ～ 53 のいずれか 1 項の記載の化合物。
【請求項 58】
式 (I) の化合物が、

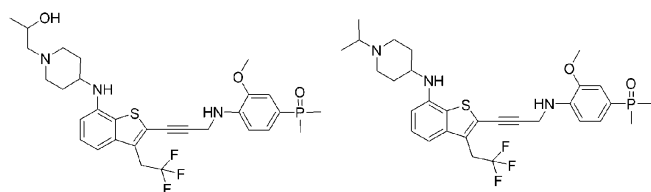
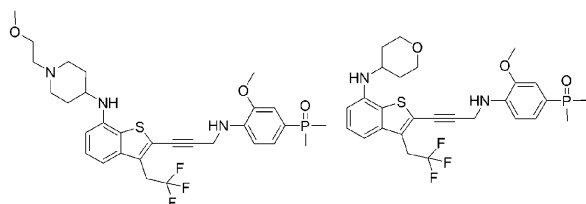
50

【化 4 4】

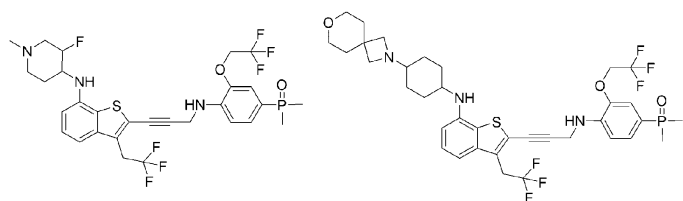
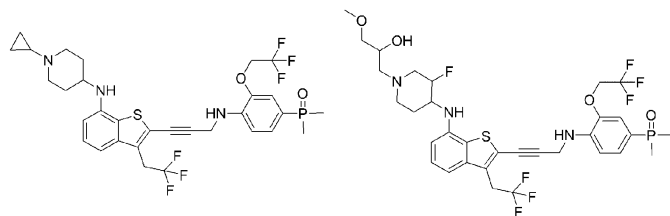




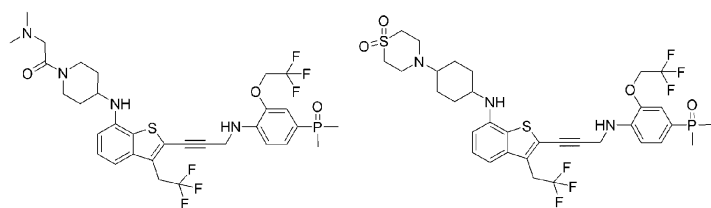
10



20

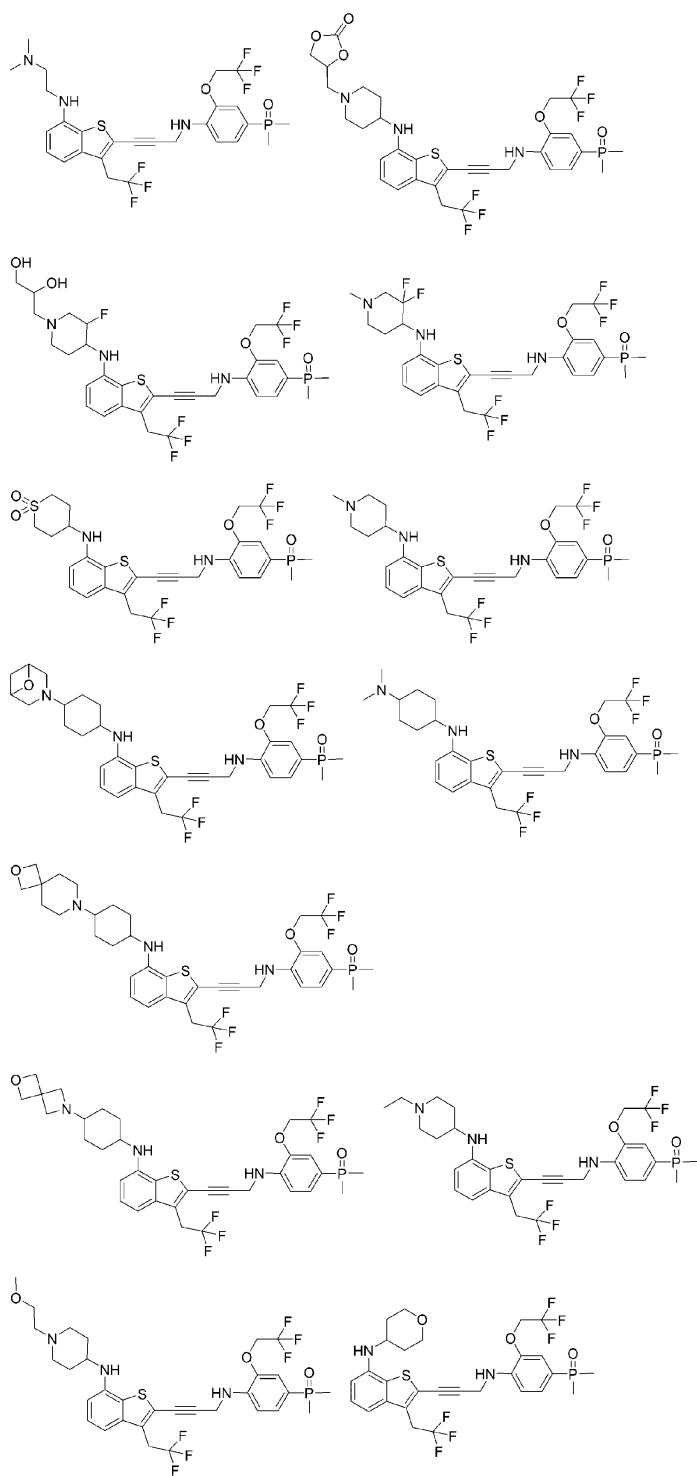


30



40

50



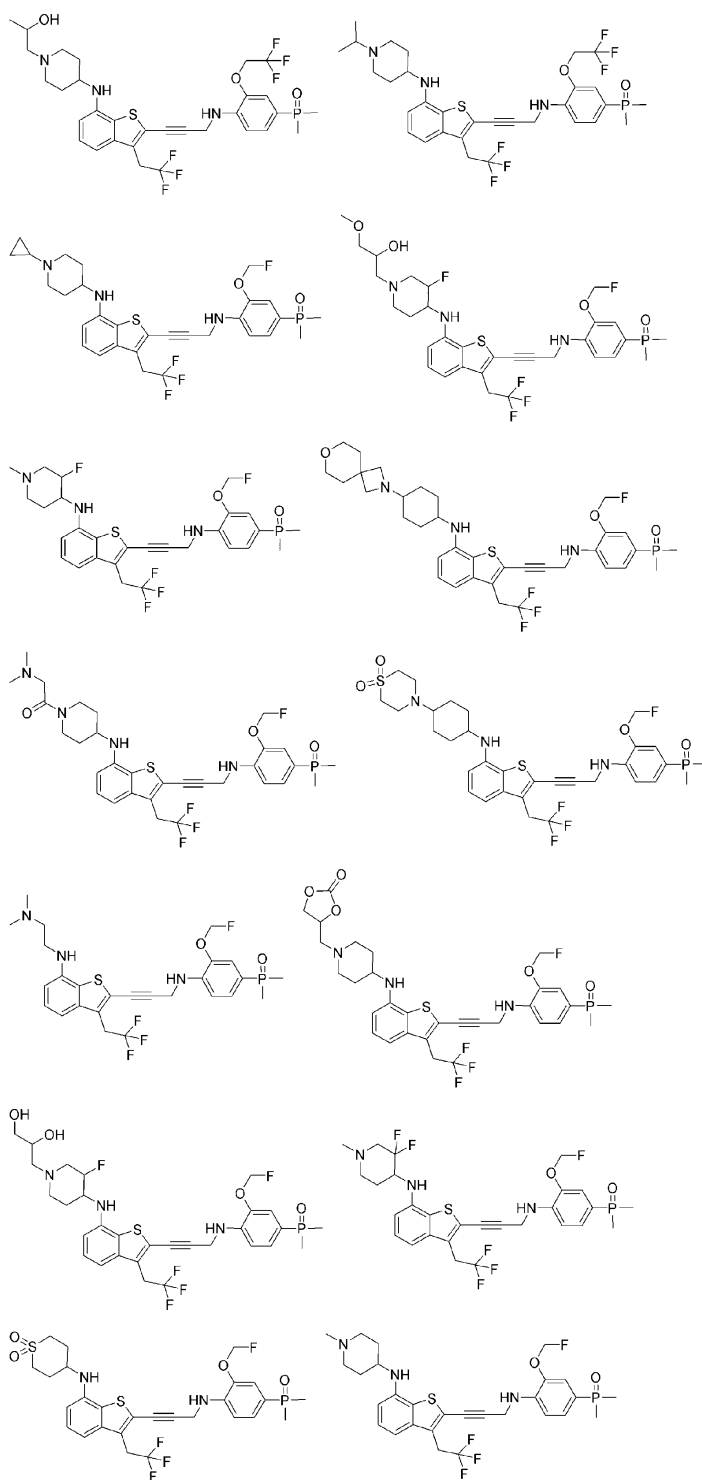
10

20

30

40

50



10

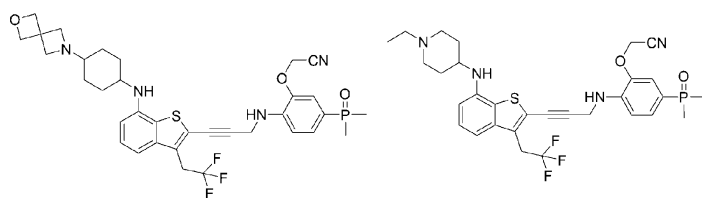
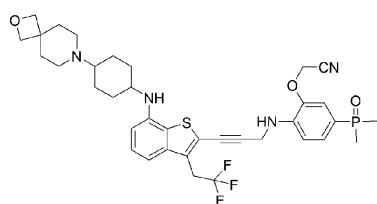
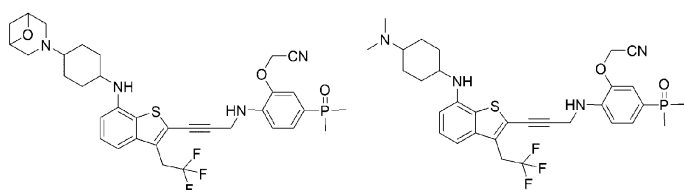
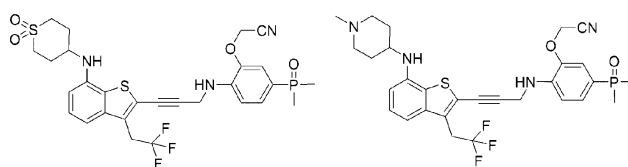
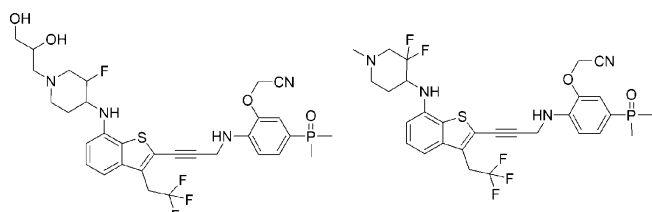
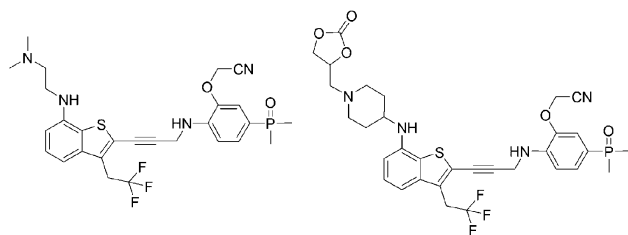
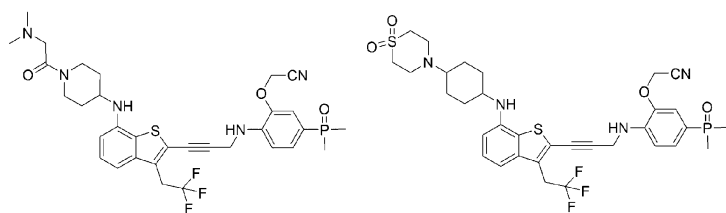
20

30

40

50





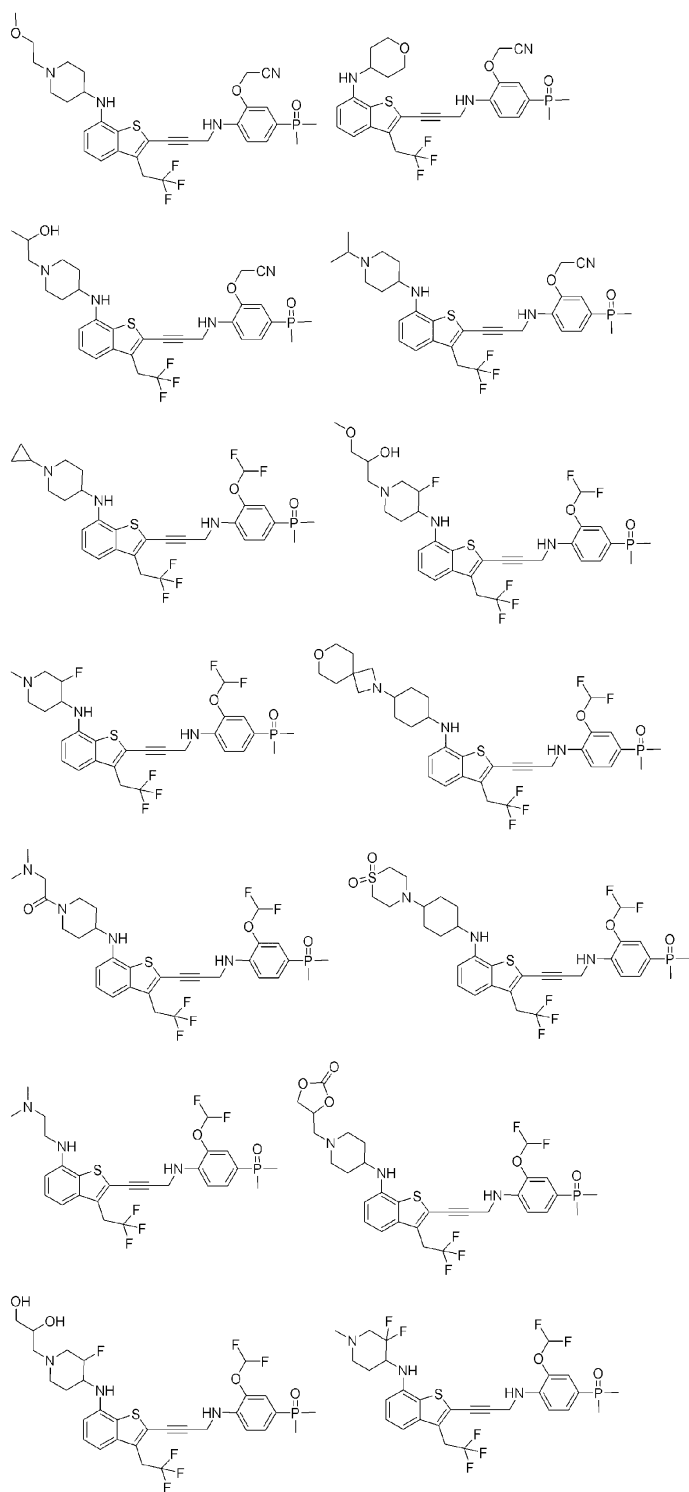
10

20

30

40

50



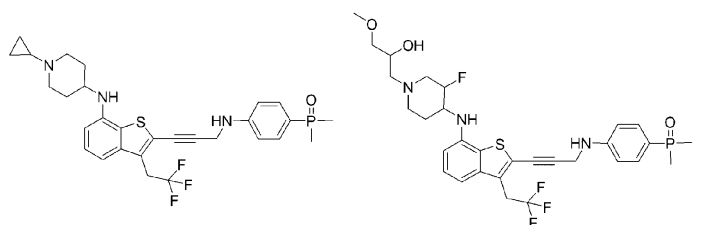
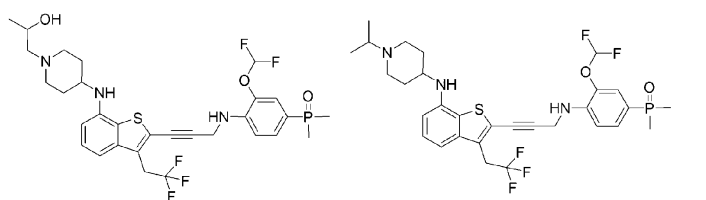
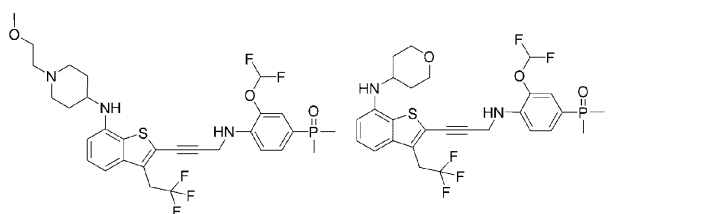
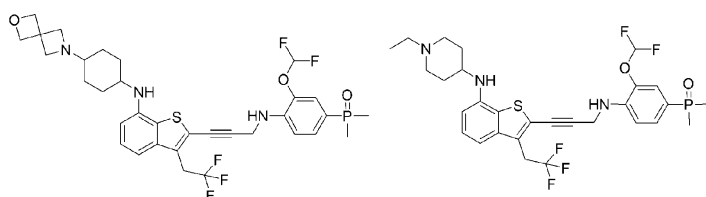
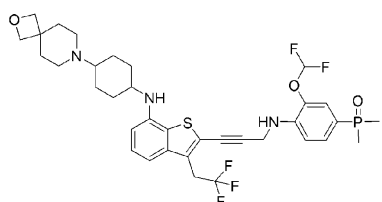
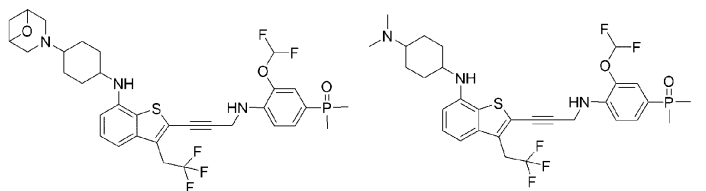
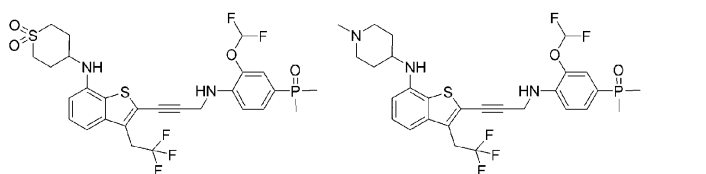
10

20

30

40

50



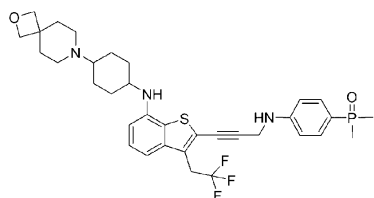
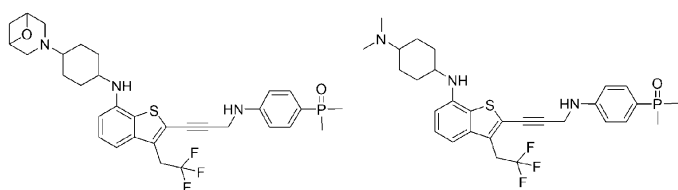
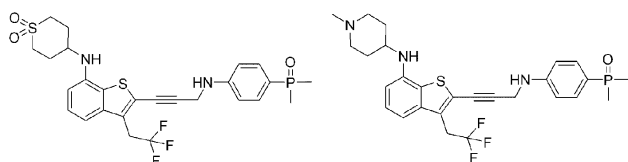
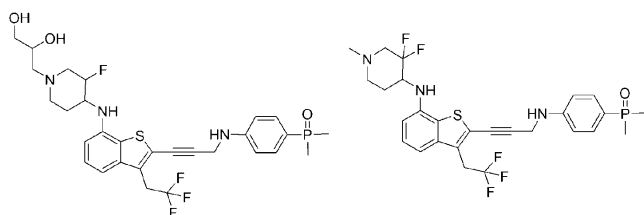
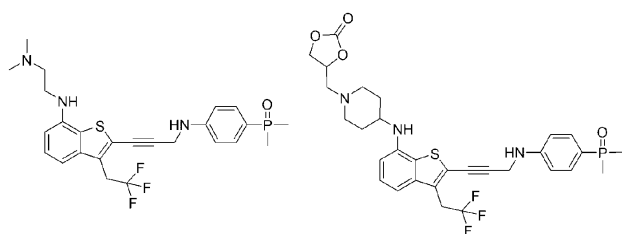
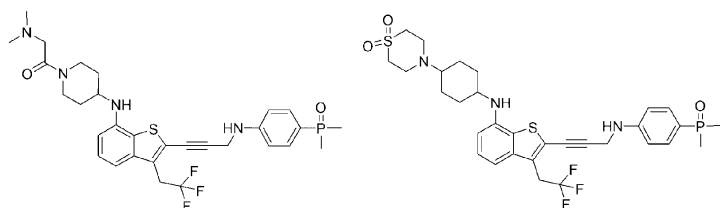
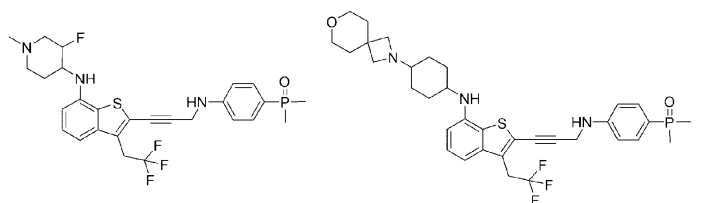
10

20

30

40

50



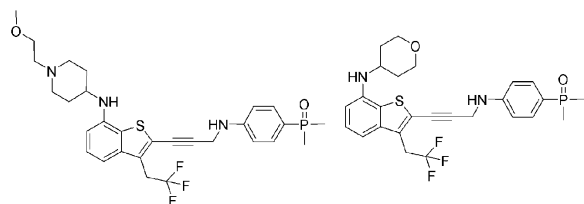
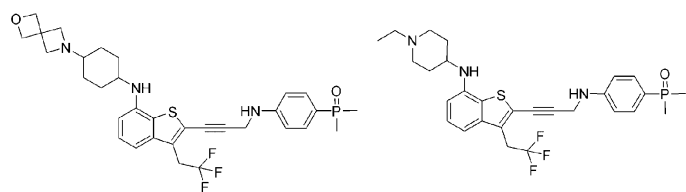
10

20

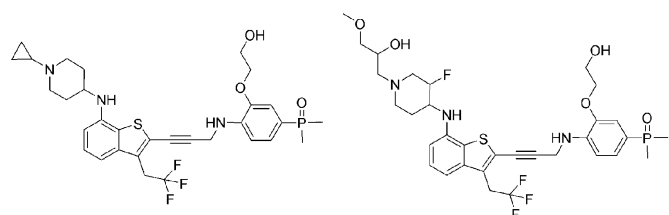
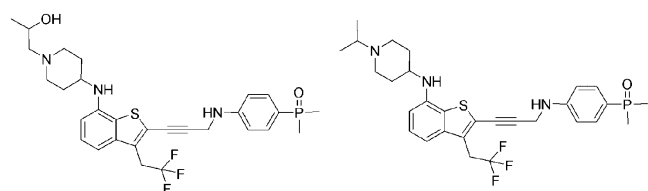
30

40

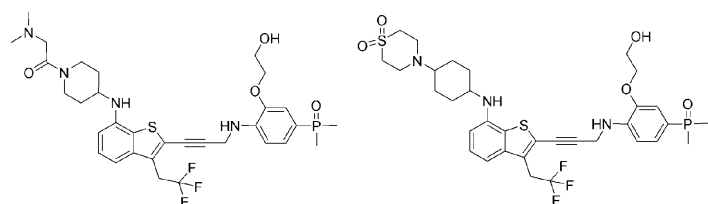
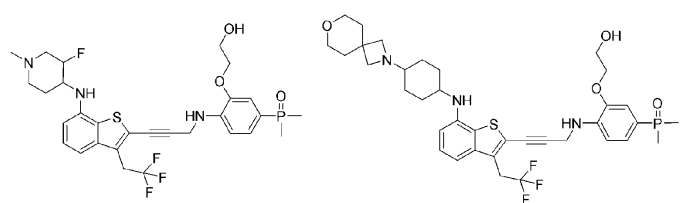
50



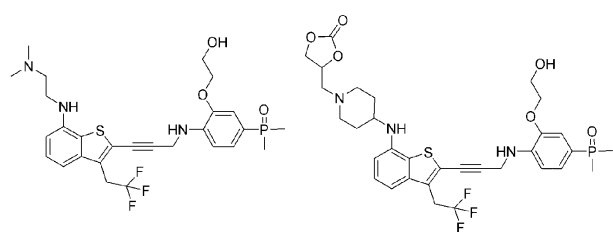
10



20



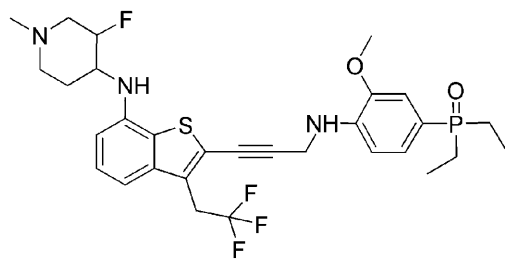
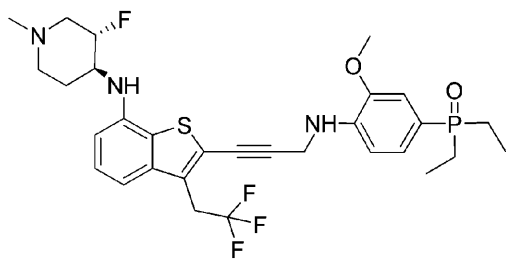
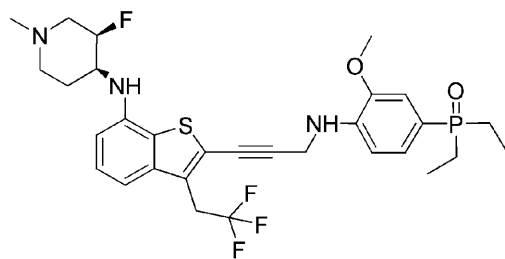
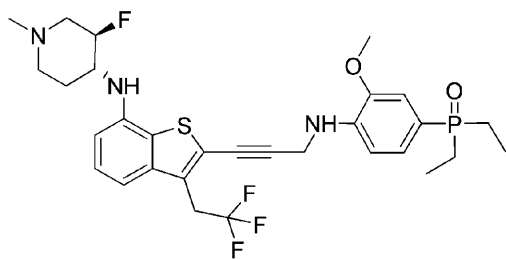
30



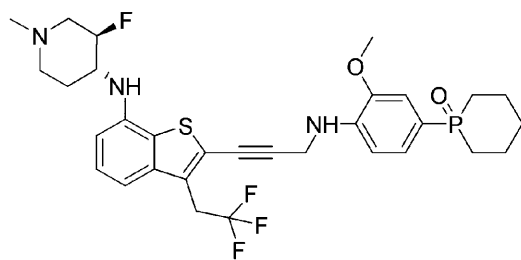
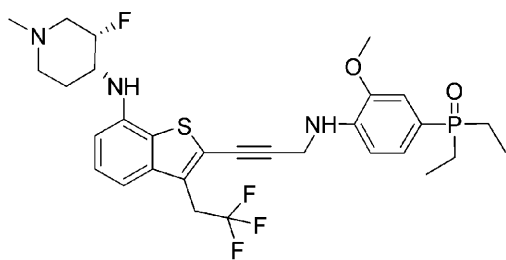
40

50

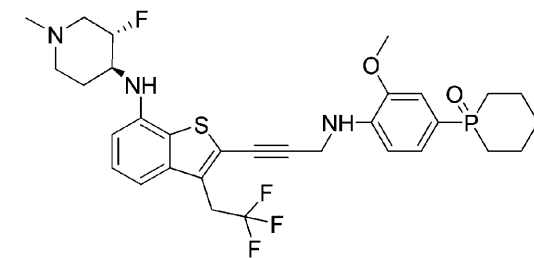
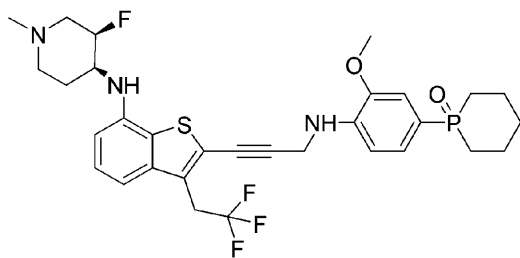




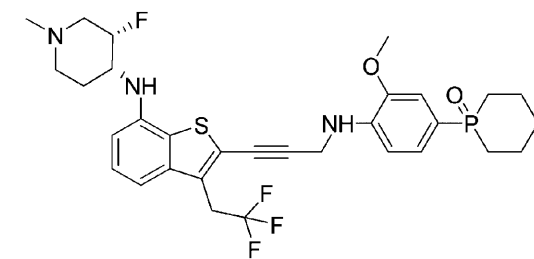
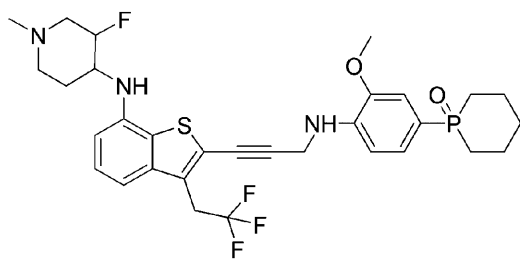
10



20

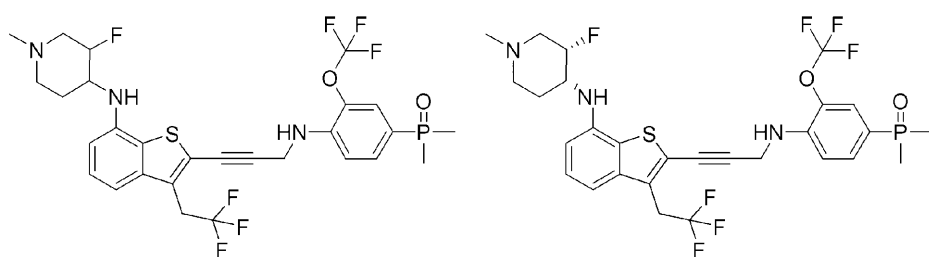
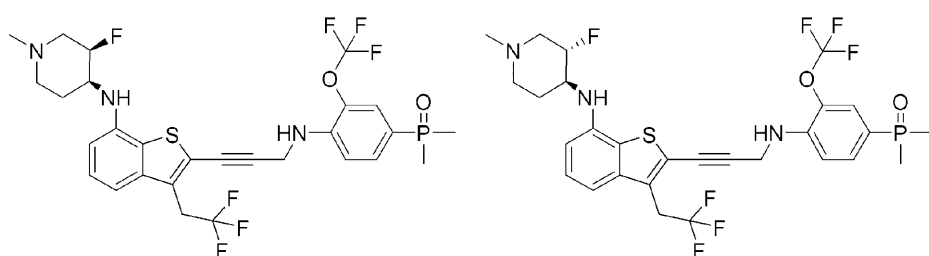
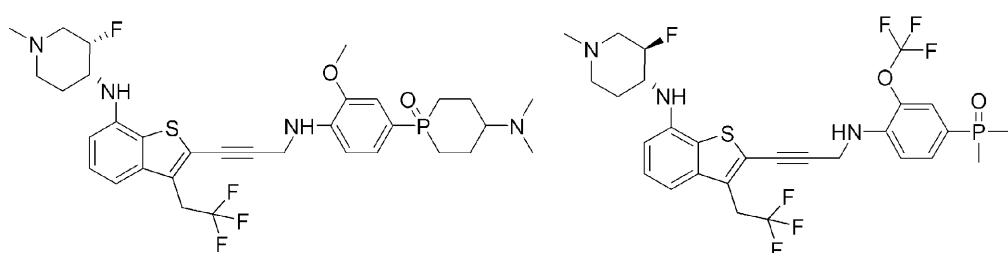
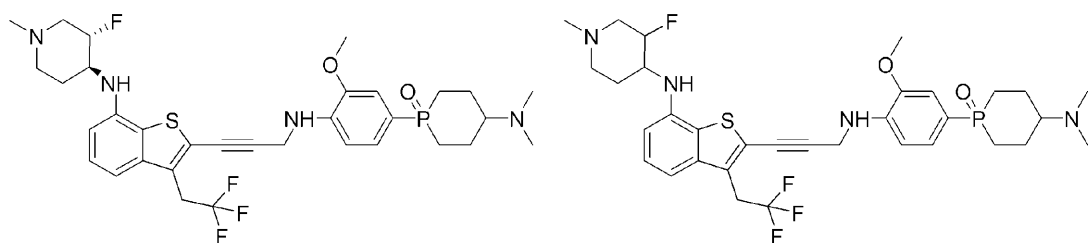
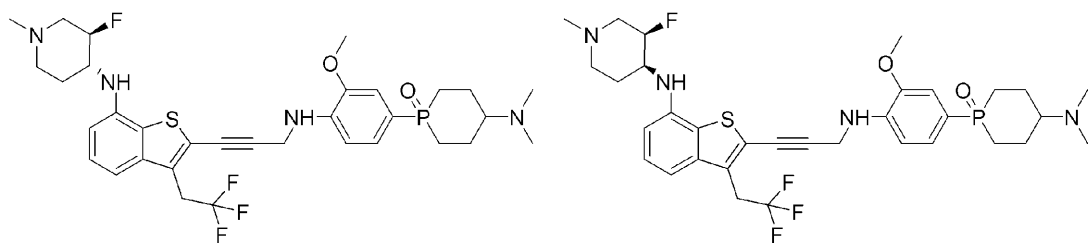


30



40

50



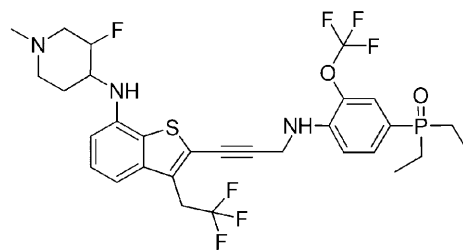
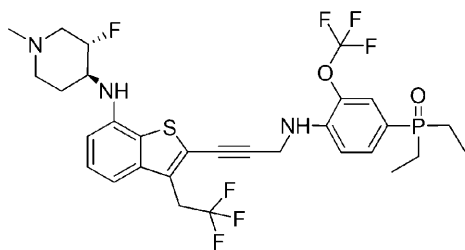
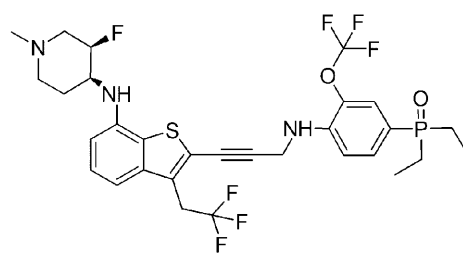
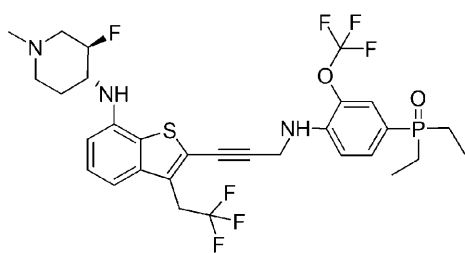
10

20

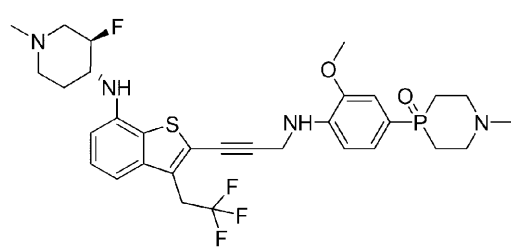
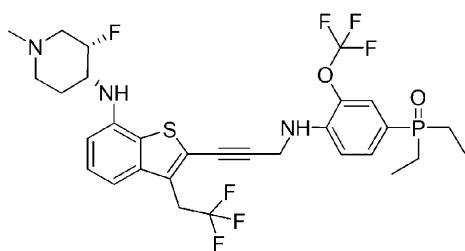
30

40

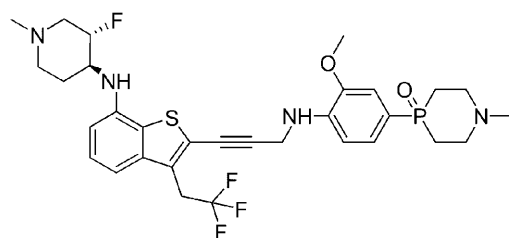
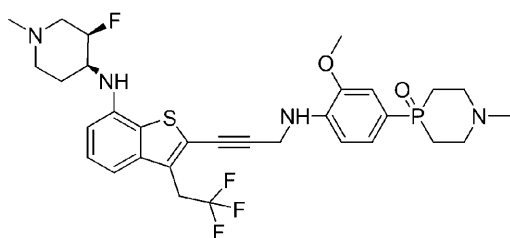
50



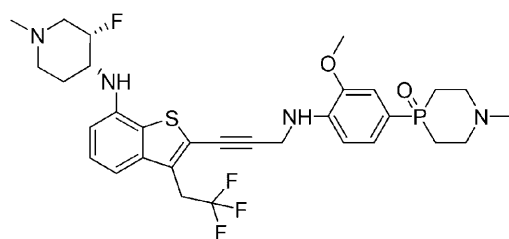
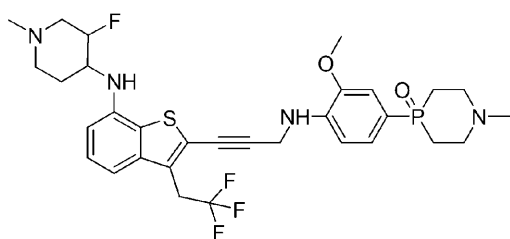
10



20

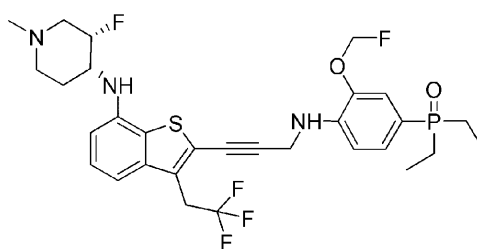
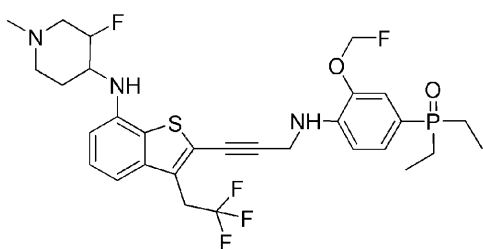
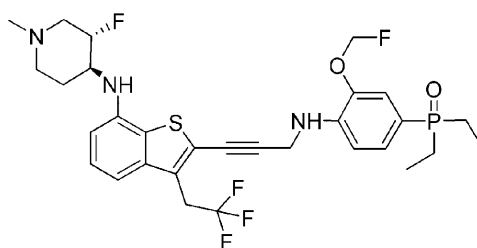
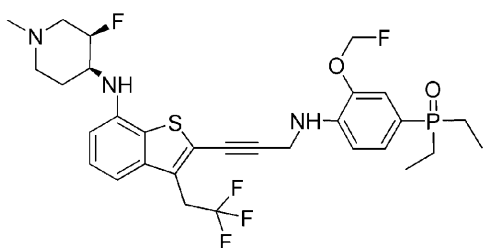
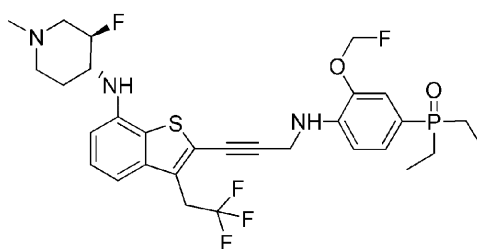
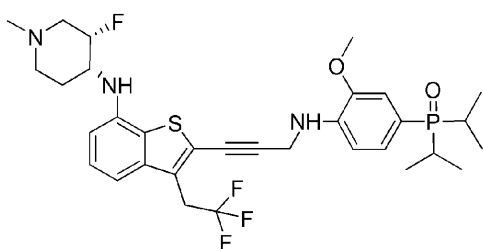
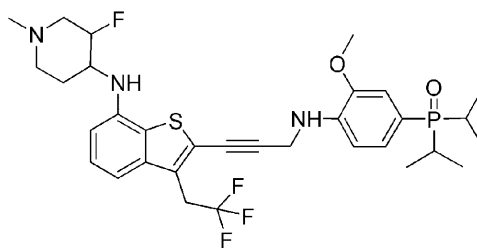
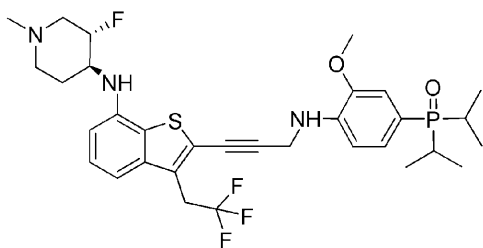
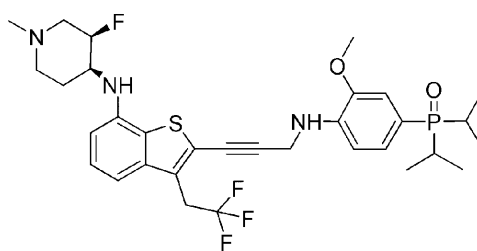
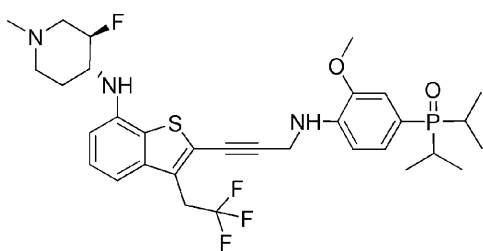


30



40

50

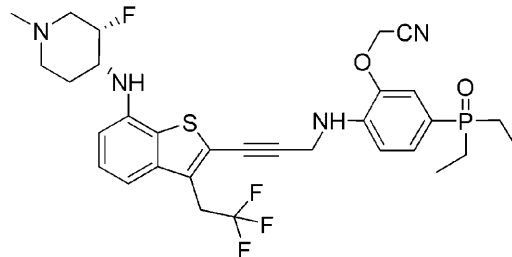
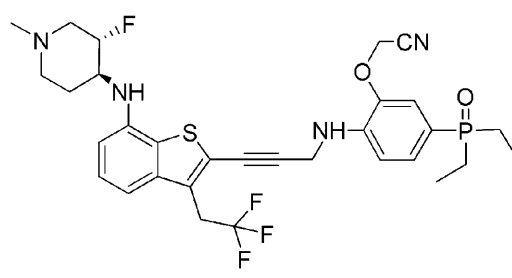
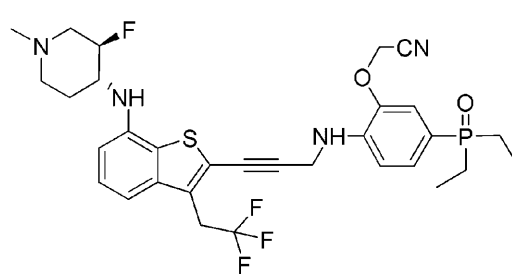
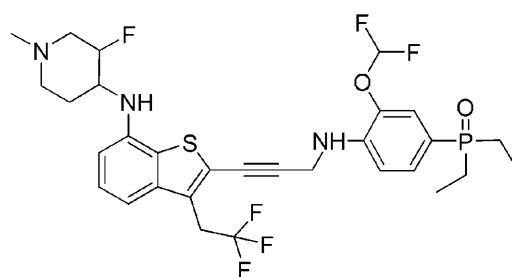
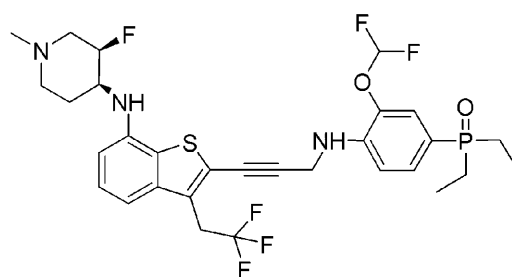


20

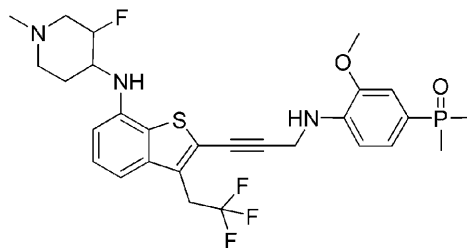
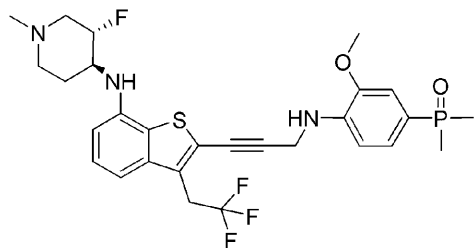
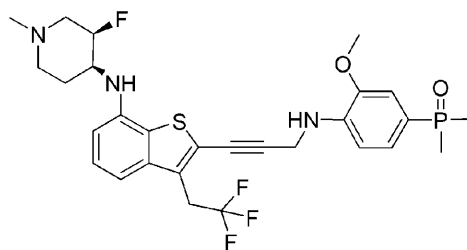
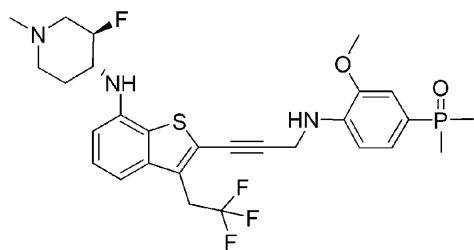
30

40

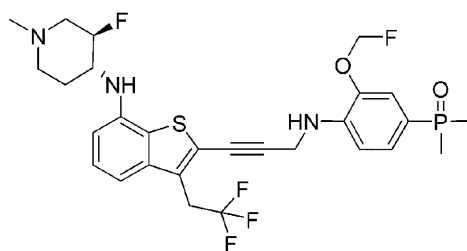
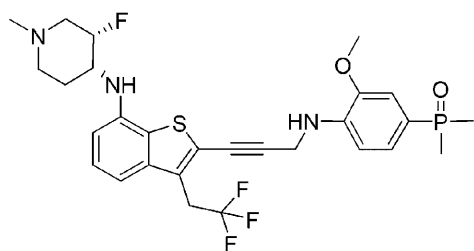
50



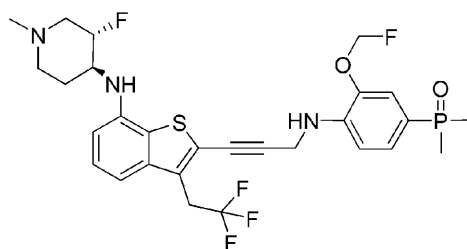
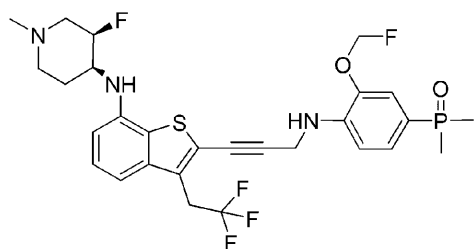
50



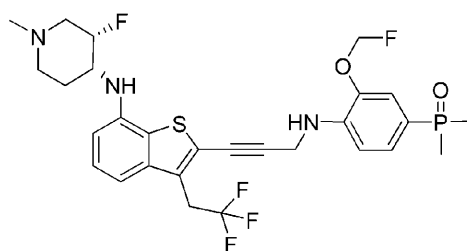
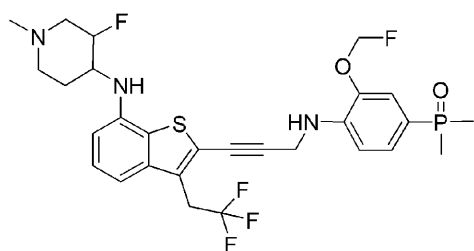
10



20

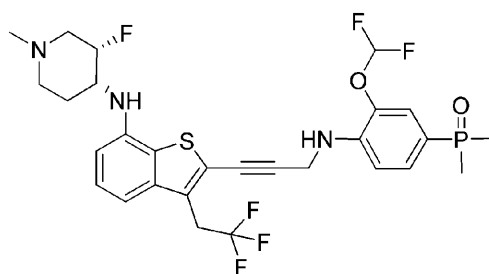
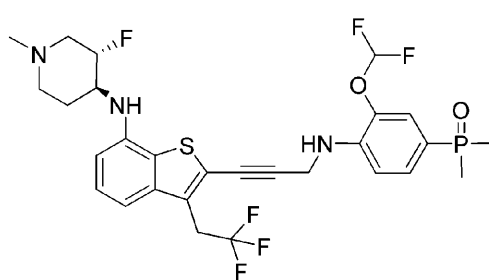
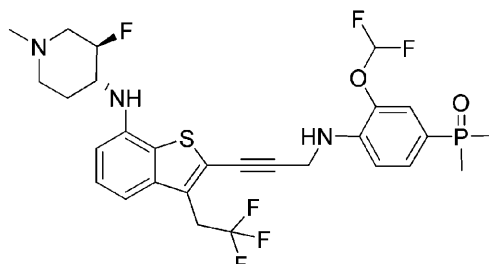
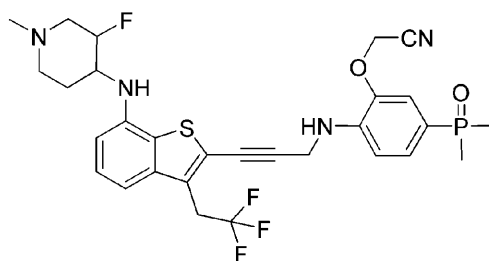
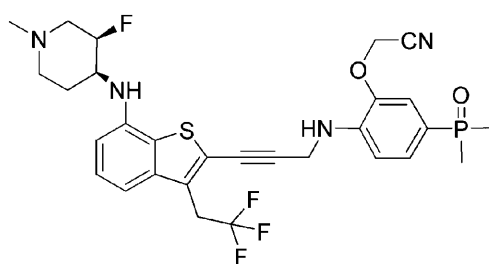


30



40

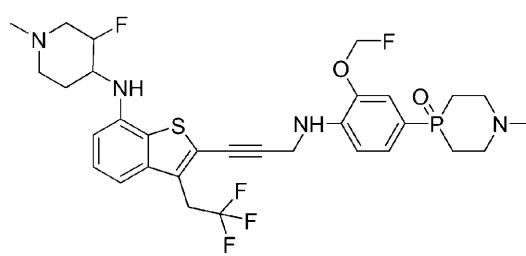
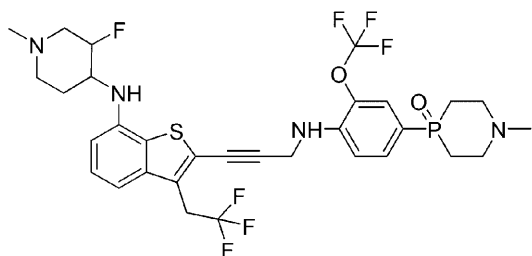
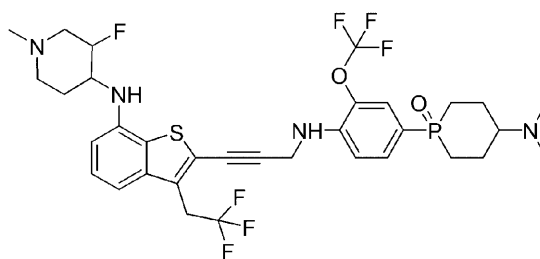
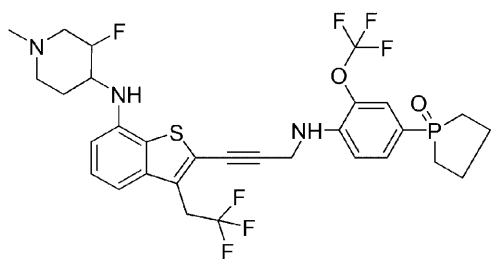
50



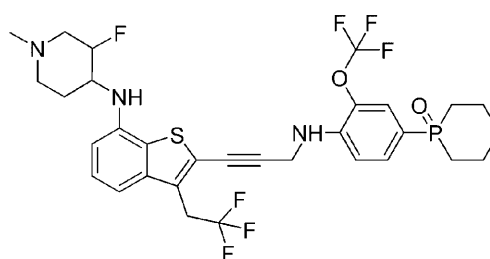
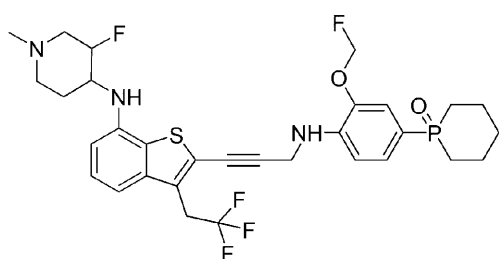
20

30

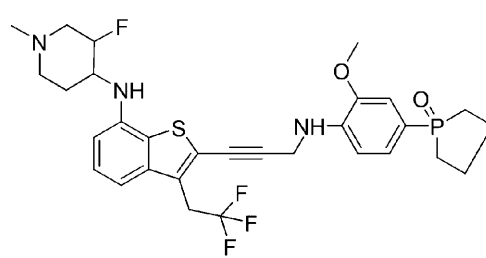
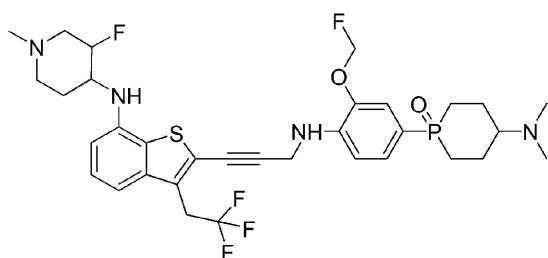
40



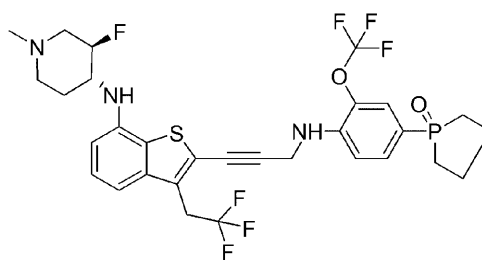
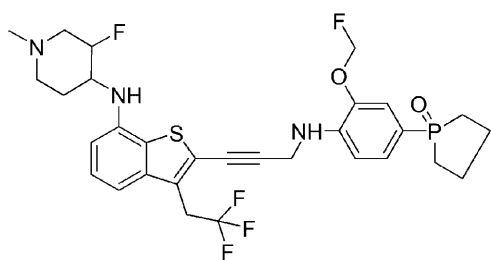
10



20

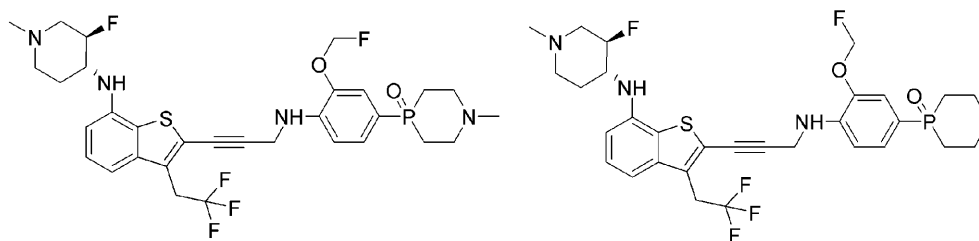
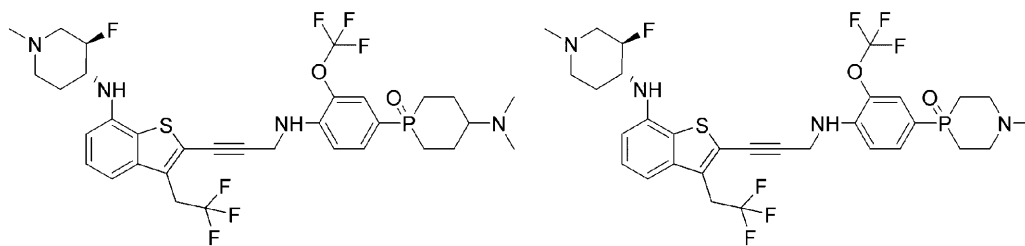


30

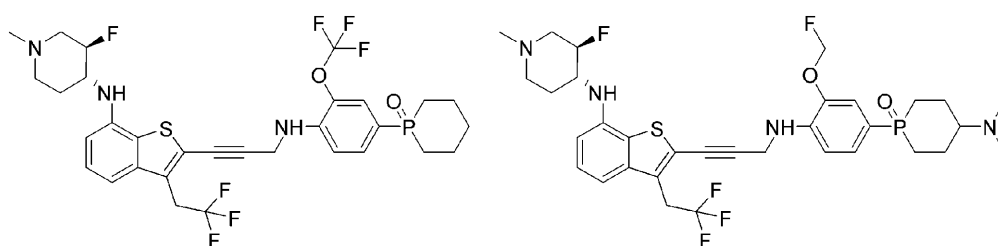


40

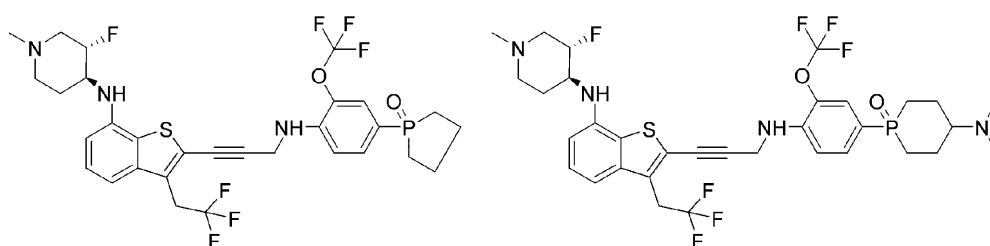
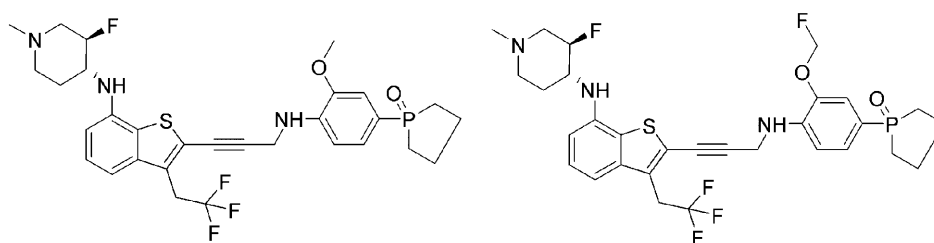
50



10



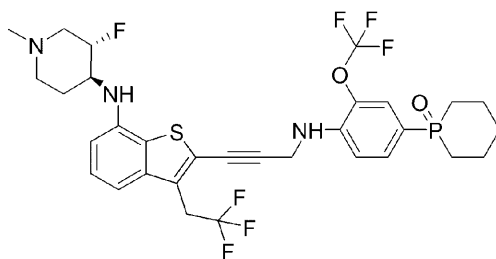
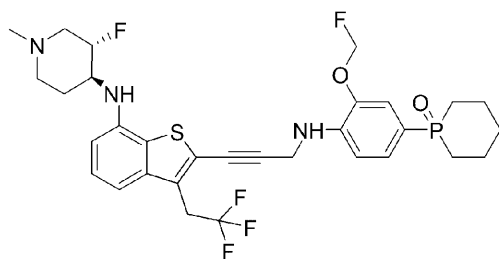
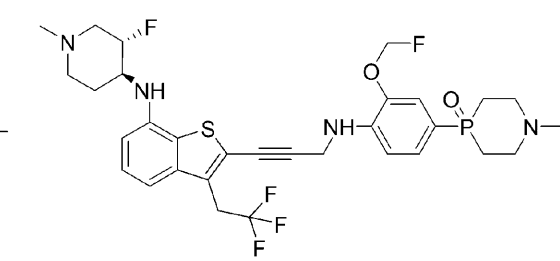
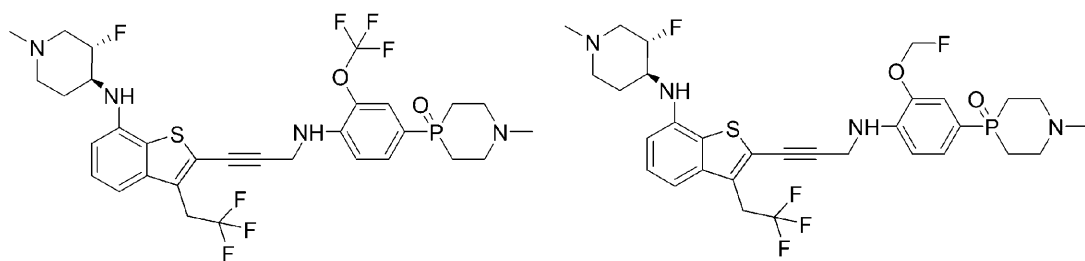
20



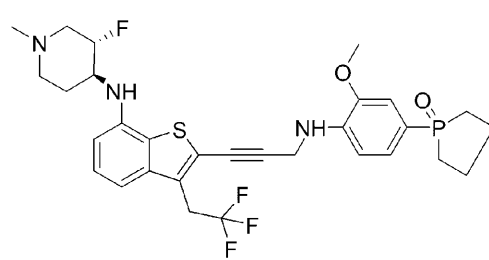
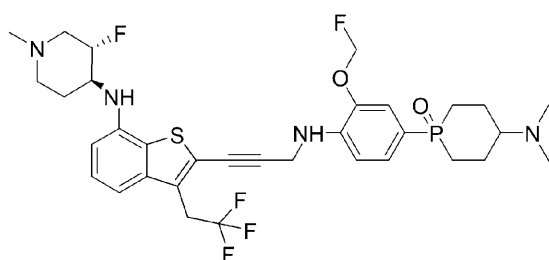
30

40

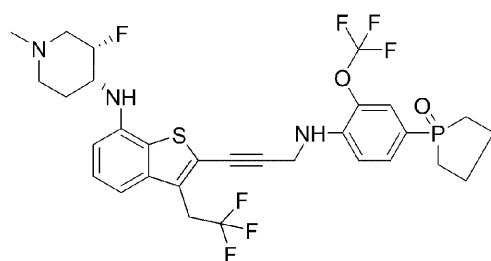
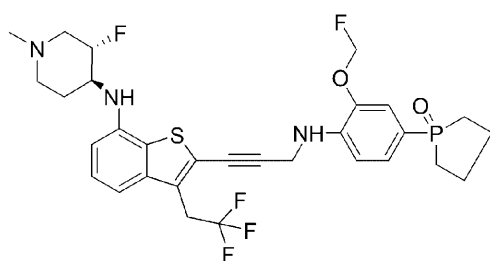
50



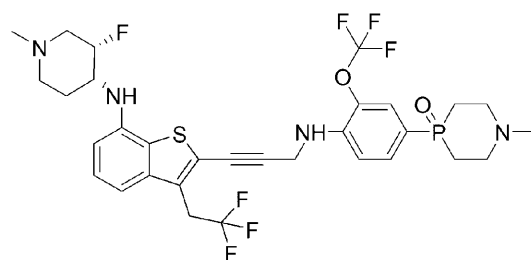
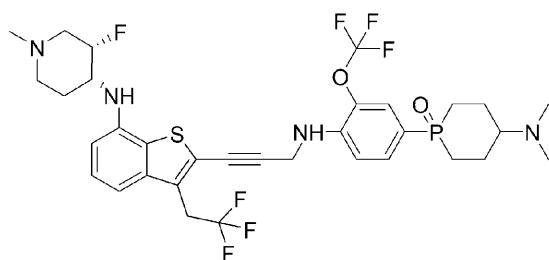
10



20

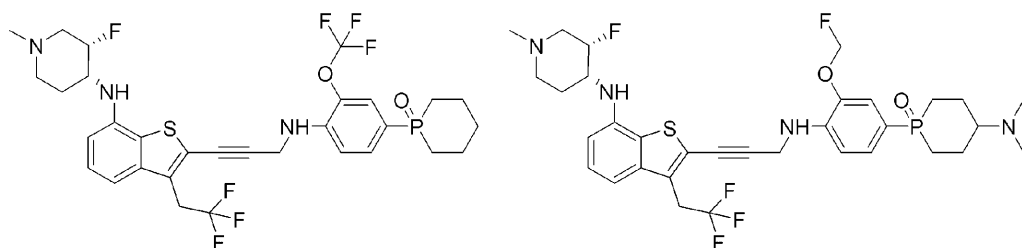
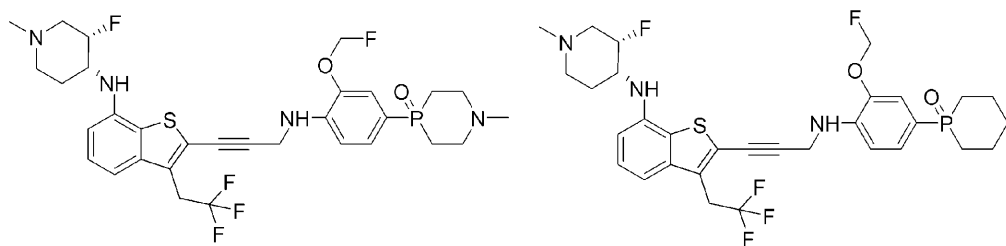


30

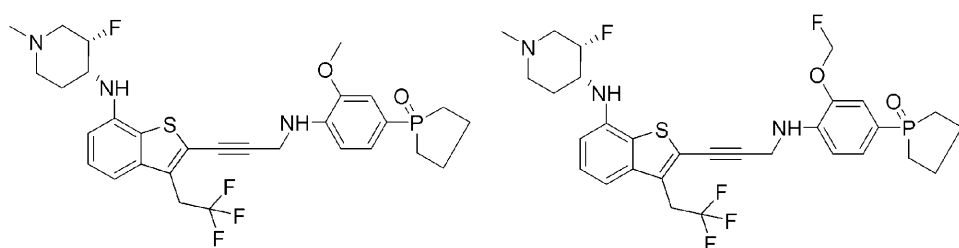


40

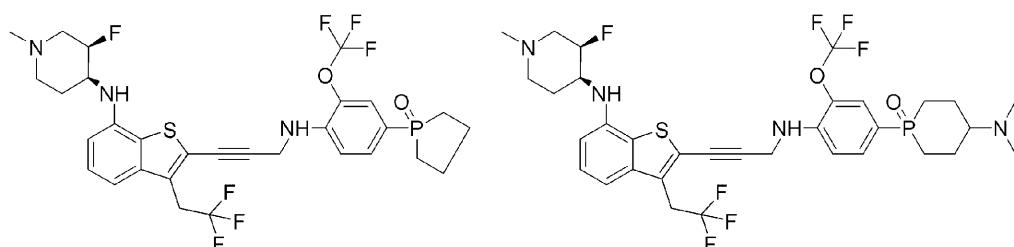
50



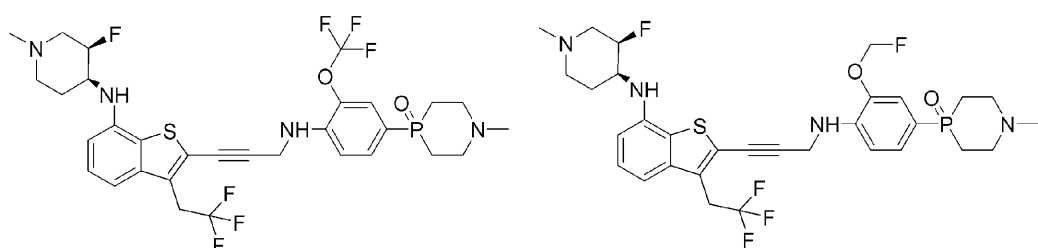
10



20

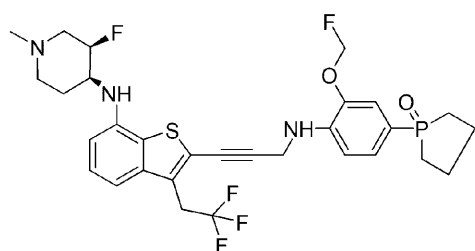
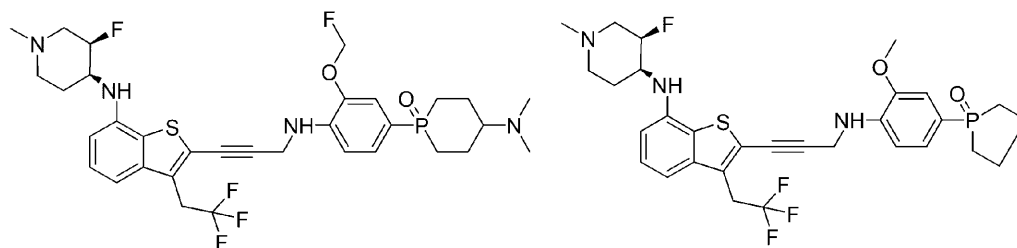
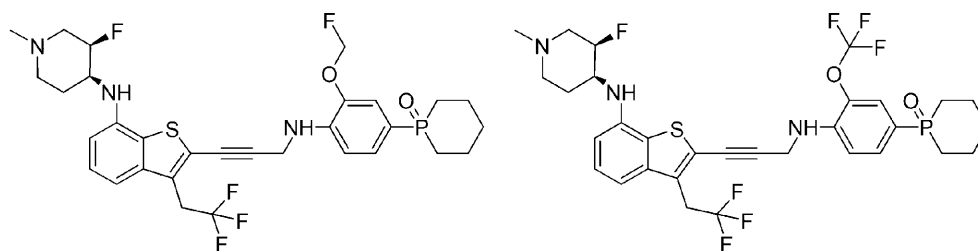


30



40

50



10

20

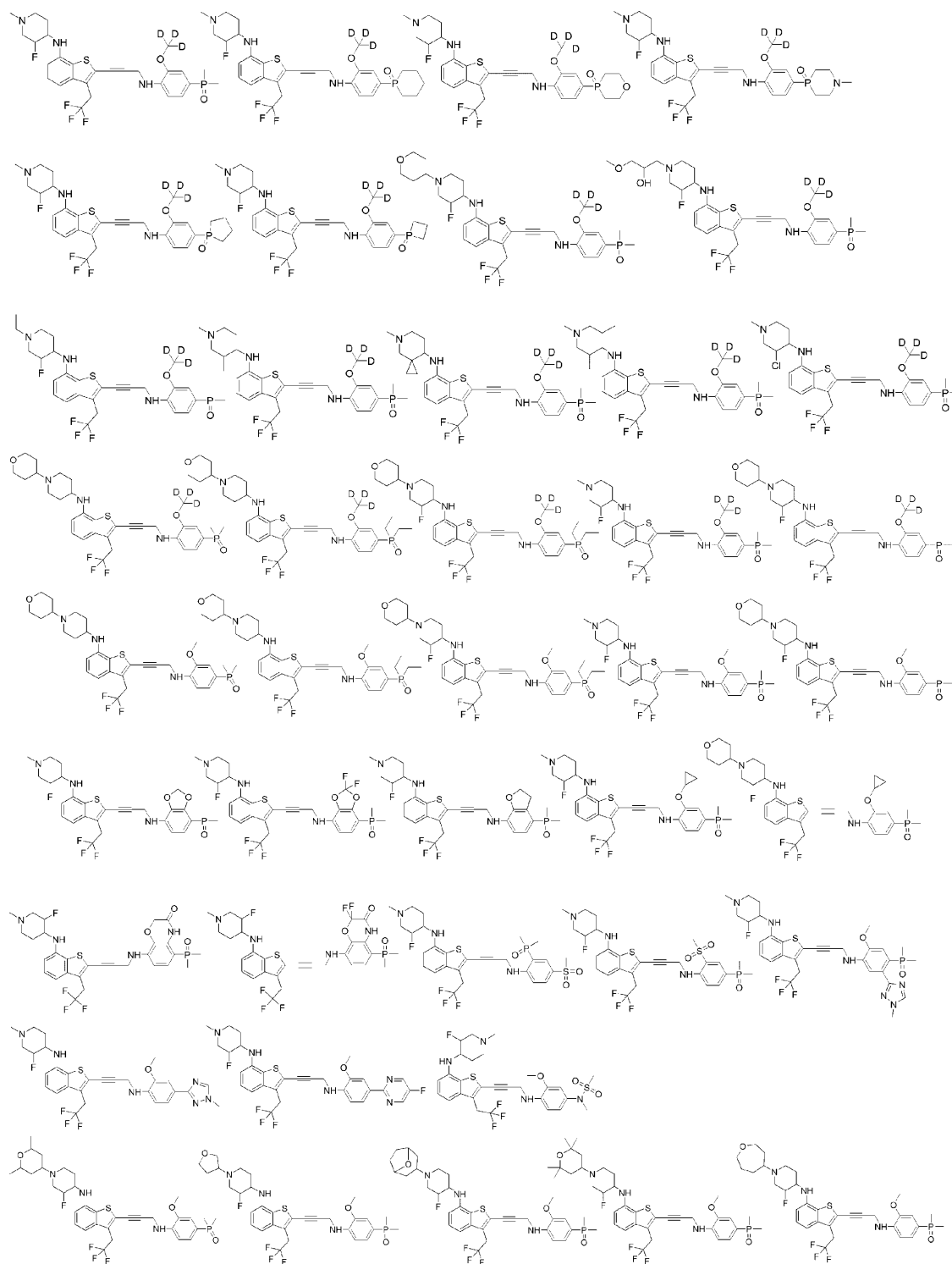
から選択される、
請求項 1 ～ 53 のいずれか 1 項の記載の化合物。
【請求項 59】
式 (I) の化合物が、

30

40

50

【化 4 5】



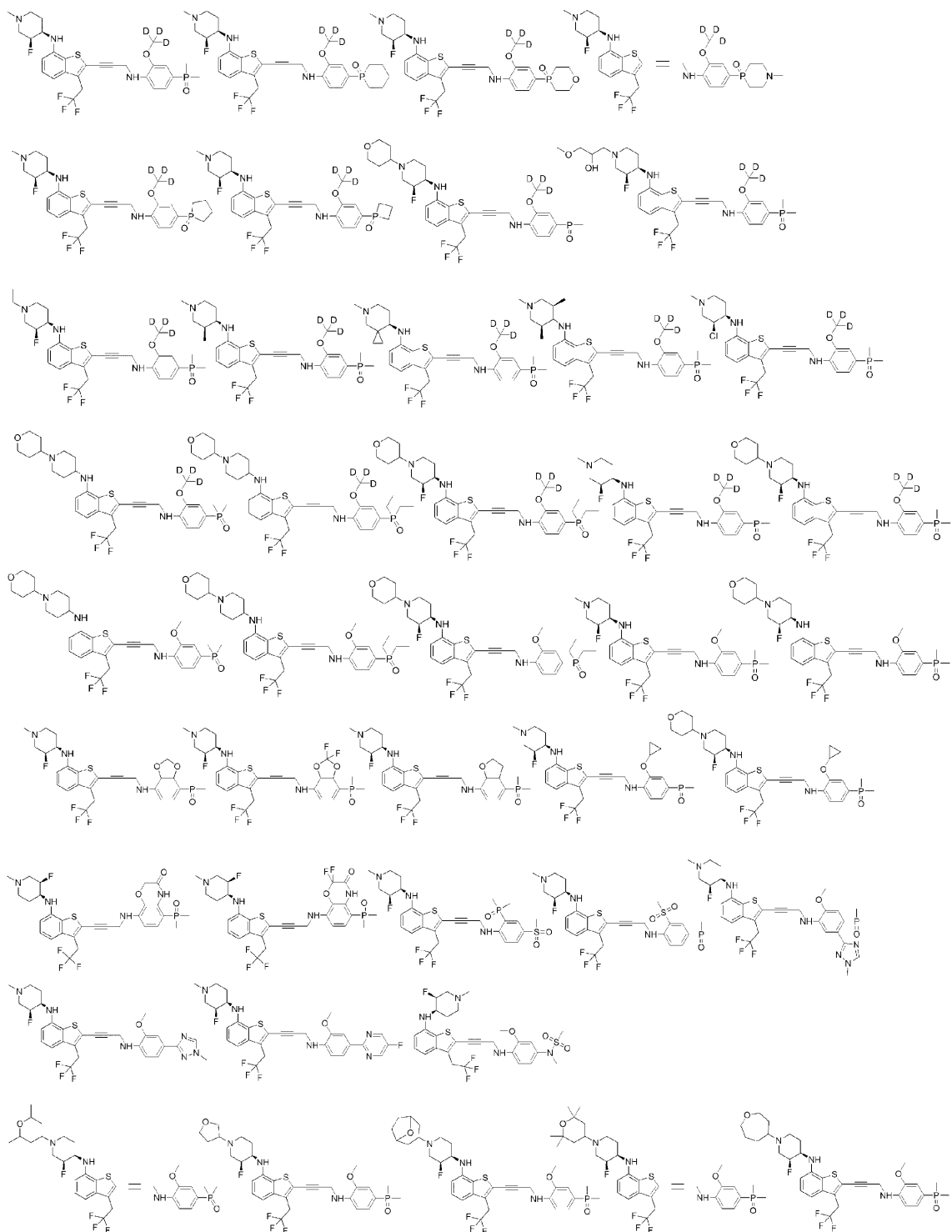
10

20

30

40

50



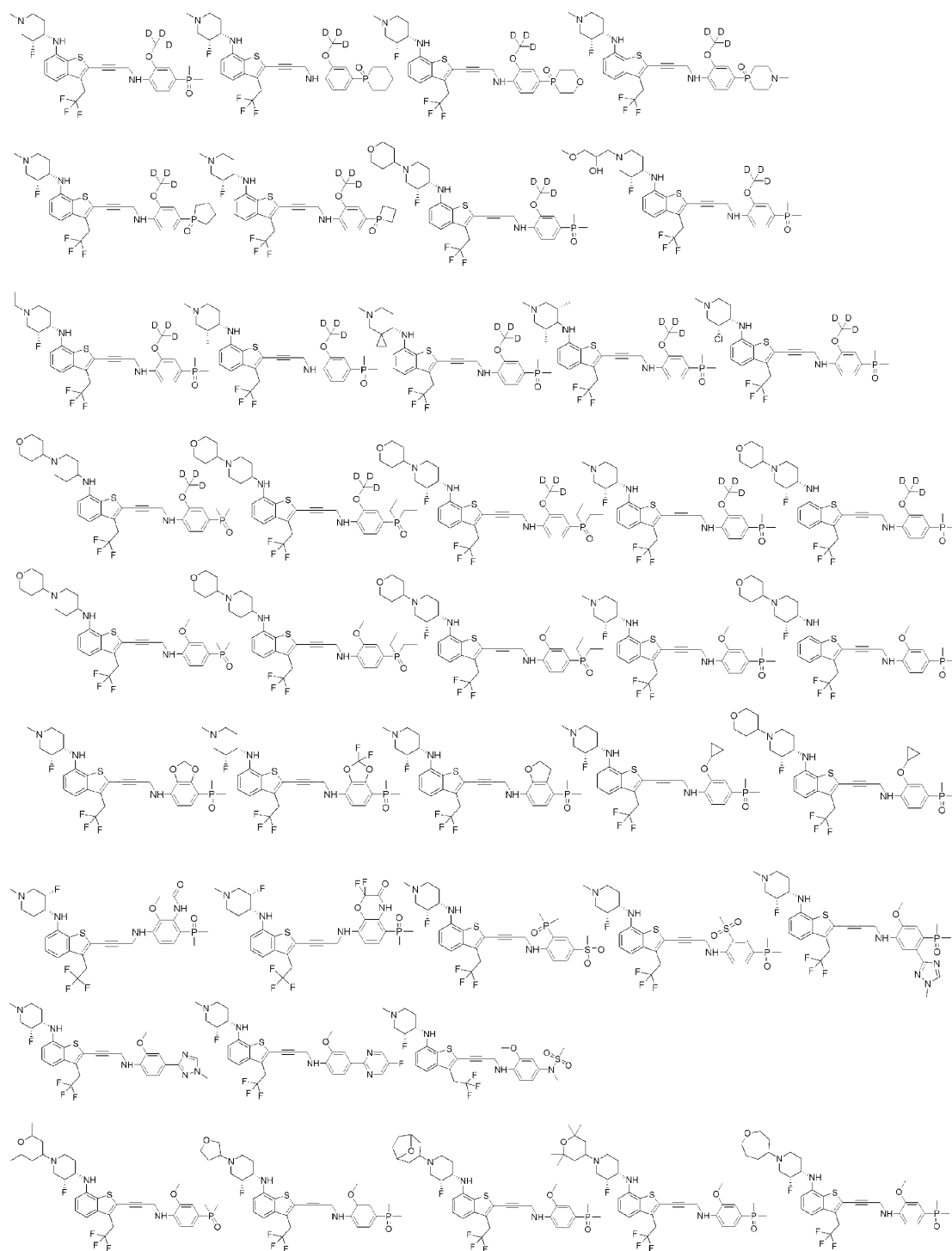
10

20

30

40

50



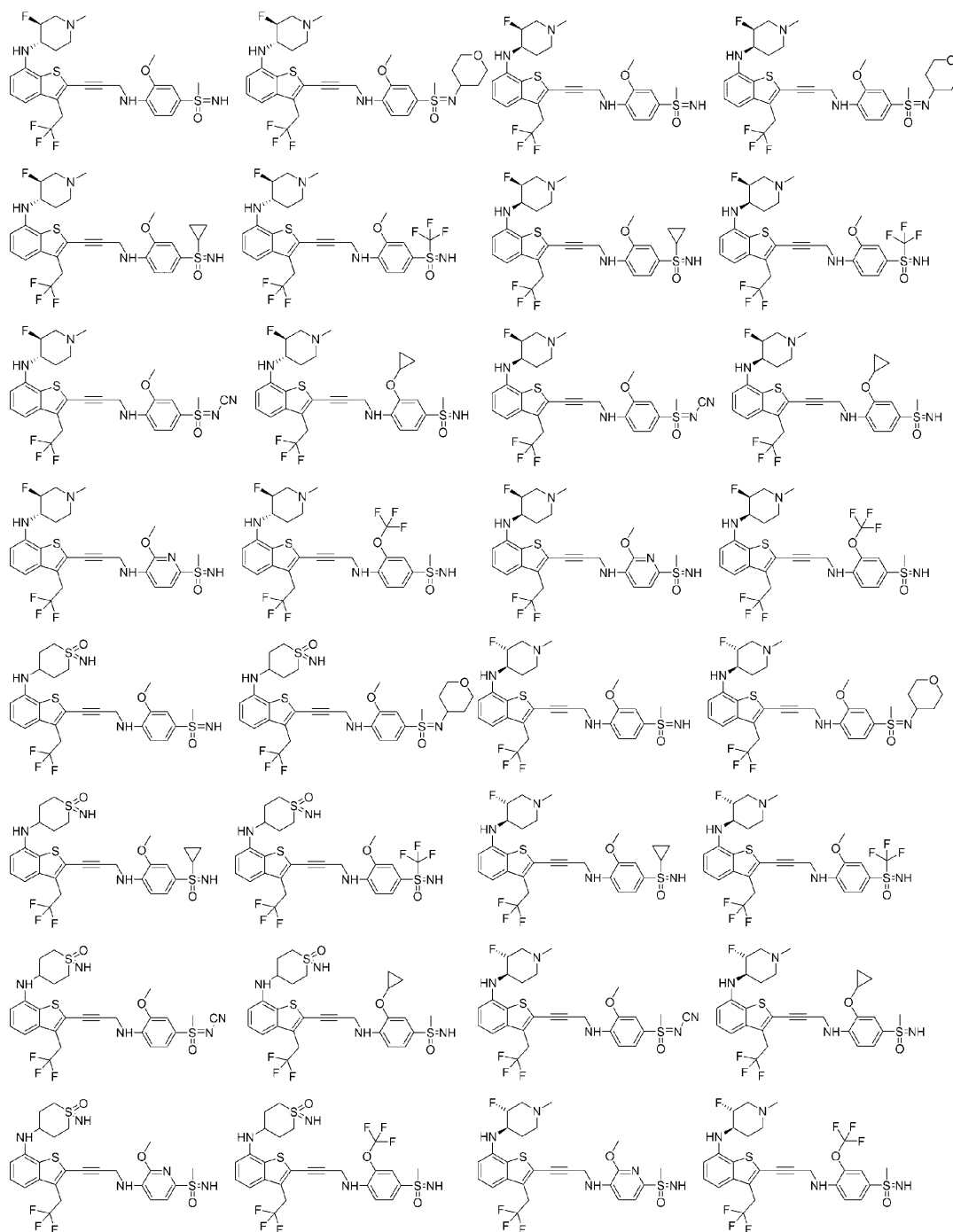
10

20

30

40

50



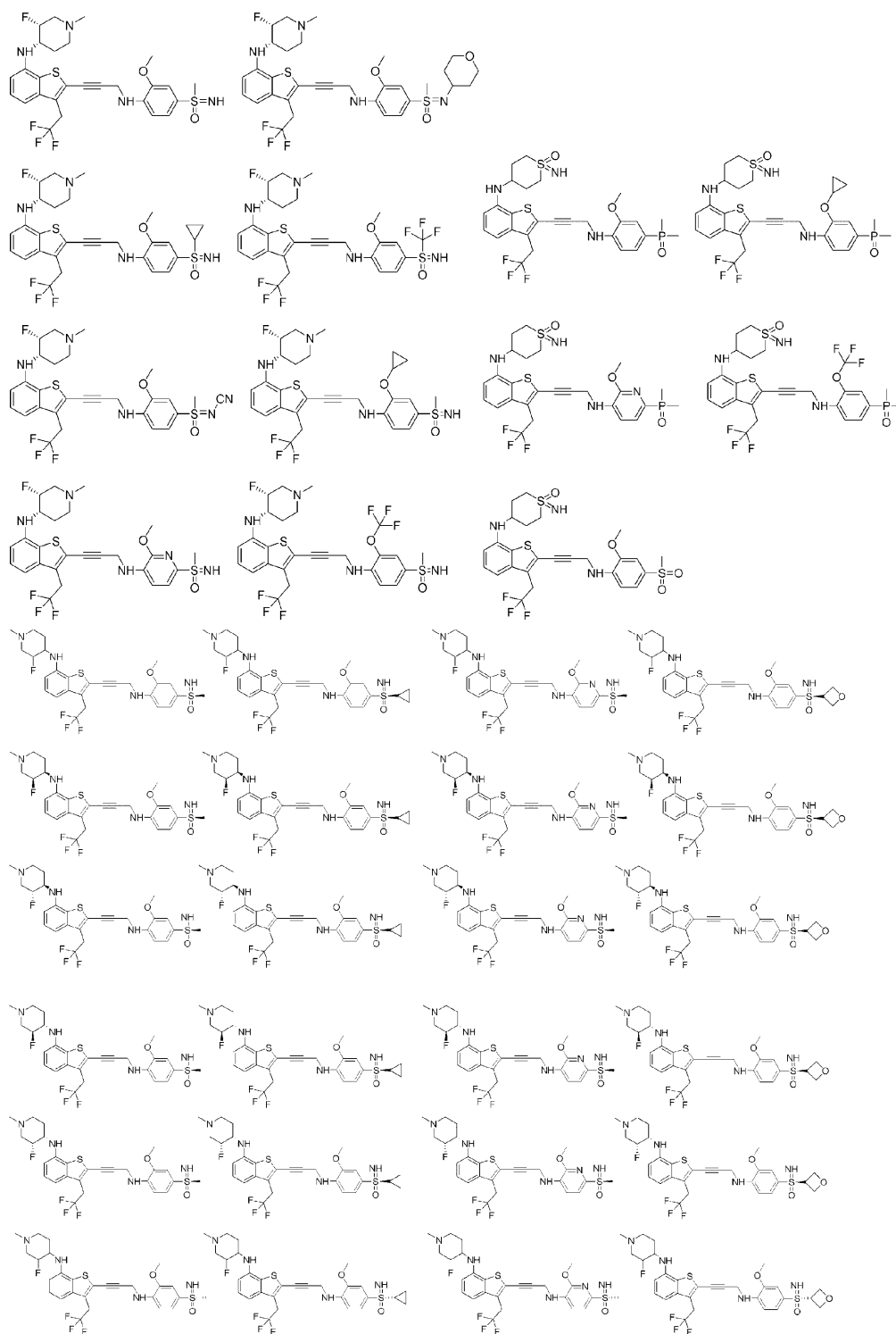
10

20

30

40

50



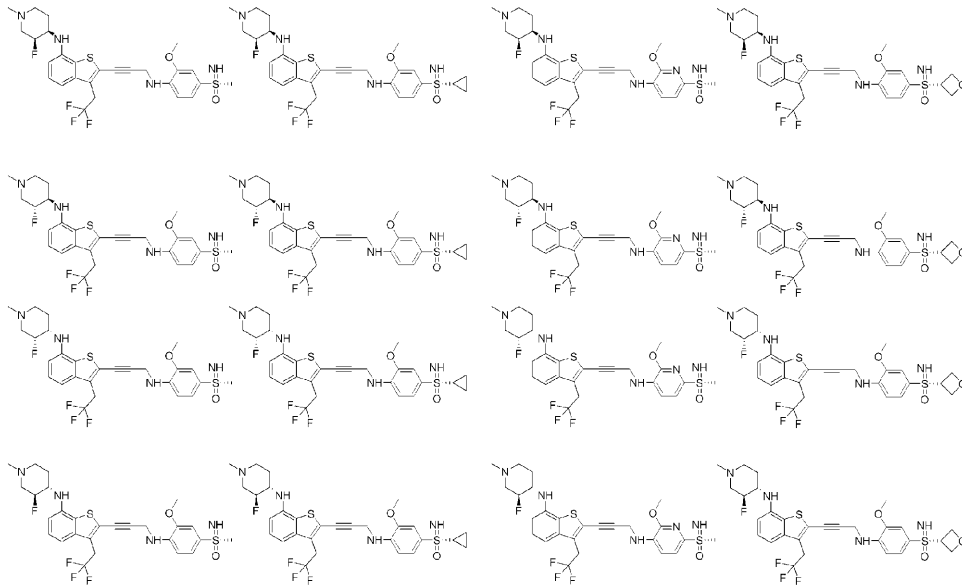
10

20

30

40

50



10

から選択される、

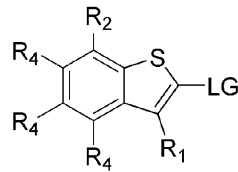
請求項 1 ～ 53 のいずれか 1 項の記載の化合物。

20

【請求項 60】

式 (I N-I) の化合物であって：

【化 46】



式 (I N-I)

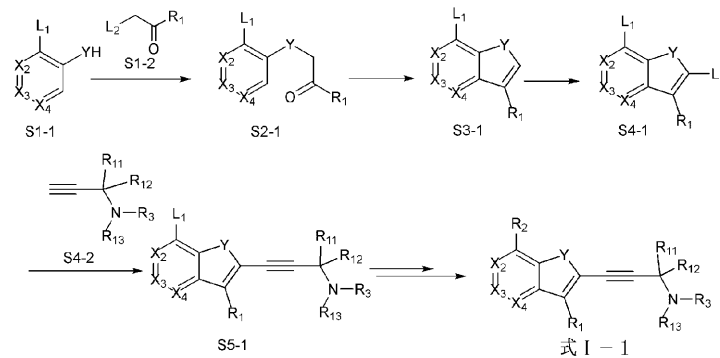
30

式中、 R_1 、 R_2 または R_4 は、請求項 1 ～ 59 のいずれか 1 項におけるものと同様に定義され、かつ LG は、ハロゲン等の脱離基から、好ましくは臭素またはヨウ素等の脱離基から選択される、化合物。

【請求項 61】

以下の工程を含む、請求項 1 ～ 59 のいずれか 1 項に記載の式 (I-1) の化合物の調製方法：

【化 47】



40

(1) アルカリ化剤の存在下で、出発物質としての化合物 S1-1 を化合物 S1-2 と反応させて、S2-1 の化合物を形成させること；

50

(2) 酸性条件下で、S 2-1 の化合物を化合物 S 3-1 に変換すること；

(3) ハロゲン化剤の存在下、化合物 S 3-1 を化合物 S 4-1 に変換すること；

(4) カップリング触媒の存在下、化合物 S 4-1 を試薬 S 4-2 と反応させて、化合物 S 5-1 を形成すること；

(5) 還元的アミノ化反応、脱保護反応またはそれらの組み合わせ等の反応の 1 以上の工程により、化合物 S 5-1 を式 (I-1) の化合物に変換すること；

ここで、L₁、L₂ および L₃ は、独立して脱離基を表し；

Y は、O または S から選択され；

X₂、X₃、X₄、R₁、R₂、R₁₁、R₁₂、R₁₃、R₃、R₅₁、R₅₂ および m は、それぞれ [1] ~ [59] のいずれか 1 項に定義される通りである、方法。

10

【請求項 6 2】

アルカリ化剤が、K₂CO₃ である、請求項 6 1 に記載の方法。

【請求項 6 3】

酸性条件が、ポリリン酸である、請求 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

ハロゲン化剤が、NIS である、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 5】

R₂ が -NR₅₁R₅₂ である場合に、化合物 S 5-1 の基 L₁ が、-NH₂ に変換され、続いて還元的アミノ化反応、脱保護反応またはそれらの組み合わせを介して式 (I-1) の化合物に変換される、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

20

【請求項 6 6】

カップリング触媒が、Pd(PPh₃)₂Cl₂ または Pd(dppf)Cl₂ 等の Pd 含有カップリング触媒を含む、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 7】

脱離基が、-Cl、-Br または -I 等のハロゲンである、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 8】

L₁ が -Br から選択され；L₂ が -Br から選択され；かつ L₃ が -I から選択される、請求項 6 1 または 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 9】

30

治療的有効量の、請求項 1 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 7 0】

対象における疾患または状態の予防または治療のための医薬の製造における、請求項 1 ~ 59 のいずれか 1 項に記載の、式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 6 9 に記載の医薬組成物の使用。

【請求項 7 1】

40

疾患または状態が、がんであり、好ましくは進行固形がん等の固形がんである、請求項 7 0 に記載の使用。

【請求項 7 2】

がん細胞が、p 53 変異体を発現している、請求項 7 1 に記載の使用。

【請求項 7 3】

p 53 変異体が、アミノ酸 Val₁₄₃、His₁₆₈、Arg₁₇₅、Tyr₂₂₀、Gly₂₄₅、Arg₂₄₈、Arg₂₄₉、Phe₂₇₀、Arg₂₇₃、Arg₂₈₂、および／またはこれらの組み合わせにおいて変異を有する、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 4】

50

p 5 3 変異体が、V 1 5 7 F、R 1 7 5 H、Y 2 2 0 C、G 2 4 5 S、R 2 4 8 Q、R 2 4 8 W、R 2 4 9 S、R 2 7 3 H、R 2 7 3 C、R 2 8 2 W、および／またはこれらの組み合わせであり、好ましくはY 2 2 0 Cである、請求項 7 2 に記載の使用。

【請求項 7 5】

疾患または状態が、卵巣がん、乳がん、肺がんおよび／またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 0 ～ 7 4 のいずれか 1 項に記載の使用。

【請求項 7 6】

対象における p 5 3 変異型タンパク質に関連する疾患または状態の予防または治療における使用のための、請求項 1 ～ 5 9 のいずれか 1 項に記載の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 6 9 に記載の医薬組成物。

10

【請求項 7 7】

治療的有効量の、請求項 1 ～ 5 9 のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または請求項 6 9 に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における p 5 3 変異型タンパク質に関連する疾患または状態を予防または治療する方法。

【請求項 7 8】

疾患または状態が、がんである、請求項 7 7 に記載の方法。

【請求項 7 9】

20

がん細胞が、p 5 3 変異体を発現している、請求項 7 8 に記載の方法。

【請求項 8 0】

p 5 3 変異体が、アミノ酸 V a l 1 4 3、H i s 1 6 8、A r g 1 7 5、T y r 2 2 0、G l y 2 4 5、A r g 2 4 8、A r g 2 4 9、P h e 2 7 0、A r g 2 7 3、A r g 2 8 2、および／またはこれらの組み合わせにおいて変異を有する、請求項 7 9 に記載の使用。

【請求項 8 1】

p 5 3 変異体が、V 1 5 7 F、R 1 7 5 H、Y 2 2 0 C、G 2 4 5 S、R 2 4 8 Q、R 2 4 8 W、R 2 4 9 S、R 2 7 3 H、R 2 7 3 C、R 2 8 2 W、および／またはこれらの組み合わせであり、好ましくはY 2 2 0 Cである、請求項 7 9 に記載の方法。

30

【請求項 8 2】

疾患または状態が、卵巣がん、乳がん、肺がんおよび／またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、請求項 7 7 ～ 8 1 のいずれか 1 つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、p 5 3 変異体を標的とする化合物、該化合物を含む医薬組成物、該化合物の調製方法、および、p 5 3 変異体に関連する疾患または状態を予防または治療するための該化合物の使用方法に関する。

【0002】

40

関連出願への相互参照

本出願は、2021年08月10日に出願されたPCT出願PCT/CN2021/111797、2021年10月22日に出願されたPCT出願PCT/CN2021/125725、2021年11月23日に出願されたPCT出願PCT/CN2021/132409、2022年01月26日に出願されたPCT出願PCT/CN2022/073977、および2022年06月09日に出願されたPCT出願PCT/CN2022/097840の利益および優先権を主張するものであり、これらの各出願の内容は、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0003】

ヒトゲノムの守護神 " と呼ばれる p 5 3 タンパク質は、4 量体転写因子であり、標的遺

50

伝子のサブグループの発現を制御することにより、ゲノムの突然変異を妨げる。ホモ 4 量体として生物学的に活性であるが、各 p 5 3 単量体は 3 9 3 アミノ酸からなり、5 つの主要な制御ドメイン、すなわち転写活性化ドメイン (T A D)、プロリンリッチ領域 (P R)、DNA 結合ドメイン (D B D)、オリゴマー化ドメイン (O D) および C 末端に分かれている。

【0004】

正常な状態では、p 5 3 タンパク質は「がん抑制」効果を有するが、p 5 3 は不安定であり、その半減期は 5 ~ 3 0 分である。p 5 3 の活性化は、アポトー、cis-、DNA 修復、細胞周期停止、抗血管新生、老化に関与する経路を開始し、損傷した細胞の増殖を回避する。p 5 3 の活性化は、次の 3 つの重要なステップからなる複雑な制御ネットワークを介して起こる：(1) リン酸化による p 5 3 の安定化、(2) DNA 結合、および (3) 標的遺伝子活性化。

【0005】

P 5 3 はヒトのがんにおいて最も頻繁に変異するタンパク質である。例として、漿液性卵巣がんの 96 %、転移性胃がんの 87 %、小細胞肺がんの 85 %、膵臓がんの 75 % に変異が存在し、予後の悪化や患者の生存とも関連している。さらに、変異型 p 5 3 は一般的にがんで過剰発現しているため、非常に豊富で腫瘍特異的な標的であるが、その一因として、p 5 3 の発現を制御する負のフィードバックループを確立するために M D M 2 遺伝子の発現を誘導できないことが挙げられる。過剰発現の結果、変異型 p 5 3 はまた、細胞周期を制御する他の重要なタンパク質や経路に伝播し、機能不全を引き起こし得る有毒な G o F 特性を有する。前記の要因を考慮すると、変異型 p 5 3 は重要な薬理学的標的であり、過去 20 年間、変異型 p 5 3 の野生型機能を回復させることを目的とした低分子の開発に相当の努力が払われてきた。特に、変異型 p 5 3 を標的とすることは、がん細胞をより選択的に標的とし、健康な組織に対する副作用や毒性のリスクを低減することを意味する。開発された低分子の間では、cis-テイン修飾によるタンパク質のリフォールディング、タンパク質の安定化、タンパク質凝集の調節、亜鉛キレート化等、数多くのメカニズム戦略が開発されている。

【0006】

p 5 3 はヒトのがんの 50 % (がんの種類により約 1 % ~ 85 % の範囲) で突然変異により直接不活性化され、ほとんど全てのがんが p 5 3 経路に沿った機能不全を示す。p 5 3 の機能不全を示すがんの頻度や攻撃性の高さから、過去数十年にわたり、p 5 3 の正常な発現と活性を回復させようとする努力が、学术界と製薬業界の双方で広く行われてきた。このアプローチは、頻繁なオフターゲット作用機序を含む重大な課題に直面しているが、遺伝子配列決定能力における大きな技術的進歩や個別化医療へのシフトは、変異特異的 p 5 3 再活性化が可能な低分子化合物の開発に大きな期待を持たせている。

【0007】

タンパク質の DNA 結合ドメインまたは DNA 結合表面の周辺部に位置する p 5 3 に変異があると、DNA の認識と結合に必要なタンパク質のフォールディングに異常が生じる。p 5 3 の変異は、例えば、アミノ酸 V a l 1 4 3、H i s 1 6 8、A r g 1 7 5、T y r 2 2 0、G l y 2 4 5、A r g 2 4 8、A r g 2 4 9、P h e 2 7 0、A r g 2 7 3、および A r g 2 8 2 で生じ得る。p 5 3 の活性を損なわせる P 5 3 変異には、例えば R 1 7 5 H、Y 2 2 0 C、G 2 4 5 S、R 2 4 8 Q、R 2 4 8 W、R 2 7 3 H、および R 2 8 2 W 等がある。これらの p 5 3 変異は、体温にて、DNA 結合部位の構造を歪めるか、フォールディングされたタンパク質を熱力学的に不安定化させる。p 5 3 変異体の野生型機能は、フォールディングとアンフォールディングの平衡をフォールディングされた状態にシフトさせることよりアンフォールディングと不安定化の速度を減少させる化合物に p 5 3 変異体を結合させることによって回復され得る。

【0008】

実質的にあらゆる種類のがんに p 5 3 変異が多いため、がん細胞における野生型 p 5 3 機能の再活性化は効果的な治療法となり得る。p 5 3 Y 2 2 0 C 変異は、乳がん、非小

10

20

30

40

50

細胞肺がん、大腸がん、膵臓がん、卵巣がん等の多くのがんに関連している。

【0009】

PC14586は、PMV Pharmaceuticals社によって開発された、p53 Y220C変異体を標的とする低分子再活性化剤であることが報告されており、当技術分野では、低い毒性に加え、高い特異性と活性を有する、p53変異体（例えば、Y220C変異体）を標的とする新たな低分子再活性化剤の開発のための重大なニーズが依然として存在する。

【発明の概要】

【0010】

ある態様において、本発明の目的は、変異型p53、好ましくはY220C変異体を標的とする化合物を提供することである。

10

【0011】

ある態様において、本発明の目的は、変異型p53を標的とする前記化合物を含む医薬組成物を提供することである。

【0012】

ある態様において、本発明の目的は、治療的有効量の前記化合物または前記医薬組成物を対象に投与することを含む、p53変異タンパク質に関連する疾患または状態を予防または治療するための方法を提供することである。。

【0013】

ある態様において、本発明の目的は、本発明の化合物の調製方法を提供することである。

20

【0014】

ある局面において、本発明の目的は、本発明の化合物（例えば式（I））の調製に使用される中間体化合物（例えば式（IN-I））を提供することである。

【0015】

本明細書における予防方法または治療方法の各実施形態はまた、対応する用途タイプの実施形態として構成され得ることを理解されたい。

【0016】

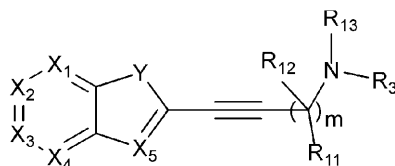
本開示はさらに、以下の態様を提供する。

【0017】

30

〔1〕 式（I）の化合物、またはその立体異性体、互変異性体、重水素化誘導体、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩であって：

〔化1〕



式（I）

40

Yは、O、S、NR'、S=O、-S(=O)(=NR')-またはO=S=Oから選択され；

X1、X2、X3およびX4の1つは、CR2から選択され、かつその他のX1、X2、X3およびX4はそれぞれ独立してNまたはCR4から選択され；

X5は、NまたはCR1から選択され；

R1は、水素、重水素、ハロゲン、-C1-6アルキル、-C2-6アルケニル、-C2-6アルキニル、-C1-6ハロアルキル、-CN、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')2、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')2、-N(R')2、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')2、-S(O)R'、-S(O)N(R')2、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')2、-S(O)2R'、-S(O)2N(R')2、-NR'S(O)2R'、-NR'S(O)2N(R')2、-PO(R')2、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル

50

、6-12員アリーールまたは5-12員ヘテロアリーールから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、および5-12員ヘテロアリーールは、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーールまたは5-12員ヘテロアリーールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R₂は、-NR₅₁R₅₂、-OR₅₃または-SR₅₄であり；

R₃は、水素、重水素、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、5-12員ヘテロアリーールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、および5-12員ヘテロアリーールは、R_{3a}の1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

各R_{3a}は、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-S(=O)(=NR')R'、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、5-12員ヘテロアリーールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、および5-12員ヘテロアリーールは、R_{3b}の1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、

各R_{3b}は、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-S(=O)(=NR')R'、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂から独立して選択され；

R₄は、それぞれ存在する場合、水素、重水素、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、-OR'、-SR'、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、-OC(O)R'、-OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R'、-NR'C(O)OR'、-NR'C(O)N(R')₂、-S(O)R'、-S(O)N(R')₂、-NR'S(O)R'、-NR'S(O)N(R')₂、-S(O)₂R'、-S(O)₂N(R')₂、-NR'S(O)₂R'、-NR'S(O)₂N(R')₂、-PO(R')₂、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーールまたは5-12員ヘテロアリーールから独立して選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリーール、および5-12員ヘテロアリーール

は、重水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)N(R')_2$ 、 $-NR'S(O)R'$ 、 $-NR'S(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-S(=O)(=NR')R'$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2N(R')_2$ 、 $-PO(R')_2$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリールまたは5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R_{51} 、 R_{52} 、 R_{53} および R_{54} は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-PO(R')_2$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、5-12員ヘテロアリールからそれぞれ独立して選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、および5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、 $=NR'$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル- $CH(R')_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-OC(O)N(R')_2$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-NR'C(O)OR'$ 、 $-NR'C(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-S(O)N(R')_2$ 、 $-NR'S(O)R'$ 、 $-NR'S(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-S(=O)(=NR')R'$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2N(R')_2$ 、 $-PO(R')_2$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R_{11} および R_{12} は、水素、重水素、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ または3-6員シクロアルキルから独立して選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルコキシおよび3-6員シクロアルキルは、重水素、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ 、または3-6員シクロアルキルから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R_{13} は、水素、重水素、 $-C_{1-6}$ アルキルまたは3-6員シクロアルキルから選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキルおよび3-6員シクロアルキルは、重水素、 $-OH$ 、ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルコキシ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、または $-N(C_{1-4}$ アルキル) $_2$ から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

各 R' は、それぞれ存在する場合、水素、重水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- NHC_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-14}$ シクロアルキル、 $-C_{3-14}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-14}$ シクロアルキル、 $-C_{3-14}$ ヘテロシクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、6-12員アリール、または5-12員ヘテロアリールは、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-C(=O)N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_{1-3}$ アルキル)、 $-S(=O)_2C_{1-3}$ アルキル、 $-S(=O)_2N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ 、 $-S(=O)(=NH)C_{1-3}$ アルキル、 $-S(=O)(=NC_{1-3}$ アルキル) C_{1-3} アルキル、または3-6員シク

10

20

30

40

50

ロアルキルから選択される 1、2、3、4、5 または 6 の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

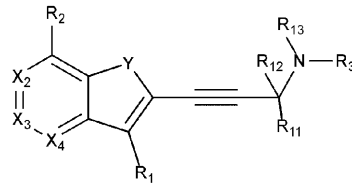
前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールは、N、O、P または S から選択される 1、2 または 3 のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

m は、1、2、3、4、5 または 6 から選択される、化合物、またはその立体異性体、互変異性体、重水素化誘導体、プロドラッグもしくは薬学的に許容される塩。

【0018】

〔2〕 式（I）が、

〔化2〕



式（I-1）

であり、

式（I-1）中の X_2 、 X_3 、および X_4 は、N または CR_4 からそれぞれ独立して選択され；

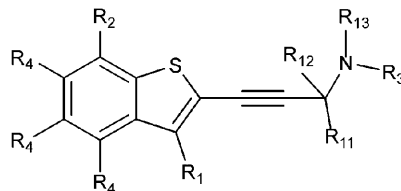
Y が、O、S、S=O、または O=S=O から選択される、

〔1〕 に記載の化合物。

【0019】

〔3〕 式（I）が、

〔化3〕



式（I-1a）

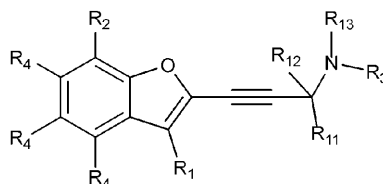
である、

〔1〕 または 〔2〕 に記載の化合物。

【0020】

〔4〕 式（I）が、

〔化4〕



式（I-1b）

である、

〔1〕 または 〔2〕 に記載の化合物。

【0021】

〔5〕 式（I）が、

10

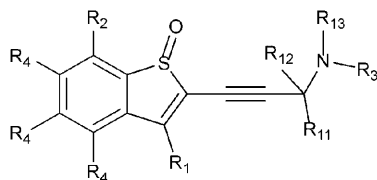
20

30

40

50

【化 5】



式 (I-1 c)

である、

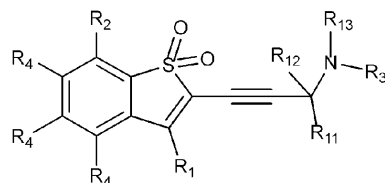
【1】または【2】に記載の化合物。

10

【0022】

【6】 式 (I) が、

【化 6】



式 (I-1 d)

20

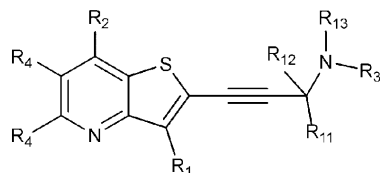
である、

【1】または【2】に記載の化合物。

【0023】

【7】 式 (I) が、

【化 7】



式 (I-1 e)

30

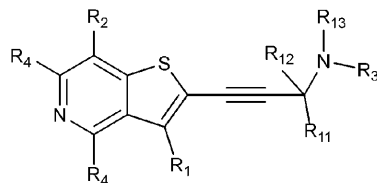
である、

【1】または【2】に記載の化合物。

【0024】

【8】 式 (I) が、

【化 8】



式 (I-1 f)

40

である、

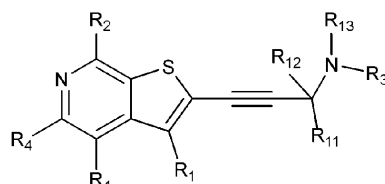
【1】または【2】に記載の化合物。

【0025】

【9】 式 (I) が、

50

【化 9】



式 (I - 1 g)

である、

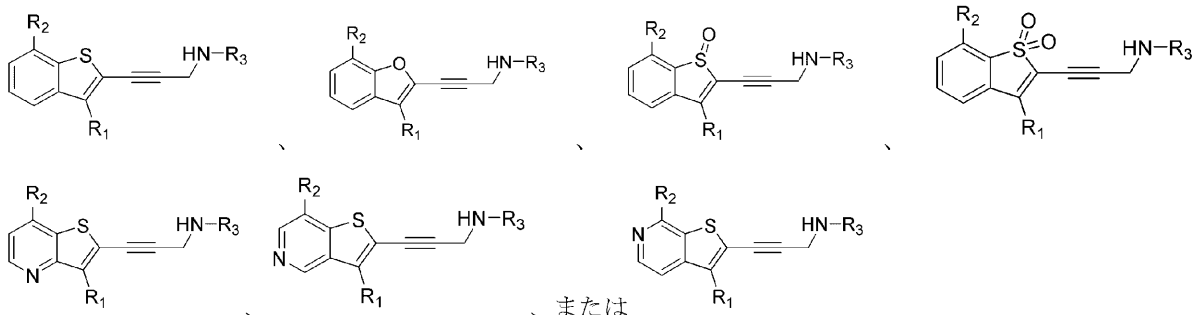
【1】または【2】に記載の化合物。

10

【0026】

【10】 式 (I) が、

【化10】



20

から選択される、

【1】～【3】のいずれか1つに記載の化合物。

【0027】

【11】 R₁が、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

30

【1】～【10】のいずれか1つに記載の化合物。

40

【0028】

【12】 R₁が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、5-12員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₂₋₄アルケニル、-C₂₋₄アルキニル、-C₁₋₃ハロアルキル、-CN、オキソ、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル

50

、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

[1] ~ [11] のいずれか1つに記載の化合物。

【0029】

[13] R_1 が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから独立して選択され、前記-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールが、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

10

[1] ~ [12] のいずれか1つに記載の化合物。

【0030】

[14] R_1 が、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、N、OもしくはSから選択される1または2のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール、またはNから選択される1または2のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記-C₁₋₃アルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、5員ヘテロアリールおよび6員ヘテロアリールが、-F、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されている、

20

[1] ~ [12] のいずれか1つに記載の化合物。

【0031】

[15] R_1 が、-C₁₋₃アルキル；-C₁₋₃ハロアルキル；N、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール；または-F、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2もしくは3の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから独立して選択される、

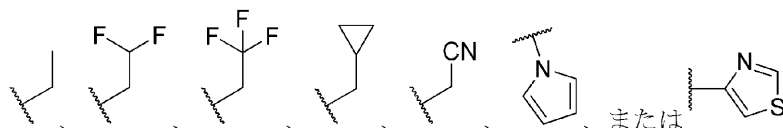
30

[1] ~ [14] のいずれか1つに記載の化合物。

【0032】

[16] R_1 が、

【化11】



から独立して選択される、

[1] ~ [15] のいずれか1つに記載の化合物。

【0033】

40

[17] R_2 が、-NR₅₁R₅₂である、[1] ~ [16] のいずれか1つに記載の化合物。

【0034】

[18] R_2 が、-NHR₅₁である、[1] ~ [17] のいずれか1つに記載の化合物。

【0035】

[19] R_{51} が、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C(O)R'、-C(O)N(R')₂、-C(O)OR'、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択され；前記-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、5-6員ヘテロアリールが、ハロゲン、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₁₋₆ハロアルキル、-CN、オキソ、=

50

NR', -C₁₋₆アルキル-CH(R')₂、-OR', -SR', -C(O)R', -C(O)N(R')₂、-C(O)OR', -OC(O)R', -OC(O)N(R')₂、-N(R')₂、-NR'C(O)R', -NR'C(O)OR', -NR'C(O)N(R')₂、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、フェニル、または5-6員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

[1] ~ [18] のいずれか1つに記載の化合物。

【0036】

[20] R₅₁が、-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリル、またはN、O、S、S(=O)、S(=O)(=NH)もしくはS(=O)₂から選択される1のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクリルから選択され；前記-C₁₋₃アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、5員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロシクリルが、-F、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、オキソ、=NH、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されている、

[1] ~ [19] のいずれか1つに記載の化合物。

【0037】

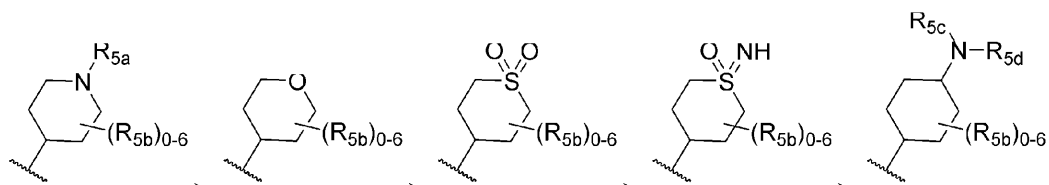
[21] R₅₁が、-C₁₋₆アルキル、5員シクロアルキル、5員ヘテロシクロアルキル、6員シクロアルキル、または6員ヘテロシクロアルキルから選択され；-C₁₋₆アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルが、-F、-Cl、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH(OH)CH₂(OH)、-CH(OCH₃)CH₂(OH)、-CH(OH)CH₂(OCH₃)、-CH₂CH(OH)(OCH₃)、-CH₂CH(OH)(OCH₂CH₃)、-CH₂CH(OCH₃)₂、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-C(O)-(CH₂)-NH₂、-C(O)-(CH₂)-NH(CH₃)、-C(O)-(CH₂)-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-(CH₂)-N(CH₃)₂、-C(O)-(CH₂CH₂)-NH₂、-C(O)-(CH₂CH₂)-NH(CH₃)、-C(O)-(CH₂CH₂)-NH(CH₂CH₃)、-C(O)-(CH₂CH₂)-N(CH₃)₂、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)₂)、または-N(CH₃)(CH₂CH₃)から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

[1] ~ [20] のいずれか1つに記載の化合物。

【0038】

[22] R₅₁が、

【化12】



40

または-C₁₋₆アルキルから選択され、前記-C₁₋₆アルキルが、1、2、3、4、5または6のR_{5e}で任意に置換されており；

R_{5a}、R_{5c}およびR_{5d}が、水素；-C₁₋₆アルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₆アルキルからそれぞれ独立して選択され；

R_{5b}およびR_{5e}が、-F、-C₁₋₆アルキル、オキソ、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルからそれぞれ独立して

50

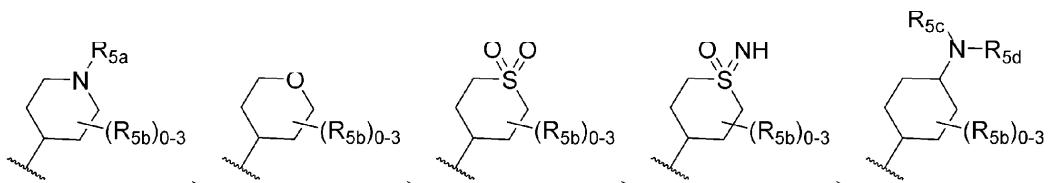
選択され、前記-C₁₋₆アルキルが、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3または4の置換基で任意に置換されている、

[1] ~ [21] のいずれか1つに記載の化合物。

【0039】

[23] R₅₁が、

【化13】



10

または-C₁₋₃アルキル-N(C₁₋₃アルキル)₂から選択され；

R_{5a}が、-C₁₋₃アルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

R_{5b}が、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂または-CNから独立して選択され；

20

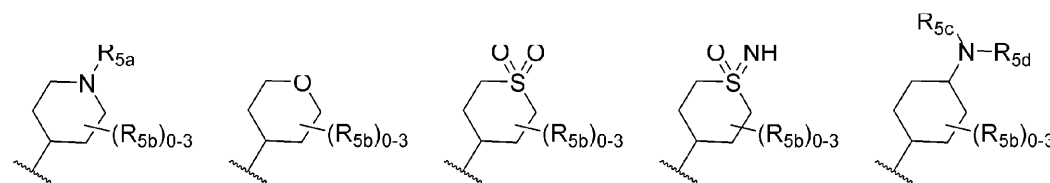
R_{5c}およびR_{5d}が、-C₁₋₃アルキルからそれぞれ独立して選択される、

[1] ~ [22] のいずれか1つに記載の化合物。

【0040】

[24] R₅₁が、

【化14】



30

または-CH₂CH₂-N(CH₃)₂から選択され；

R_{5a}が、メチル、-CH₂CH(OH)OCH₃または-C(=O)CH₂N(CH₃)₂から独立して選択され；

R_{5b}が、-Fから独立して選択され；

R_{5c}およびR_{5d}が、メチルからそれぞれ独立して選択される、

[1] ~ [23] のいずれか1つに記載の化合物。

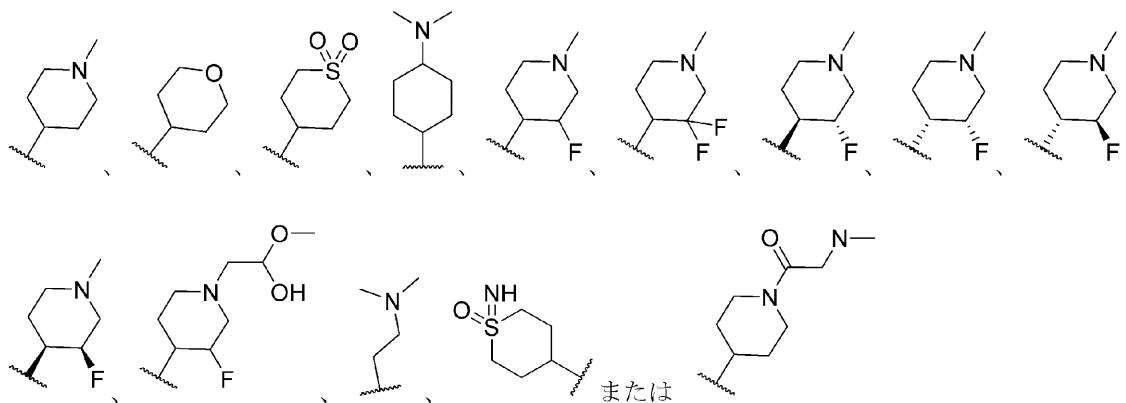
【0041】

[25] R₅₁が、

40

50

【化 1 5】



10

から選択される、

【1】～【24】のいずれか1つに記載の化合物。

【0042】

【26】 R_3 が、水素、重水素、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-NR'S(O)R'$ 、 $-S(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから独立して選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、ハロゲン、 NH_2 、 $NH-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-OR'$ 、 $-SR'$ 、 $-C(O)R'$ 、オキソ、 $-C(O)N(R')_2$ 、 $-C(O)OR'$ 、 $-OC(O)R'$ 、 $-N(R')_2$ 、 $-NR'C(O)R'$ 、 $-S(O)R'$ 、 $-NR'S(O)R'$ 、 $-S(O)N(R')_2$ 、 $-S(O)_2R'$ 、 $-NR'S(O)_2R'$ 、 $-S(O)_2N(R')_2$ 、 $-S(=O)(=NR')R'$ 、3-12員シクロアルキル、3-12員シクロアルケニル、3-12員ヘテロシクロアルキル、3-12員ヘテロシクロアルケニル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

20

30

【1】～【25】のいずれか1つに記載の化合物。

【0043】

【27】 R_3 が、フェニル、またはN、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5-6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよび5-6員ヘテロアリールが、 R_{3c} から選択される1、2、3の置換基で独立して任意に置換されており；

R_{3c} が、 $-F$ ； $-C_{1-3}$ アルキル； $-OC_{1-3}$ アルキル； $-OC_{3-6}$ シクロアルキル； $-NH_2$ ； $-NHC_{1-3}$ アルキル； $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ ； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}アルキル)$ ； $-C(=O)N(C_{1-3}アルキル)_2$ ； $-CN$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NH(C_{1-3}アルキル)$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)_2N(C_{1-3}アルキル)_2$ ； $-S(=O)_2C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)(=NH)C_{3-6}$ シクロアルキル； $-S(=O)(=NC_{3-6}シクロアルキル)C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)(=NC_{2-6}ヘテロシクロアルキル)C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}アルキル)C_{1-3}アルキル$ ； $-S(=O)(=NCN)C_{1-3}アルキル$ ；または3-6員シクロアルキルから選択され；前記 C_{1-3} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、 C_{2-6} ヘテロシクロアルキルまたは OC_{1-3} アルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-C(=O)N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ 、 $-S(=O)_2$

40

50

NH₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)、-S(=O)₂C₁₋₃アルキル、-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル、-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

[1] ~ [25] のいずれか1つに記載の化合物。

[0044]

[28] R₃が、フェニルまたはピリジニルから独立して選択される、

[1] ~ [27] のいずれか1つに記載の化合物。

[0045]

[29] R₃が、フェニル、5員ヘテロアリール、または6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよびヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、-F、-Cl、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CH₂CHF₂、-CH₂CF₃、-CHFCH₃、-CF₂CH₃、-CHFCH₂F、-CH₂CHFC₂H₃、-CH₂CF₂CH₃、-CH₂CH₂CF₃、-C(CH₃)₂F、-CN、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-SH、-S-CH₃、-S-CH₂CH₃、-S-CH₂CH₂CH₃、-S-CH(CH₃)₂、-CHO、-C(O)-CH₃、-C(O)-CH₂CH₃、-C(O)-CH₂CH₂CH₃、-C(O)-CH(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)₂)、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH₃)、-NHC(O)(CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH₃)₂、-NHC(O)(CH₂CH₂CH₃)、-NHC(O)(CH(CH₃)₂)、-NHC(O)(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂H、-S(O)₂(CH₃)、-S(O)₂(CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH₃)₂、-S(O)₂(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂NH(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(=O)(=NH)CH₃、または-S(=O)(=NCH₃)CH₃から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

[1] ~ [28] のいずれか1つに記載の化合物。

[0046]

[30] R₃が、フェニル、5員ヘテロアリール、または6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよびヘテロアリールが、それぞれ存在する場合、-F、-CH₃、-CD₃、-CH₂CH₃、-CH₂CH₂CH₃、-CH(CH₃)₂、-CH₂F、-CF₃、-CH₂CH₂F、-CHFCH₃、-CF₂CH₃、-C(CH₃)₂F、-OH、-O-CH₃、-O-CH₂CH₃、-O-CH₂CH₂CH₃、-O-CH(CH₃)₂、-C(O)NH₂、-C(O)NH(CH₃)、-C(O)NH(CH₂CH₃)、-C(O)N(CH₃)₂、-C(O)NH(CH₂CH₂CH₃)、-C(O)NH(CH(CH₃)₂)、-C(O)N(CH₃)(CH₂CH₃)、-NH₂、-NH(CH₃)、-NH(CH₂CH₃)、-N(CH₃)₂、-NH(CH₂CH₂CH₃)、-NH(CH(CH₃)₂)、-N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂H、-S(O)₂(CH₃)、-S(O)₂(CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH₃)₂、-S(O)₂(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NH(CH₃)、-S(O)₂NH(CH₂CH₃)、-S(O)₂N(CH₃)₂、-S(O)₂NH(CH₂CH₂CH₃)、-S(O)₂NH(CH(CH₃)₂)、-S(O)₂N(CH₃)(CH₂CH₃)、-S(=O)(=NH)CH₃、または-S(=O)(=NCH₃)CH₃から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、N、O、またはSから選択される1のヘテロ原子をそれぞれ独立して含む、

[1] ~ [29] のいずれか1つに記載の化合物。

[0047]

[31] R₃が、

10

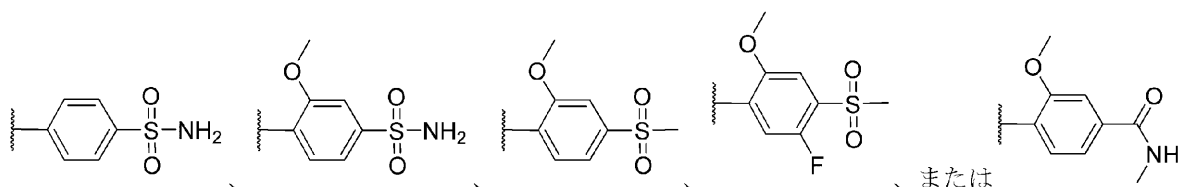
20

30

40

50

【化 1 6】



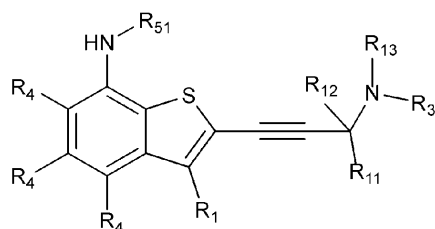
から独立して選択される、

【 1 】 ～ 【 3 0 】 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 4 8 】

【 3 2 】 式 (I) が、

【化 1 7】



式 (I I)

であり；

式中、

R_{51} が、 $-C_{1-3}$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、N、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)(=NH)$ もしくは $S(=O)_2$ から選択される1のヘテロ原子を含む5員ヘテロシクリルまたはN、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)(=NH)$ もしくは $S(=O)_2$ から選択される1のヘテロ原子を含む6員ヘテロシクリルから選択され；前記 $-C_{1-3}$ アルキル、シクロペンチル、シクロヘキシル、5員ヘテロシクリルおよび6員ヘテロシクリルが、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルから選択される1、2または3の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており；

R_1 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、5-12員ヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、および5-12員ヘテロアリールが、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{2-4}$ アルケニル、 $-C_{2-4}$ アルキニル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、オキソ、3-6員シクロアルキル、3-6員ヘテロシクロアルキル、6-10員アリール、または5-12員ヘテロアリールから選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基で独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキル、ヘテロシクロアルケニル、およびヘテロアリールが、NまたはSから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

各 R_4 が、水素、重水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルから独立して選択され；

R_{11} および R_{12} が、水素、重水素、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルから独立して選択され、前記 $-C_{1-3}$ アルキルが、 $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ または3-6員シクロアルキルから選択される1または2のヘテロ原子をそれぞれ独立して含み；

R_{13} が、水素； $-C_{1-3}$ アルキル；または $-F$ 、 $-C_{1-3}$ アルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル、オキソ、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}アルキル)_2$ 、 $-CN$ もしくは3-

6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから選択され；

R₃が、フェニル、またはN、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5-6員ヘテロアリールから独立して選択され；前記フェニルおよび5-6員ヘテロアリールが、R_{3c}から選択される1、2、または3の置換基で独立して任意に置換されており；

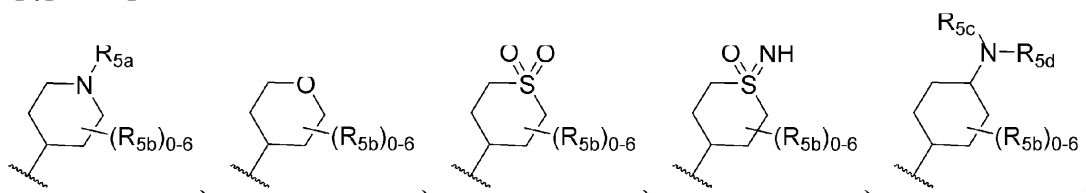
R_{3c}が、-F；-C₁₋₃アルキル；-OC₁₋₃アルキル；-NH₂；-NHC₁₋₃アルキル；-N(C₁₋₃アルキル)₂；-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)；-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂；-CN；-S(=O)₂NH₂；-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)；-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂；3-6員シクロアルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)、-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂、-CN、-S(=O)₂NH₂、-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)、-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂、-S(=O)(=NH)C₁₋₃アルキル、-S(=O)(=NC₁₋₃アルキル)C₁₋₃アルキル、もしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから選択される、

[1] ~ [31] のいずれか1つに記載の化合物。

[0049]

[33] R₅₁が、

[化18]



または-C₁₋₆アルキルから選択され、前記-C₁₋₆アルキルが1、2、3、4、5または6のR_{5e}で任意に置換されており；

R_{5a}、R_{5c}およびR_{5d}が、水素；-C₁₋₆アルキル；または-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5もしくは6の置換基で置換された-C₁₋₆アルキルからそれぞれ独立して選択され；

R_{5b}およびR_{5e}が、-F、-C₁₋₆アルキル、オキソ、-OC₁₋₆アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₆アルキル、-N(C₁₋₆アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルからそれぞれ独立して選択され、前記-C₁₋₆アルキルが、-F、-C₁₋₃アルキル、オキソ、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3または4の置換基で任意に置換されており；

R₁が、-C₁₋₃アルキル；-C₁₋₃ハロアルキル；N、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリール；または-F、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNもしくは3-6員シクロアルキルから選択される1、2もしくは3の置換基で置換された-C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

各R₄が、水素、重水素、-F、-Cl、-C₁₋₃アルキル、-OC₁₋₃アルキル、-NH₂、-NHC₁₋₃アルキル、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-CNまたは3-6員シクロアルキルから独立して選択され；

R₁₁およびR₁₂が、水素または-C₁₋₃アルキルから独立して選択され；

R₁₃が、水素または-C₁₋₃アルキルから選択され；

R₃が、フェニルから選択され、前記フェニルが、R_{3c}から選択される1、2、または3の置換基で独立して任意に置換されており；

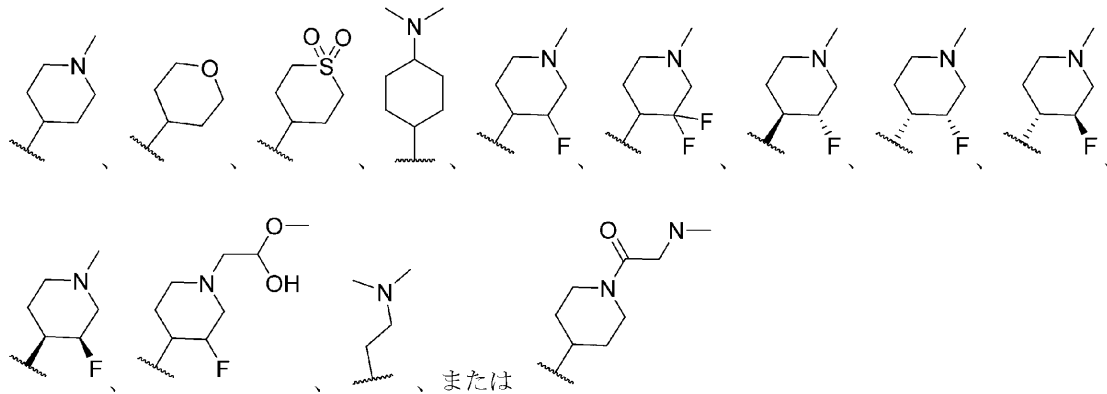
R_{3c}が、-F；-C₁₋₃アルキル；-OC₁₋₃アルキル；-NH₂；-NHC₁₋₃アルキル；-N(C₁₋₃アルキル)₂；-C(=O)NH₂、-C(=O)NH(C₁₋₃アルキル)；-C(=O)N(C₁₋₃アルキル)₂；-CN；-S(=O)₂NH₂；-S(=O)₂NH(C₁₋₃アルキル)；-S(=O)₂N(C₁₋₃アルキル)₂；-S(=

$O)_2C_{1-3}$ アルキル； $-S(=O)(=NH)CH_3$ ；または $-S(=O)(=NCH_3)CH_3$ から選択される、
 [3 2] に記載の化合物。

[0 0 5 0]

[3 4] R_{51} が、

[化 1 9]

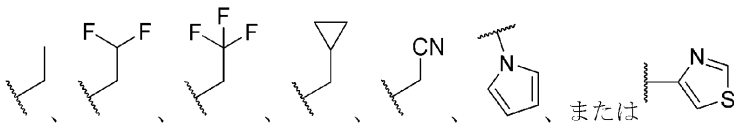


10

から選択され；

R_1 が、

[化 2 0]



20

から独立して選択され；

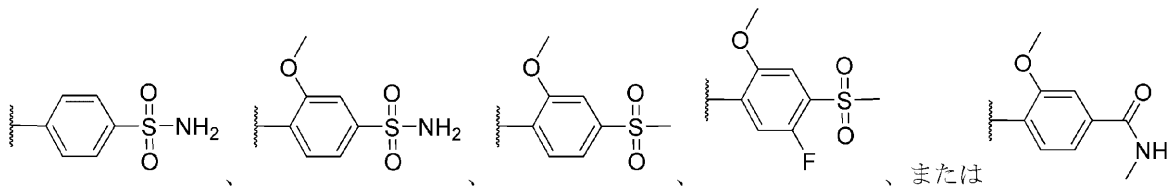
各 R_4 が水素であり；

R_{11} および R_{12} が、水素から独立して選択され；

R_{13} が、水素から選択され；

R_3 が、

[化 2 1]



30

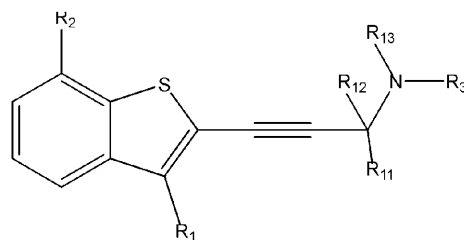
から選択される、

[3 3] に記載の化合物。

[0 0 5 1]

[3 5] . 式 (I) が、

[化 2 2]



40

である、

[1] ~ [3 4] のいずれか 1 つに記載の化合物。

[0 0 5 2]

50

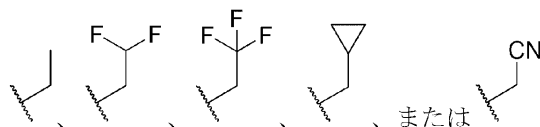
〔36〕． R_1 が、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル；または $-F$ 、 $-CN$ 、 $-OC_{1-3}$ アルキル、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}$ アルキル、 $-N(C_{1-3}$ アルキル) $_2$ もしくは3-6員シクロアルキル（例えばシクロプロピル）から選択される1、2もしくは3の置換基で任意に置換された $-C_{1-3}$ アルキルから独立して選択される、

〔35〕に記載の化合物。

〔0053〕

〔37〕． R_1 が、

〔化23〕



10

から独立して選択される、

〔35〕または〔36〕に記載の化合物。

〔0054〕

〔38〕． R_2 が、 $-NHR_{51}$ である、

〔35〕～〔37〕のいずれか1つに記載の化合物。

〔0055〕

〔39〕． R_{51} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、または3-10員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、3-6員シクロアルキル、または3-10員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル（ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、またはハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、もしくは $-OC_{1-6}$ アルキルの1以上で任意に置換された5-6員ヘテロシクロアルキルの1以上で任意に置換されている）、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- NHC_{1-6} アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-C(O)OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC(O)C_{1-6}$ アルキル、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、3-6員シクロアルキル、または3-12員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-12員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル（ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、または $-OC_{1-6}$ アルキルの1以上で任意に置換されている））から選択される1以上（例えば1、2、3、4、5または6）の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、またはSから選択される1以上のヘテロ原子を独立して含む、

20

30

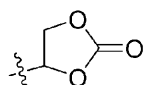
〔35〕～〔38〕のいずれか1つに記載の化合物。

〔0056〕

〔40〕． R_{51} が、 $-C_{1-6}$ アルキル、3-6員シクロアルキル、または5-10員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-10員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル）から選択され；前記 $-C_{1-6}$ アルキル、3-6員シクロアルキル、または5-10員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル（ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、または

40

〔化24〕



の1以上で任意に置換されている）、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NH_2 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- NHC_{1-6} アルキル、 $-C(O)C_{1-6}$ アルキル- $N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}$ アルキル) $_2$ 、3-5員シクロアルキル、または5-12員ヘテロシクロアルキル（例えば、5-12員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル（ハロゲン、 $-CN$ 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、または $-OC_{1-6}$ アルキルの1以

50

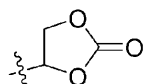
上で任意に置換されている) から選択される1以上(例えば1、2、3、4、5または6)の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、またはSから選択される1以上のヘテロ原子を独立して含む、

【35】～【39】のいずれか1つに記載の化合物。

【0057】

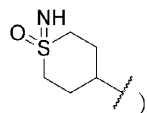
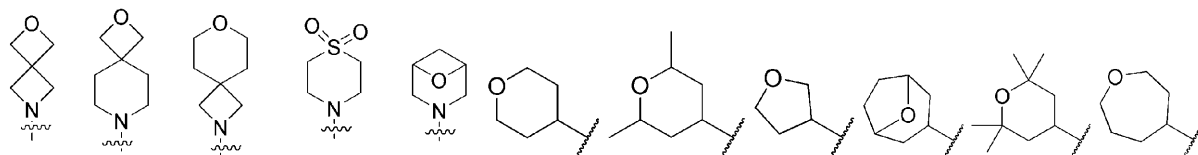
【41】. R_{51} が、 $-C_{1-3}$ アルキル、シクロヘキシル、または6-8員ヘテロシクロアルキル(例えば、6-8員スピロヘテロシクリルまたは架橋ヘテロシクリル)から選択され; 前記 $-C_{1-3}$ アルキル、シクロヘキシル、または6-8員ヘテロシクロアルキルが、ハロゲン、 $-C_{1-6}$ アルキル(オキソ、 $=NH$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、または

【化25】



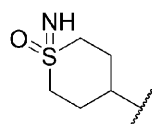
の1以上で任意に置換されている)、 $-CN$ 、 $-OH$ 、 NH_2 、オキソ、 $=NH$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-SC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CH_2-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-C(O)CH_2-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、 $-NHC_{1-6}$ アルキル、 $-N(C_{1-6}アルキル)_2$ 、シクロプロピル、または5-12員ヘテロシクロアルキル(例えば

【化26】



から選択される1以上(例えば1、2、3、4、5または6)の置換基でそれぞれ独立して任意に置換されており、前記ヘテロシクロアルキルが、N、O、またはSから選択される1以上のヘテロ原子を独立して含み、好ましくは R_{51} が、

【化27】



である、

【35】～【40】のいずれか1つに記載の化合物。

【0058】

【42】. R_2 が、

10

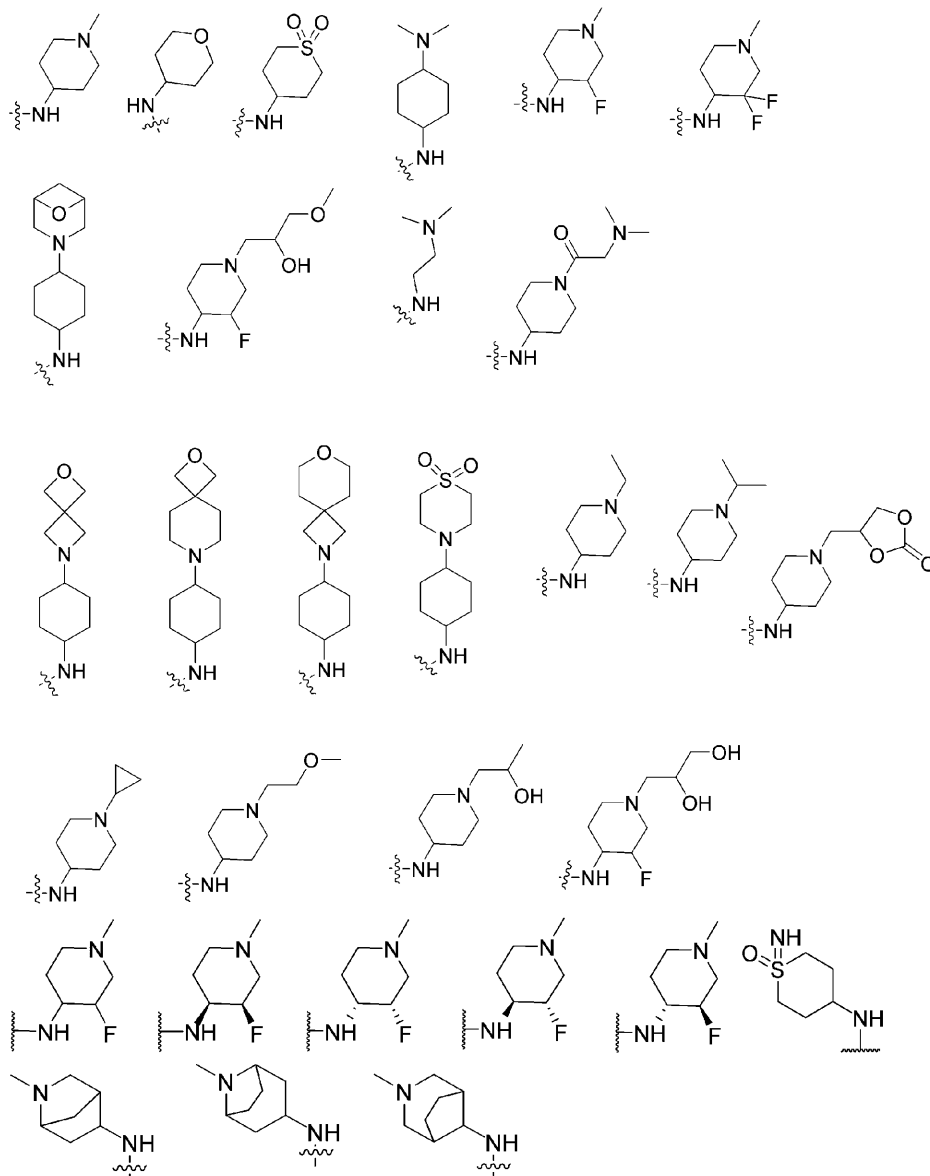
20

30

40

50

【化 2 8】



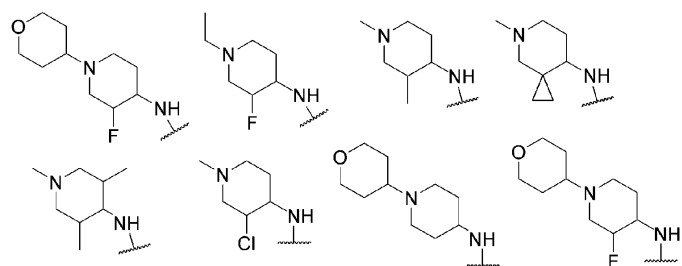
10

20

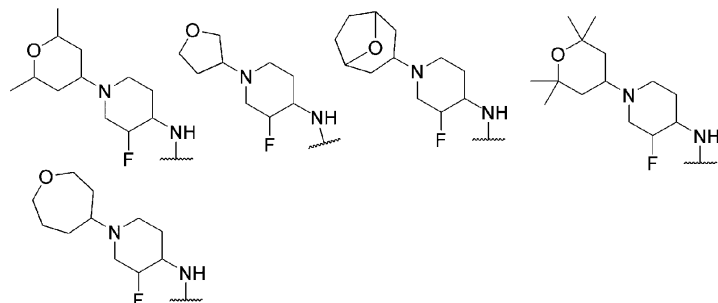
30

40

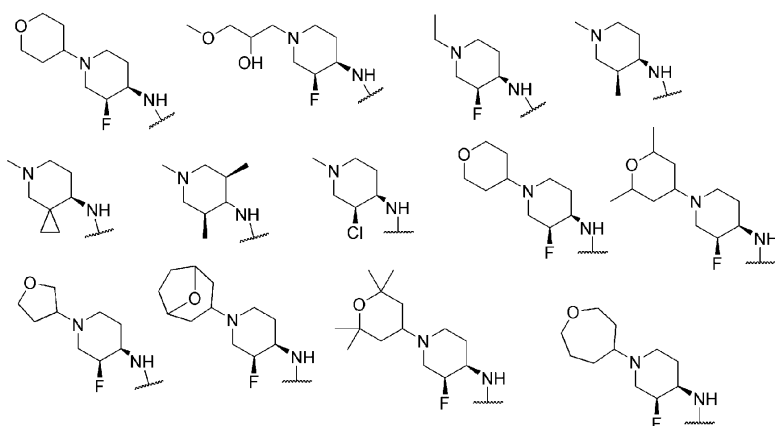
50



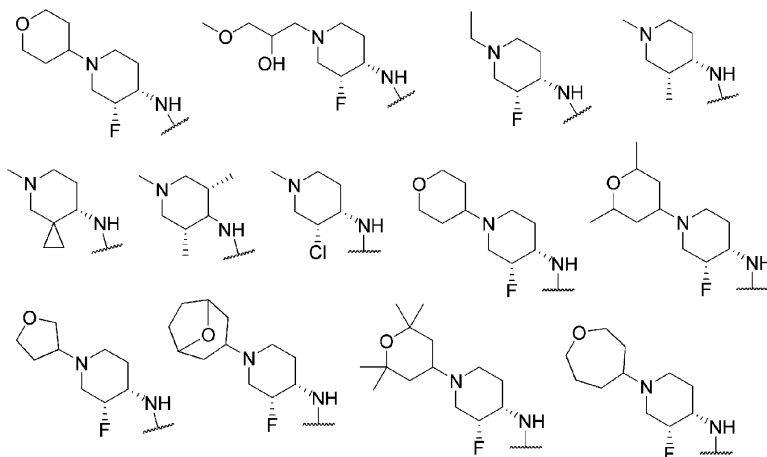
10



20



30



40

から選択される、

〔35〕～〔41〕のいずれか1つに記載の化合物。

〔0059〕

〔43〕. R_3 が、フェニル、N、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む5-10員ヘテロシクロアルケニル、またはN、OもしくはSから選択される1もしくは2のヘテロ原子を含む、5-10員の、好ましくは5-6員のヘテロアリアルから独立して選択され；それらのそれぞれが、 R_{3a} から選択される1、2、または3の置換基で独立して任意に置換されており；

R_{3a} が、ハロゲン；オキソ； $-C_{1-3}$ アルキル； $-OC_{1-3}$ アルキル； $-NH_2$ ； $-NHC_{1-3}$ ア

50

ルキル； $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ ； $-C(=O)N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ； $-CN$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ； $-S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NH)C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ ； $-S(=O)(=NR')C_{2-6}\text{ヘテロシクロアルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{3-6}\text{シクロアルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{2-6}\text{ヘテロシクロアルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NCN)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-N(C_{1-3}\text{アルキル})S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-PO(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ；3-6員シクロアルキル；N、O、PまたはSから選択される1、2または3のヘテロ原子を任意に含む3-6員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、3-6員シクロアルキル、 $C_{3-6}\text{シクロアルキル}$ 、 $C_{2-6}\text{ヘテロシクロアルキル}$ または3-6員ヘテロシクロアルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C_{1-3}\text{アルキル}$ 、オキソ、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-COOH$ 、 $-C(O)OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-C(=O)N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)_2NH_2$ 、 $-S(=O)_2NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、 $-S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ 、または3-6員シクロアルキルから選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

[35]～[42]のいずれか1つに記載の化合物。

[0060]

[44]． R_3 が、フェニル、ピリジニル、およびN、OまたはSから選択される1または2のヘテロ原子を含む5-10員ベンゾヘテロシクロアルキルから独立して選択され、それらのそれぞれが、 R_{3a} から選択される1、2、または3の置換基で任意に置換されており；

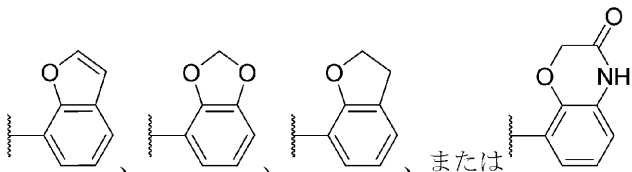
R_{3a} が、重水素、 $-F$ ；オキソ； $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{alkイル})$ ； $-CN$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)_2N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ； $-S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-N(C_{1-3}\text{アルキル})S(=O)_2C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-PO(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ；またはN、O、PもしくはSから選択される1、2もしくは3のヘテロ原子を任意に含む3-6員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記 $C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $OC_{1-3}\text{アルキル}$ または3-6員ヘテロシクロアルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、 $-F$ 、 $-CN$ 、オキソ、 $-C_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-OH$ 、 $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ 、 $-C(O)OC_{1-3}\text{アルキル}$ 、 $-C(=O)NH_2$ 、 $-C(=O)NH(C_{1-3}\text{アルキル})$ 、or $-C(=O)N(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ から選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

[43]に記載の化合物。

[0061]

[45]． R_3 が、フェニル、ピリジニル、

[化29]



から選択され、それらのそれぞれが、 R_{3a} から選択される1、2、3の置換基で任意に置換されており；

R_{3a} が、 $-F$ ；オキソ； $-OC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-C(=O)NHC_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)_2NH_2$ ； $-S(=O)_2NHC(=O)CH_3$ ； $-S(=O)_2CH_3$ ； $-S(=O)(=NH)C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-S(=O)(=NC_{1-3}\text{アルキル})C_{1-3}\text{アルキル}$ ； $-N(CH_3)S(=O)_2CH_3$ ； $-PO(C_{1-3}\text{アルキル})_2$ ；モルフォリニルまたはN、O、もしくはPから選択される1、2もしくは3のヘテロ原子を任意に含む5

-6員ヘテロシクロアルキルから選択され；前記C₁₋₃アルキル、OC₁₋₃アルキルまたは5-6員ヘテロシクロアルキルが、それぞれ存在する場合、重水素、-F、-CN、オキソ、-OH、-OCH₃、-N(C₁₋₃アルキル)₂、-C(O)OCH₃、または-C(=O)NHから選択される1、2、3、4、5または6の置換基で独立して任意に置換されている、

〔44〕に記載の化合物。

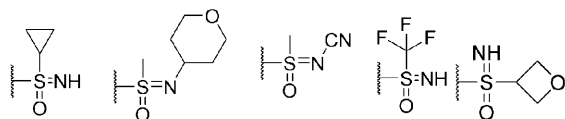
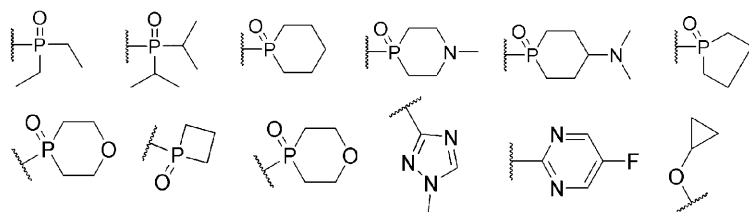
〔0062〕

〔46〕．R₃が、R_{3a}から選択される1、2、または3の置換基で任意に置換されたフェニルから独立して選択され；

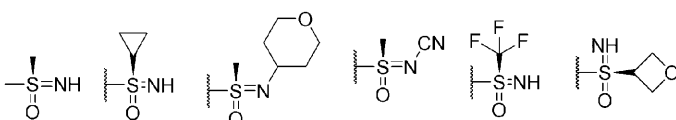
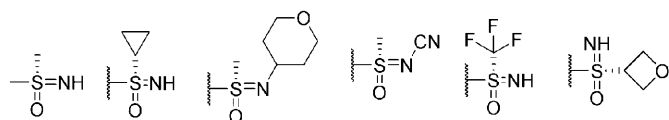
R_{3a}が、-F、-OCH₃、-OCD₃、-OCH₂CN、-OCH₂CF₃、-CH₂F、-CHF₂、-OCH₂CH₂OH、-OCH₂CH₂OCH₃、-S(O)₂NH₂、-S(O)₂NHCOCH₃、-S(O)₂CH₃、-S(=O)(=NH)CH₃、-S(=O)(=NCH₃)CH₃、-N(CH₃)S(=O)₂CH₃、-C(O)NHCH₃、-C(O)NHCH(COOCH₃)CH₂CH₂CONH₂、-PO(CH₃)₂、モルフォリニル、または

10

〔化30〕



20



30

から選択される、

〔43〕に記載の化合物。

〔0063〕

〔47〕．R₁₁およびR₁₂の双方が、水素である、〔1〕～〔46〕のいずれか1つに記載の化合物。

〔0064〕

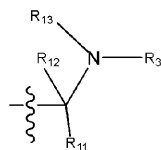
〔48〕．R₁₃が、Hである、〔1〕～〔47〕のいずれか1つに記載の化合物。

〔0065〕

〔49〕．化学部分

〔化31〕

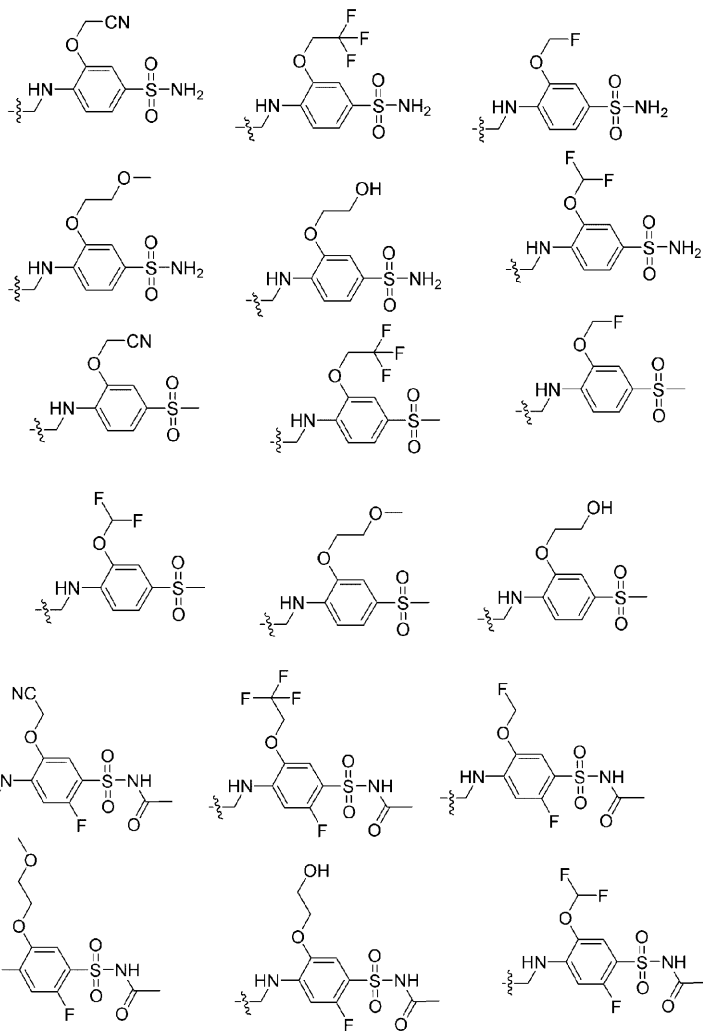
40



が、

50

【化 3 2】



10

20

30

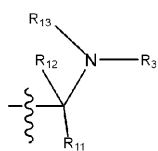
から選択される、

【1】～【48】のいずれか1つに記載の化合物。

【0066】

【50】．化学部分

【化 3 3】

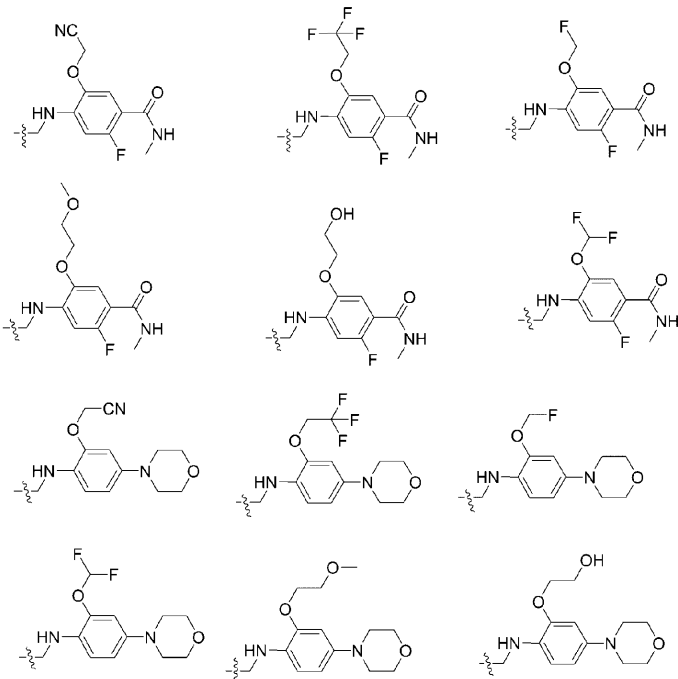


が、

40

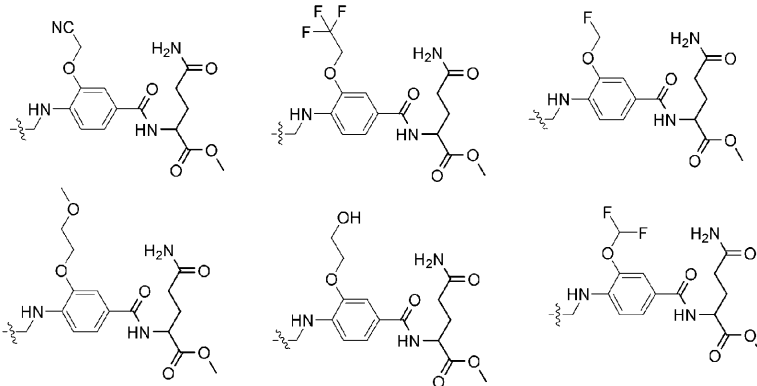
50

【化 3 4】



10

20



30

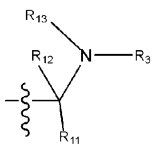
から選択される、

【1】～【48】のいずれか1つに記載の化合物。

【0067】

【51】．化学部分

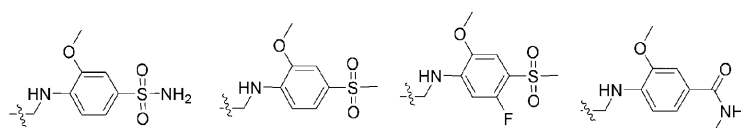
【化 3 5】



40

が、

【化 3 6】



から選択される、

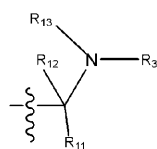
【1】～【48】のいずれか1つに記載の化合物。

50

【 0 0 6 8 】

【 5 2 】 . 化学部分

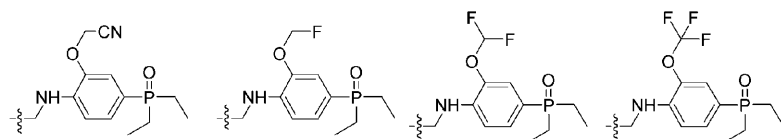
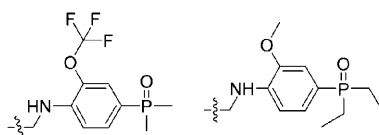
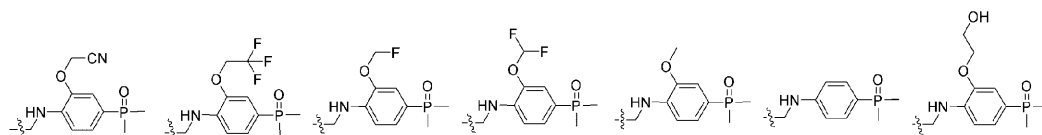
【 化 3 7 】



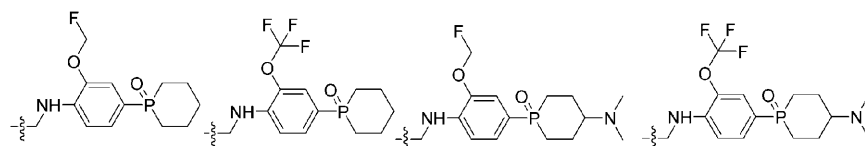
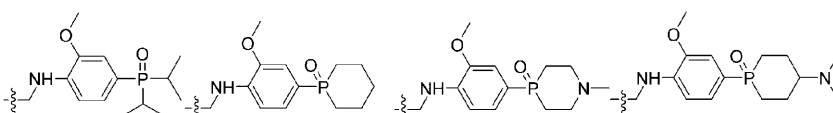
が、

【 化 3 8 】

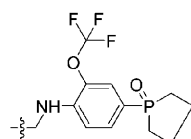
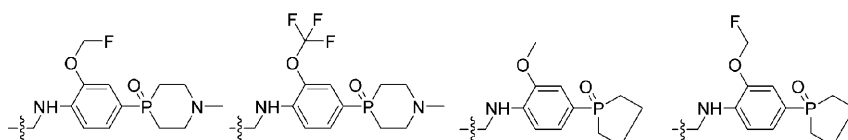
10



20



30



40

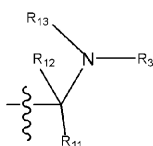
から選択される、

【 1 】 ~ 【 4 8 】 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 6 9 】

【 5 3 】 . 化学部分

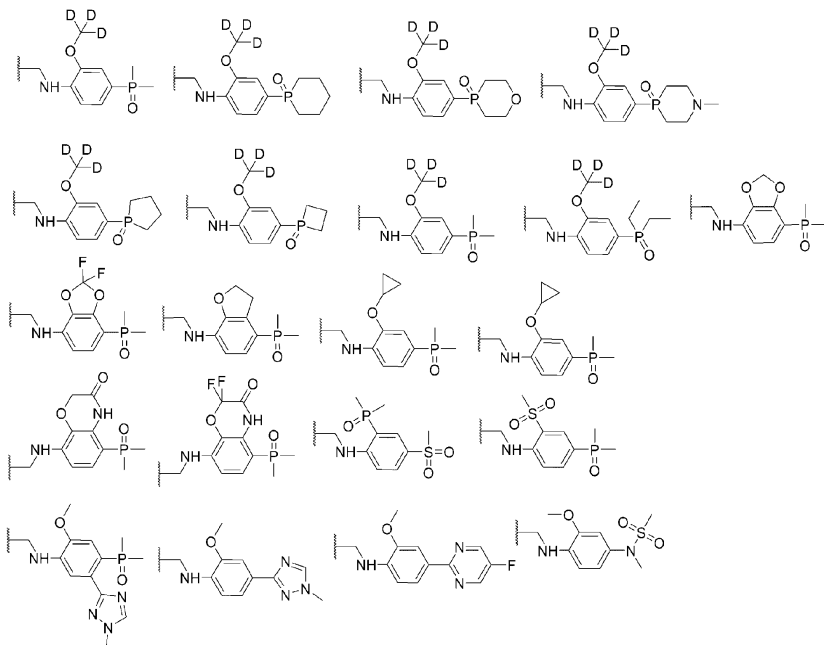
【 化 3 9 】



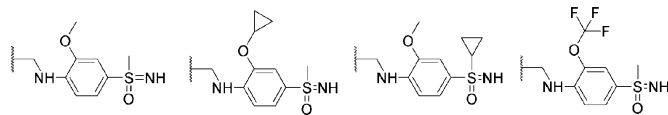
50

が、

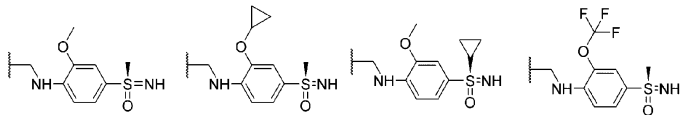
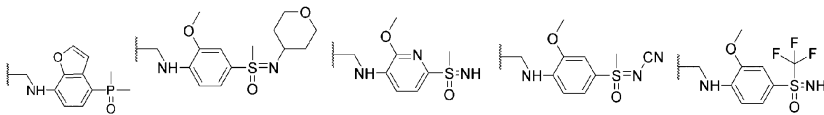
【化 4 0】



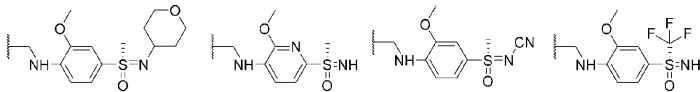
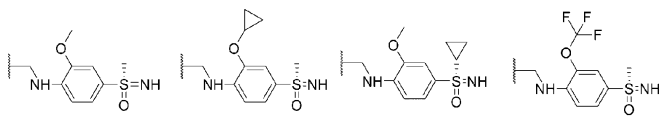
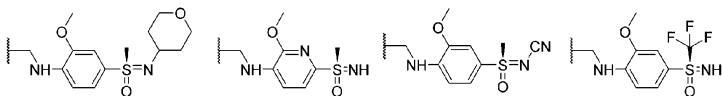
10



20



30



40

から選択される、

【 1 】 ～ 【 4 8 】 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【 0 0 7 0 】

【 5 4 】 . 式 (I) の化合物が、以下から選択される、【 1 】 ～ 【 5 3 】 のいずれか 1 つに記載の化合物。

【表 1】

No.	IMPAC 名
1	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
2	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
3	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
4	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
5	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
6	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
7	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
8	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
9	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
10	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
11	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
12	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
13	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
14	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
15	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
16	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
17	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
18	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

19	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ [b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
20	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b] チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
21	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2- イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
22	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2- イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
23	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエ ン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
24	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チ オフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
25	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオ フエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
26	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオ フエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
27	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフ エン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
28	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プ ロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
29	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン- 2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
30	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフ エン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
31	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b] チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
32	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チ オフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
33	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオ フエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
34	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフ エン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
35	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プ ロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
36	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)ア ミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミ ド;

10

20

30

40

50

[illegible]

40

54	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
55	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
56	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
57	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
58	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
59	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
60	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
61	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
62	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
63	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
64	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
65	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
66	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
67	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
68	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
69	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
70	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
71	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
72	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

73	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
74	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
75	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
76	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
77	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
78	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
79	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
80	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
81	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
82	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
83	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
84	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
85	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
86	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
87	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
88	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
89	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
90	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
91	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

92	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
93	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
94	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
95	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
96	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
97	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
98	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
99	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
100	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
101	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
102	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
103	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
104	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
105	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
106	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

107	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
108	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
109	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
110	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
111	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
112	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
113	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
114	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
115	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
116	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
117	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
118	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
119	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
120	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
121	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
122	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

123	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
124	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
125	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
126	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
127	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
128	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
129	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
130	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
131	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
132	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
133	1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
134	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
135	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

136	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
137	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
138	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	10
139	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
140	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
141	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
142	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	20
143	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
144	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
145	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	30
146	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
147	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
148	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
149	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;	40

150	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
151	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
152	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	10
153	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
154	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;	
155	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
156	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
157	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	20
158	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
159	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
160	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
161	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;	
162	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	30
163	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
164	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
165	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	40

10

20

30

40

50

166	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
167	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
168	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	10
169	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
170	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
171	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
172	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
173	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	20
174	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
175	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
176	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
177	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	
178	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	30
179	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	
180	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	
181	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	
182	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;	
183	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

[illegible]

10

20

30

40

203	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
204	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
205	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
206	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
207	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
208	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
209	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
210	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
211	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
212	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
213	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
214	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
215	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
216	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
217	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
218	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
219	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
220	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

[illegible]

10

20

30

40

239	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
240	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
241	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
242	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
243	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
244	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
245	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
246	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
247	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
248	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
249	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
250	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
251	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
252	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
253	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
254	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
255	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
256	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
257	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

258	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
259	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
260	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
261	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
262	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
263	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
264	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
265	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
266	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
267	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
268	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
269	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
270	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
271	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
272	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
273	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
274	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
275	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
276	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

277	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
278	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
279	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
280	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
281	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
282	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
283	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
284	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
285	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
286	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
287	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
288	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
289	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
290	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
291	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
292	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
293	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
294	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
295	2-(7-(((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

296	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
297	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
298	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
299	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
300	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
301	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
302	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
303	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
304	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
305	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
306	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
307	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
308	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
309	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
310	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

311	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
312	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
313	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
314	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
315	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
316	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
317	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
318	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
319	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
320	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
321	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
322	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
323	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
324	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
325	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
326	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
327	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

328	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
329	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
330	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
331	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
332	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
333	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
334	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
335	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
336	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
337	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
338	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
339	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
340	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
341	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
342	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
343	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
344	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
345	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
346	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

347	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
348	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
349	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
350	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
351	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
352	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
353	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
354	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
355	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
356	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
357	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
358	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
359	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
360	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
361	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
362	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
363	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
364	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン;
365	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

366	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
367	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
368	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
369	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
370	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
371	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
372	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
373	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
374	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
375	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
376	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
377	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
378	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
379	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
380	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
381	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
382	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
383	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
384	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

385	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
386	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
387	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
388	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
389	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
390	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
391	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
392	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
393	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
394	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
395	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
396	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
397	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
398	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
399	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
400	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
401	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
402	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

403	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
404	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
405	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
406	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
407	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
408	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
409	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
410	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
411	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
412	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
413	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
414	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
415	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
416	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-3-イル)アセトニトリル;
417	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
418	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
419	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
420	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
421	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

422	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
423	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
424	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
425	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
426	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
427	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
428	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
429	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
430	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
431	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
432	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
433	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
434	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
435	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
436	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
437	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
438	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
439	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

440	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
441	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
442	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
443	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
444	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
445	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
446	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
447	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
448	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
449	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
450	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
451	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
452	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキササン-1,4-ジアミン;
453	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
454	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
455	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
456	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
457	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
458	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

459	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
460	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
461	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
462	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
463	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
464	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
465	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
466	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
467	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
468	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
469	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
470	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
471	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
472	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
473	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
474	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
475	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
476	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
477	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

478	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
479	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
480	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
481	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
482	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
483	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
484	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
485	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
486	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	20
487	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
488	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	
489	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
490	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	30
491	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
492	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	
493	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

10

20

30

40

50

494	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
495	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
496	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
497	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
498	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
499	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
500	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
501	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
502	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
503	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
504	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
505	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
506	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
507	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
508	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
509	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
510	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
511	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
512	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

513	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
514	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
515	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
516	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
517	3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
518	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-アミン;
519	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
520	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-7-アミン;
521	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
522	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
523	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
524	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
525	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
526	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
527	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
528	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
529	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
530	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
531	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

532	(3R,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
533	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
534	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
535	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
536	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
537	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
538	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
539	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
540	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
541	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
542	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
543	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
544	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
545	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
546	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
547	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
548	(3R,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

549	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
550	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
551	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
552	(3S,4S)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
553	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
554	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
555	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
556	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
557	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
558	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
559	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
560	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
561	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
562	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
563	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
564	(3S,4R)-N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
565	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
566	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
567	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

568	N-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
569	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
570	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
571	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
572	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
573	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
574	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
575	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
576	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
577	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
578	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
579	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
580	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
581	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
582	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
583	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
584	(3R,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
585	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
586	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;

10

20

30

40

50

587	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
588	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
589	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
590	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;	10
591	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
592	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;	
593	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
594	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	20
595	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
596	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	
597	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
598	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	30
599	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
600	(3R,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
601	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
602	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;	
603	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

604	(3S,4S)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
605	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
606	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
607	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
608	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
609	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
610	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
611	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
612	N1-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
613	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
614	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
615	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
616	(3S,4R)-N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
617	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
618	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
619	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
620	N-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
621	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
622	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;

10

20

30

40

50

623	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
624	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
625	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
626	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
627	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
628	3,3-ジフルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
629	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
630	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
631	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
632	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
633	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
634	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
635	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
636	(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
637	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
638	3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
639	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
640	3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
641	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

642	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
643	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
644	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
645	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
646	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
647	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
648	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
649	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
650	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
651	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
652	(3R,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
653	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
654	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
655	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
656	(3S,4S)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
657	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
658	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

659	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
660	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
661	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
662	N1-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
663	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
664	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
665	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
666	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
667	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
668	(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
669	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
670	N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
671	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
672	N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
673	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
674	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
675	4-((3-(3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
676	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
677	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

678	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
679	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
680	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
681	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
682	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
683	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
684	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
685	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
686	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
687	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
688	(3R,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
689	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
690	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
691	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
692	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
693	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
694	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
695	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
696	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;

10

20

30

40

50

697	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
698	1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
699	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
700	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
701	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
702	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
703	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
704	(3R,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
705	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
706	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
707	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
708	(3S,4S)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
709	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
710	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
711	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
712	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
713	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
714	N1-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
715	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

716	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-N2,N2-ジメチルエタン-1,2-ジアミン;
717	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
718	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
719	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
720	(3S,4R)-N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン;
721	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
722	N-(3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
723	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
724	N-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾフラン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン;
725	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
726	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
727	4-((3-(3-エチル-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
728	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンゾフラン-7-アミン;
729	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
730	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
731	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
732	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
733	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
734	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

735	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
736	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
737	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
738	1-4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	10
739	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	
740	1-4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	
741	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
742	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
743	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
744	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
745	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
746	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
747	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;	
748	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;	
749	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;	
750	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

751	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
752	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
753	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
754	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
755	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
756	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
757	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
758	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
759	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
760	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
761	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
762	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
763	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
764	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
765	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
766	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
767	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン;
768	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
769	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

770	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
771	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
772	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
773	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
774	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
775	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
776	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
777	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
778	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
779	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
780	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
781	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
782	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
783	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
784	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
785	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
786	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;

10

20

30

40

50

787	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
788	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
789	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
790	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
791	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
792	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
793	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
794	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
795	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
796	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
797	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
798	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;
799	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
800	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
801	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
802	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
803	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
804	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

805	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
806	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
807	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;	
808	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
809	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
810	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	
811	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
812	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
813	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	20
814	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
815	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
816	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[3,2-c]ピリジン-7-アミン;	
817	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
818	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
819	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;	
820	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
821	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
822	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;	40

10

20

30

40

50

823	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
824	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
825	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
826	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
827	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
828	N1-(3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサ-1,4-ジアミン;
829	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
830	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
831	3-(シクロプロピルメチル)-N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
832	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
833	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
834	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
835	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
836	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
837	1-(3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
838	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
839	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

840	N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
841	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
842	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
843	N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;
844	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
845	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
846	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
847	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
848	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
849	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
850	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
851	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
852	1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール;
853	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
854	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
855	3-エチル-N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
856	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
857	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
858	N1-(3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン;

10

20

30

40

50

859	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
860	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
861	N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)チエノ[2,3-c]ピリジン-7-アミン;
862	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
863	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
864	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
865	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
866	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
867	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
868	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
869	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
870	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
871	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
872	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
873	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
874	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
875	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
876	4-((3-(3-(シアノメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

877	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
878	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
879	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
880	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
881	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
882	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
883	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
884	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
885	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
886	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
887	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
888	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
889	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
890	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
891	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

892	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
893	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
894	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
895	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
896	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
897	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
898	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
899	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
900	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
901	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
902	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
903	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
904	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
905	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

906	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
907	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
908	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
909	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
910	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
911	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
912	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
913	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
914	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
915	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
916	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
917	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
918	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
919	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
920	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

921	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
922	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
923	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
924	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
925	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
926	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
927	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
928	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
929	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
930	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
931	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
932	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
933	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
934	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
935	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

936	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
937	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
938	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
939	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
940	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
941	4-((3-(1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
942	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
943	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
944	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
945	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
946	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
947	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
948	4-((3-(3-エチル-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
949	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
950	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
951	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
952	4-((3-(3-エチル-7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
953	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

954	4-((3-(3-エチル-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
955	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
956	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
957	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
958	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
959	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
960	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
961	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
962	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
963	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
964	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
965	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
966	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

967	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
968	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
969	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	10
970	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
971	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
972	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	20
973	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
974	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
975	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
976	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	30
977	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
978	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
979	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	40

980	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
981	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
982	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
983	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
984	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
985	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
986	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
987	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
988	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
989	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
990	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
991	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
992	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

993	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
994	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
995	3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
996	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
997	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
998	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
999	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1000	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1001	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1002	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1003	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1004	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1005	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1006	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1007	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1008	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1009	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1010	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1011	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1012	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1013	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1014	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1015	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1016	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1017	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1018	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1019	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1020	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1021	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1022	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1023	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1024	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1025	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1026	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1027	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1028	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1029	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1030	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1031	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1032	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1033	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1034	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	10
1035	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1036	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1037	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;	
1038	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	20
1039	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1040	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1041	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1042	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	30
1043	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1044	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1045	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;	
1046	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

1047	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1048	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1049	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1050	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1051	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1052	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1053	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1054	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1055	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1056	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1057	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1058	4-((3-(3-(シアノメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1059	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1060	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1061	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1062	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1063	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

1064	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1065	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1066	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1067	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1068	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1069	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1070	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1071	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1072	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1073	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1074	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1075	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1076	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1077	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1078	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1079	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1080	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1081	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1082	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1083	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1084	4-((3-(1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1085	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1086	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1087	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1088	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1089	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1090	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1091	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1092	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1093	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1094	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1095	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1096	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1097	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1098	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1099	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1100	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1101	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1102	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1103	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1104	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1105	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1106	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1107	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

1108	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1109	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1110	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1111	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1112	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1113	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1114	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1115	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1116	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1117	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1118	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1119	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1120	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1121	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1122	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;	
1123	4-((3-(1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

1124	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1125	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1126	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1127	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1128	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1129	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1130	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1131	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1132	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1133	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1134	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1135	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1136	4-((3-(3-エチル-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1137	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	30
1138	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
1139	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	
1140	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;	40

1141	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1142	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1143	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1144	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1145	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1146	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1147	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1148	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1149	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1150	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1151	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1152	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1153	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1154	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1155	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1156	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1157	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1158	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1159	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1160	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1161	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1162	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1163	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1164	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1165	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1166	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1167	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1168	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1169	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1170	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1171	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1172	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1173	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1174	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1175	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1176	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1177	3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1178	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1179	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1180	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1181	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1182	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1183	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1184	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1185	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1186	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1187	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1188	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1189	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1190	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1191	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1192	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1193	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1194	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1195	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1196	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1197	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1198	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1199	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1200	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1201	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1202	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1203	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1204	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1205	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1206	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1207	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1208	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1209	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1210	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1211	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1212	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1213	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;
1214	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1215	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1216	7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1217	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1218	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1219	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1220	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1221	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1222	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1223	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1224	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1225	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1226	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1227	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1,1-ジオキシド;
1228	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1229	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1230	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1231	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1232	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1233	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1234	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1235	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1236	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1237	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1238	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1239	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1240	4-((3-(3-(シアノメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1241	4-((3-(7-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1242	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1243	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1244	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1245	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリニル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1246	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1247	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1248	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1249	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1250	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1251	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1252	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1253	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1254	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1255	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1256	4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1257	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1258	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1259	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1260	4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1261	4-((3-(7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1262	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1263	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1264	4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1265	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1266	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1267	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1268	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1269	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1270	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1271	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1272	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1273	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1274	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1275	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1276	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1277	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1278	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1279	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1280	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1281	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1282	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1283	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1284	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1285	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1286	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1287	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1288	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1289	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1290	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1291	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1292	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1293	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1294	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1295	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1296	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1297	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1298	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	10
1299	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1300	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1301	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	20
1302	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1303	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1304	3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1305	3-メトキシ-4-((3-(1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1306	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	30
1307	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1308	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1309	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	
1310	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;	40

1311	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1312	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1313	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1314	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1315	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1316	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1317	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1318	4-((3-(3-エチル-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド;
1319	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1320	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1321	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1322	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1323	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1324	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;
1325	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

1326	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1327	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1328	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1329	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1330	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1331	2-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1332	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1333	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1334	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1335	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1336	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1337	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1338	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1339	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1340	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1341	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1342	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1343	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1344	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1345	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1346	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1347	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1348	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1349	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1350	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1351	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1352	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1353	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1354	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1355	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1356	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1357	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1358	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1359	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1360	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1361	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1362	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1363	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1364	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1365	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1366	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1367	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1368	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1369	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1370	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1371	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1372	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1373	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1374	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1375	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1376	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1377	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1378	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1379	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1380	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1381	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1382	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1383	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1384	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1385	4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1386	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1387	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1388	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1389	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1390	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1391	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1392	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1393	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1394	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1395	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1396	2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1397	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1398	4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1399	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1400	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1401	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1402	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1403	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1404	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1405	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1406	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1407	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1408	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1409	3-エチル-2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1410	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1411	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1412	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1413	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1414	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1415	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1416	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1417	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1418	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1419	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1420	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1421	4-((3-(3-(シアノメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1422	4-((3-(3-(シアノメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1423	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1424	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1425	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1426	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1427	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1428	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1429	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1430	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1431	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

1432	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1433	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1434	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1435	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1436	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1437	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1438	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1439	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1440	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1441	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1442	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1443	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1444	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1445	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1446	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1447	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;

10

20

30

40

50

1448	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;
1449	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1450	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1451	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1452	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1453	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1454	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1455	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1456	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1457	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1458	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1459	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1460	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1461	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1462	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1463	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;

10

20

30

40

50

1464	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1465	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1466	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1467	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1468	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1469	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1470	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1471	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1472	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1473	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1474	4-((3-(3-(2,2-ジフルオロエチル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1475	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1476	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1477	4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1478	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1479	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

50

1480	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1481	4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1482	4-((3-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1483	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	10
1484	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1485	4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1486	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;	
1487	3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド;	
1488	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	20
1489	4-((3-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1490	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1491	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1492	4-((3-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1493	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	30
1494	4-((3-(3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1495	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1496	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	
1497	4-((3-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;	40

10

20

30

40

50

1498	4-((3-(3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1499	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1500	4-((3-(3-エチル-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド;
1501	2-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1502	2-(7-((1,1-ジオキシドテトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1503	2-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1504	2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1505	2-(7-((1-(ジメチルグリシル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1506	2-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1507	2-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1508	2-(7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1509	2-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1510	2-(7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1511	2-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1512	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;
1513	2-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル;

10

20

30

40

50

1514	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1515	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1516	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1517	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1518	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1519	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1520	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1521	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1522	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1523	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1524	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1525	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1526	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-4-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1527	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1528	4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;

10

20

30

40

50

1529	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1530	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1531	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1532	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1533	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1534	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1535	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1536	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1537	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1538	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1539	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1540	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1541	4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1542	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1543	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1544	1-(4-((3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1545	3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1546	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1547	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1548	3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1549	3-(シクロプロピルメチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1550	3-(シクロプロピルメチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1551	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1552	3-(シクロプロピルメチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1553	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1554	4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1555	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1556	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;
1557	1-(4-((3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オン;
1558	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフエン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1559	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1560	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1561	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1562	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1563	3-(2,2-ジフルオロエチル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1564	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1565	3-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1566	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1567	4-((3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1568	7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1569	7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1570	2-(ジメチルアミノ)-1-(4-((2-3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシド-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1571	7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1572	7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1573	7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1574	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1575	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1576	7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1577	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(1H-ピロール-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1578	2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(1H-ピロール-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1579	7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1580	4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-チオピラン 1,1-ジオキシド;
1581	3-エチル-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1582	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1583	2-(ジメチルアミノ)-1-4-((3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン;
1584	3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1585	3-エチル-7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1586	3-エチル-7-(((3S,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1587	7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1588	7-((2-(ジメチルアミノ)エチル)アミノ)-3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1589	3-エチル-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1590	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;
1591	3-エチル-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン 1-オキシド;

10

20

30

40

50

1592	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1593	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1594	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1595	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	10
1596	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1597	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1598	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1599	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1600	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	20
1601	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1602	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1603	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1604	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	30
1605	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1606	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1607	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1608	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1609	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	40

10

20

30

40

1610	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1611	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1612	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1613	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1614	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1615	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1616	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1617	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1618	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1619	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1620	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1621	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1622	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1623	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1624	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1625	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1626	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1627	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1628	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1629	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1630	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルチエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1631	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1632	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1633	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1634	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1635	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1636	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[2,3-c]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1637	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1638	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1639	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1640	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1641	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1642	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1643	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1644	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1645	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1646	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1647	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1648	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1649	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1650	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチルベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1651	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1652	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1653	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1654	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1655	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1656	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1657	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1658	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1659	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1660	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1661	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1662	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1663	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1664	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

1665	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1666	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1667	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1668	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1669	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1670	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1671	4-((3-(3-(シクロプロピルメチル)-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1672	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1673	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-エチル-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1674	4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1675	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1676	4-((3-(3-エチル-7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシドベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1677	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1678	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1679	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1680	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1681	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;
1682	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

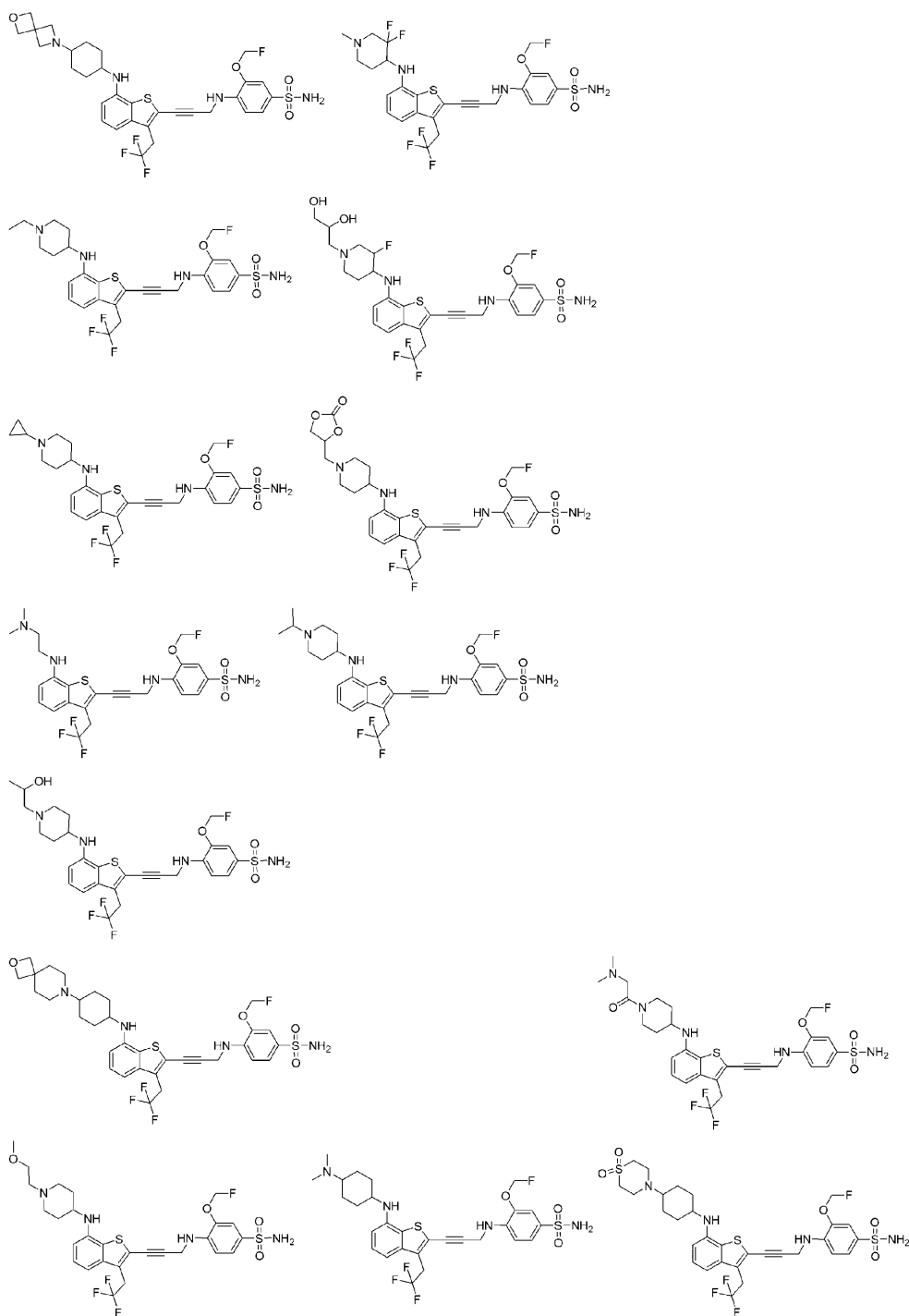
50

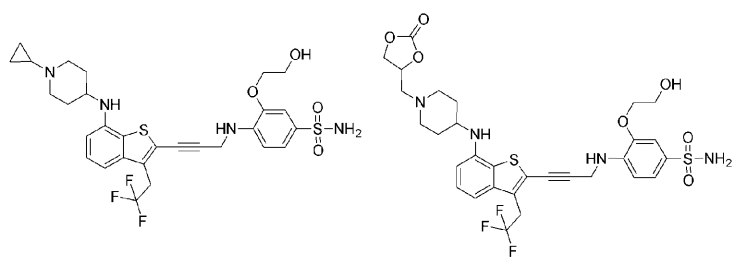
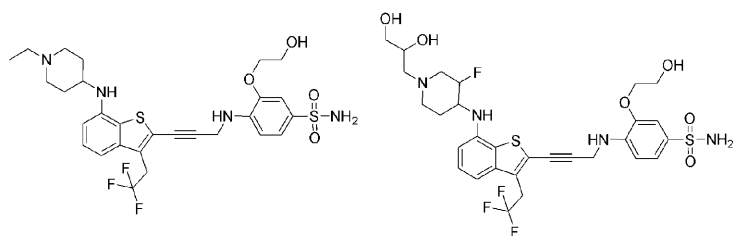
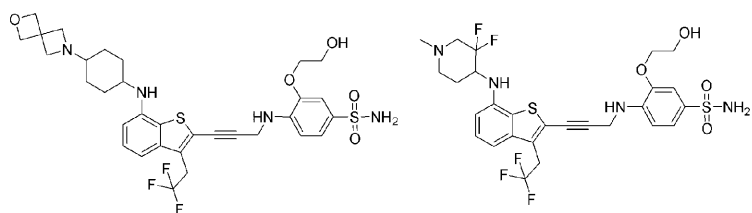
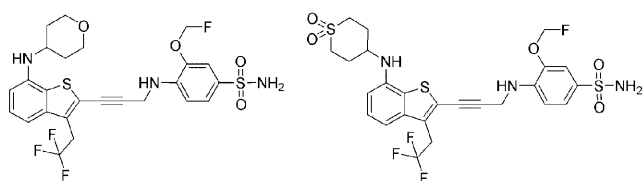
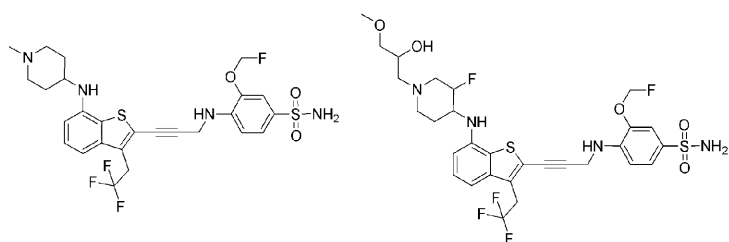
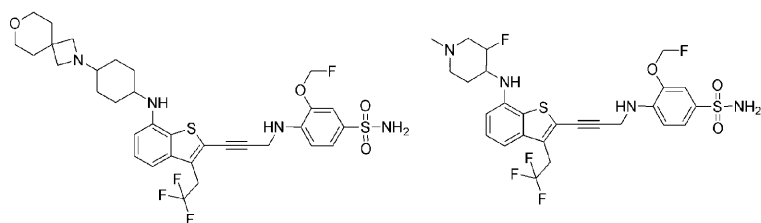
1683	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1684	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1685	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1686	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾフラン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	10
1687	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1688	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1689	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1690	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1691	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1-オキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	20
1692	4-((3-(7-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1693	4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1694	4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド;	
1695	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド; または	30
1696	4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-1,1-ジオキシド-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド.	

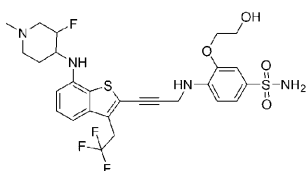
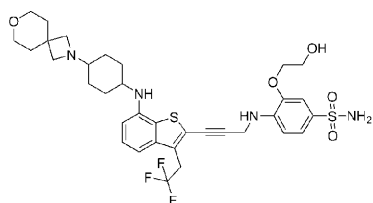
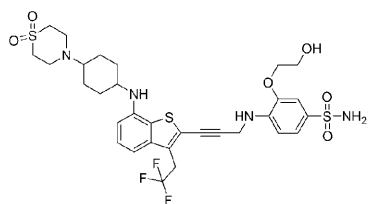
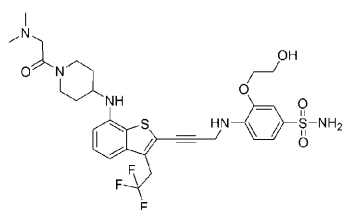
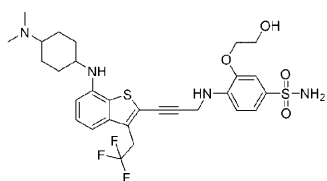
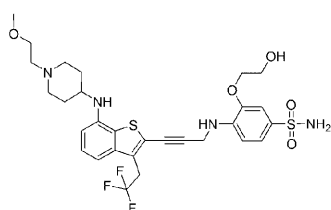
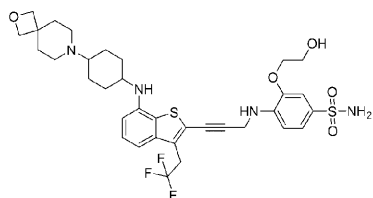
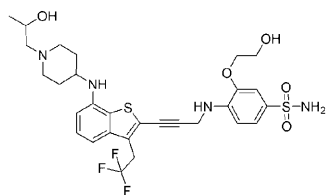
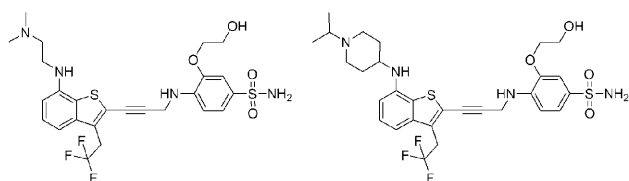
【 0 0 7 1 】

【 5 5 】 . 式 (I) の化合物が、

【化 4 1】







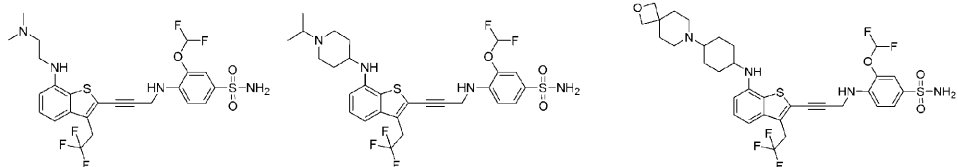
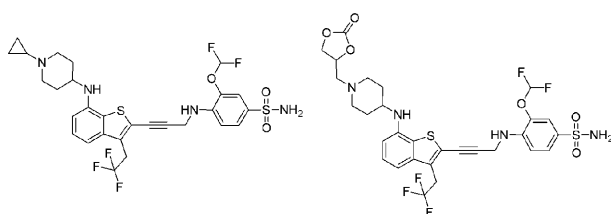
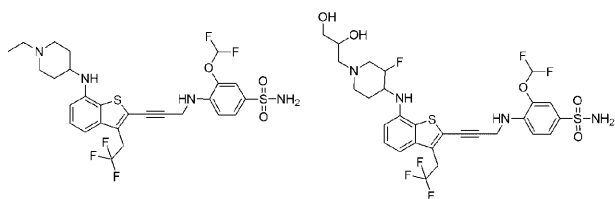
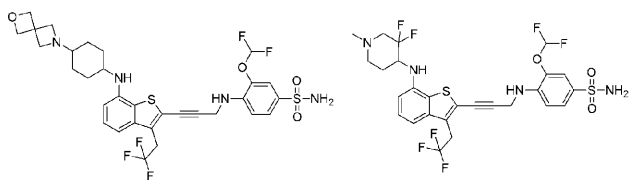
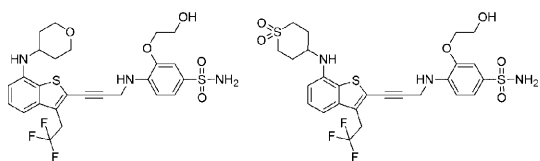
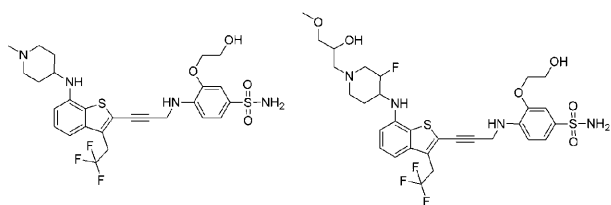
10

20

30

40

50



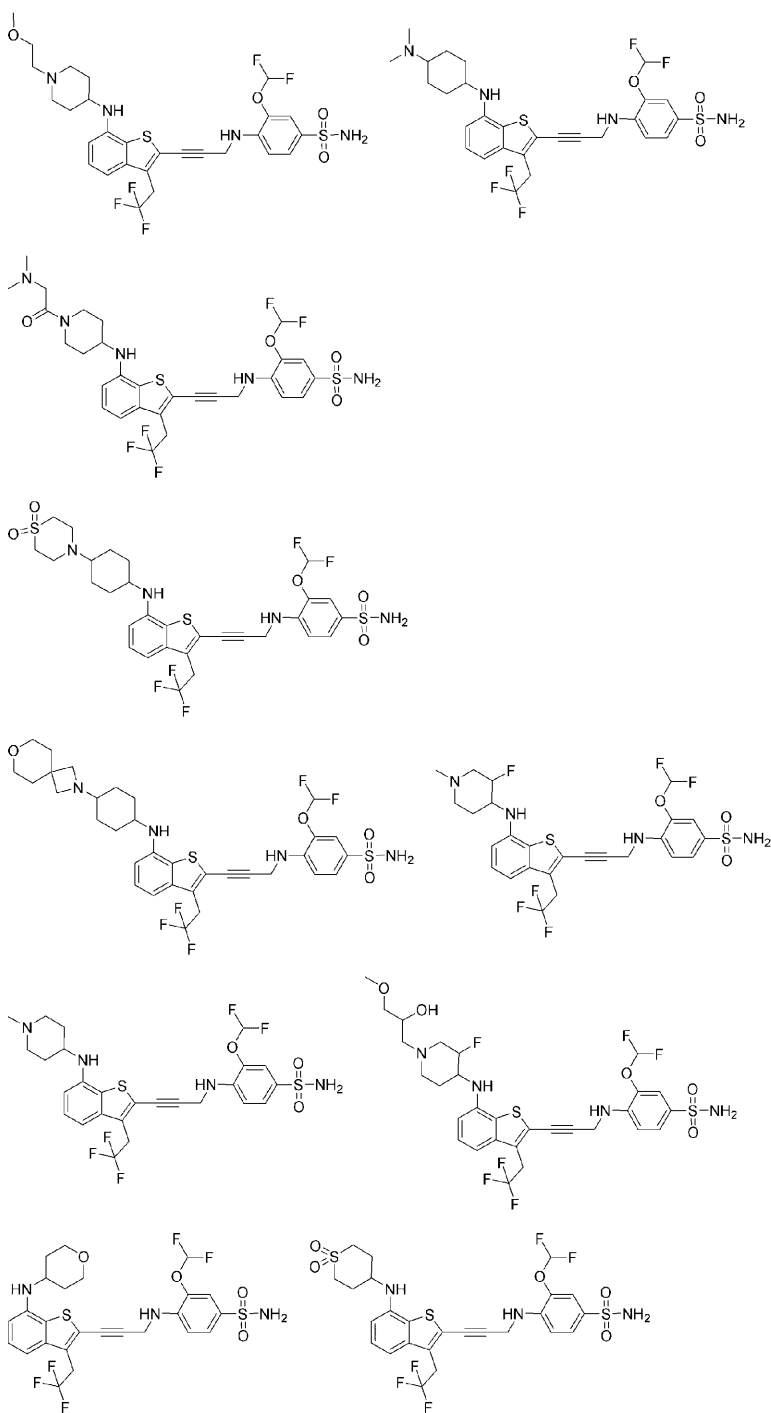
10

20

30

40

50



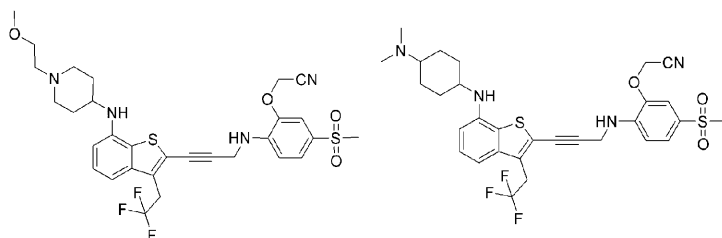
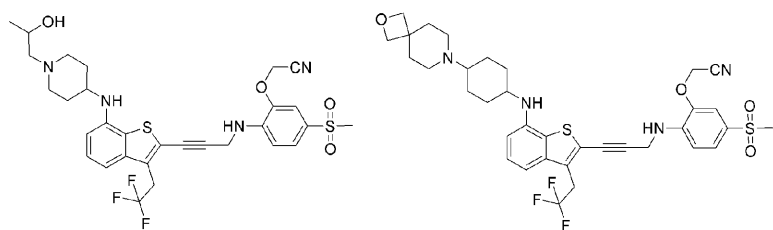
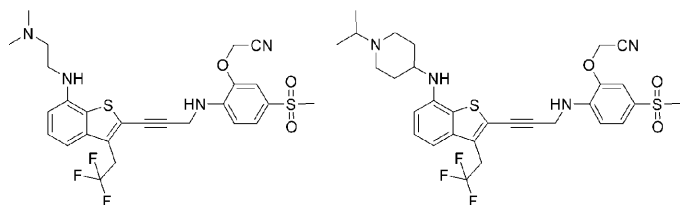
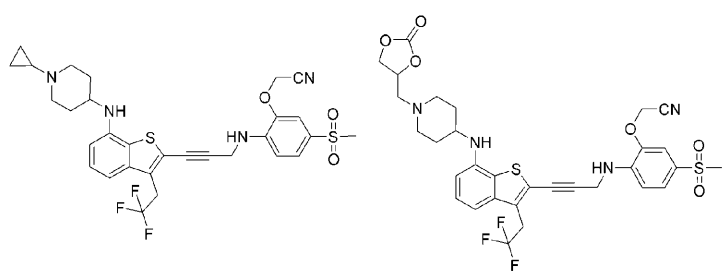
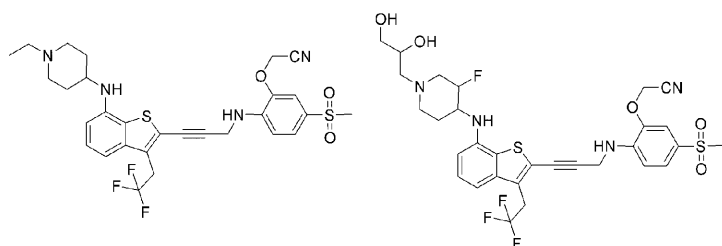
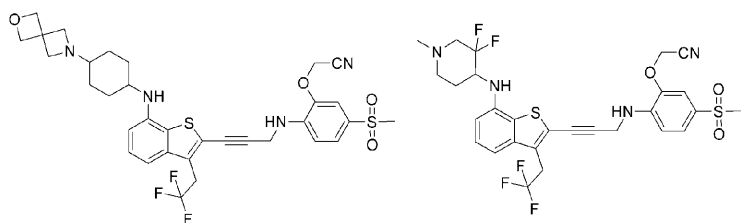
10

20

30

40

50



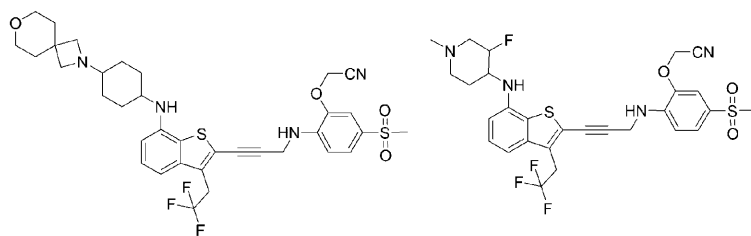
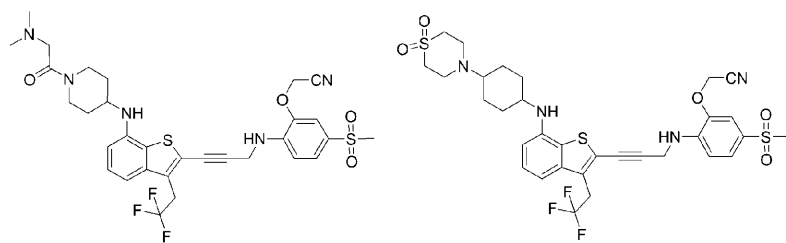
10

20

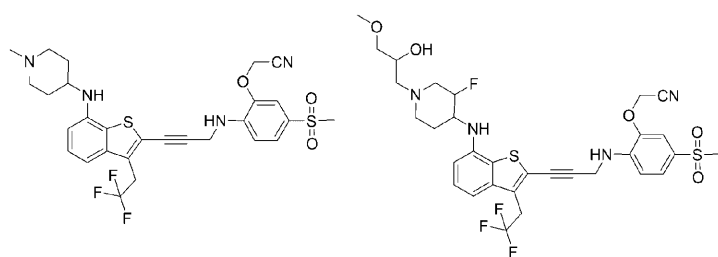
30

40

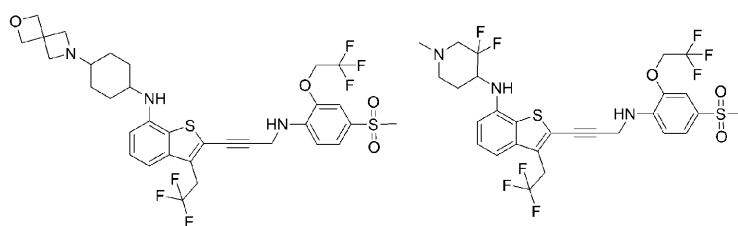
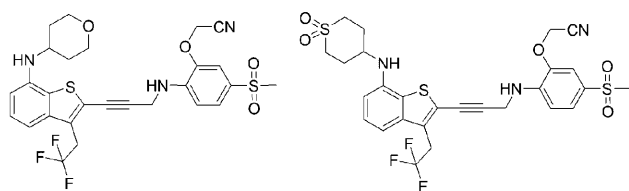
50



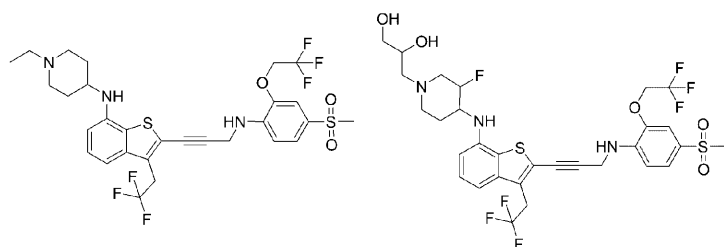
10



20

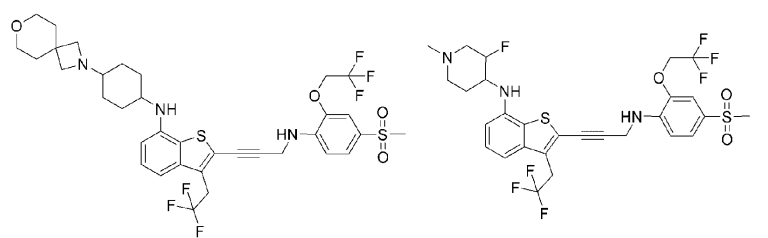
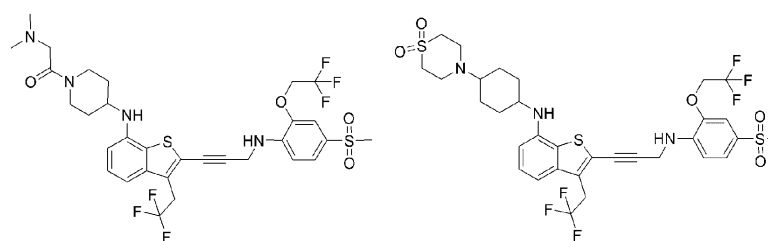
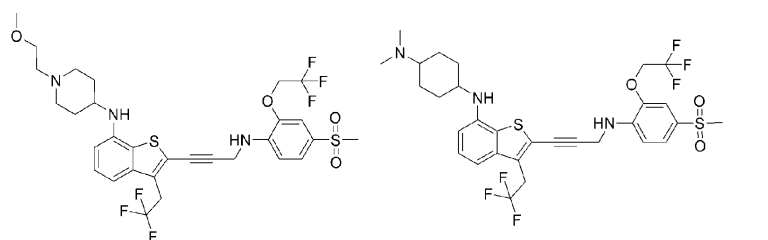
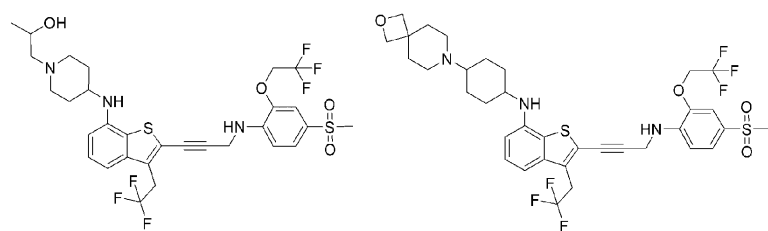
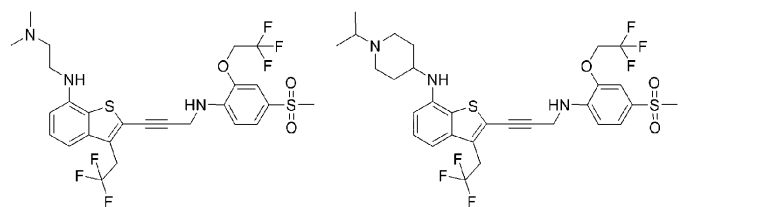
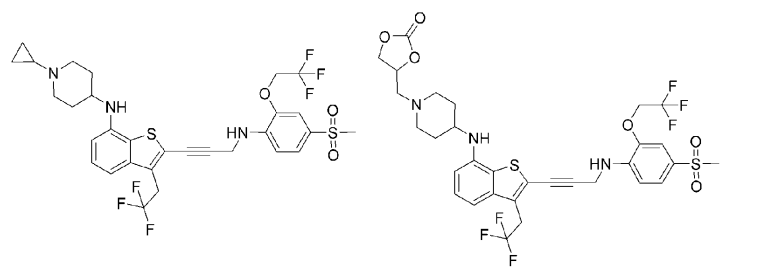


30



40

50



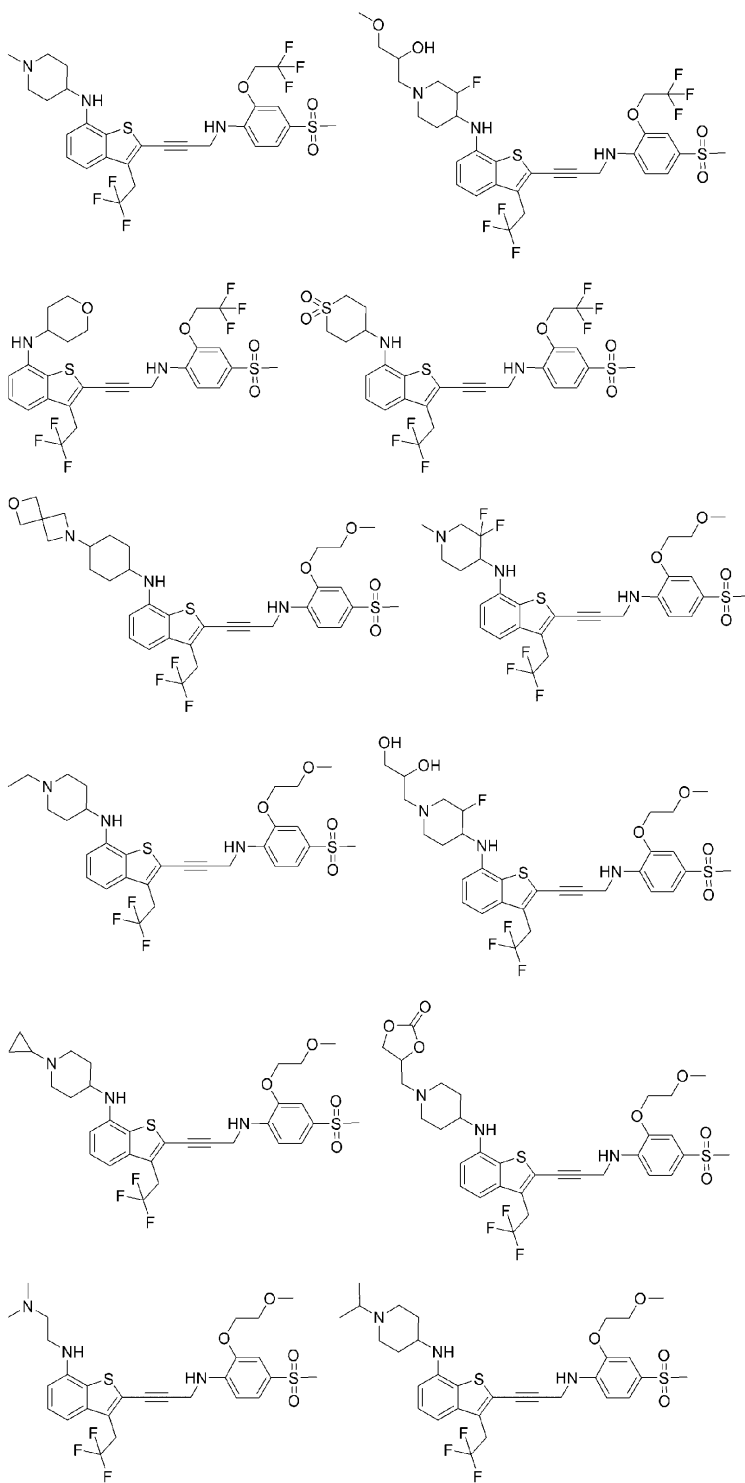
10

20

30

40

50



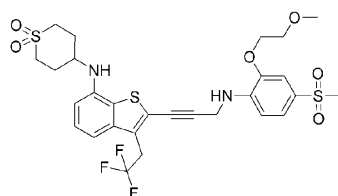
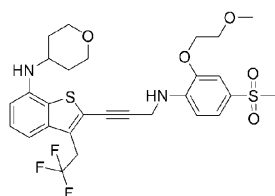
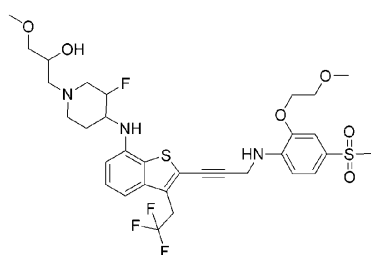
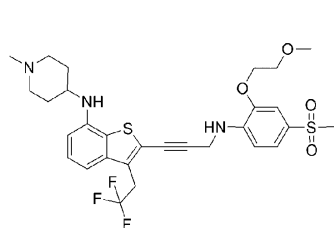
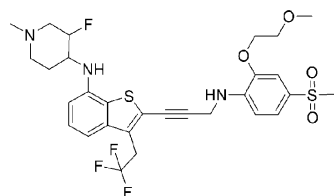
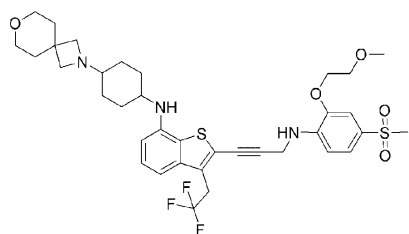
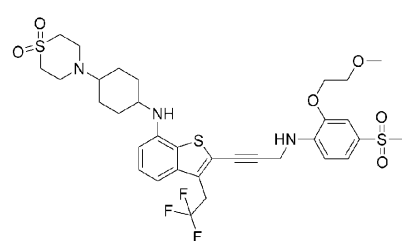
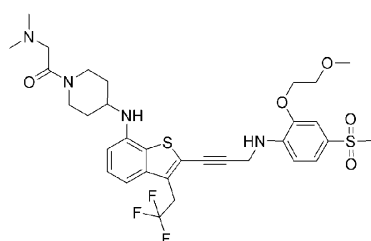
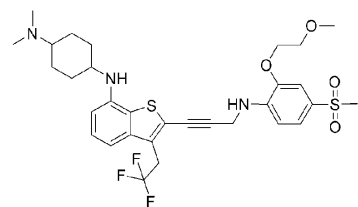
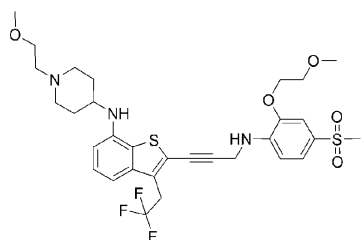
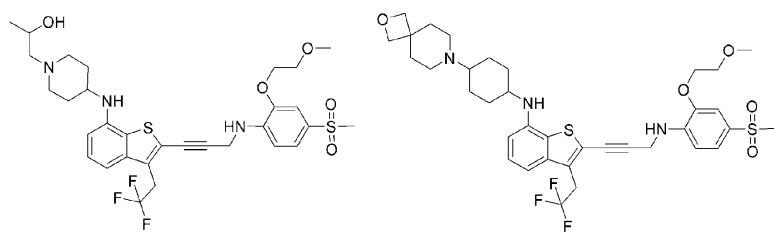
10

20

30

40

50



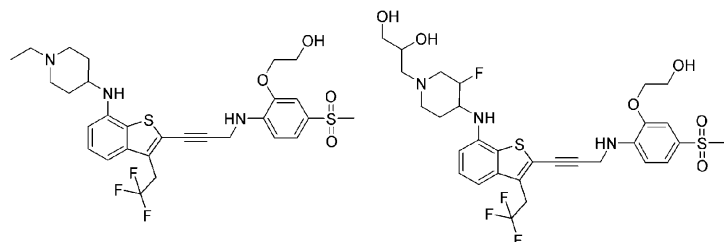
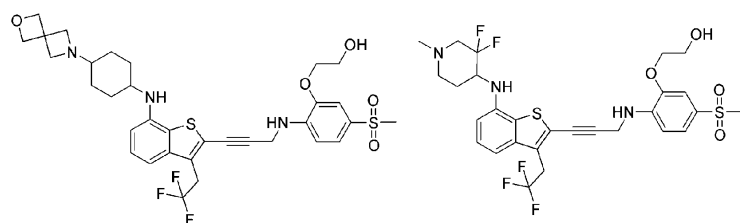
10

20

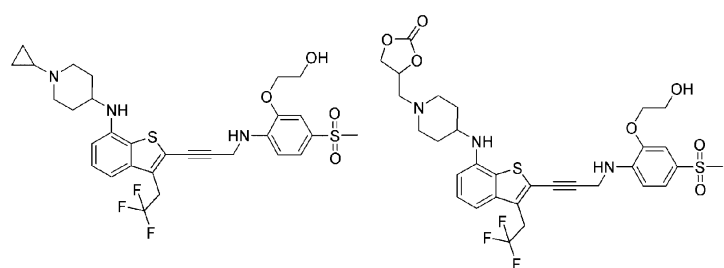
30

40

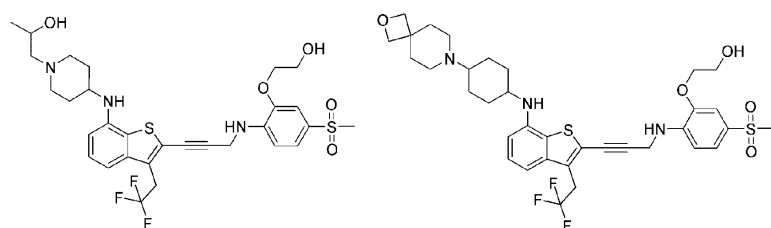
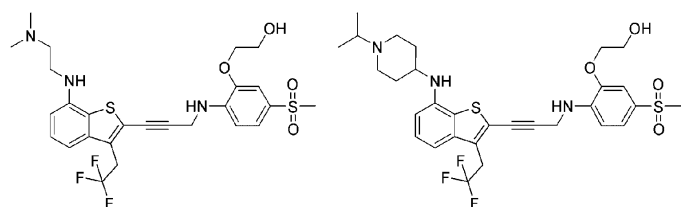
50



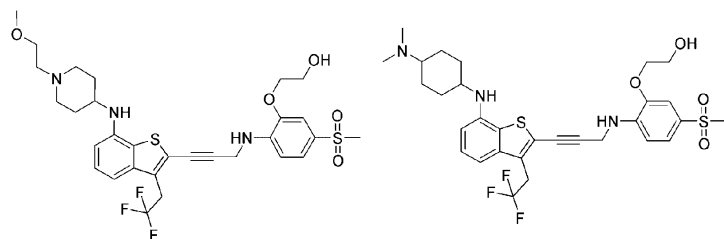
10



20

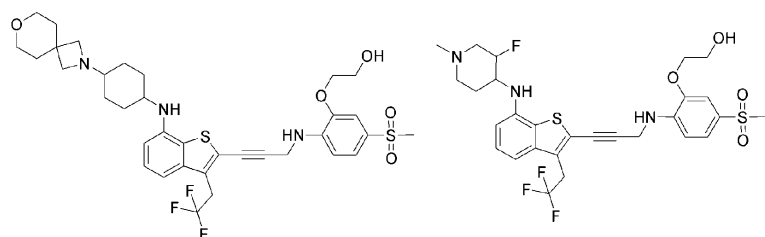
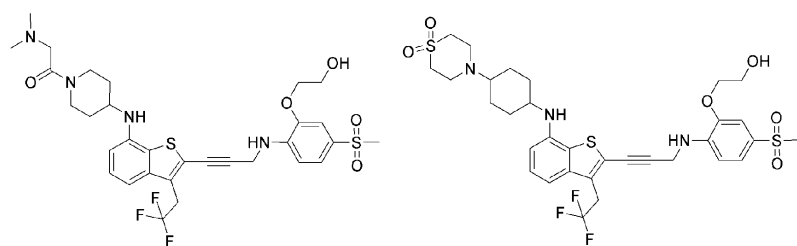


30

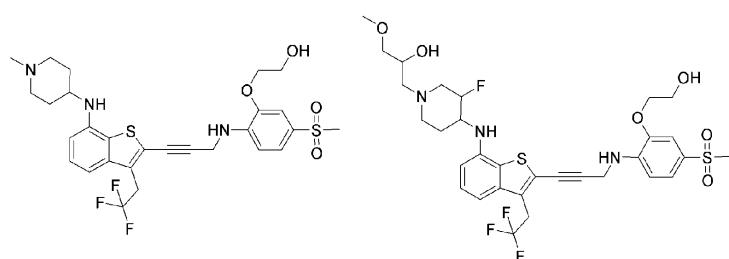


40

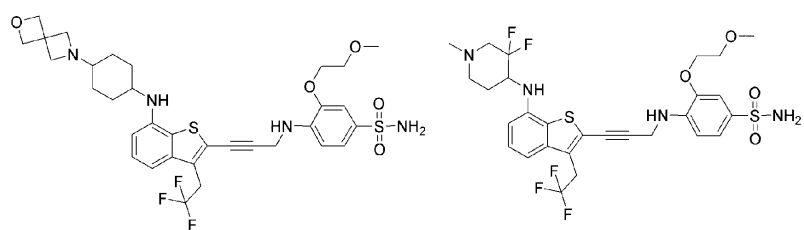
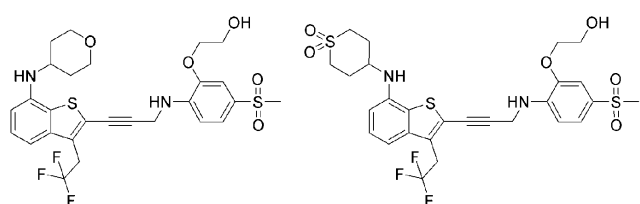
50



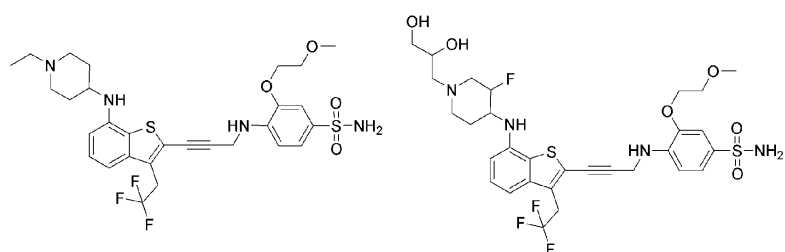
10



20

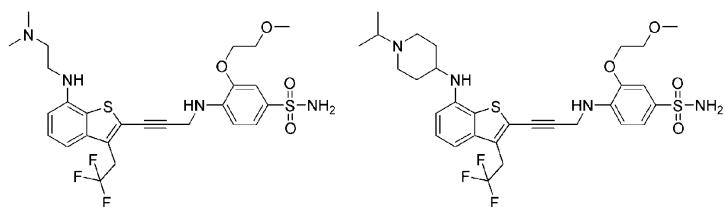
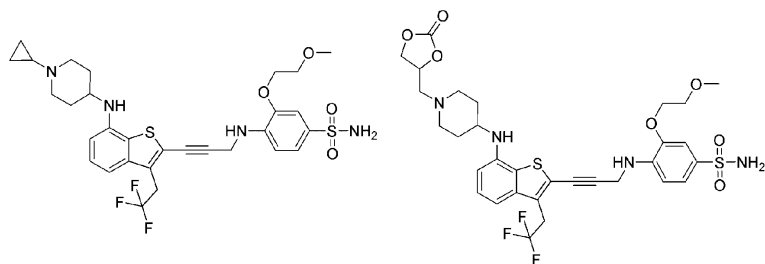


30

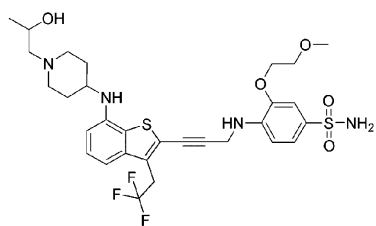


40

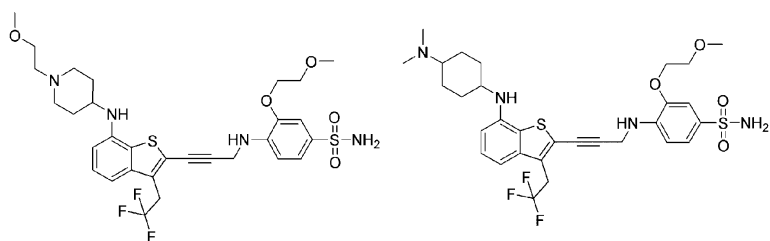
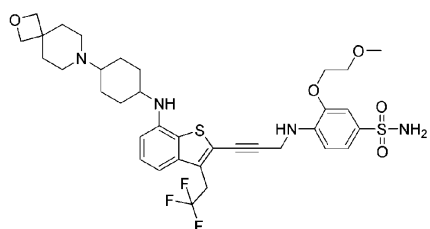
50



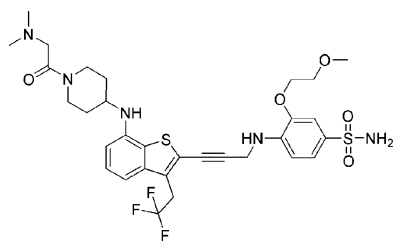
10



20

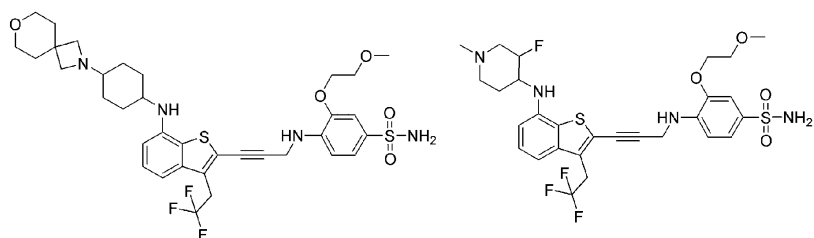
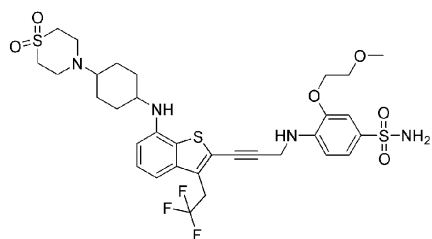


30

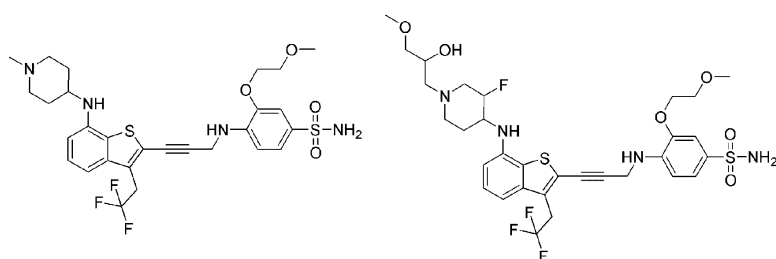


40

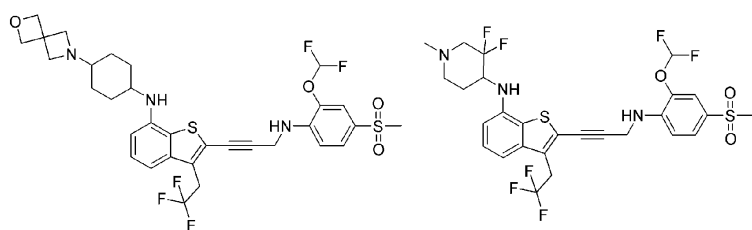
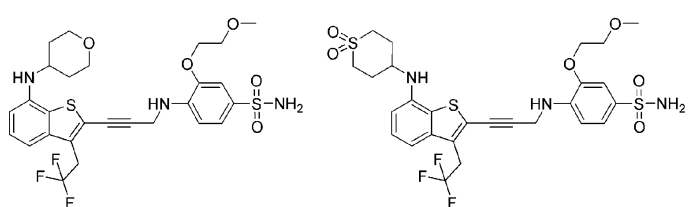
50



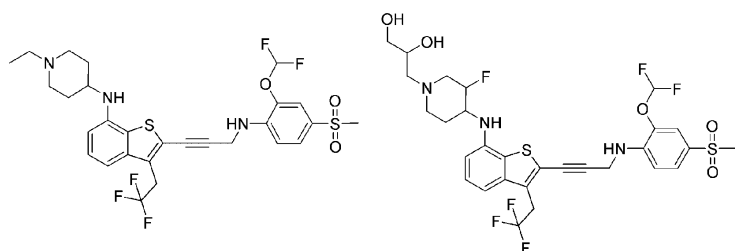
10



20

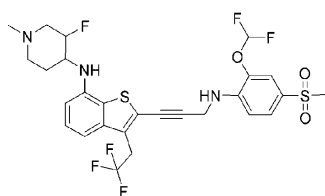
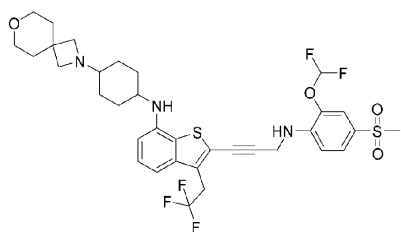
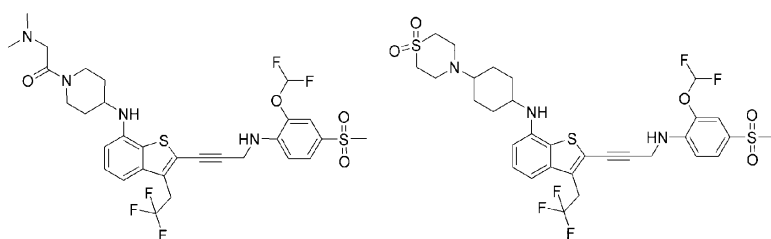
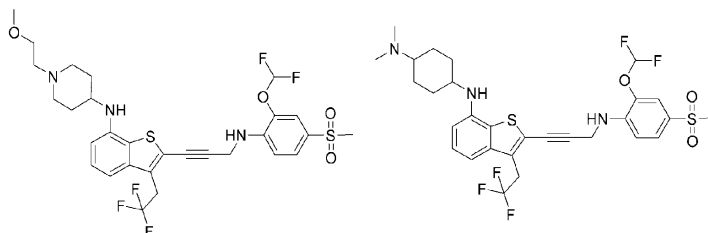
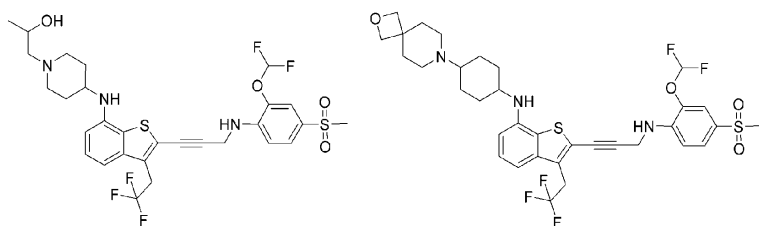
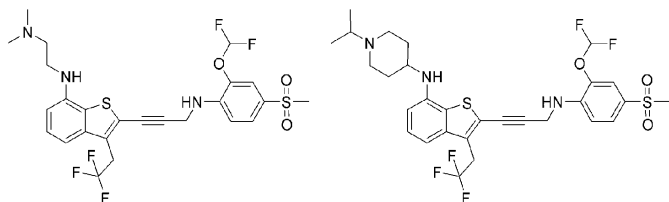
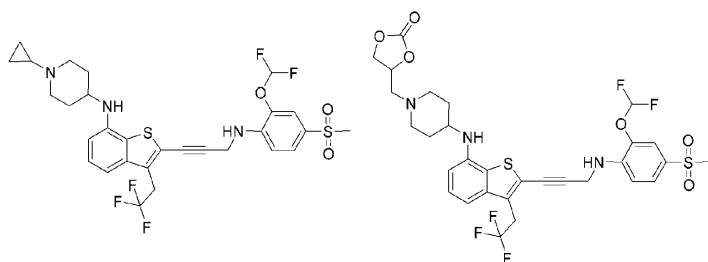


30



40

50



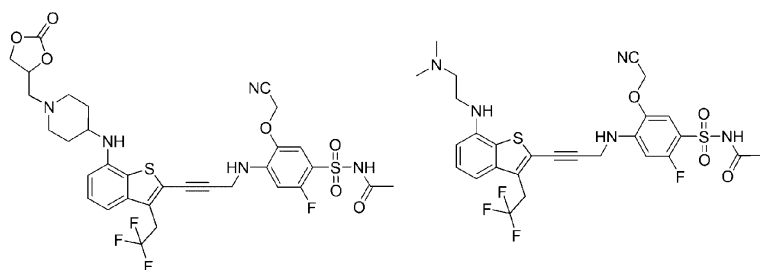
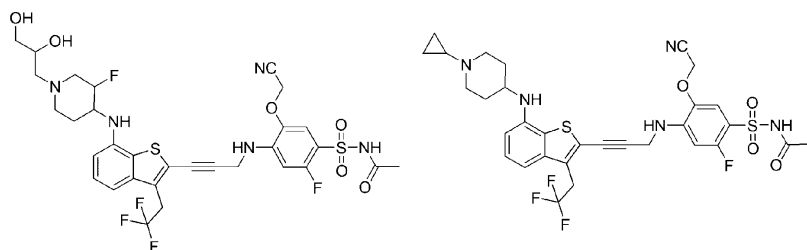
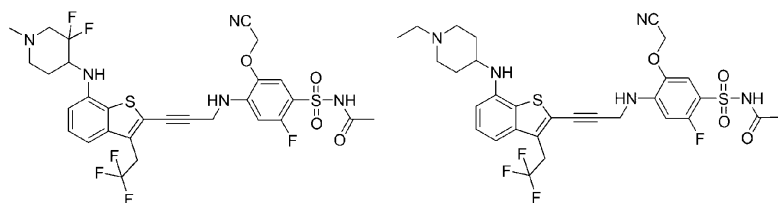
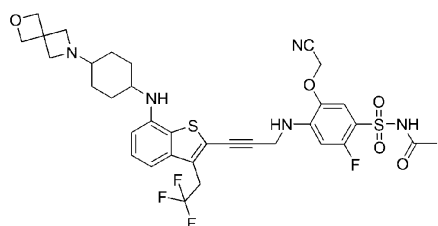
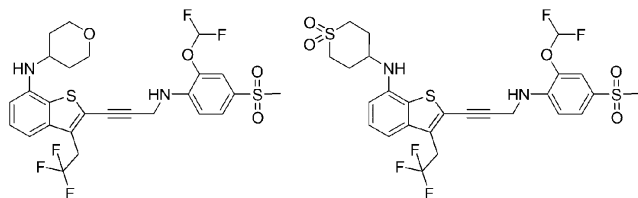
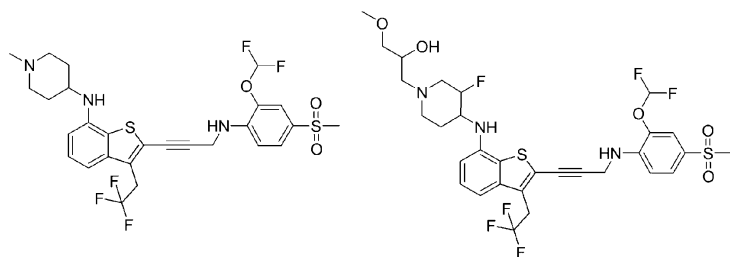
10

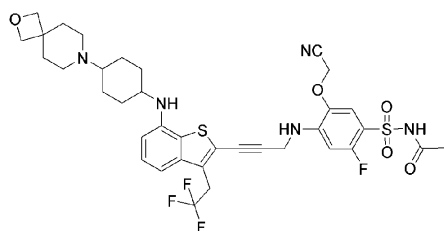
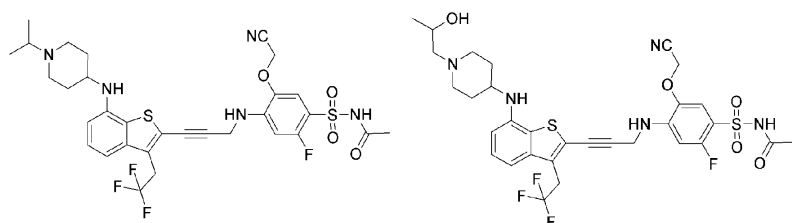
20

30

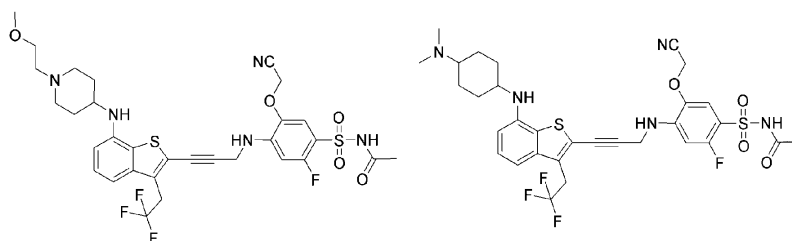
40

50

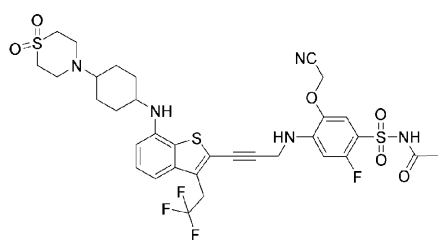
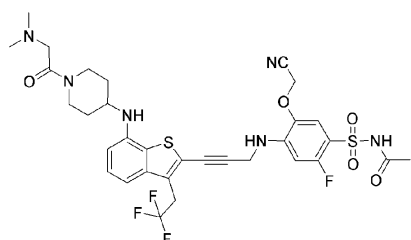




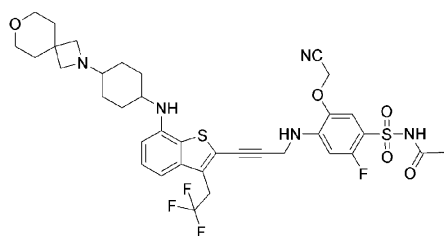
10



20

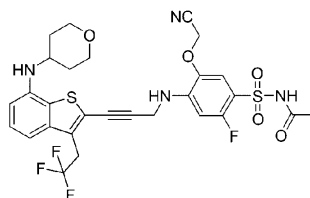
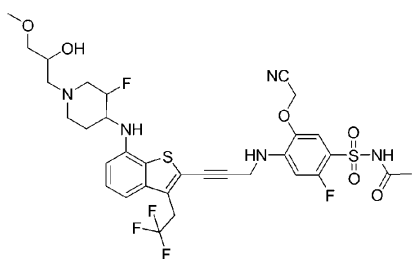
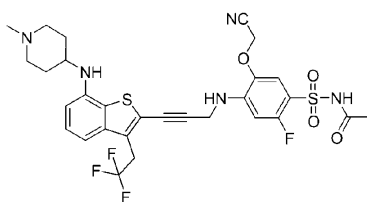
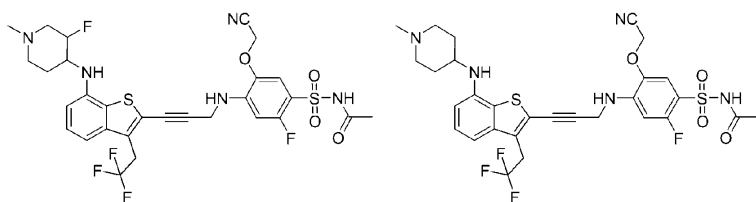


30

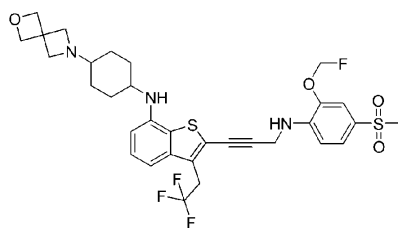
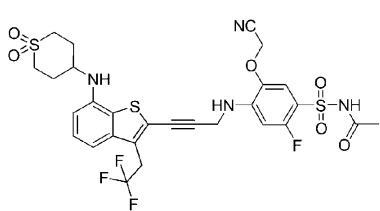


40

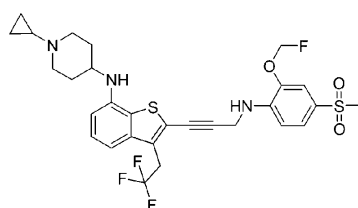
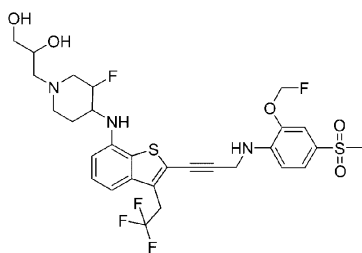
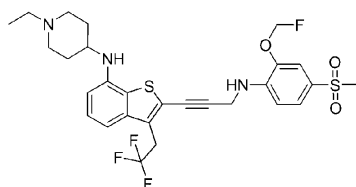
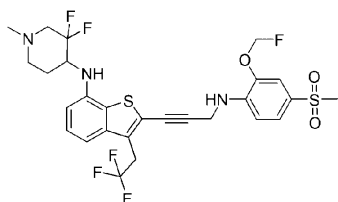
50



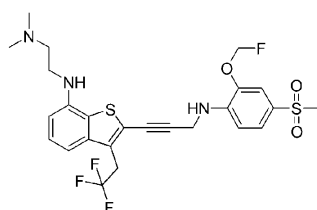
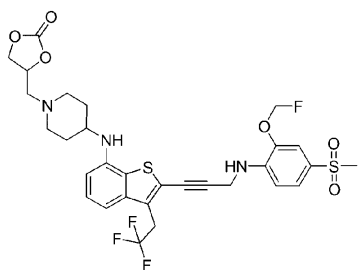
10



20

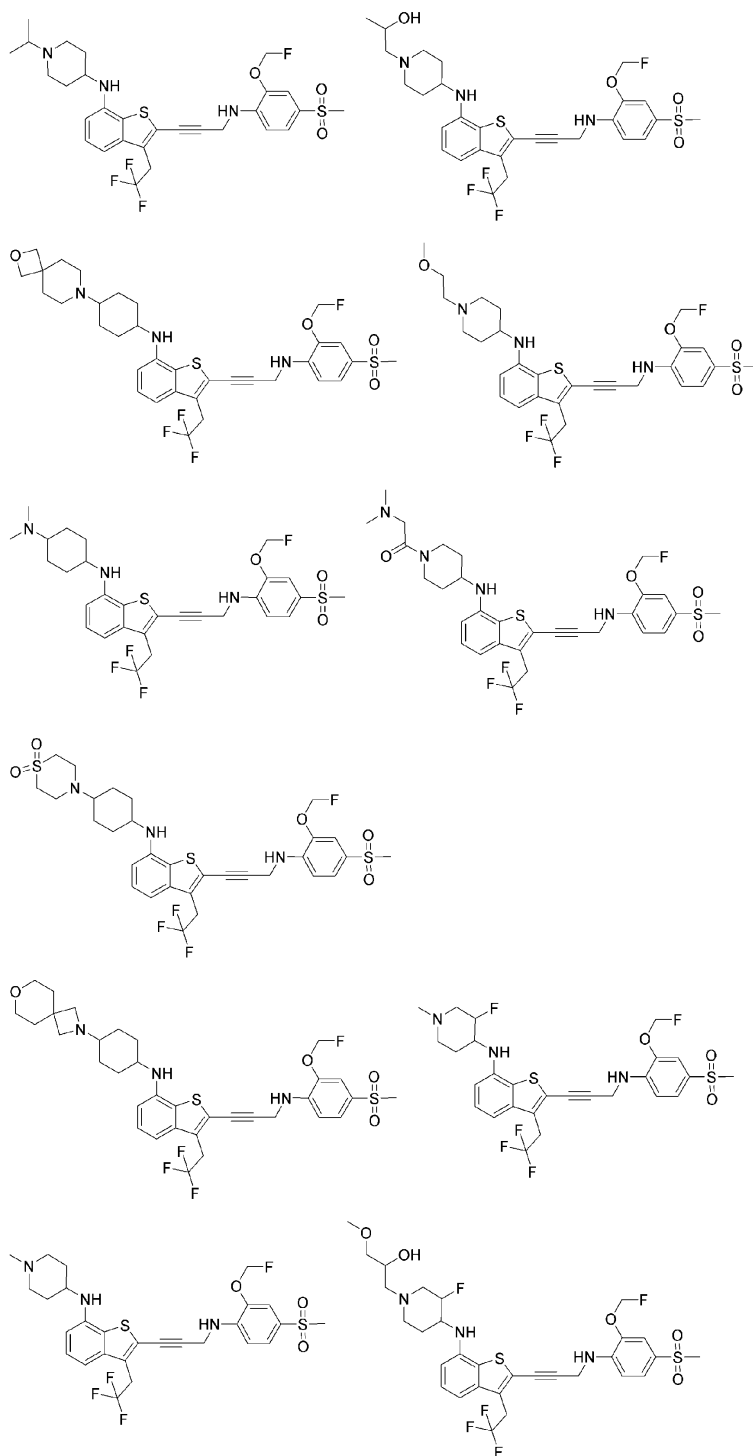


30



40

50



10

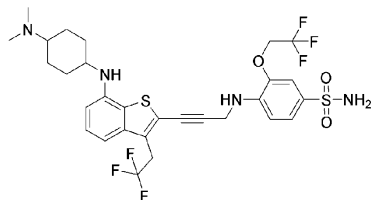
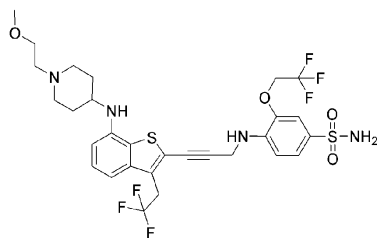
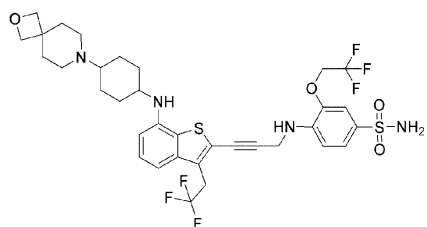
20

30

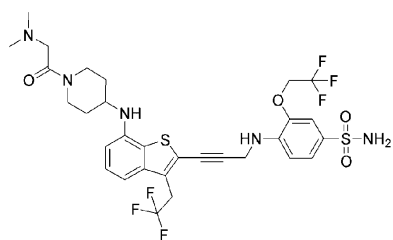
40

50

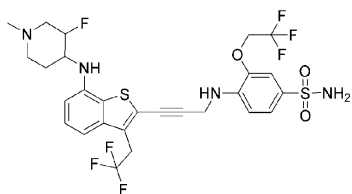
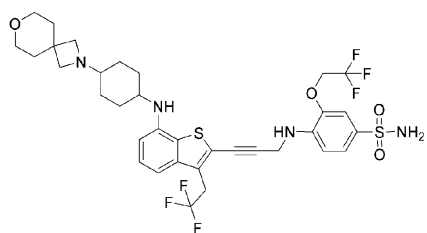
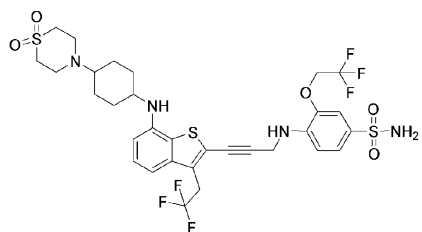




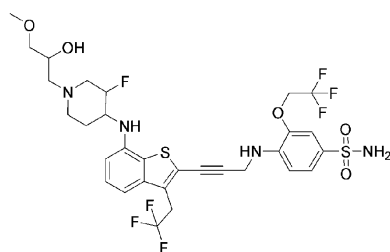
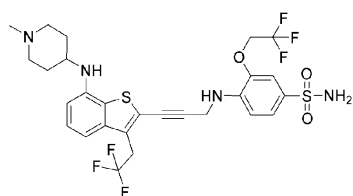
10



20

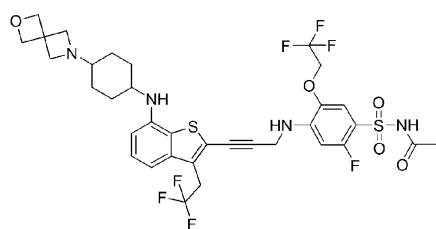
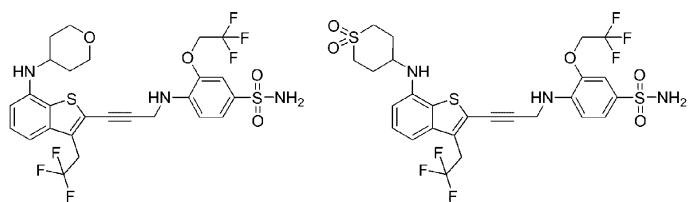


30

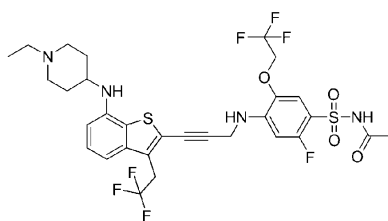
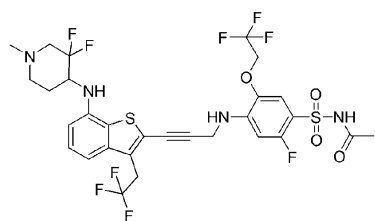


40

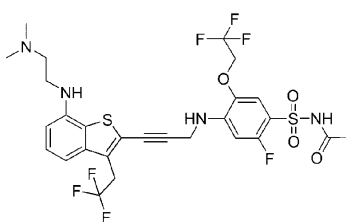
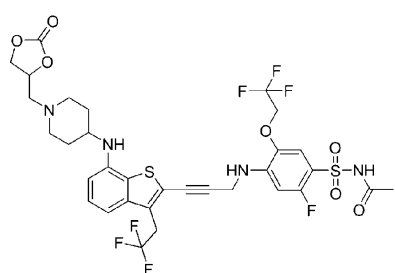
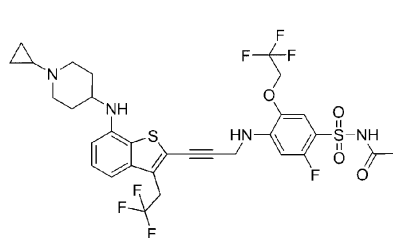
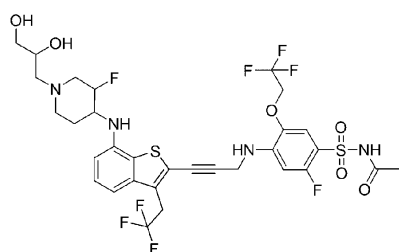
50



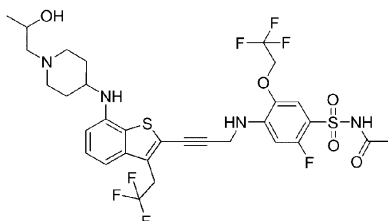
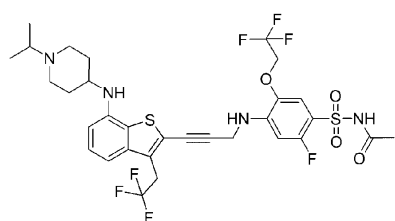
10



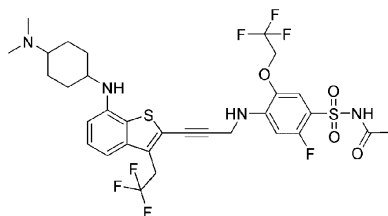
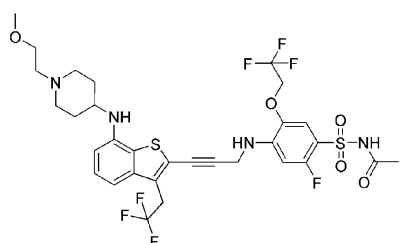
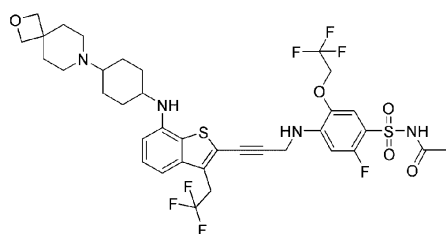
20



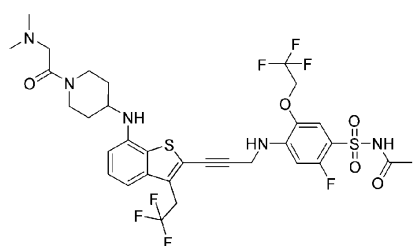
30



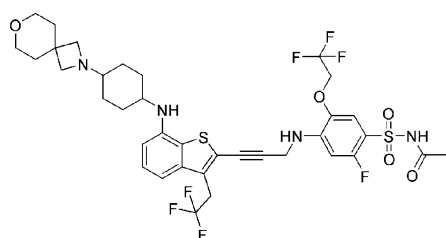
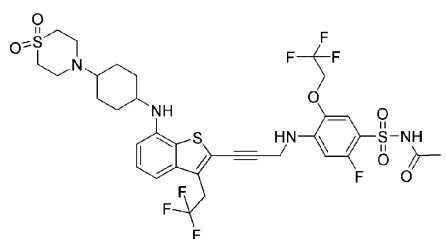
40



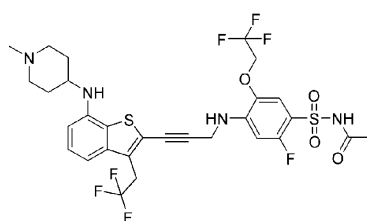
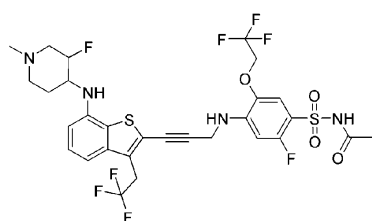
10



20

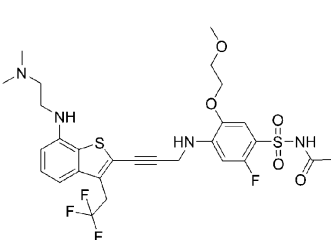
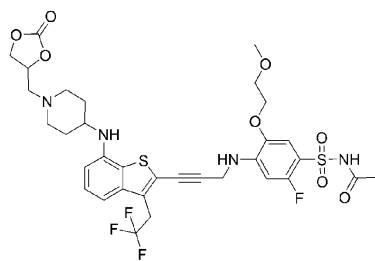
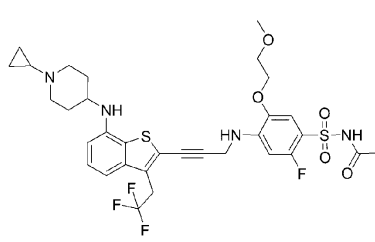
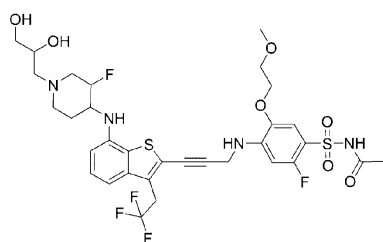
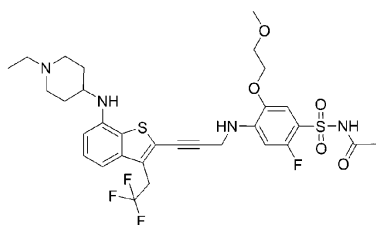
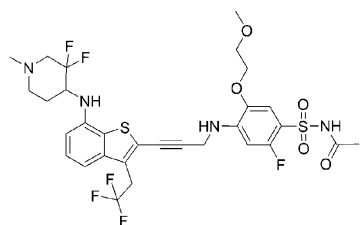
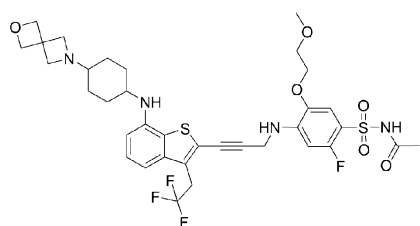
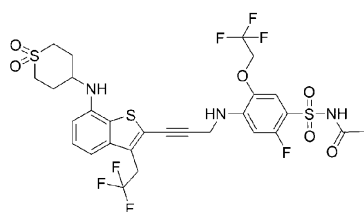
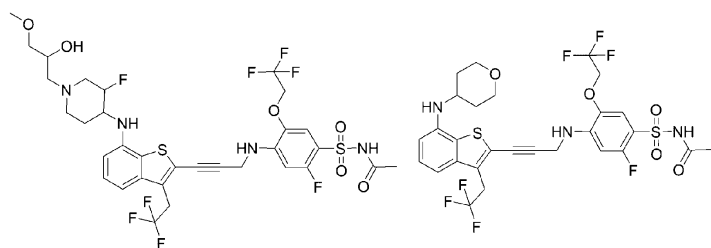


30



40

50



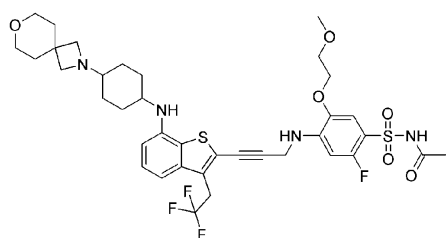
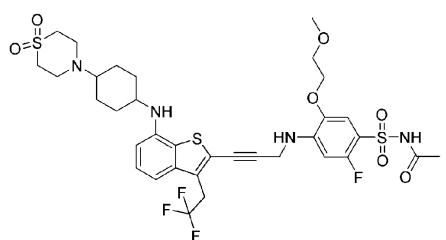
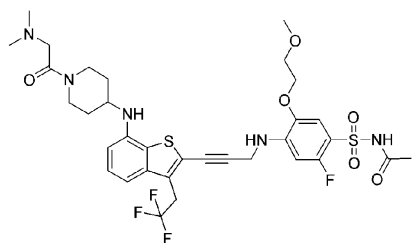
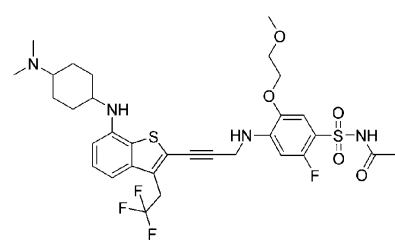
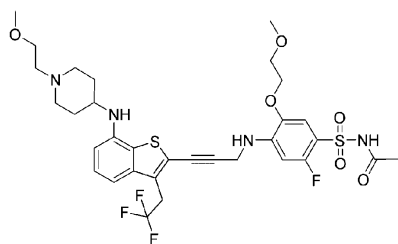
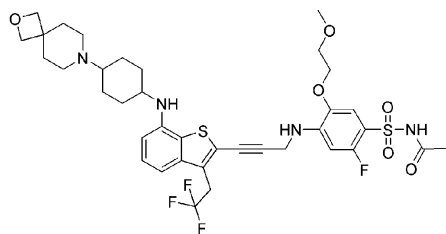
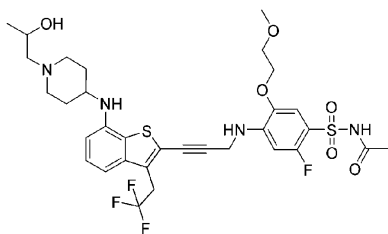
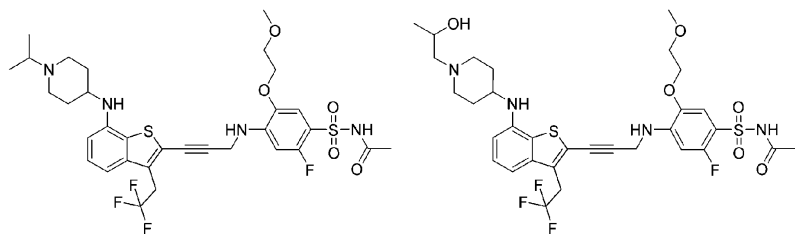
10

20

30

40

50



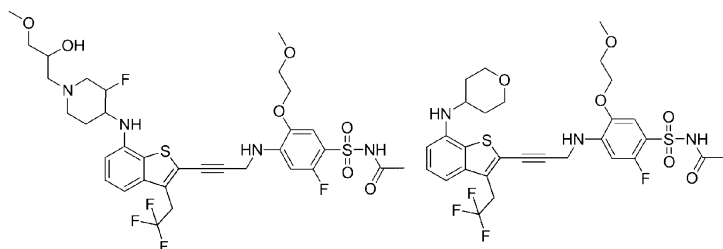
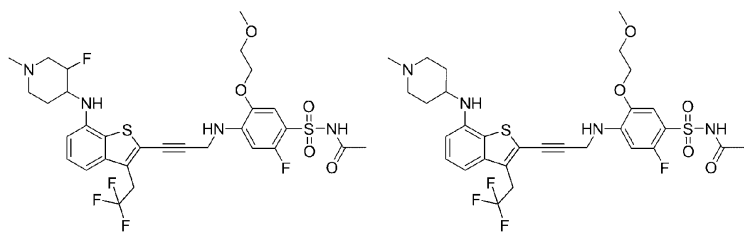
10

20

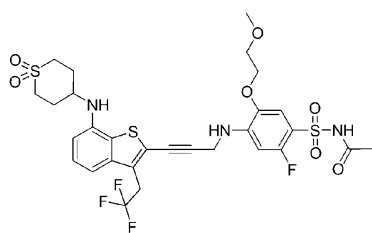
30

40

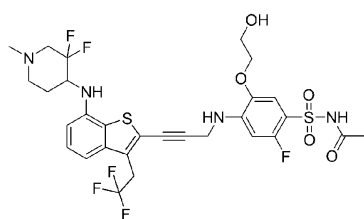
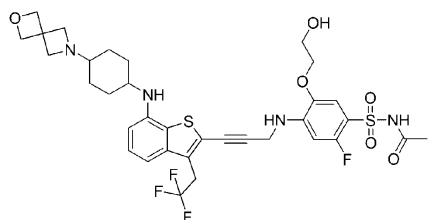
50



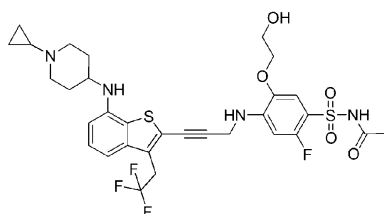
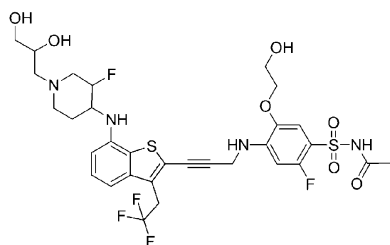
10



20

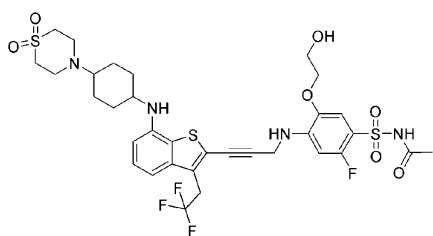
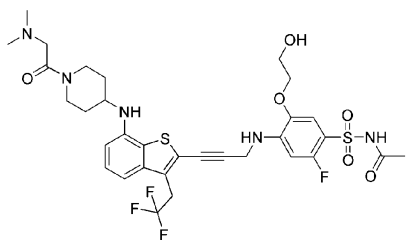
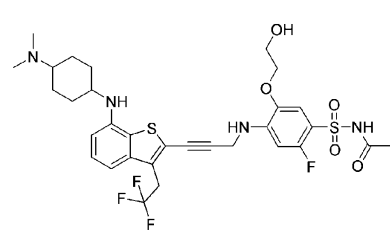
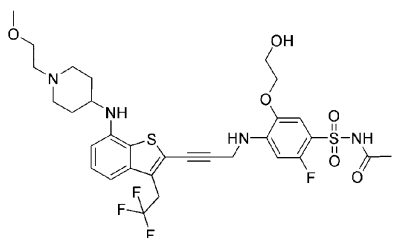
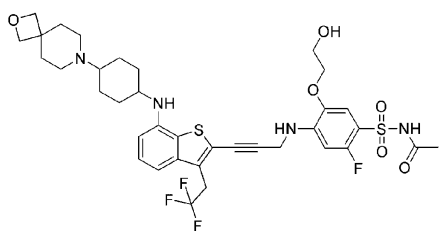
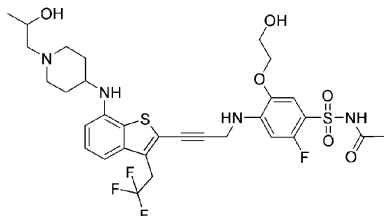
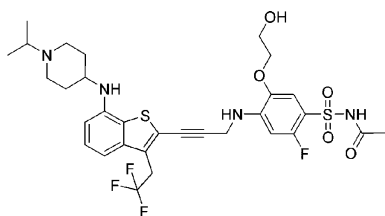
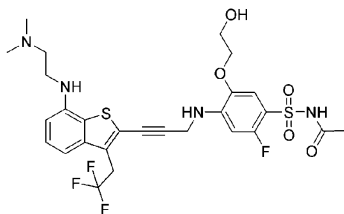
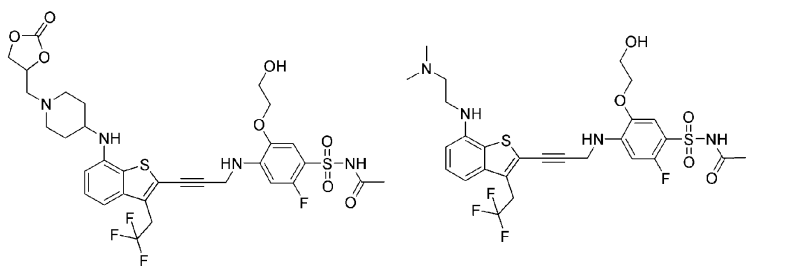


30



40

50



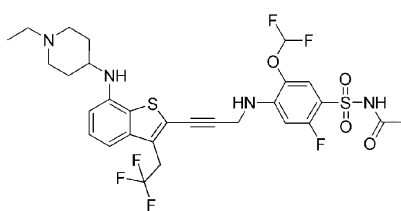
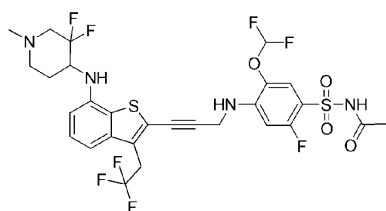
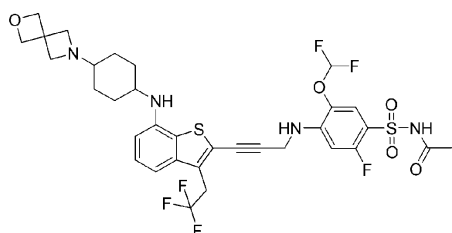
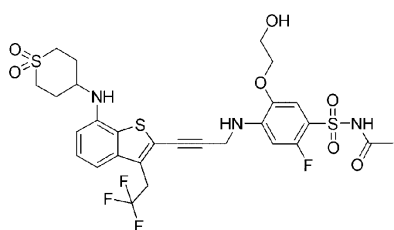
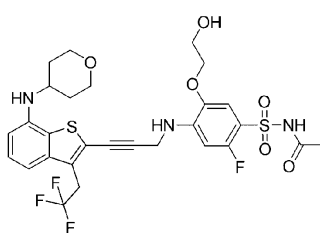
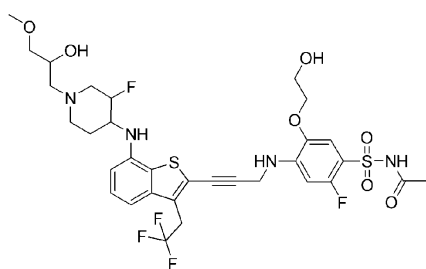
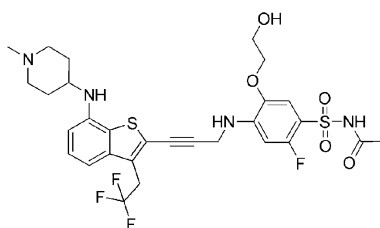
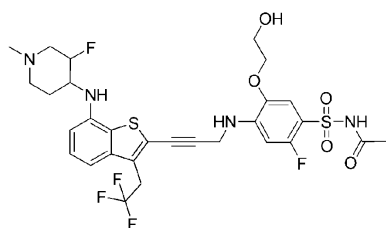
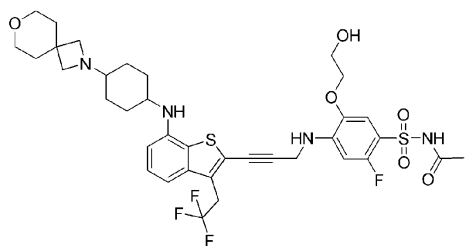
10

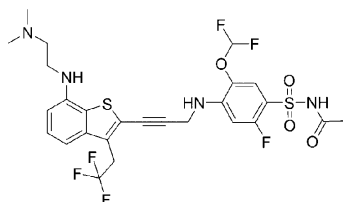
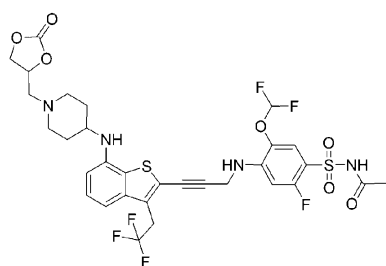
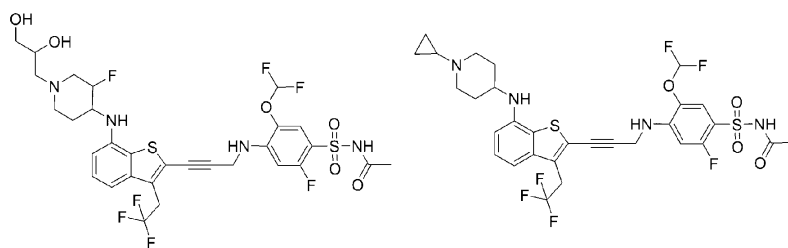
20

30

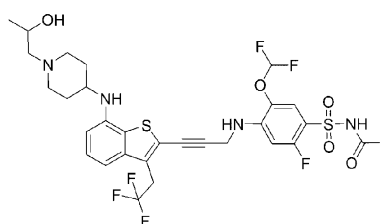
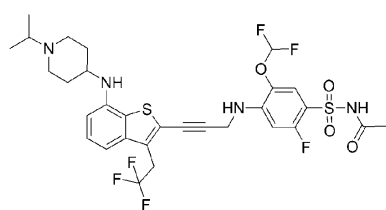
40

50

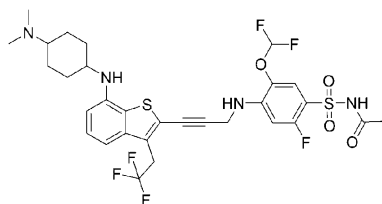
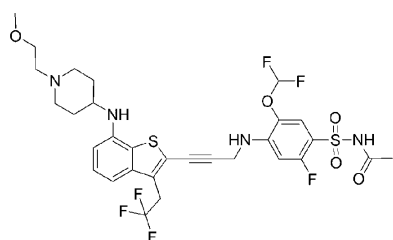
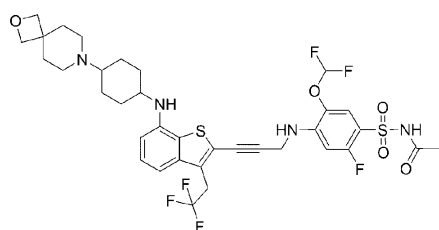




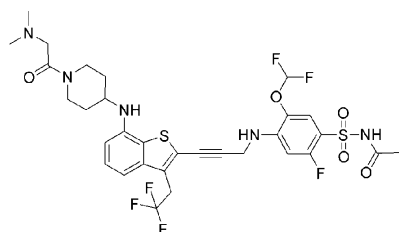
10



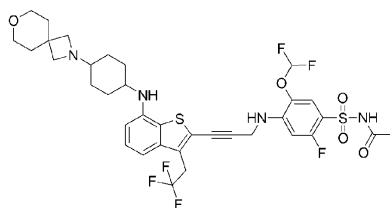
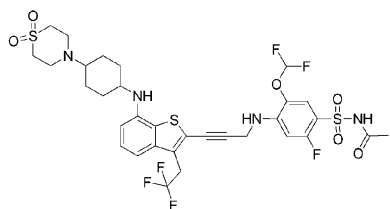
20



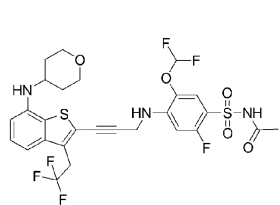
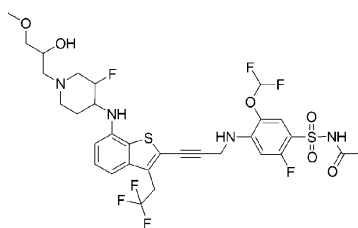
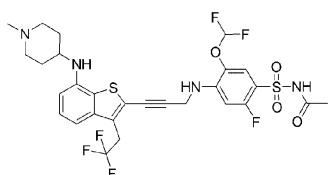
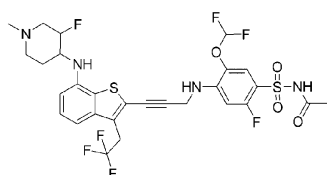
30



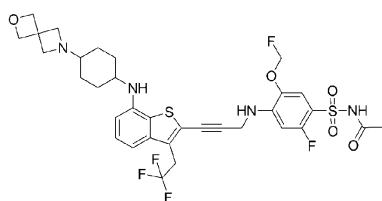
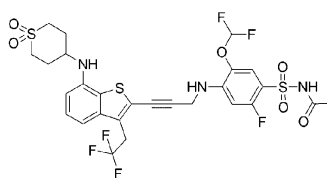
40



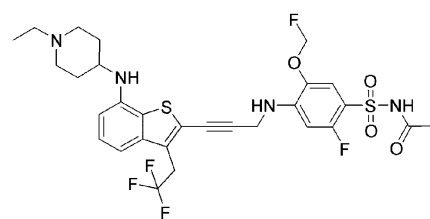
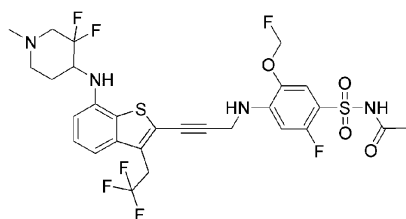
10



20

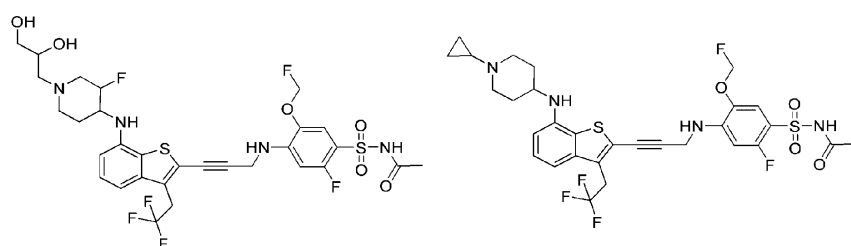


30

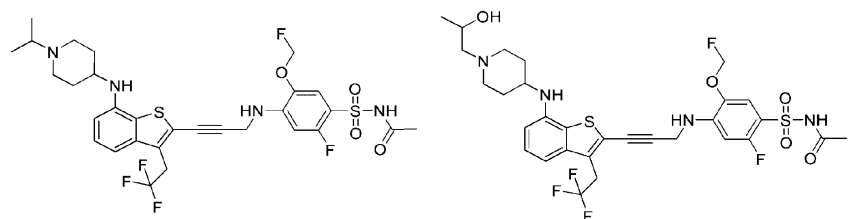
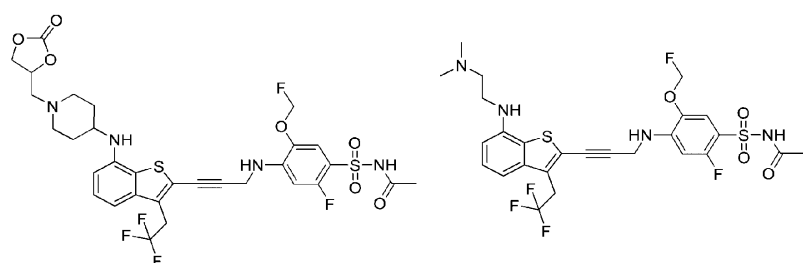


40

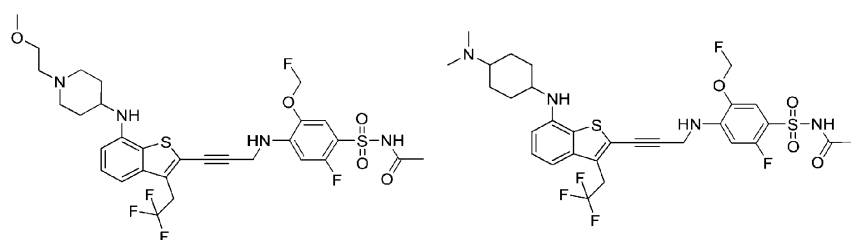
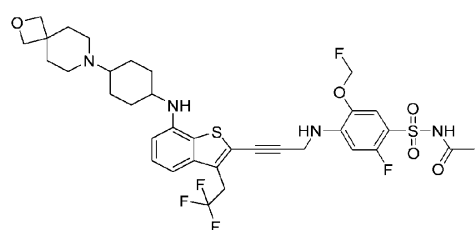
50



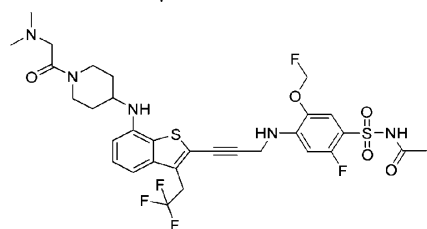
10



20

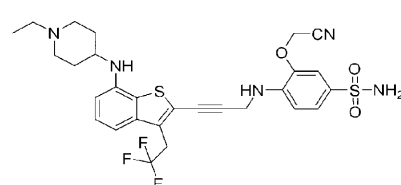
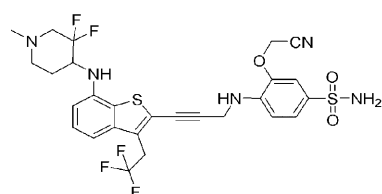
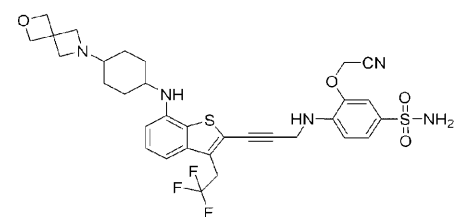
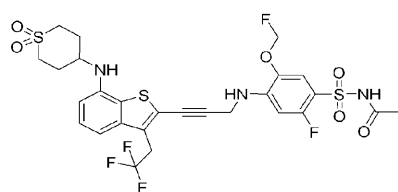
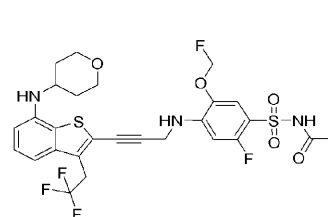
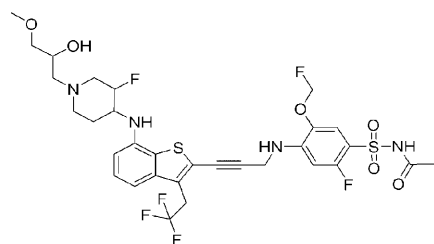
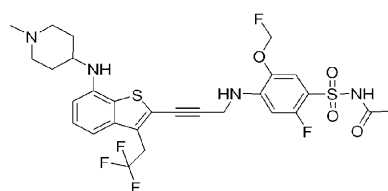
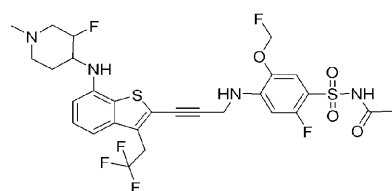
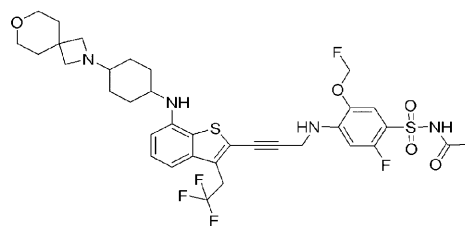
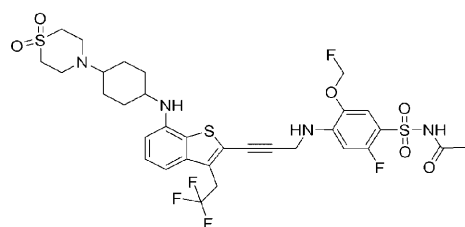


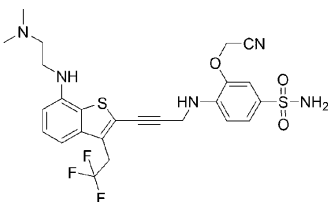
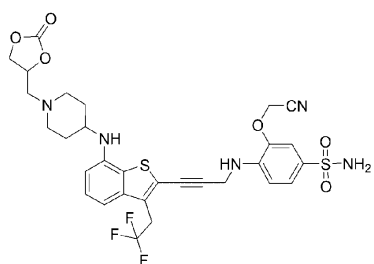
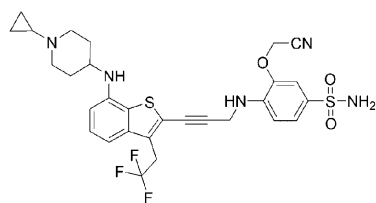
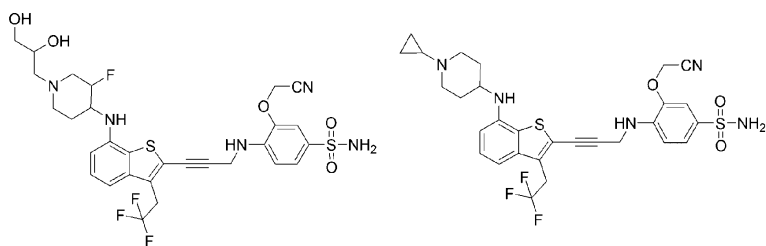
30



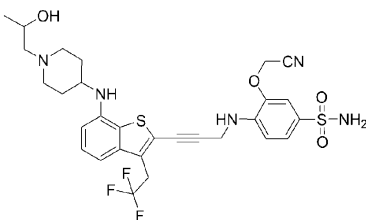
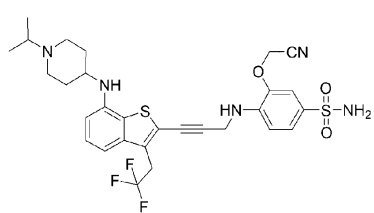
40

50

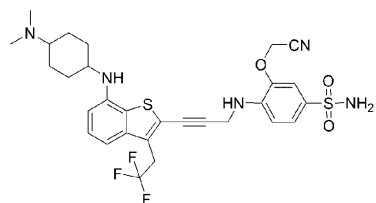
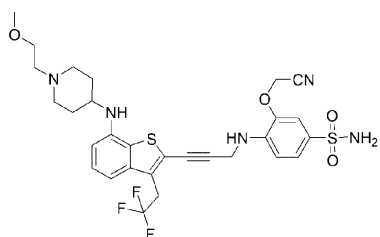
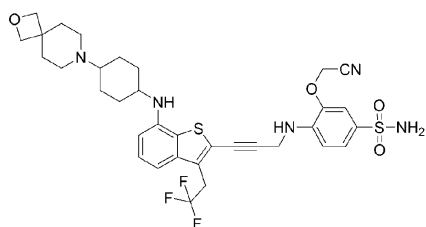




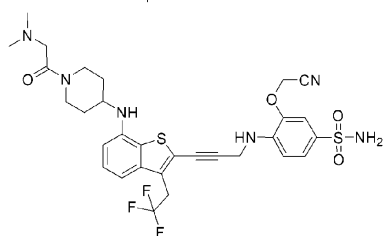
10



20

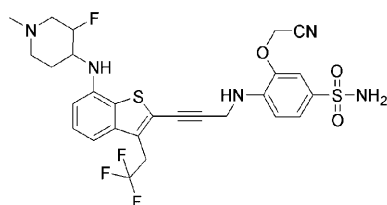
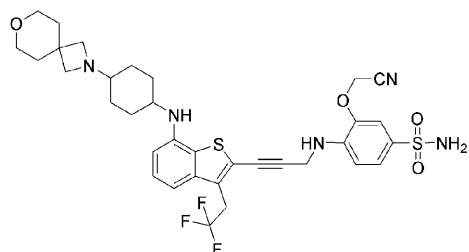
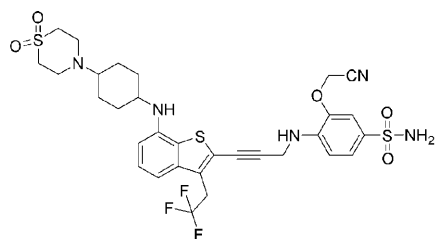


30

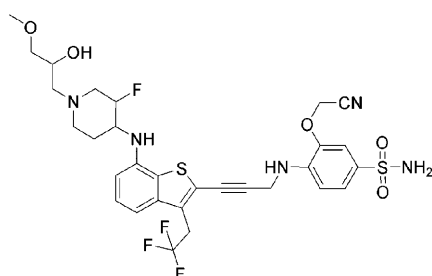
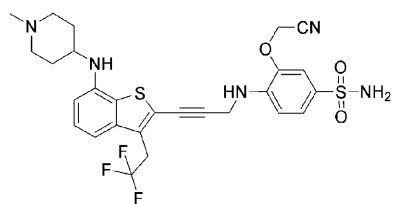


40

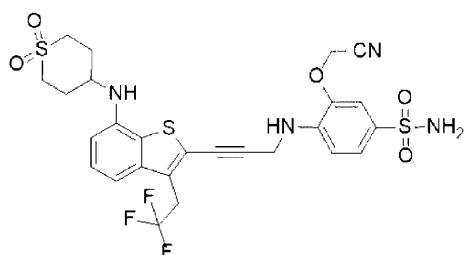
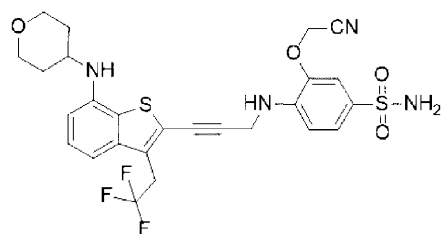
50



10



20



30

から選択される、

〔 1 〕 ～ 〔 5 3 〕 のいずれか 1 つの記載の化合物。

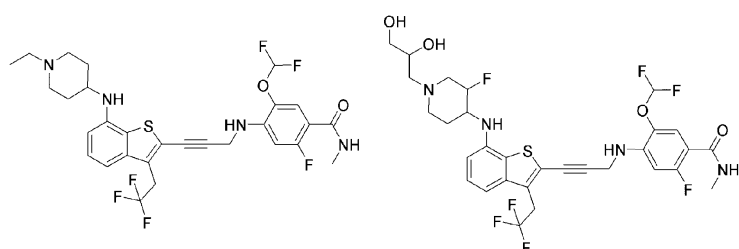
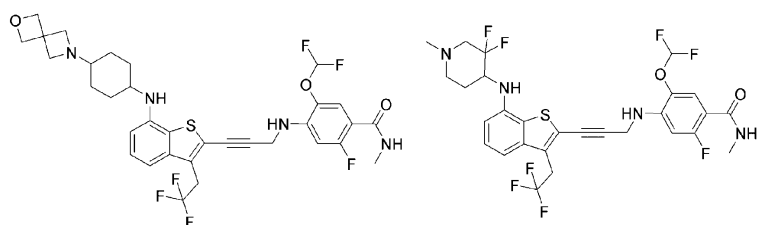
〔 0 0 7 2 〕

〔 5 6 〕 . 式 (I) の化合物が、

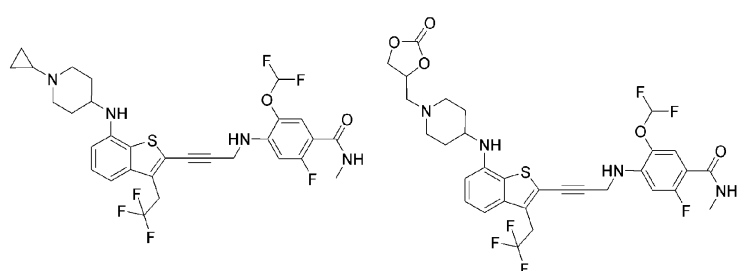
40

50

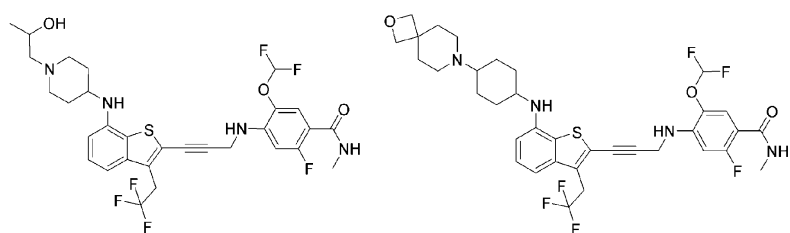
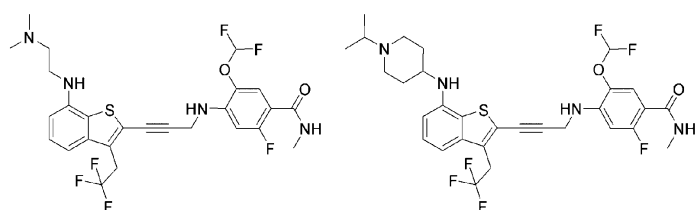
【化 4 2】



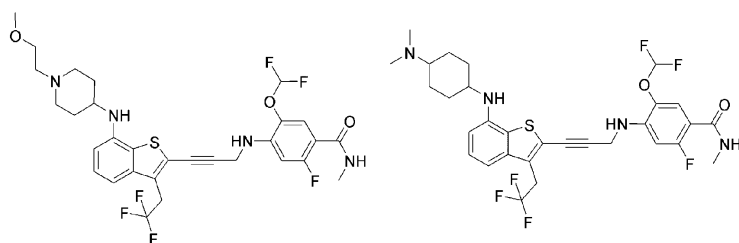
10



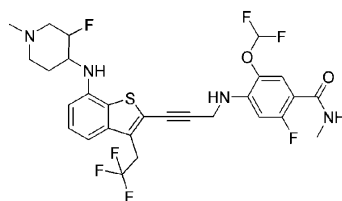
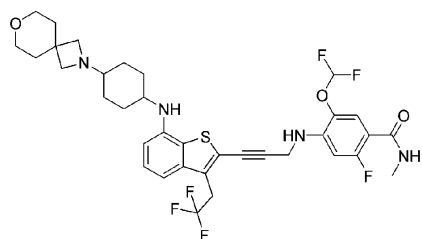
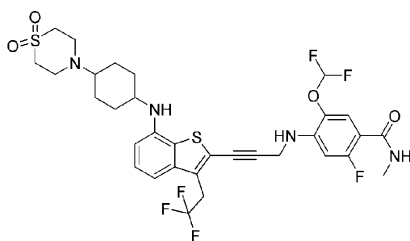
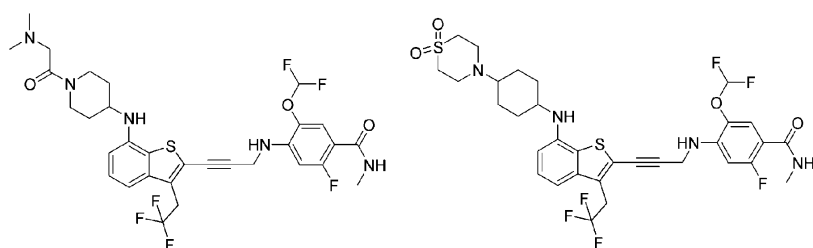
20



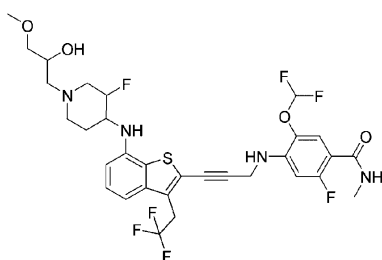
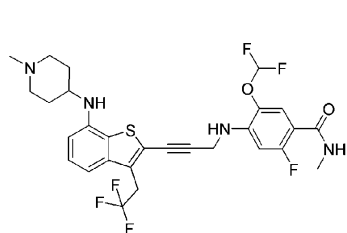
30



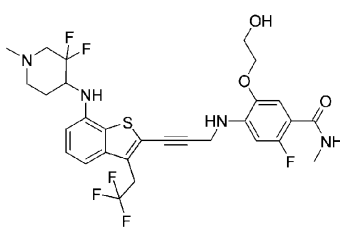
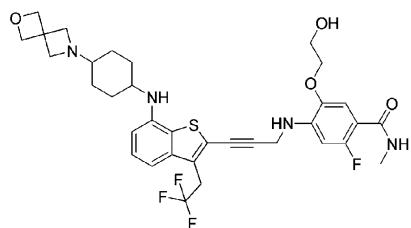
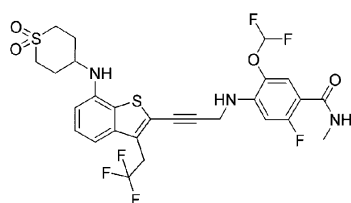
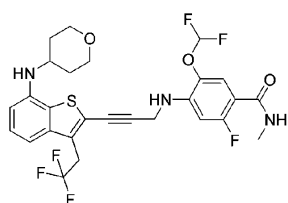
40



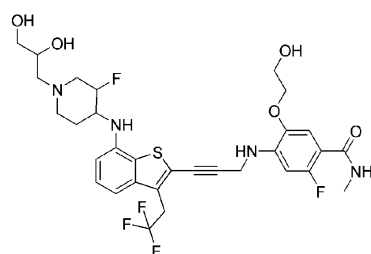
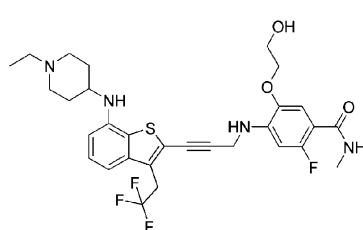
10



20

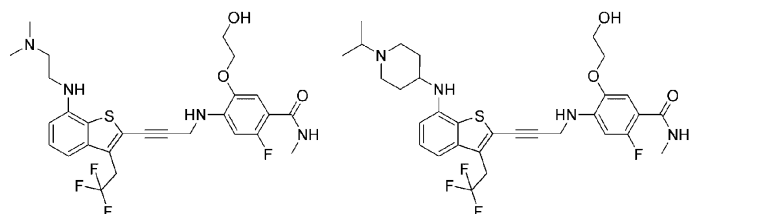
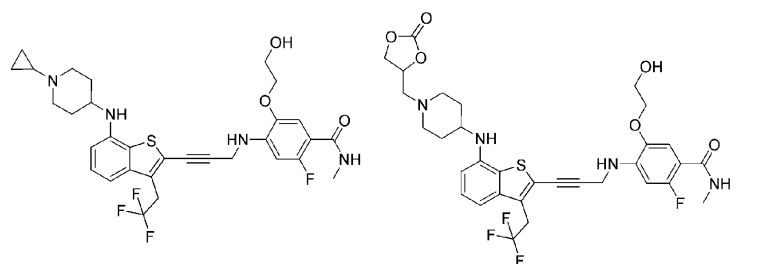


30

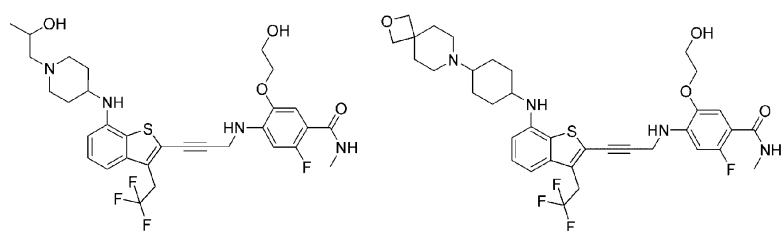


40

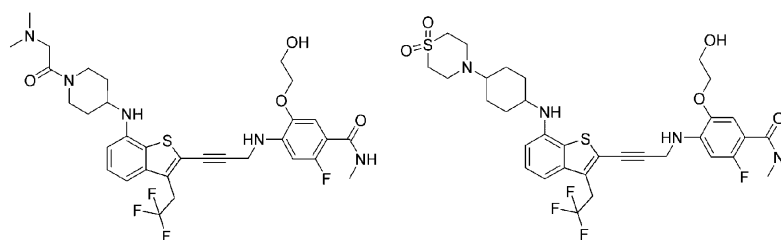
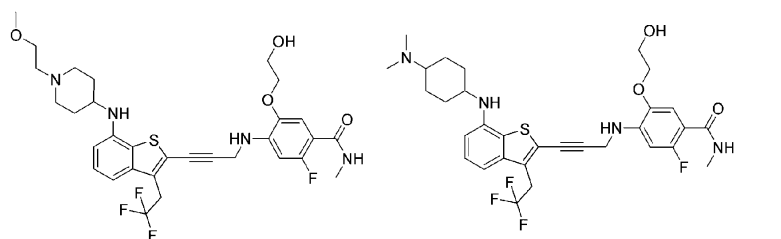
50



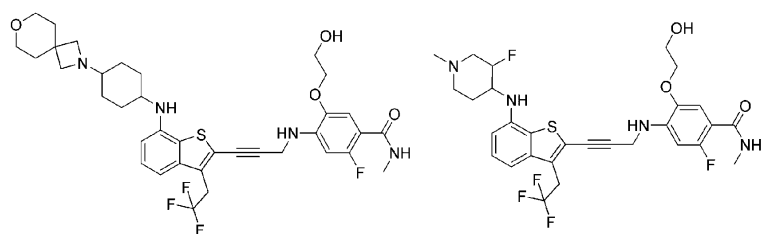
10



20

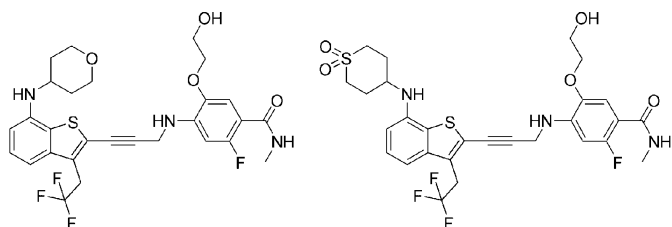
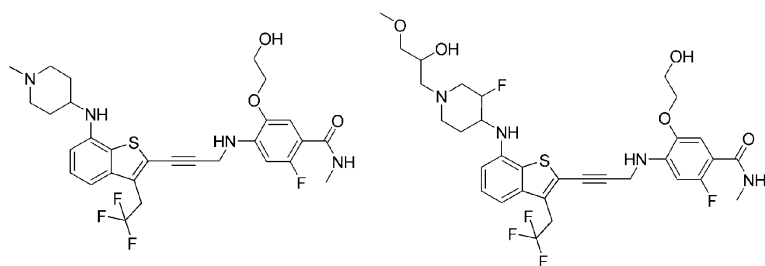


30

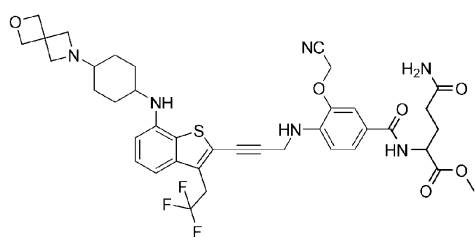


40

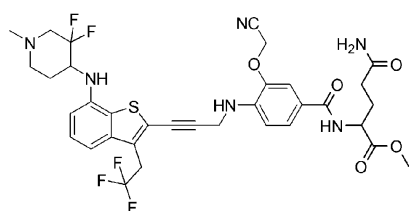
50



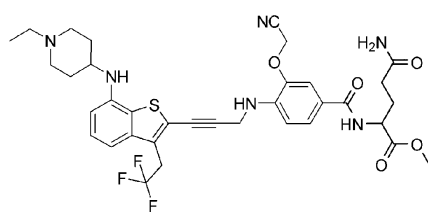
10



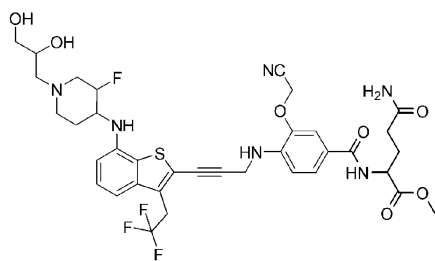
20



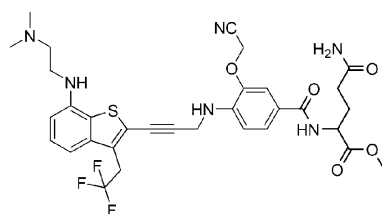
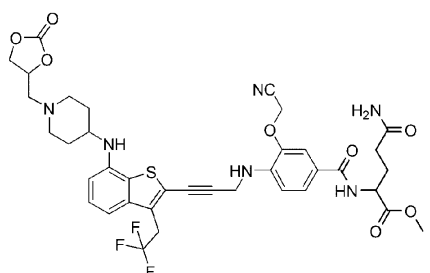
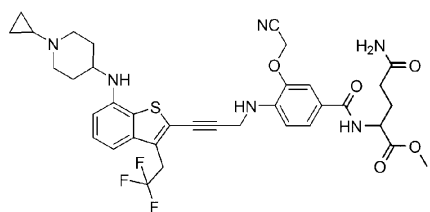
30



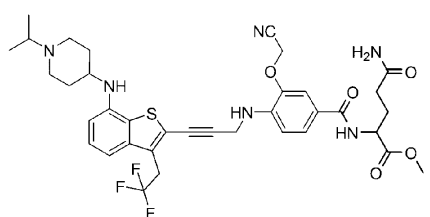
40



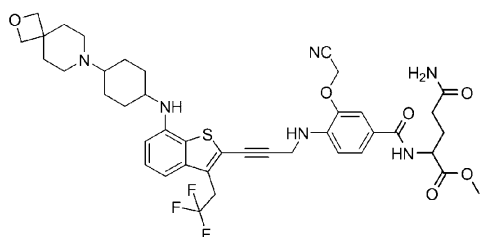
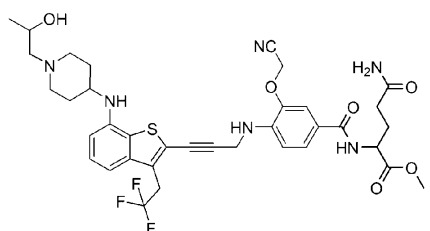
50



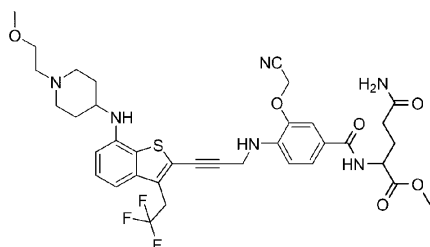
10



20

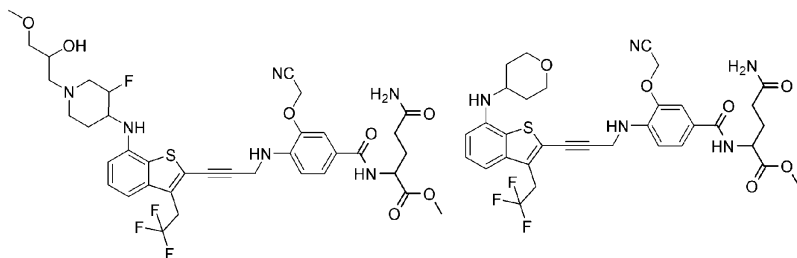
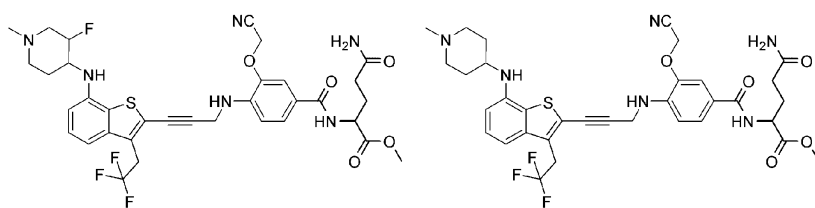
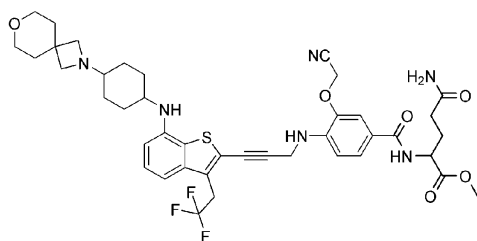
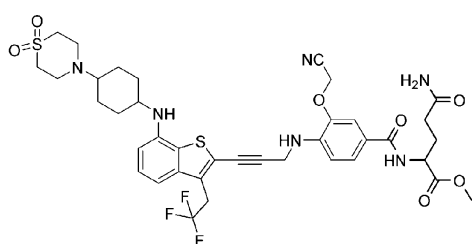
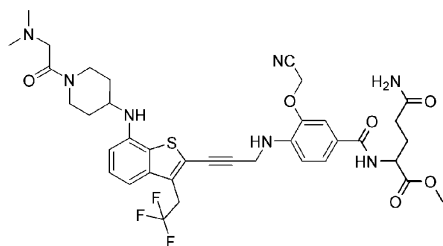
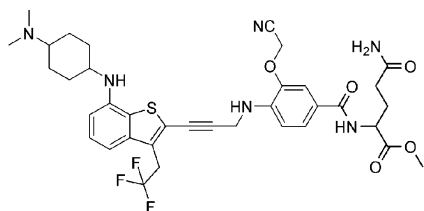


30



40

50



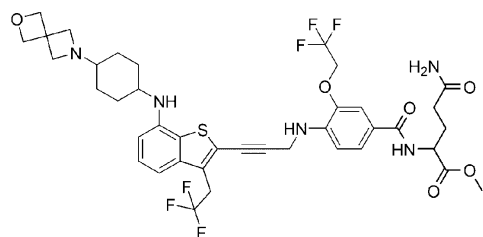
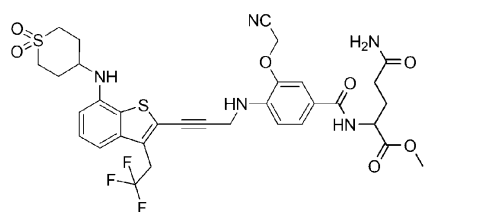
10

20

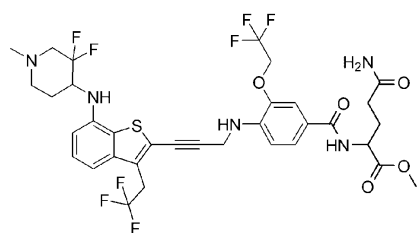
30

40

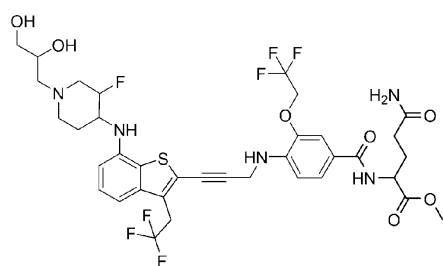
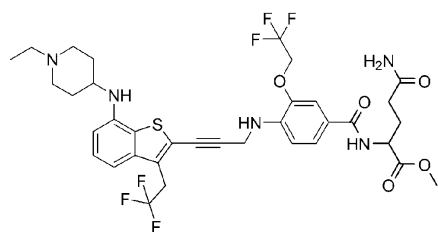
50



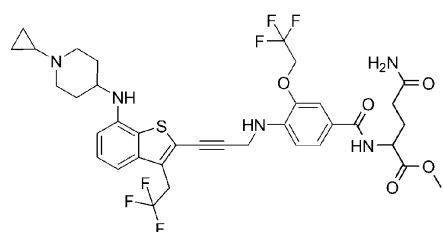
10



20

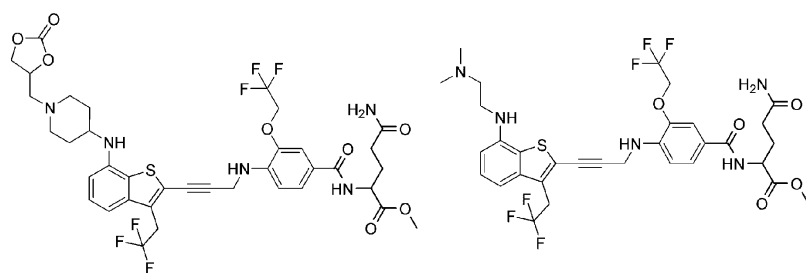


30

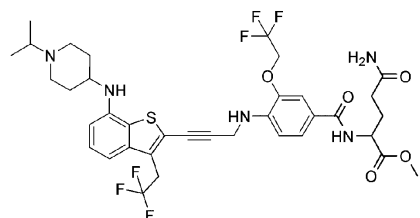


40

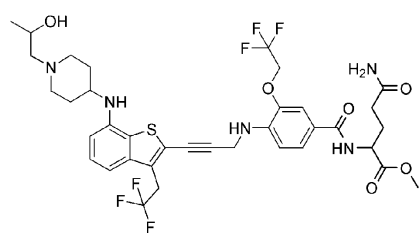
50



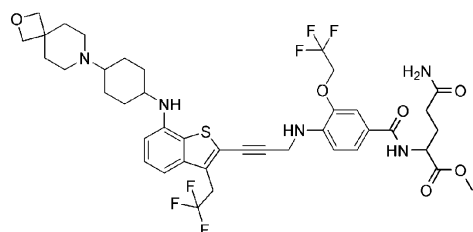
10



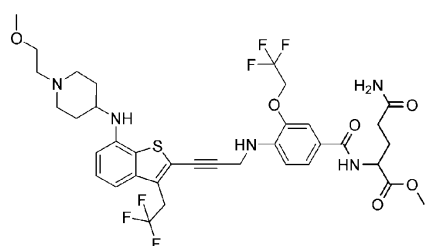
20



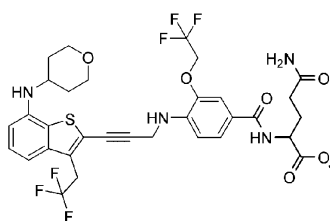
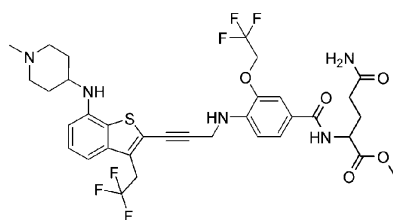
30

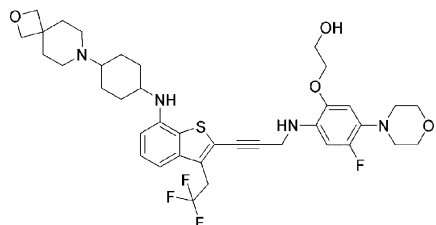
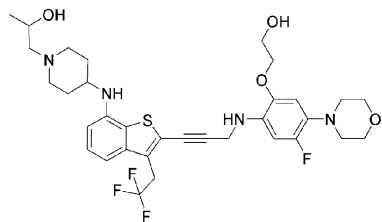
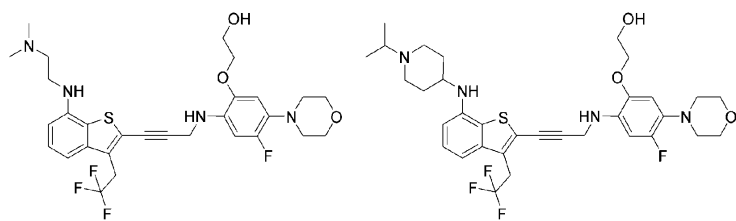
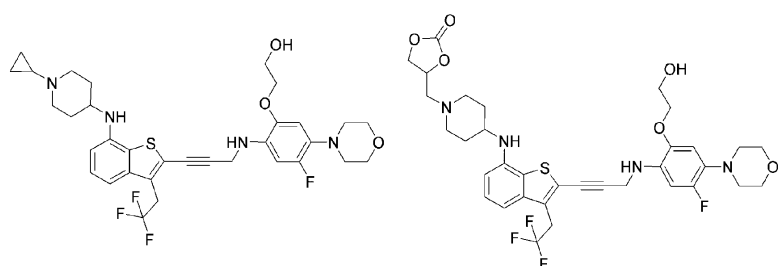
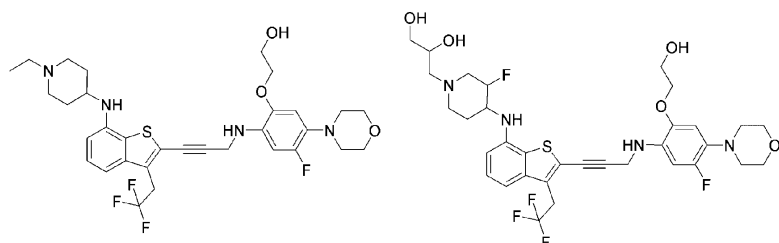
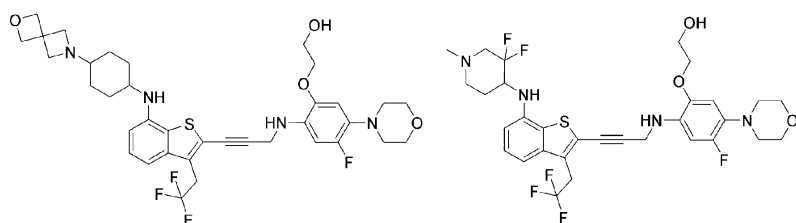


40



50





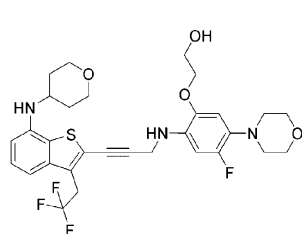
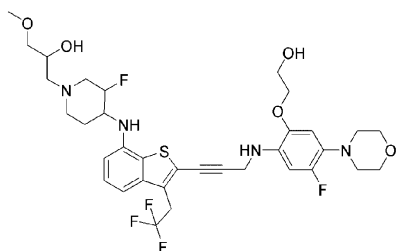
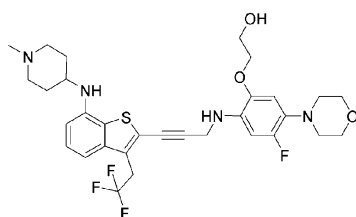
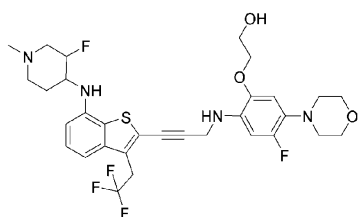
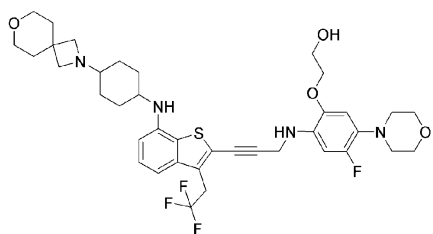
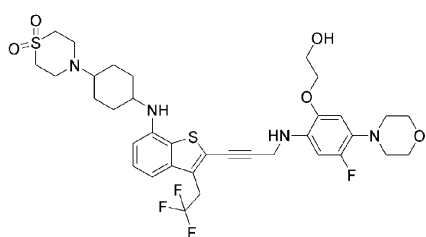
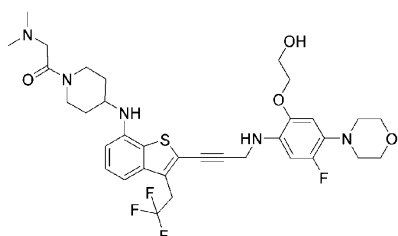
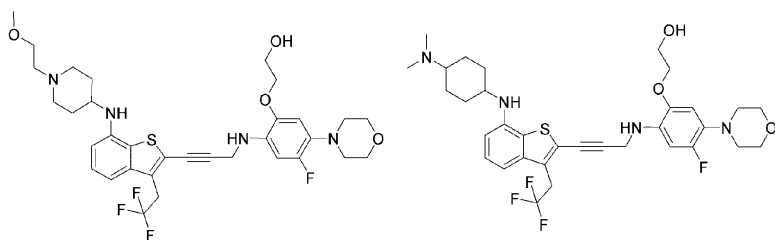
10

20

30

40

50



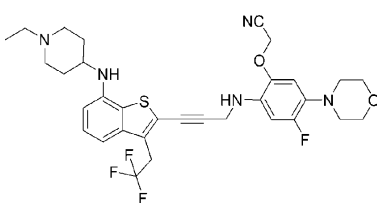
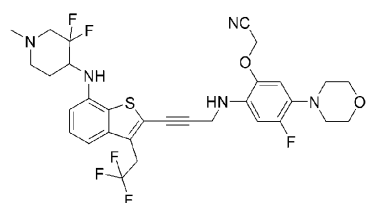
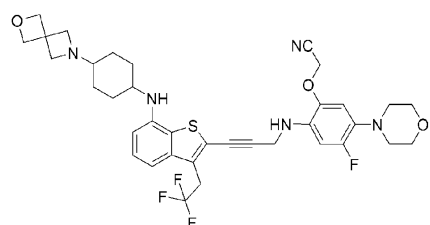
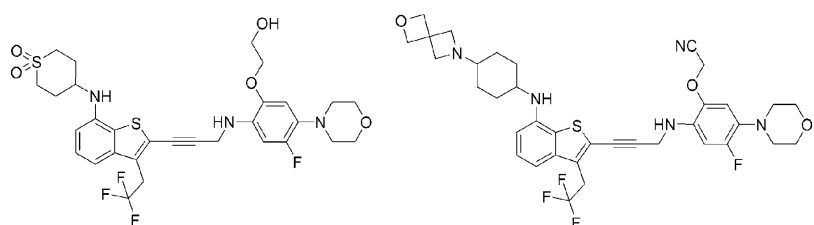
10

20

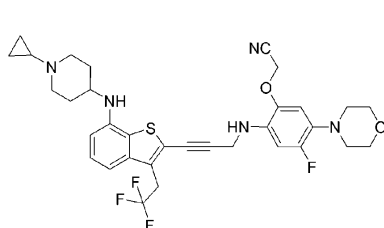
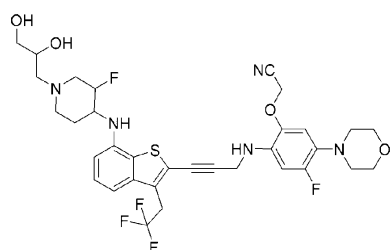
30

40

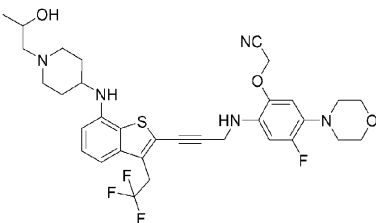
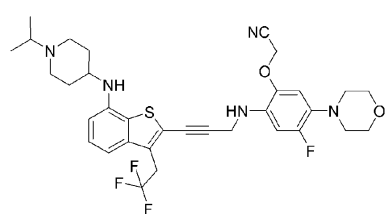
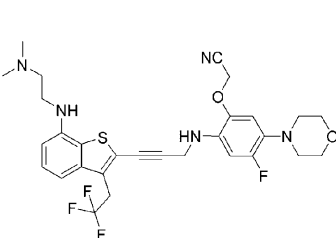
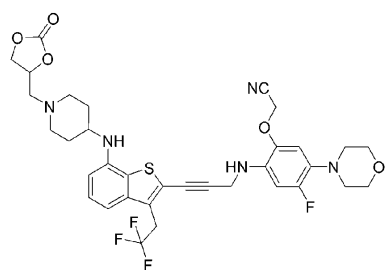
50



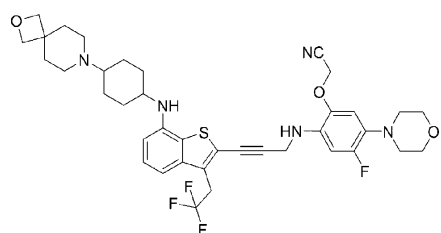
10



20

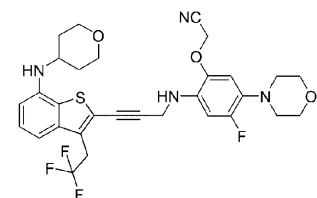
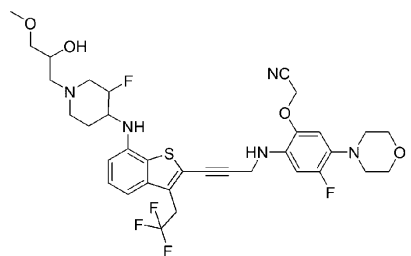
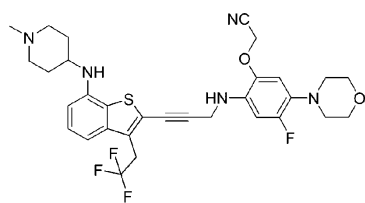
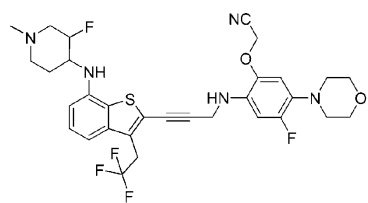
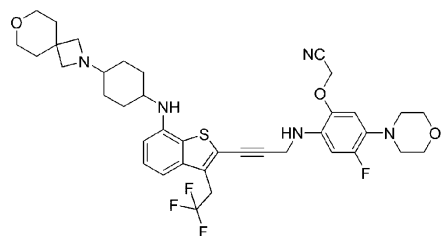
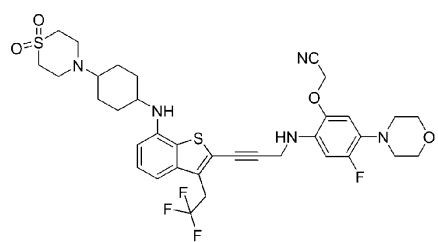
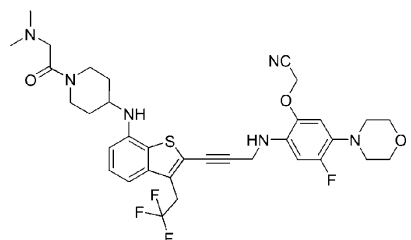
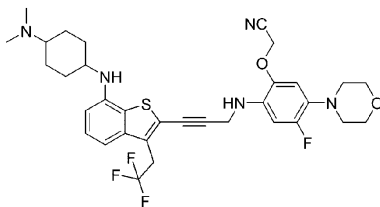
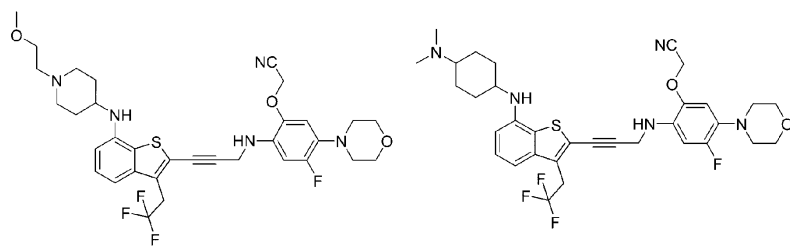


30



40

50



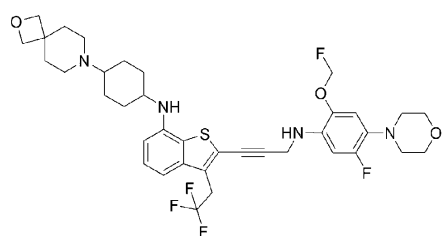
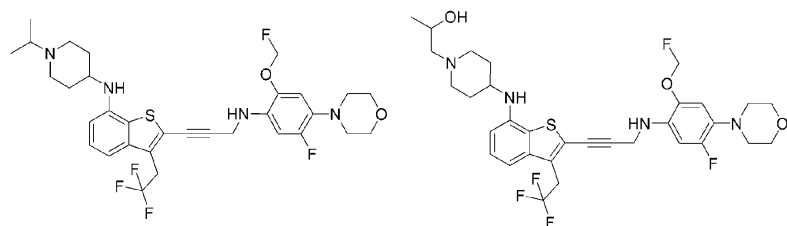
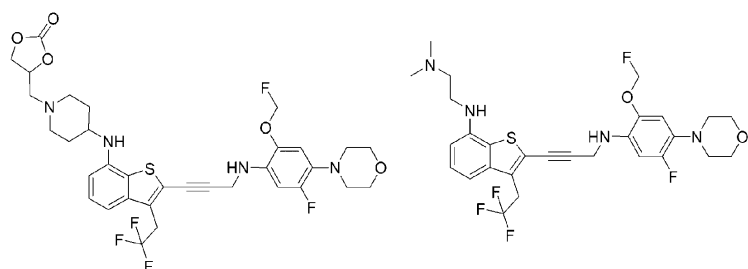
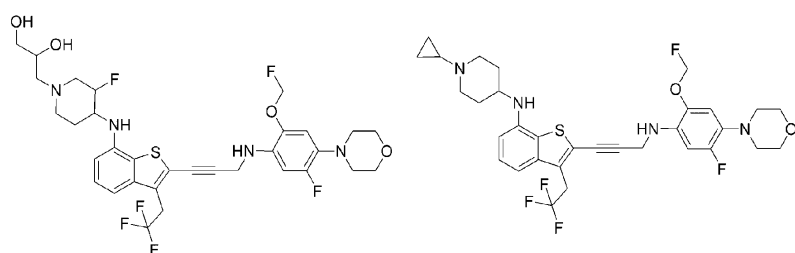
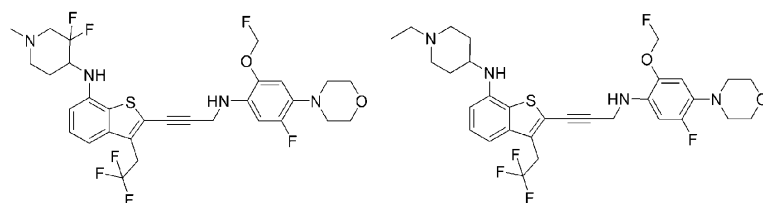
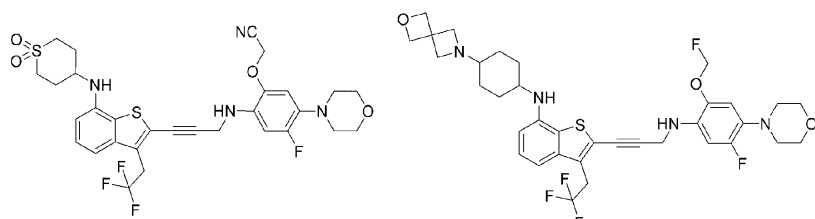
10

20

30

40

50



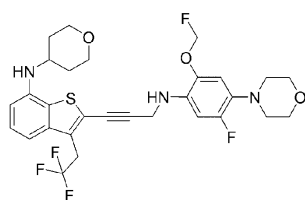
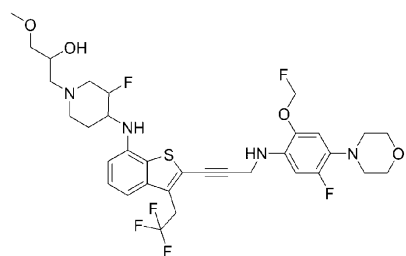
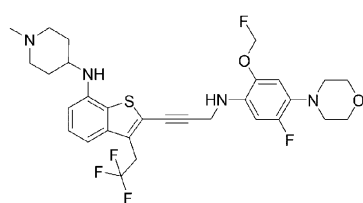
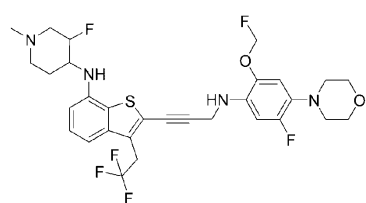
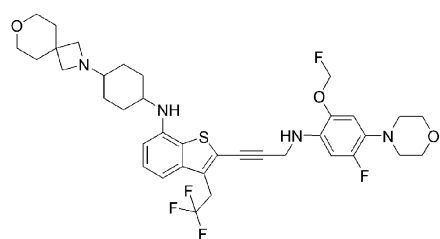
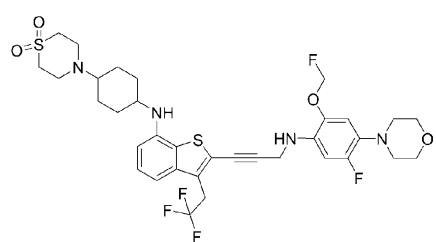
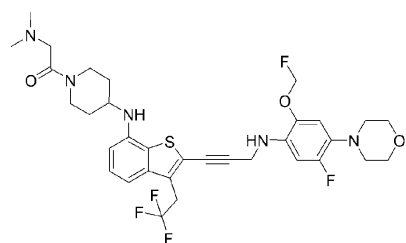
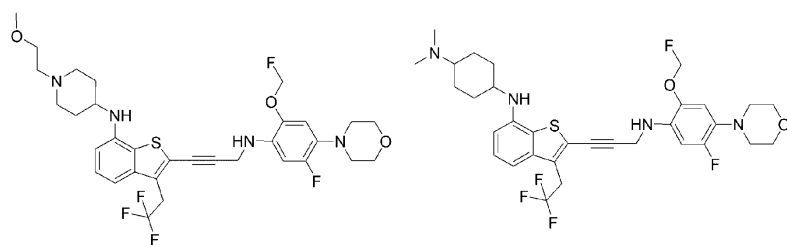
10

20

30

40

50



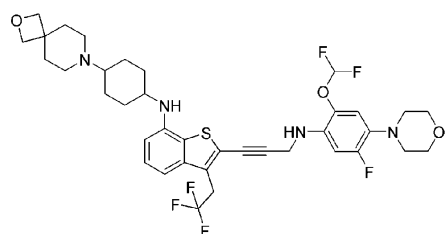
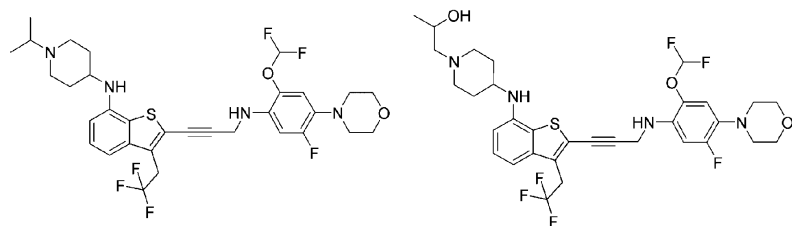
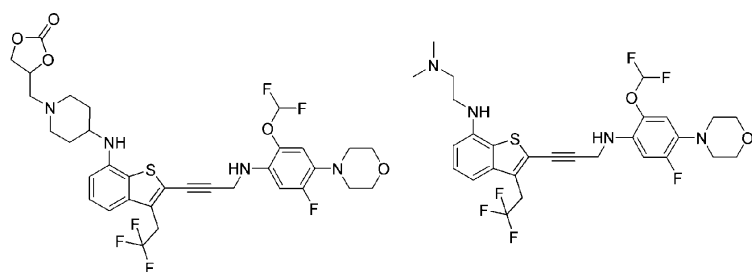
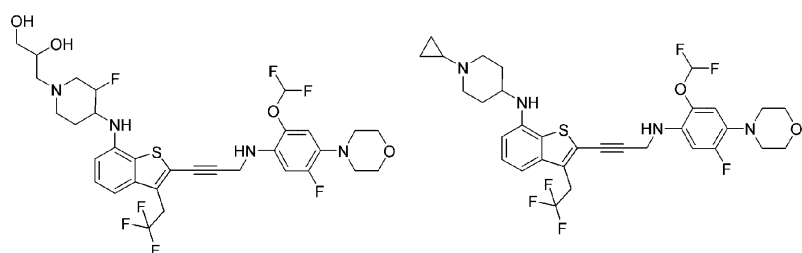
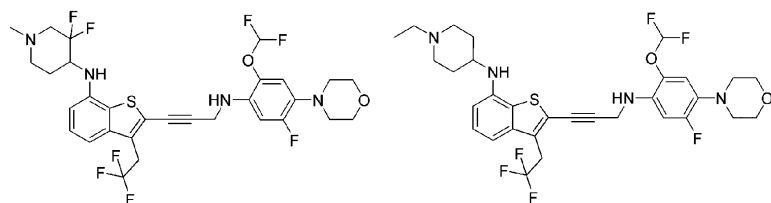
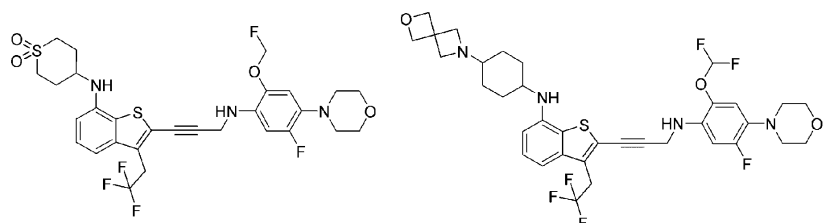
10

20

30

40

50



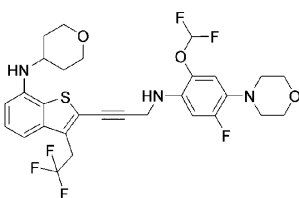
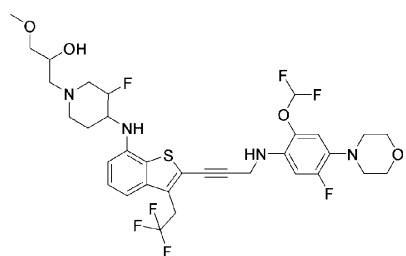
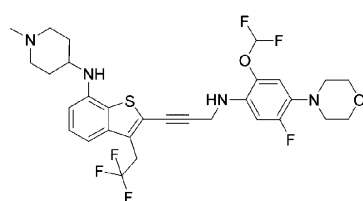
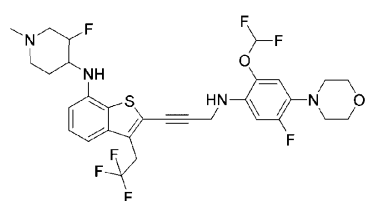
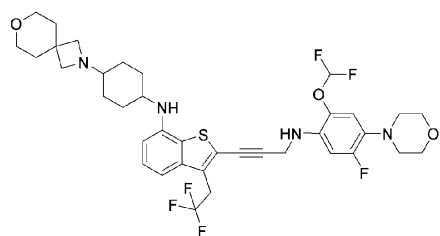
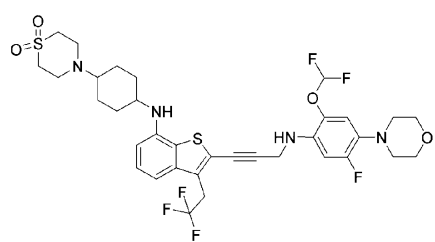
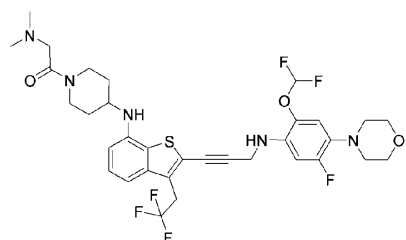
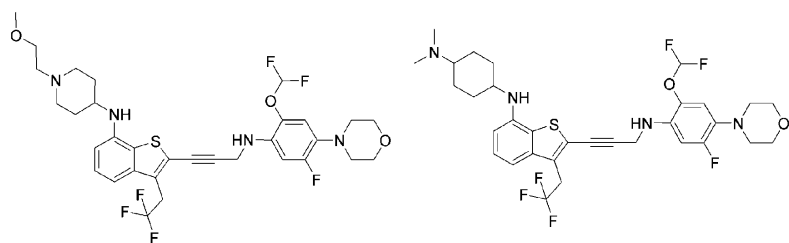
10

20

30

40

50



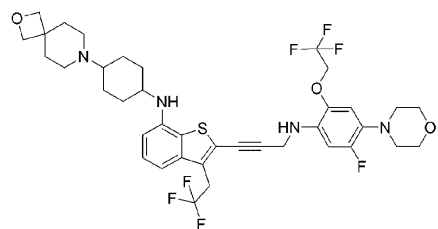
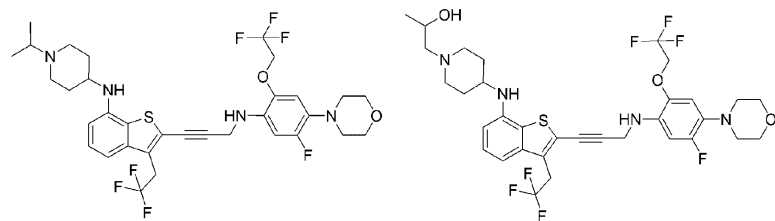
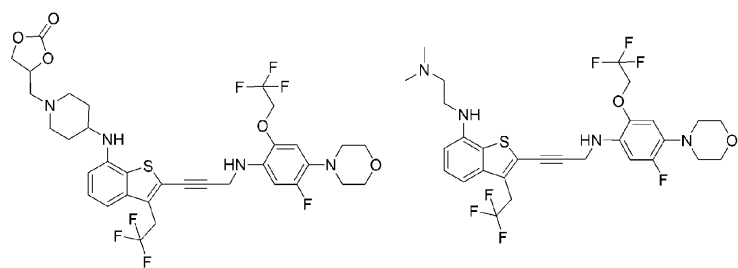
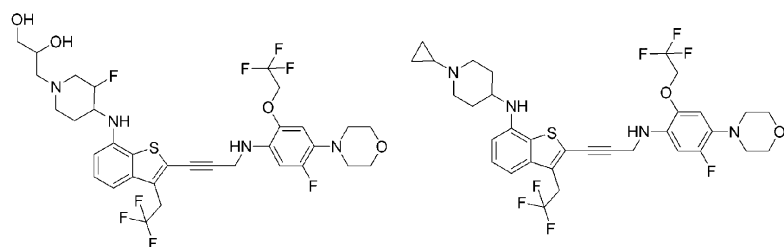
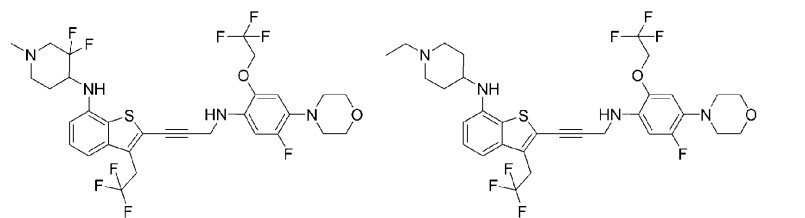
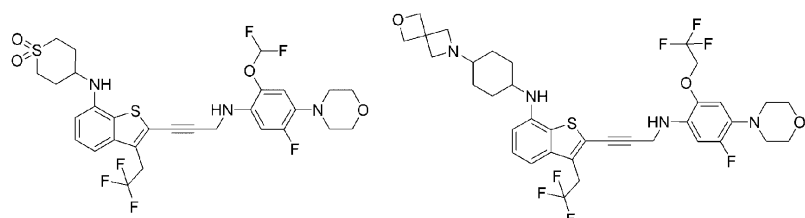
10

20

30

40

50



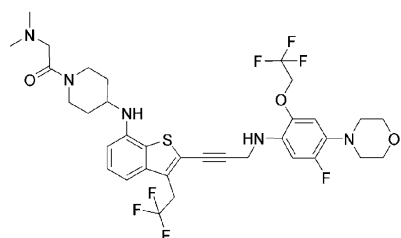
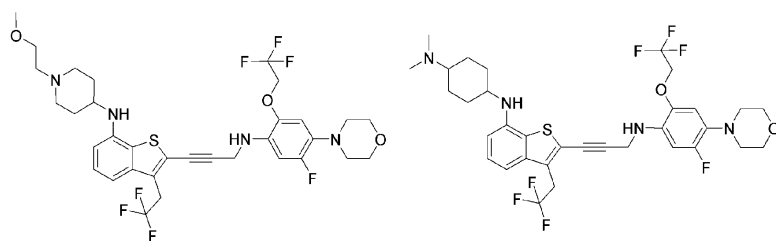
10

20

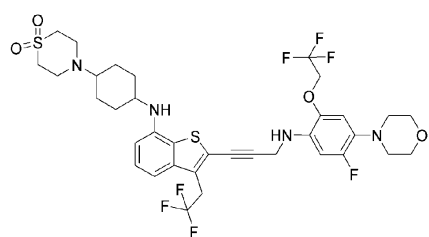
30

40

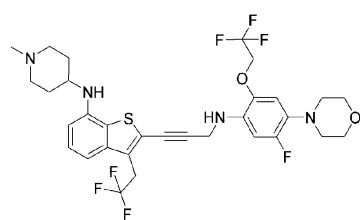
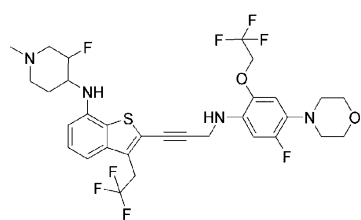
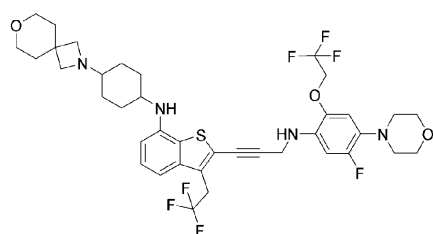
50



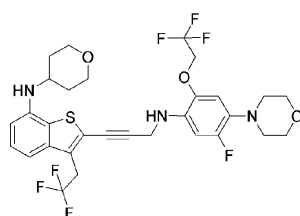
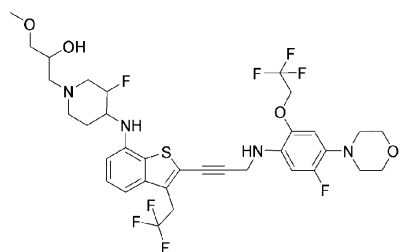
10



20

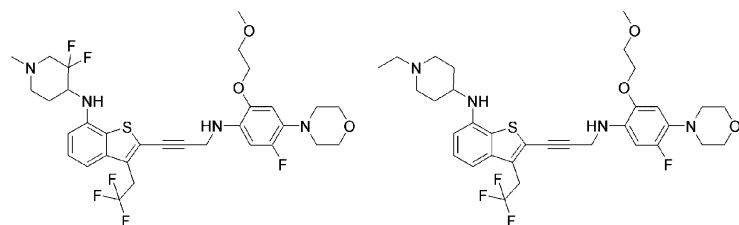
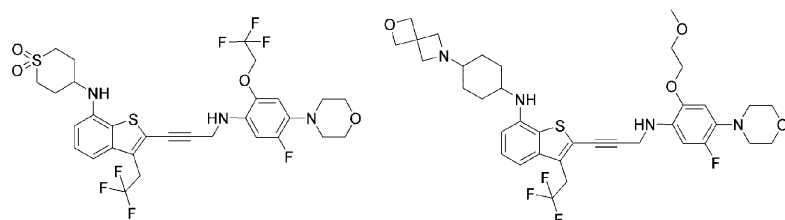


30

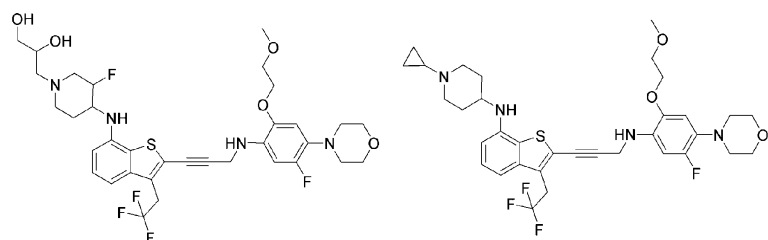


40

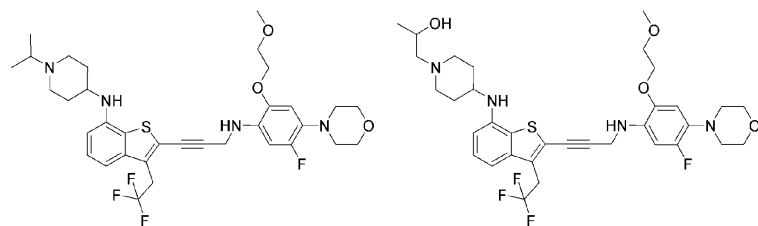
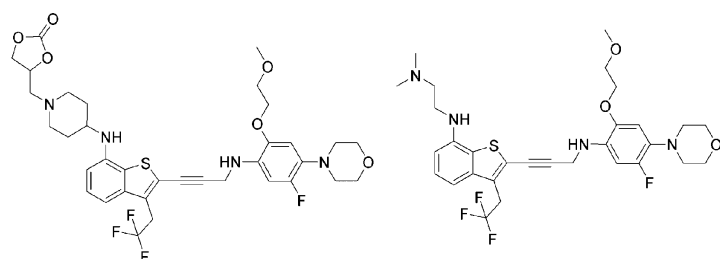
50



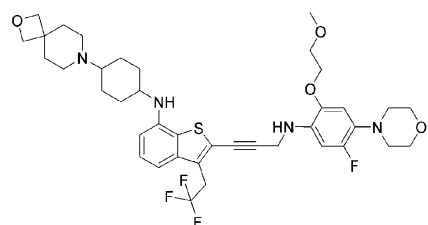
10



20

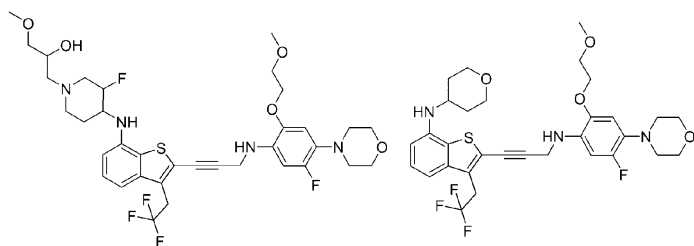
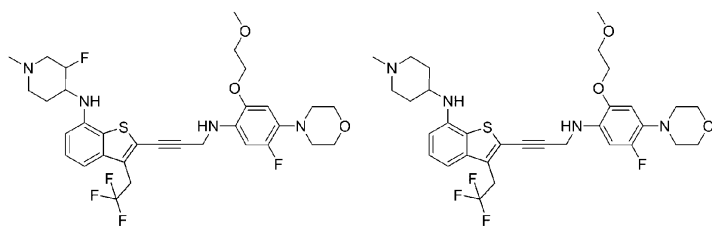
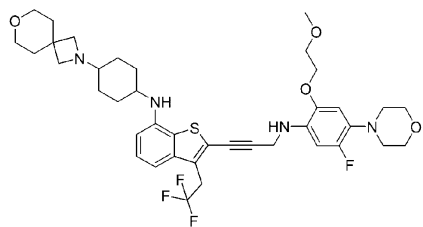
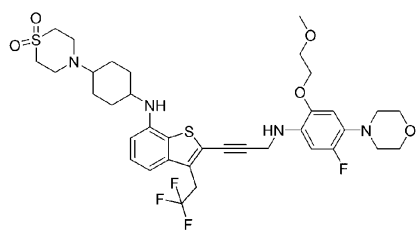
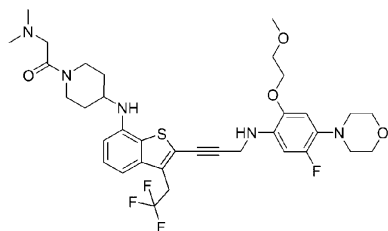
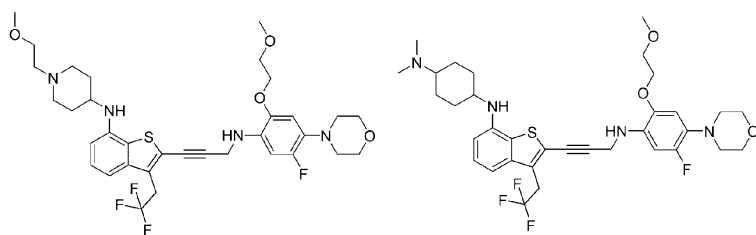


30



40

50



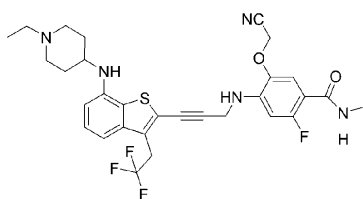
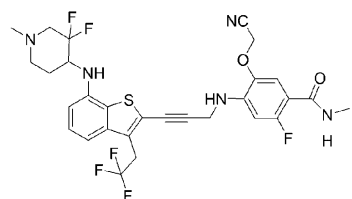
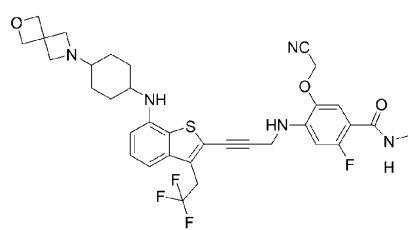
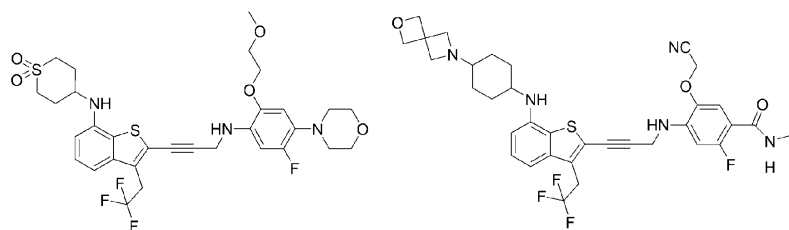
10

20

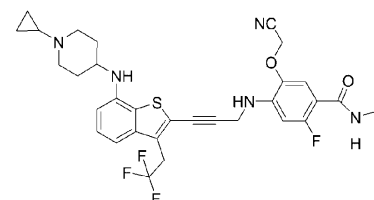
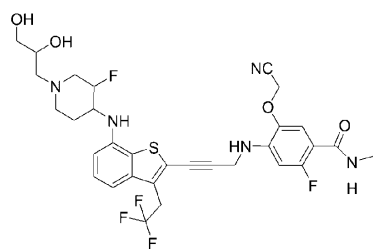
30

40

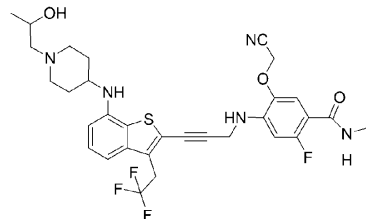
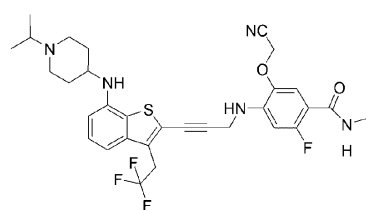
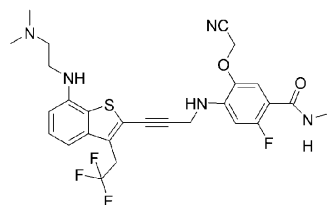
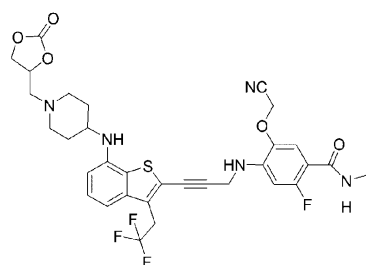
50



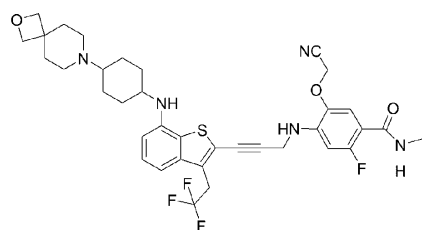
10



20

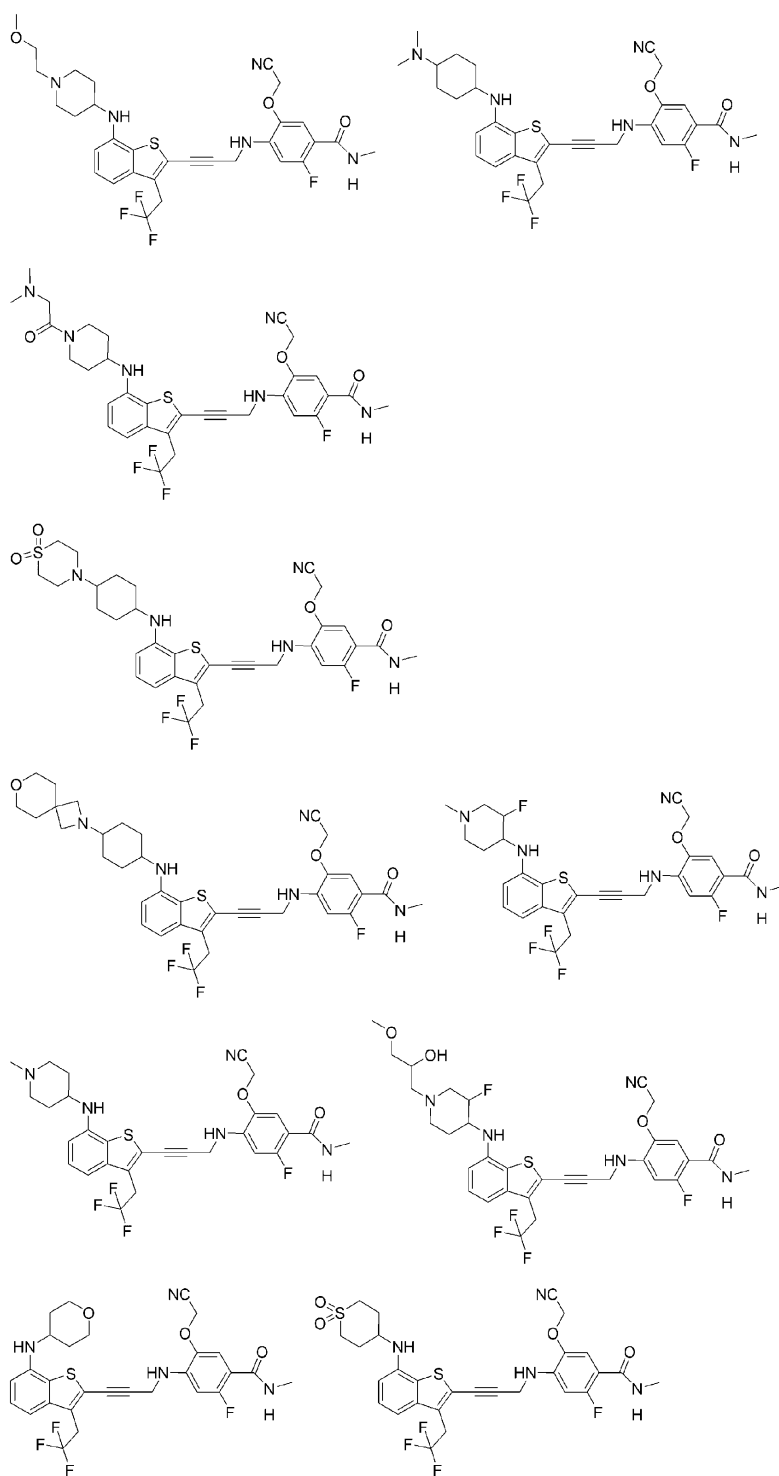


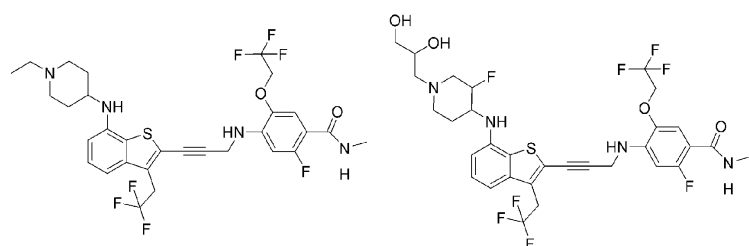
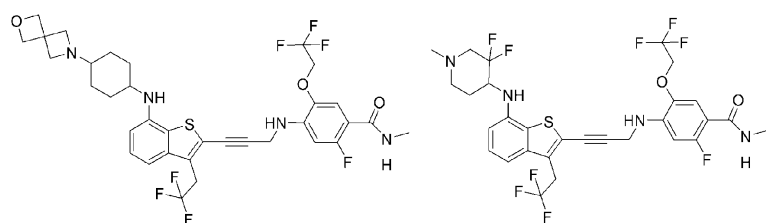
30



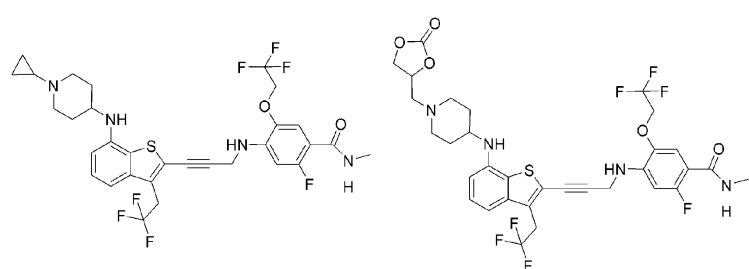
40

50

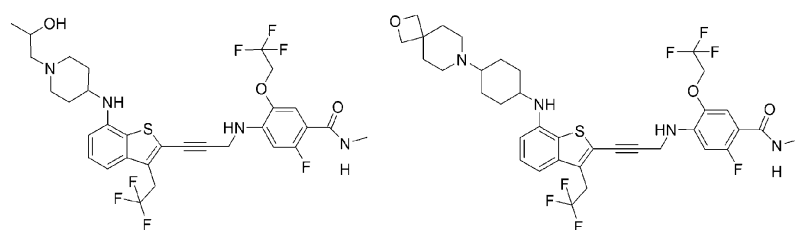
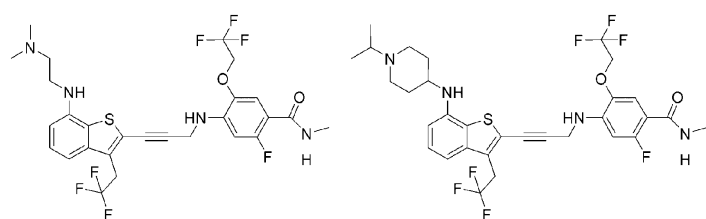




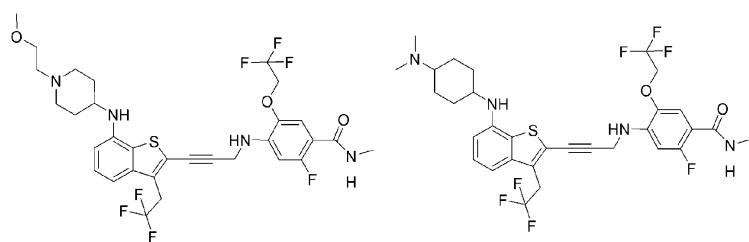
10



20

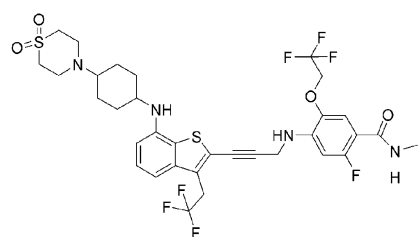
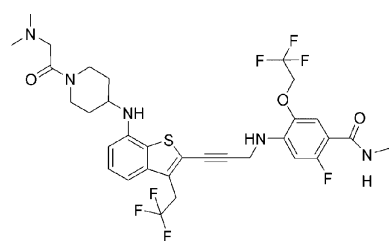


30

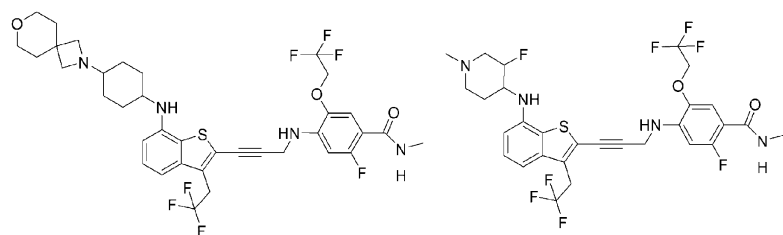


40

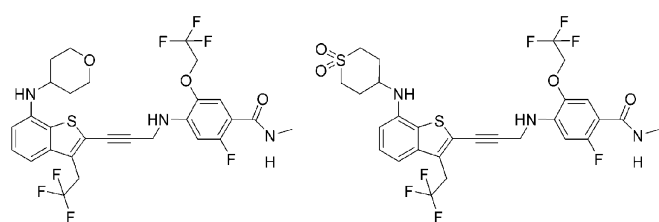
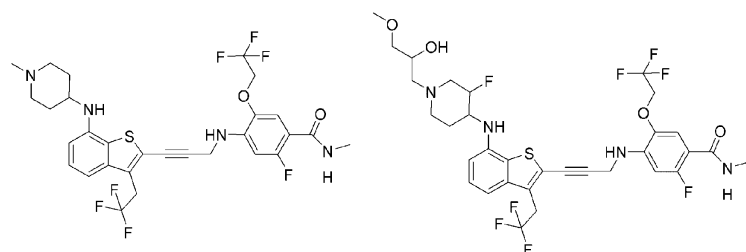
50



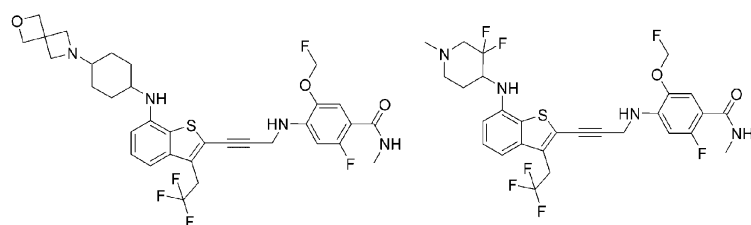
10



20

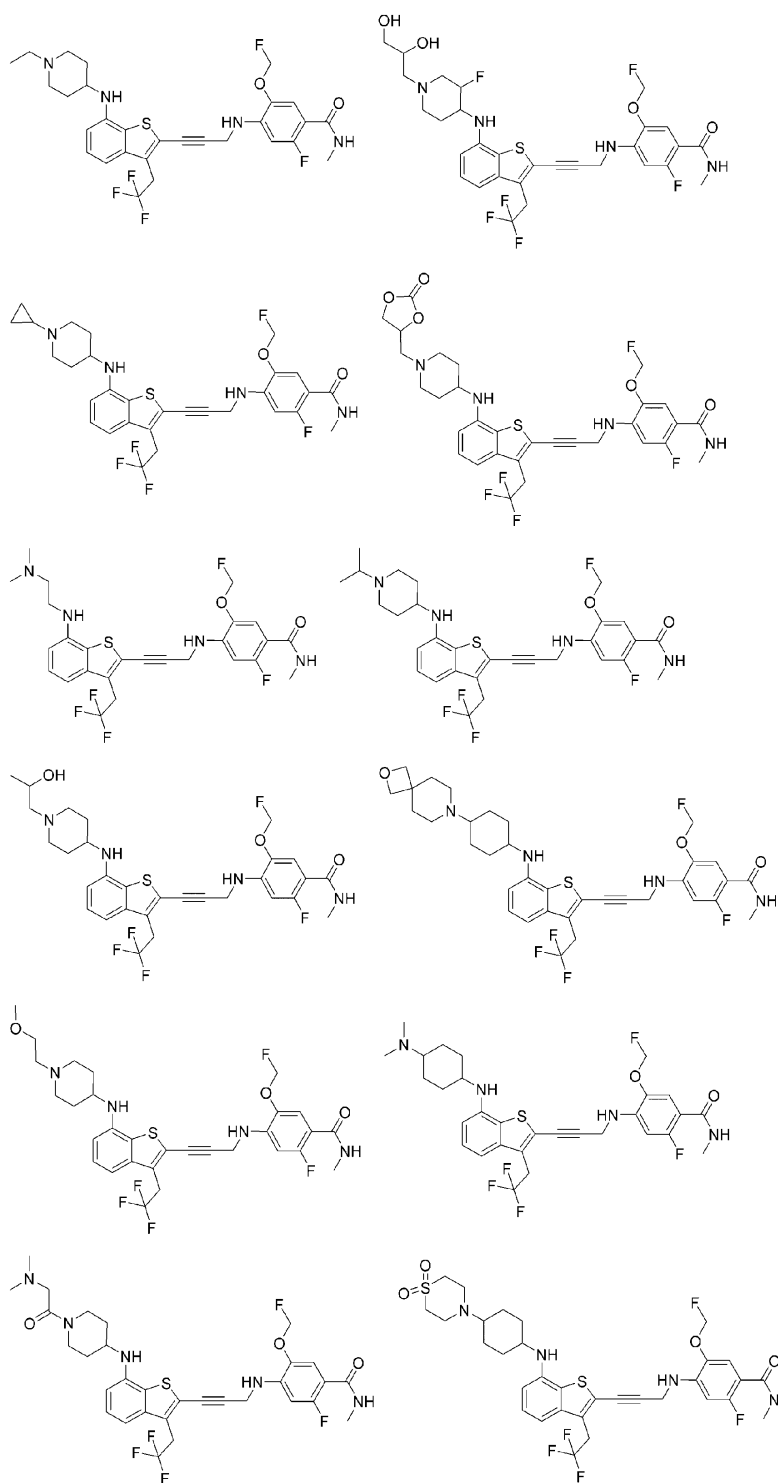


30



40

50



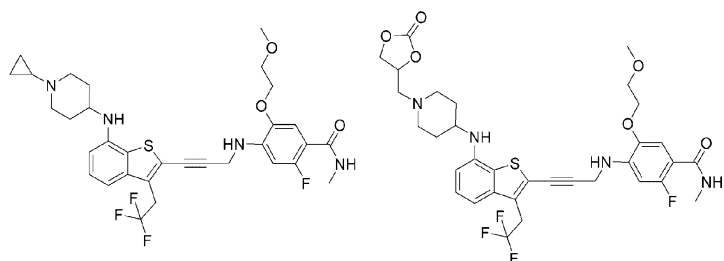
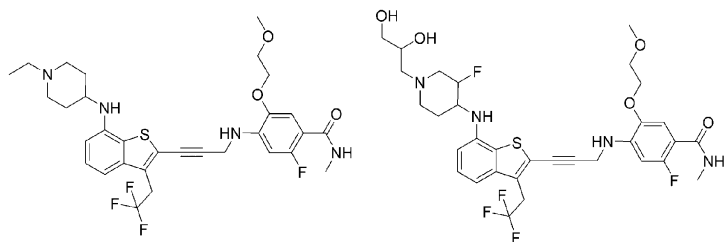
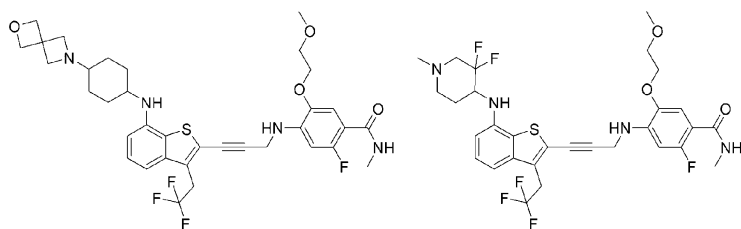
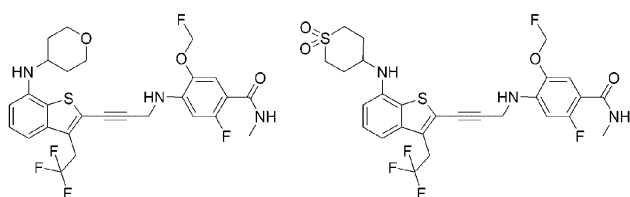
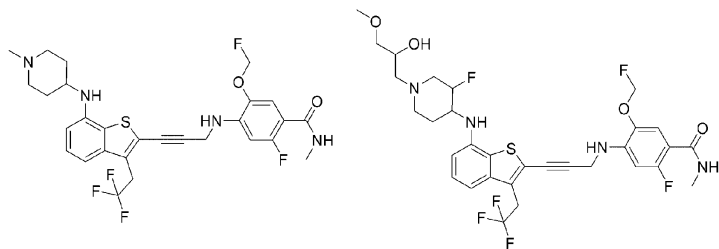
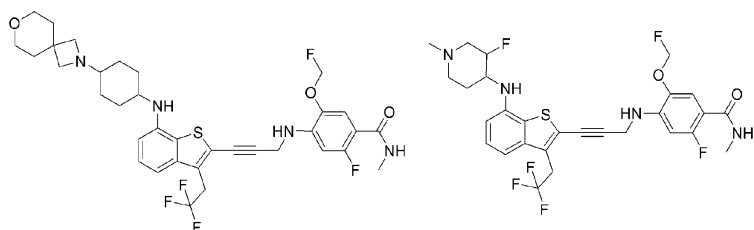
10

20

30

40

50



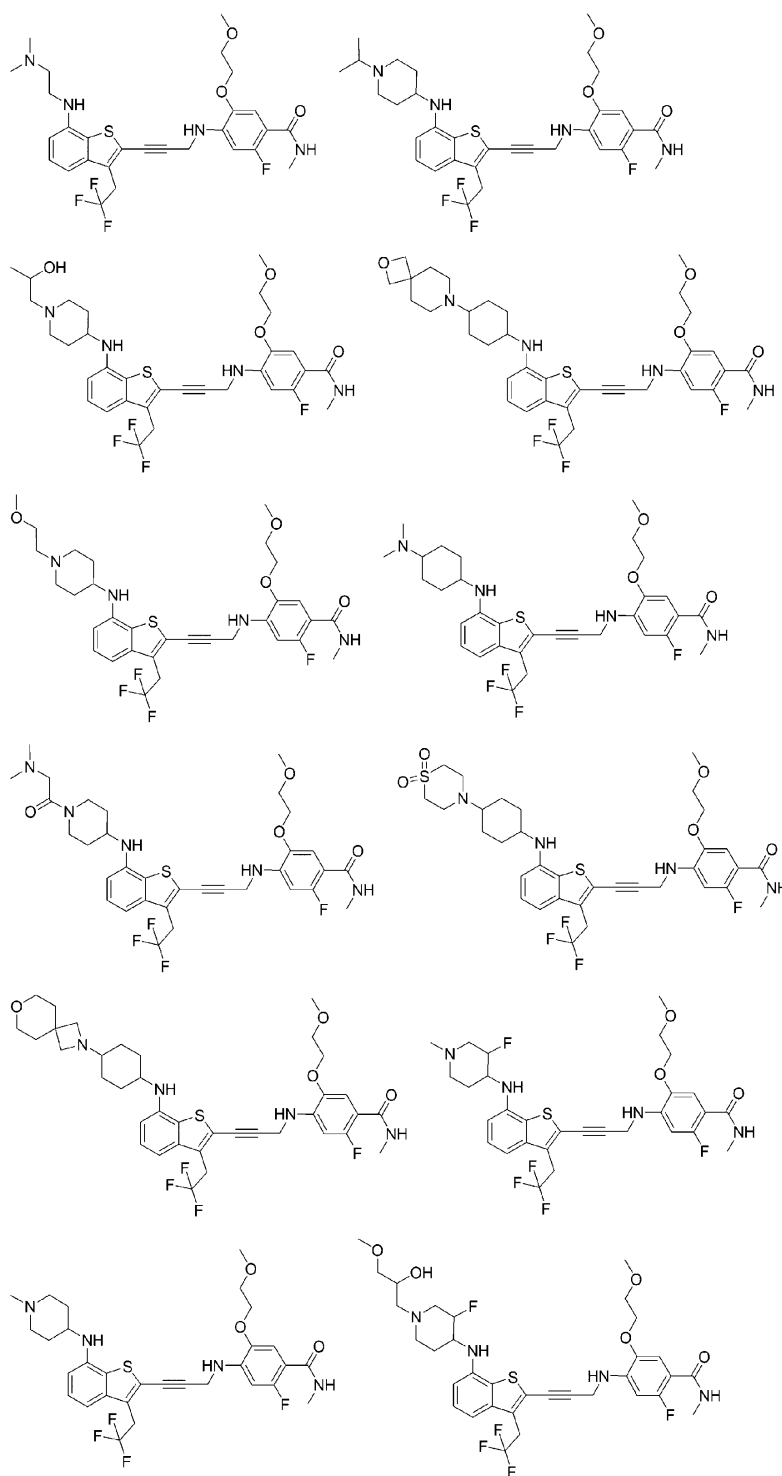
10

20

30

40

50



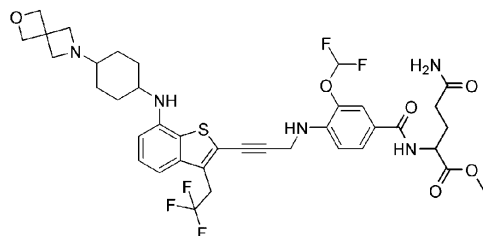
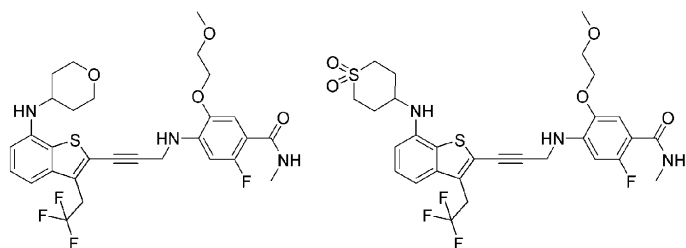
10

20

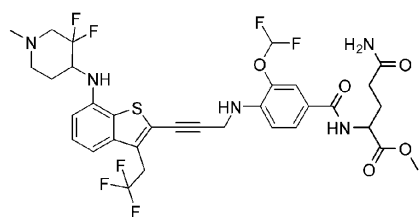
30

40

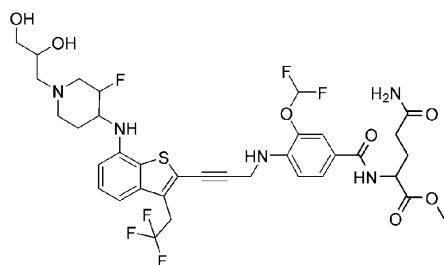
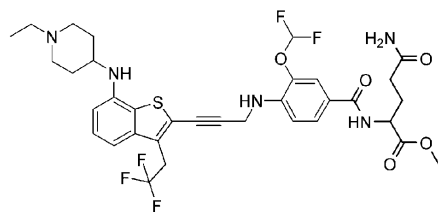
50



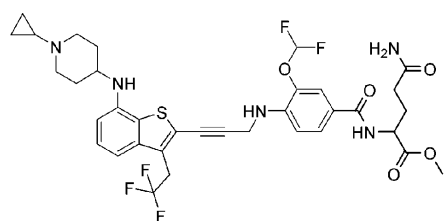
10



20

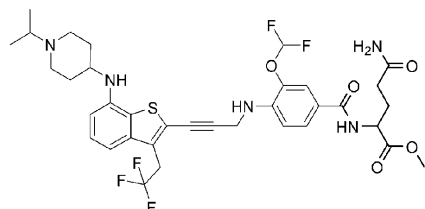
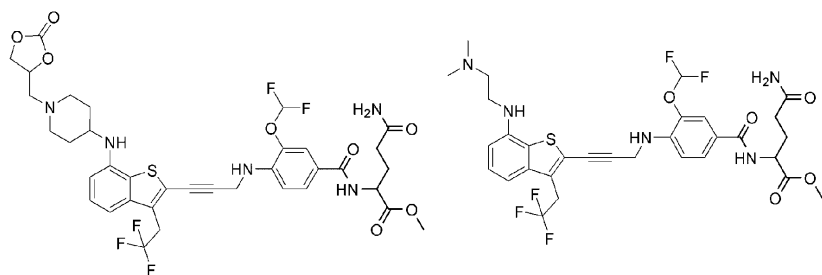


30

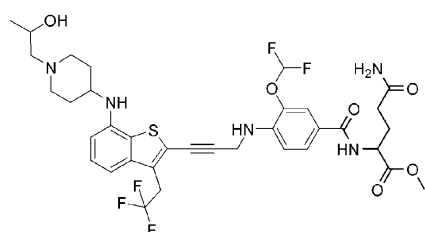


40

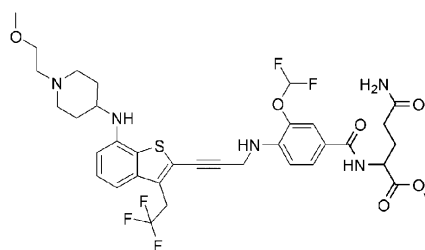
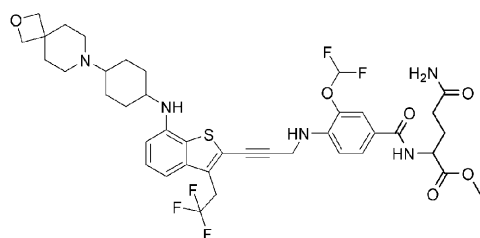
50



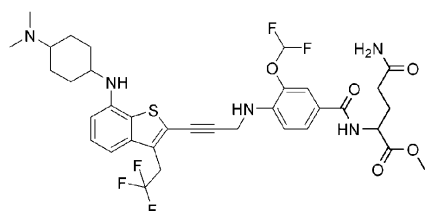
10



20

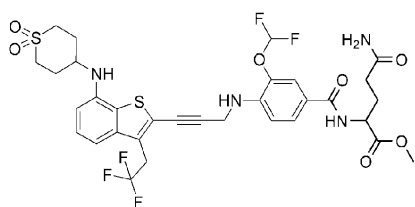
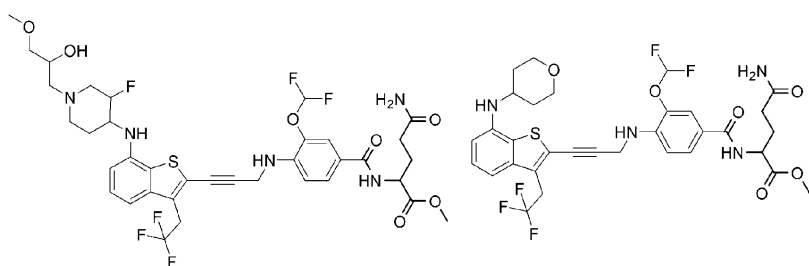
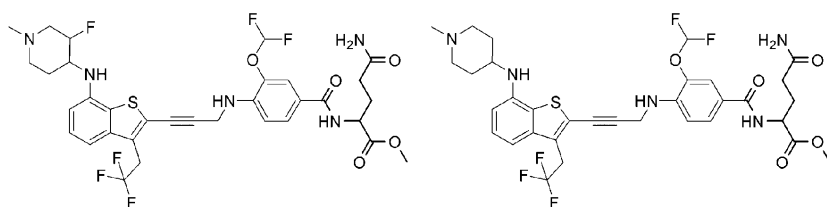
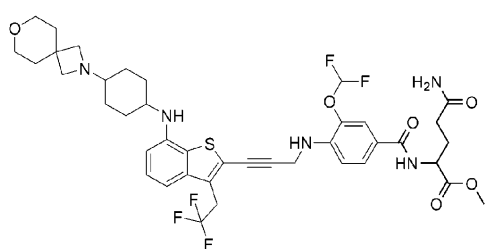
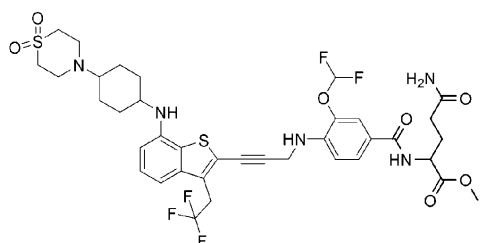
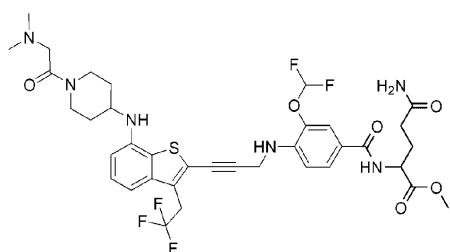


30



40

50



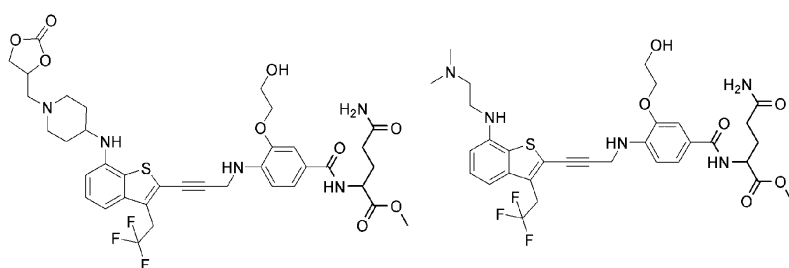
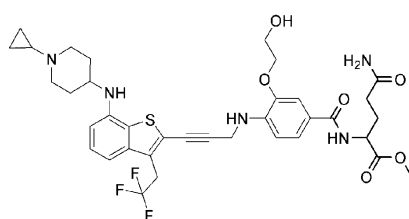
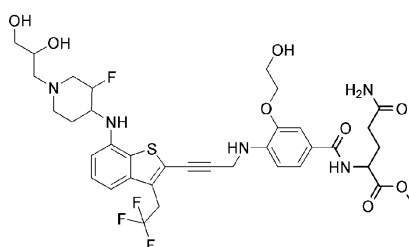
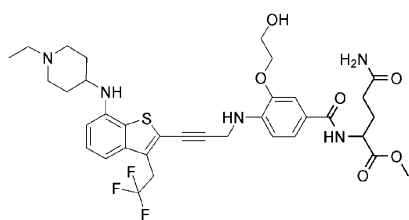
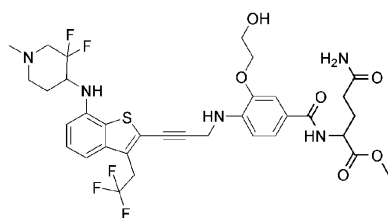
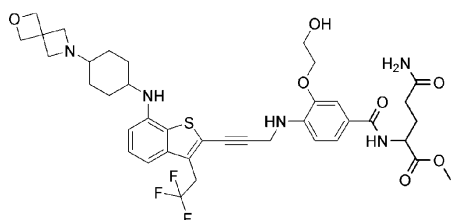
10

20

30

40

50



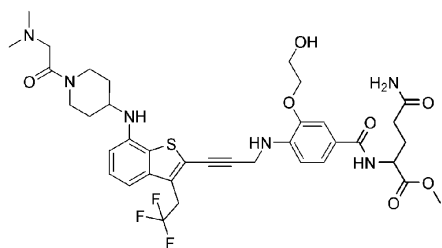
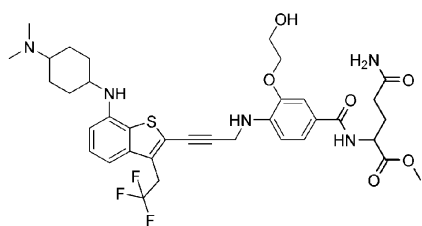
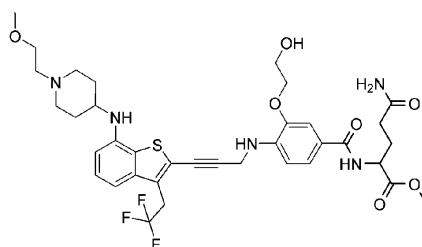
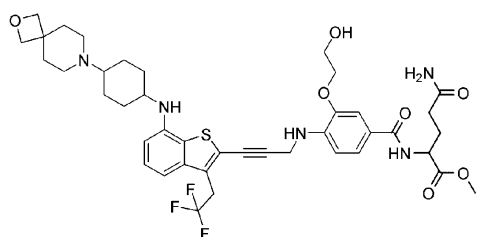
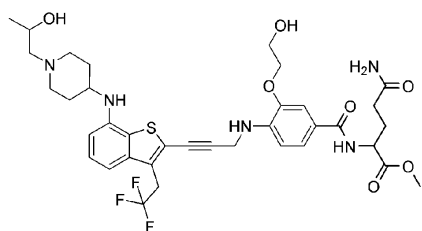
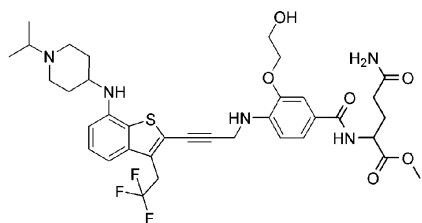
10

20

30

40

50



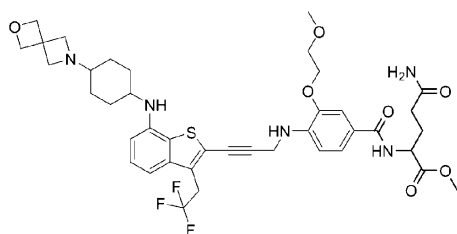
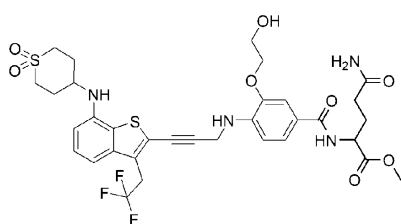
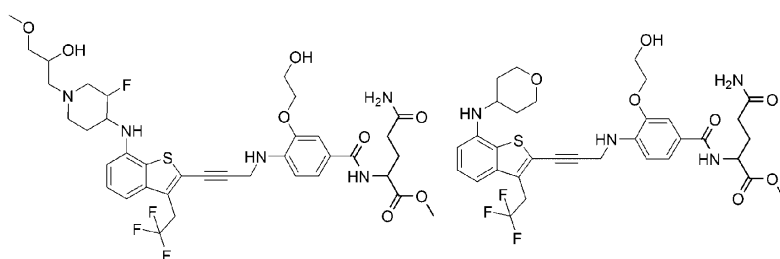
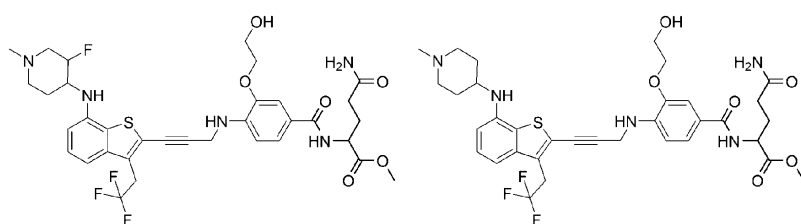
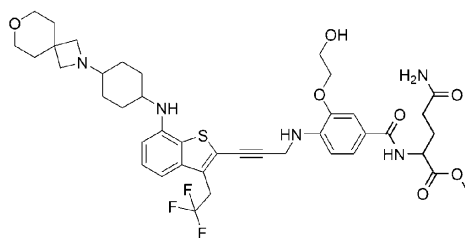
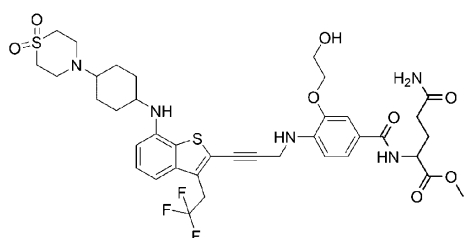
10

20

30

40

50



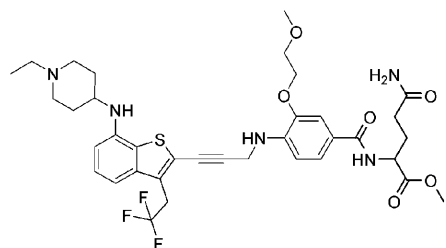
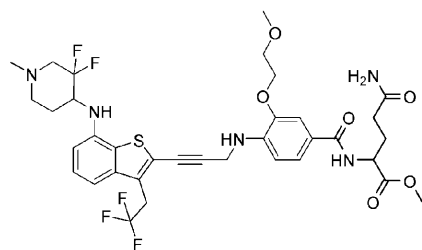
10

20

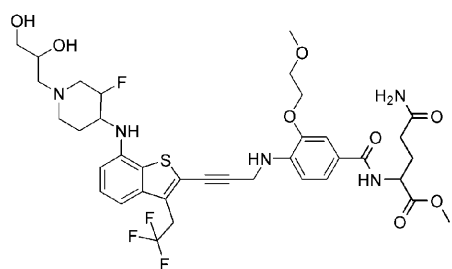
30

40

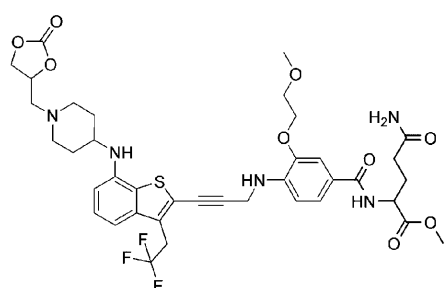
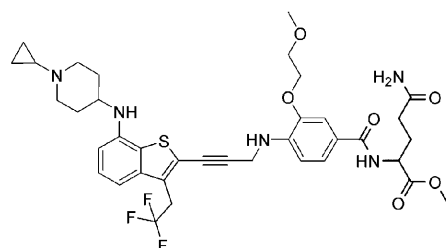
50



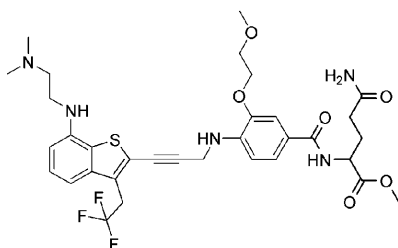
10



20



30



から選択される、

40

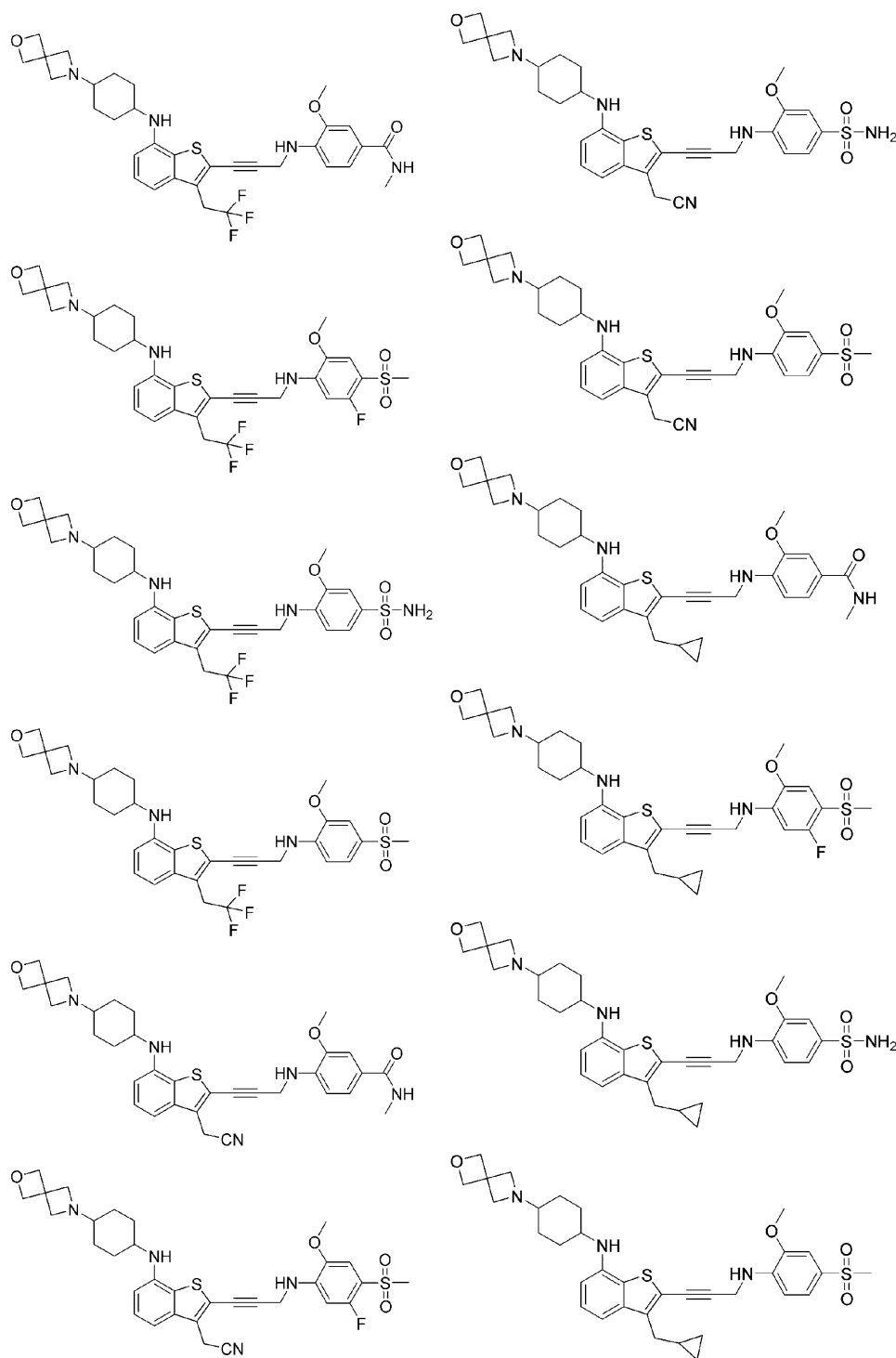
【1】～【53】のいずれか1つの記載の化合物。

【0073】

【57】．式（I）の化合物が、

50

【化 4 3】



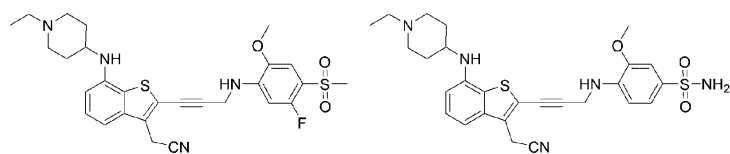
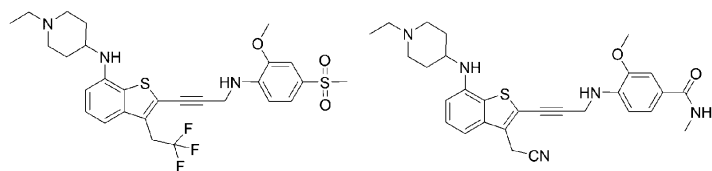
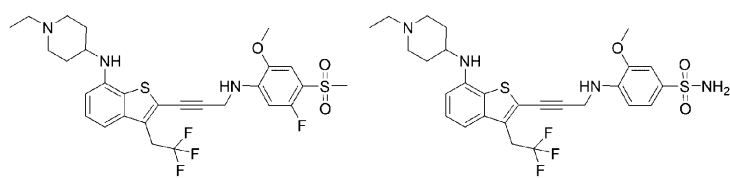
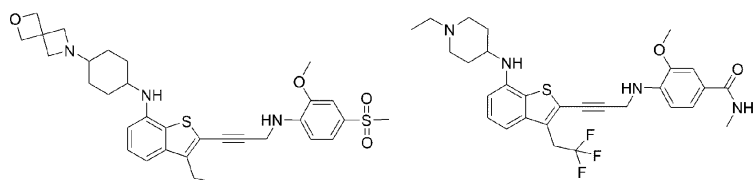
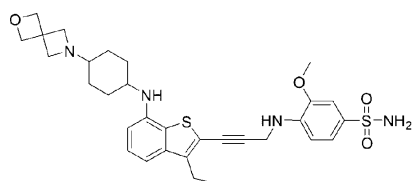
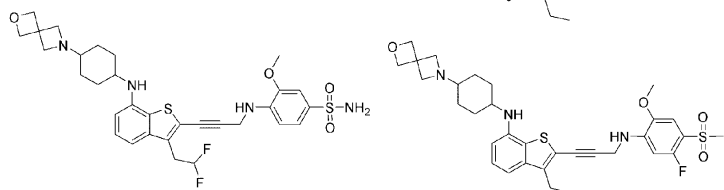
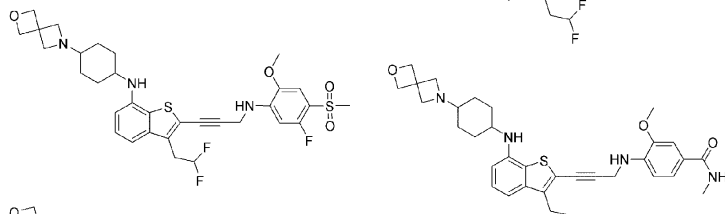
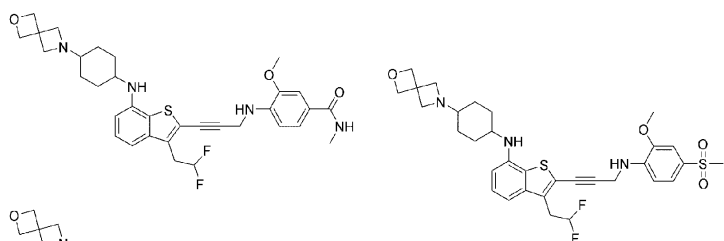
10

20

30

40

50



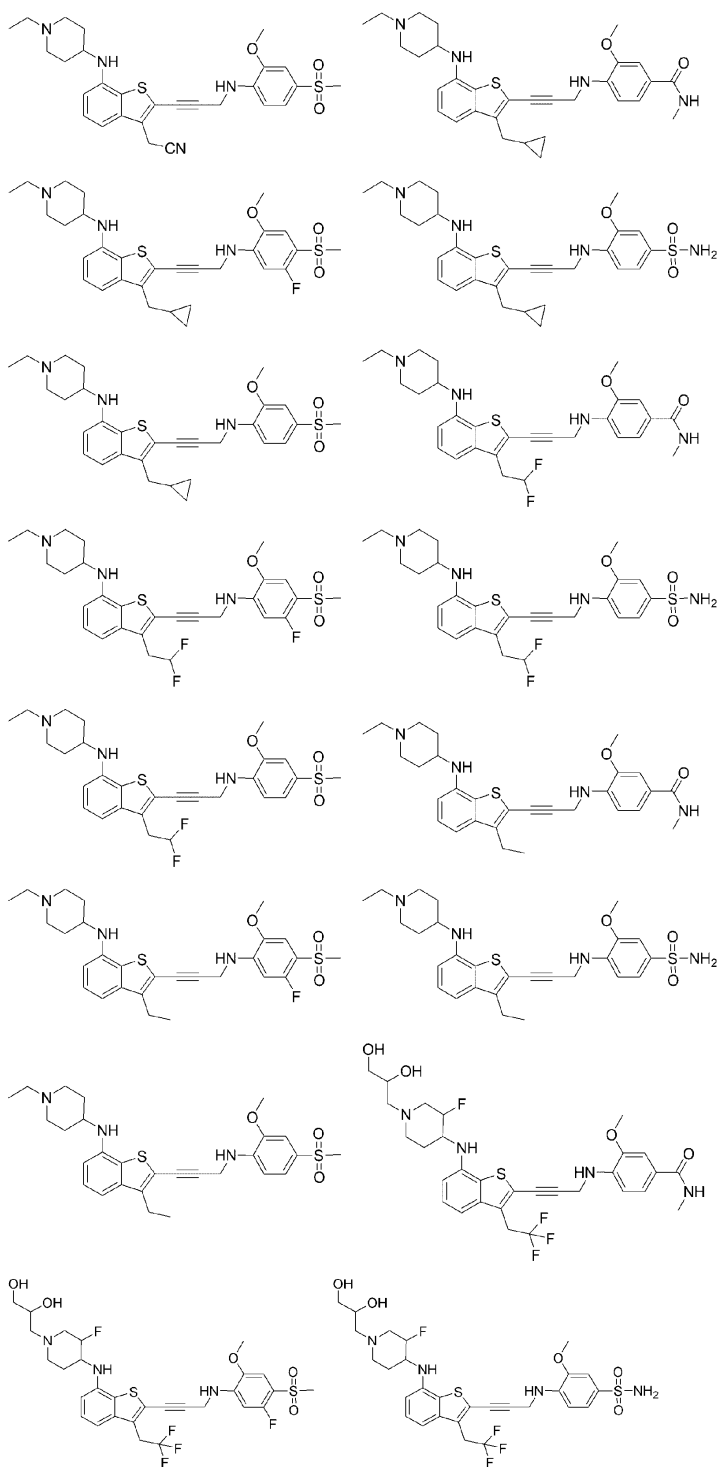
10

20

30

40

50



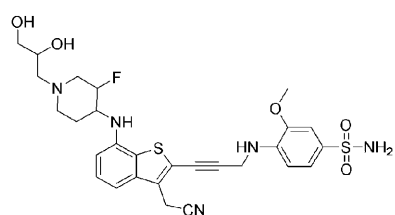
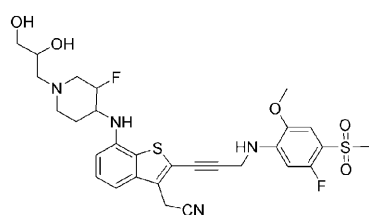
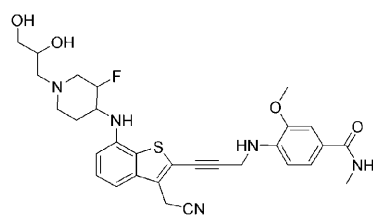
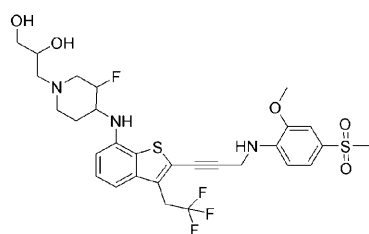
10

20

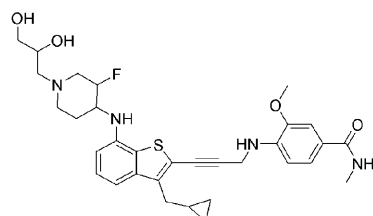
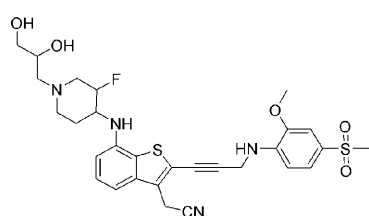
30

40

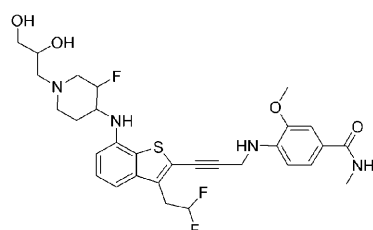
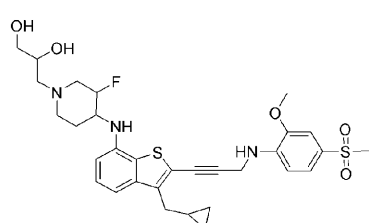
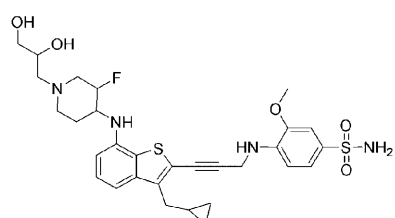
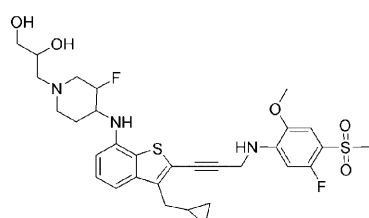
50



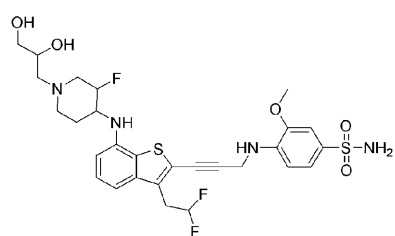
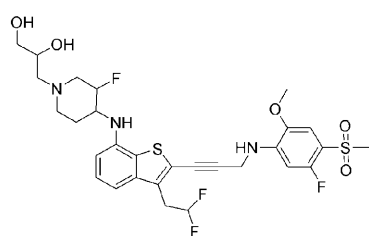
10



20

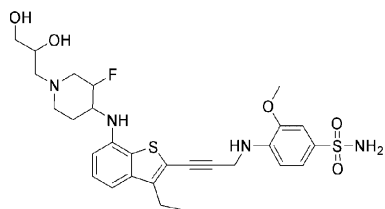
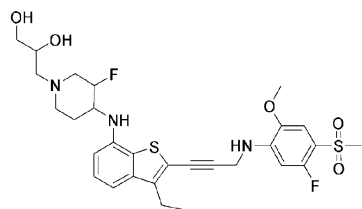
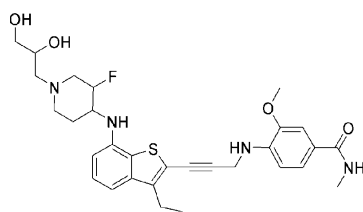
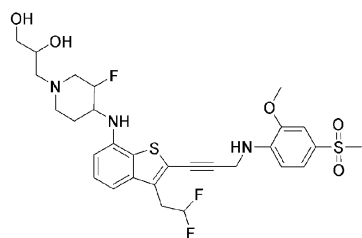


30

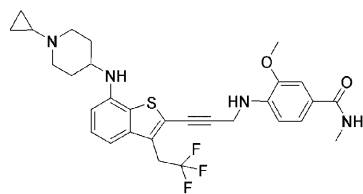
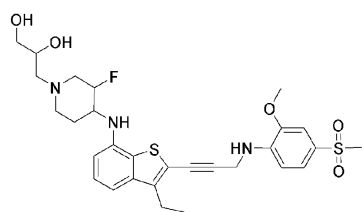


40

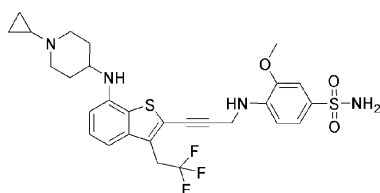
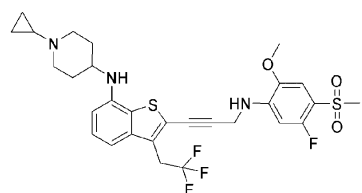
50



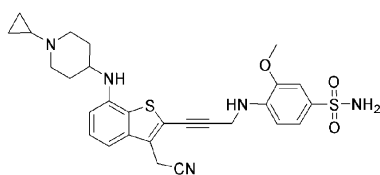
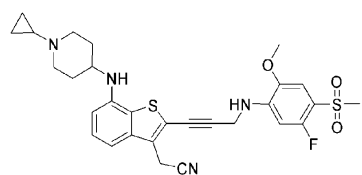
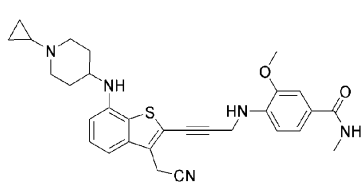
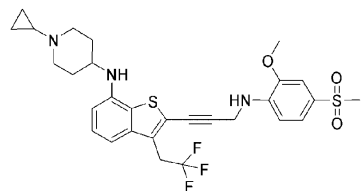
10



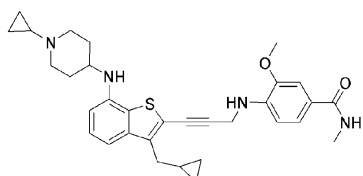
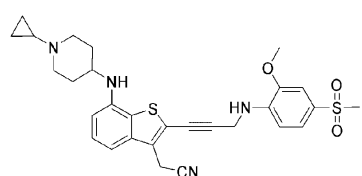
20



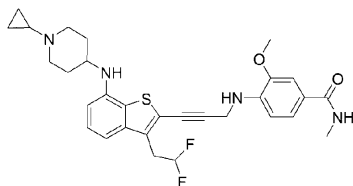
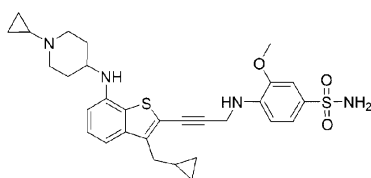
30



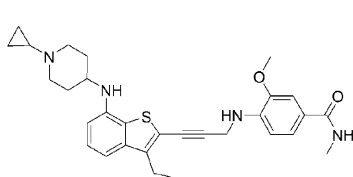
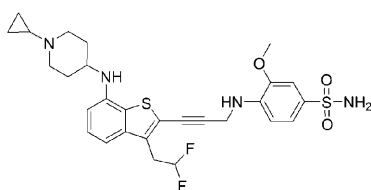
40



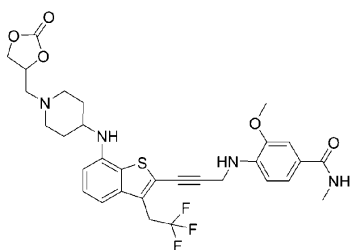
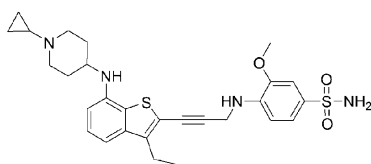
50



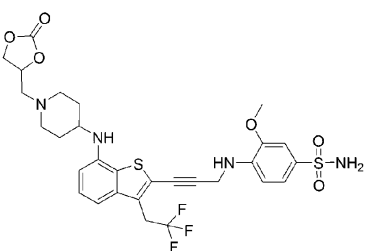
20



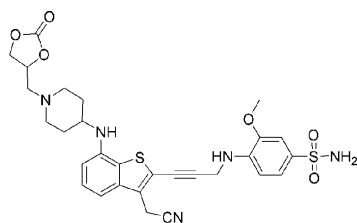
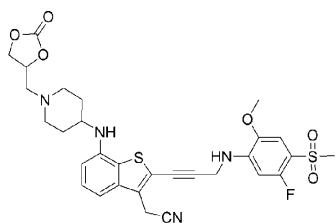
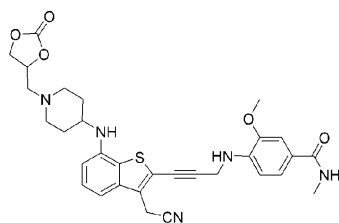
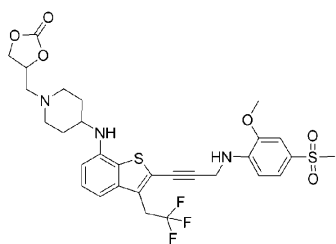
20



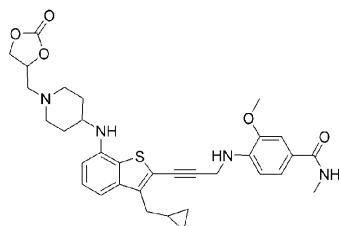
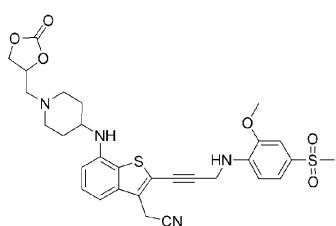
30



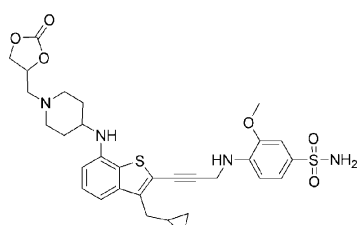
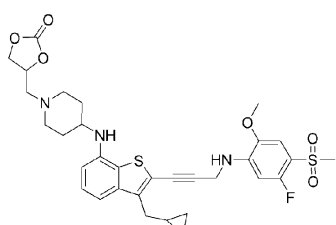
40



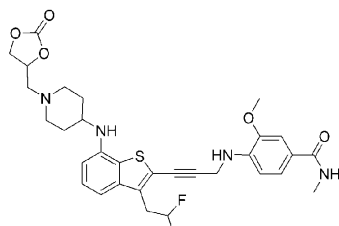
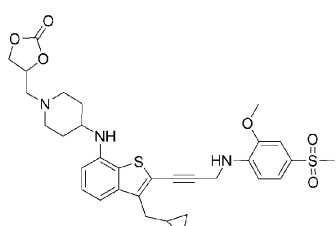
10



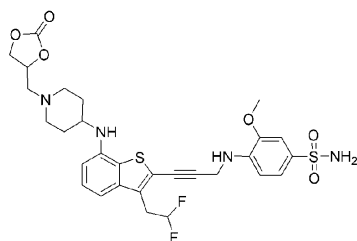
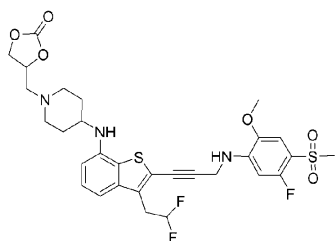
20



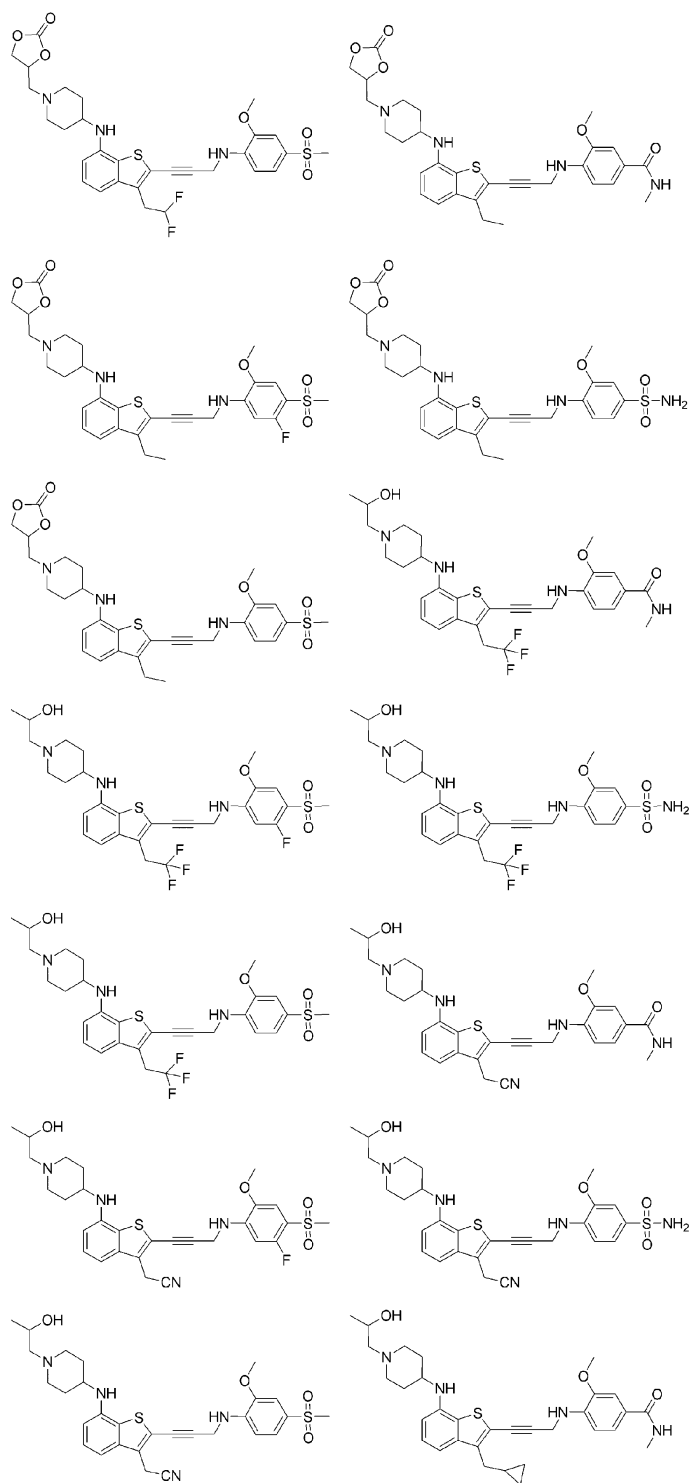
30



40



50



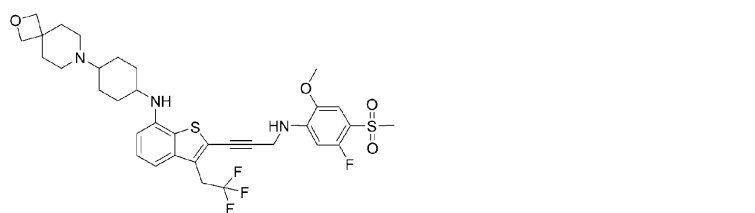
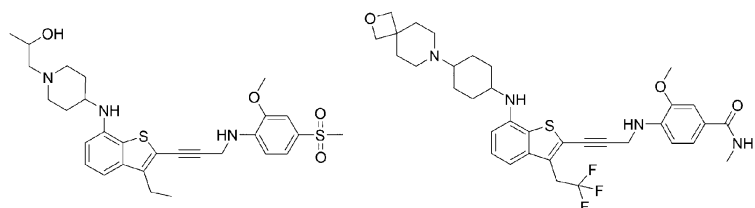
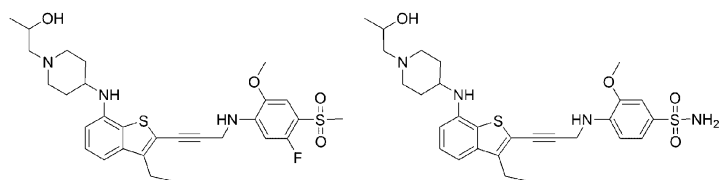
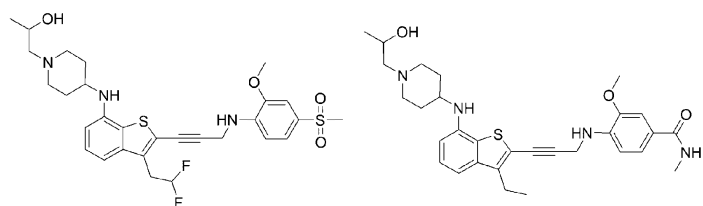
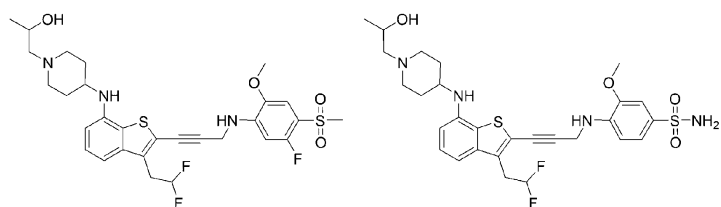
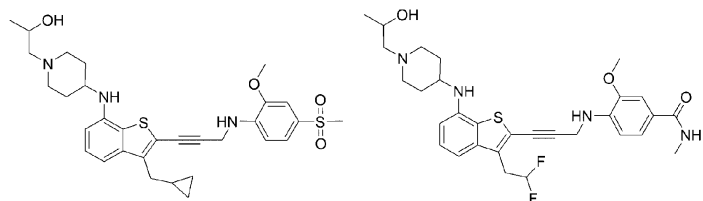
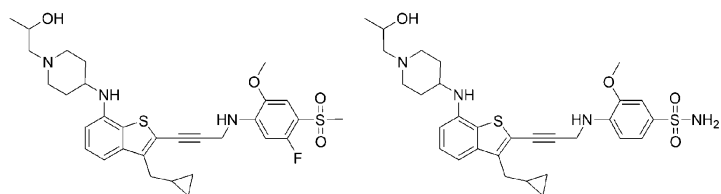
10

20

30

40

50



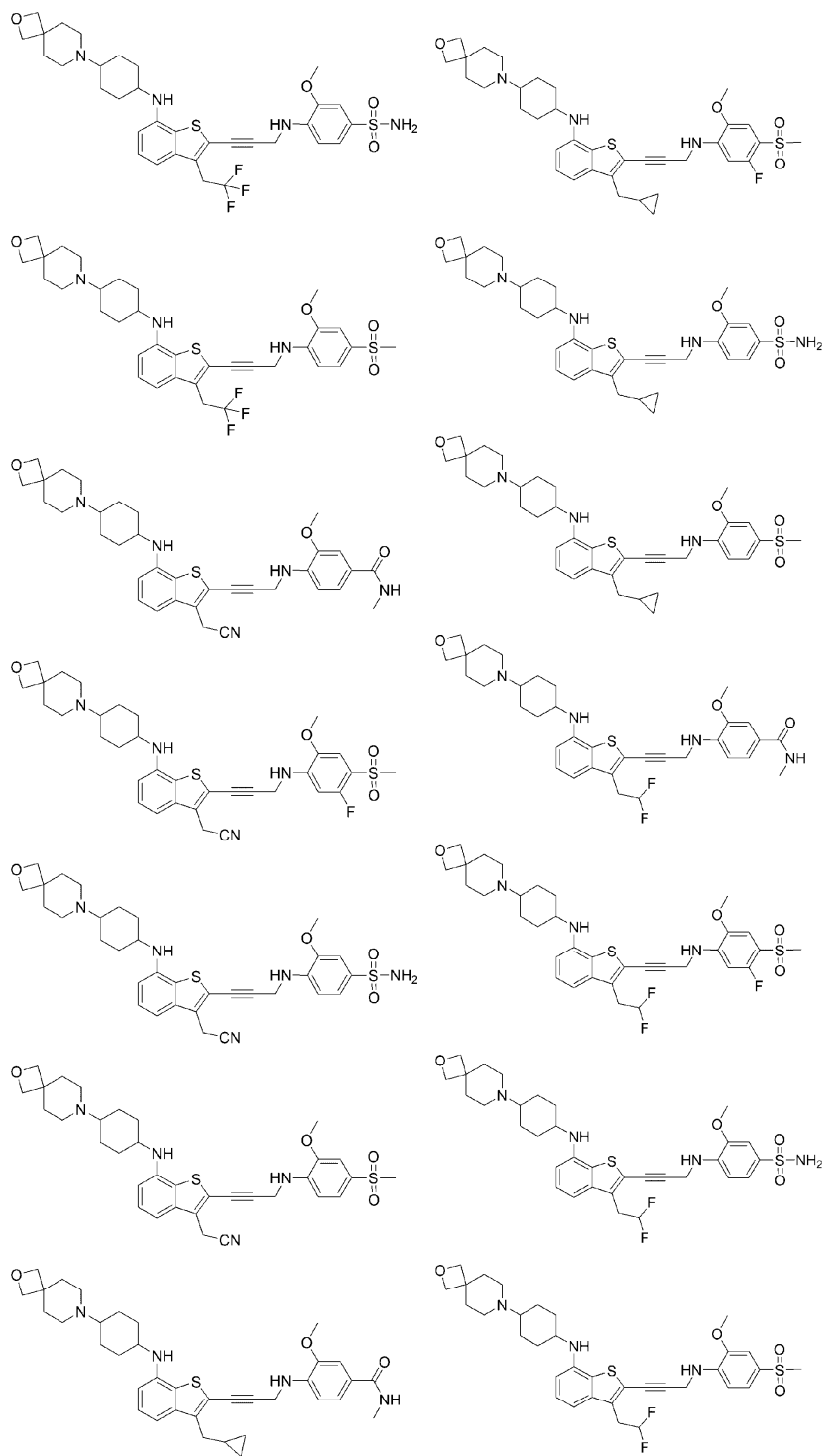
10

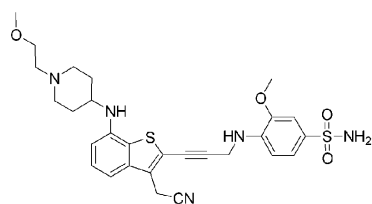
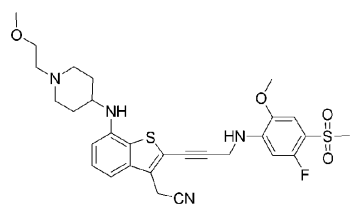
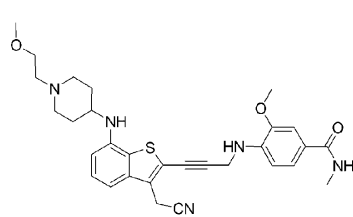
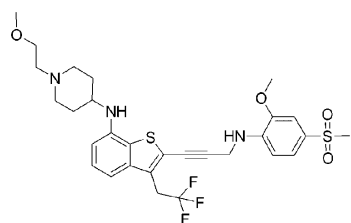
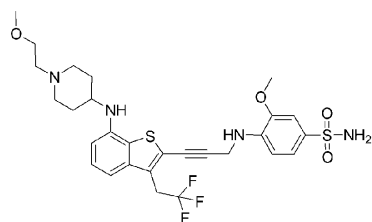
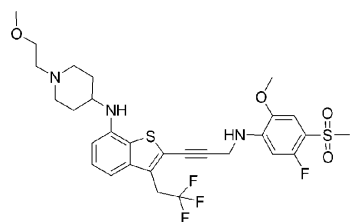
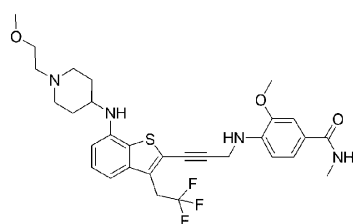
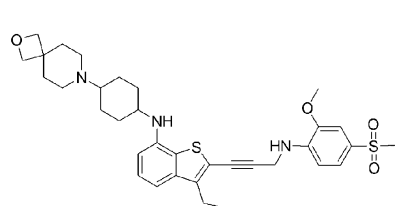
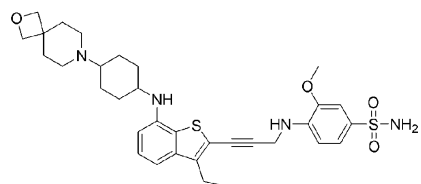
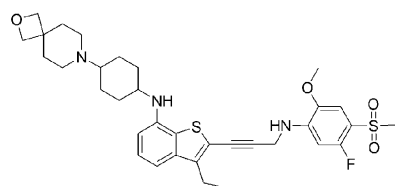
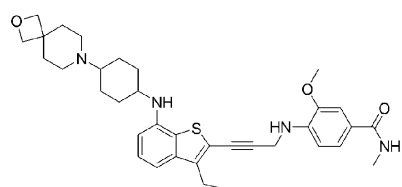
20

30

40

50





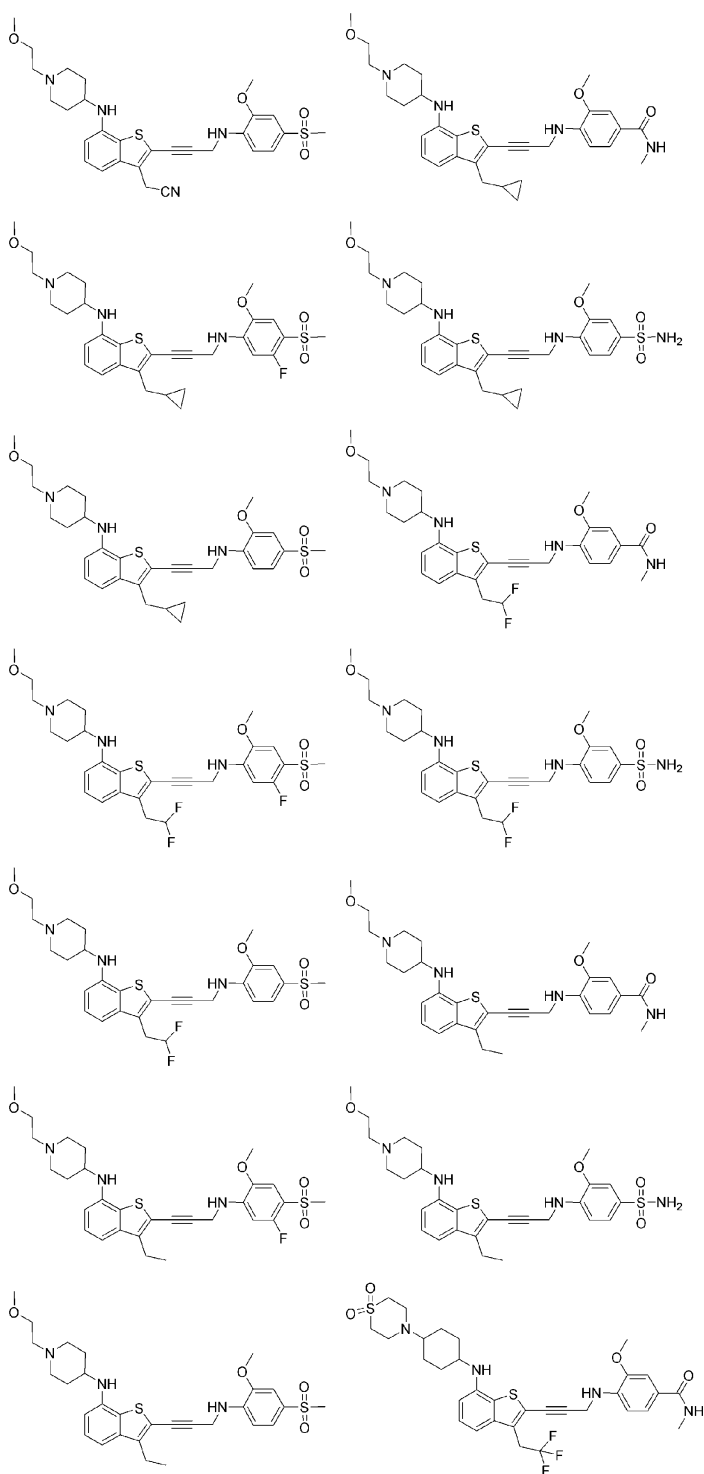
10

20

30

40

50



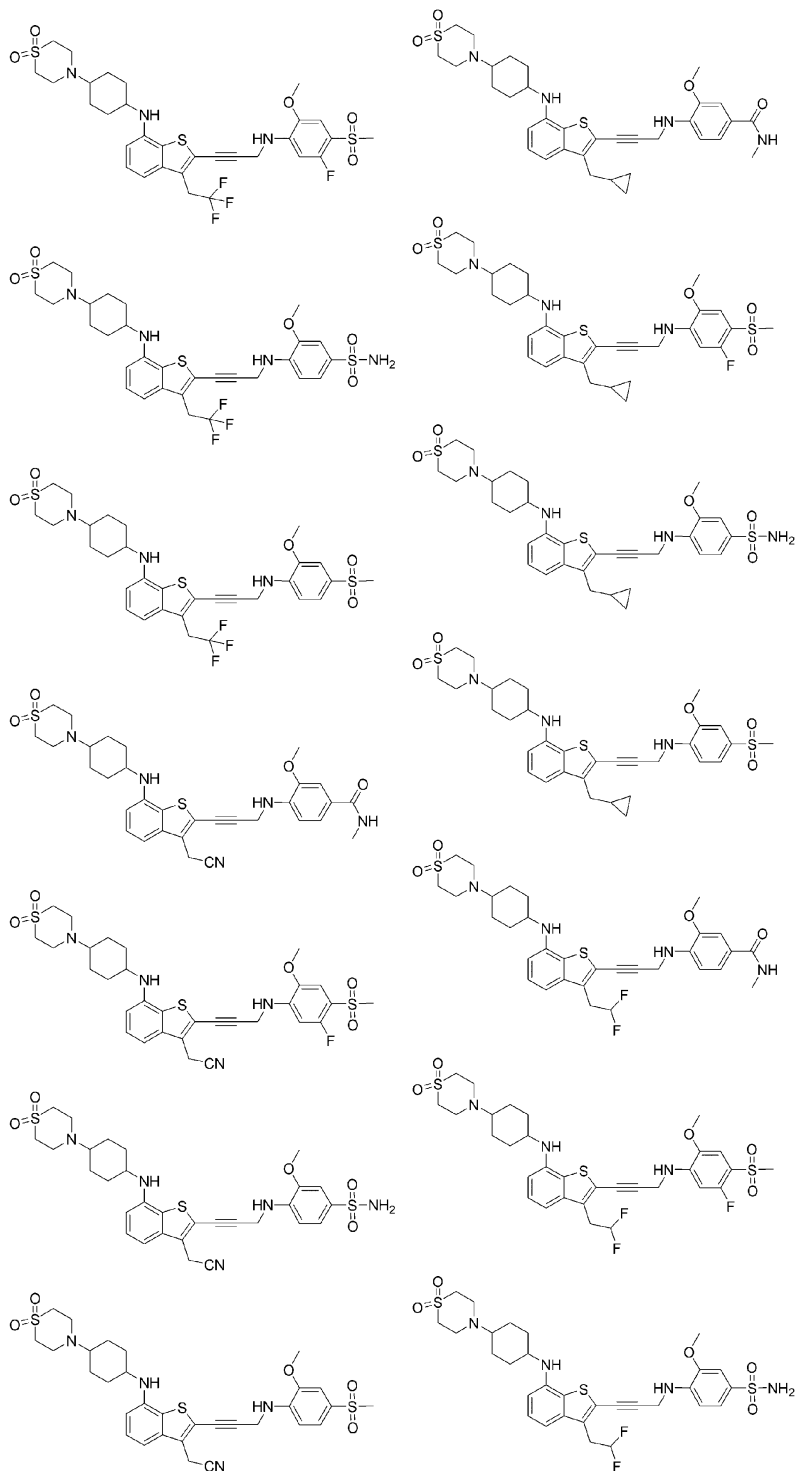
10

20

30

40

50



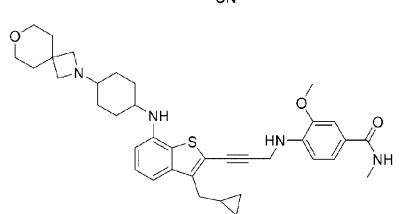
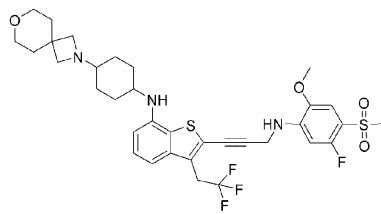
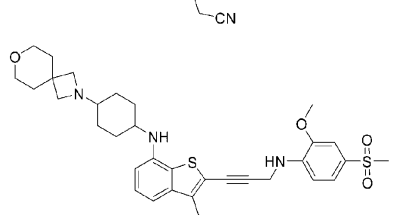
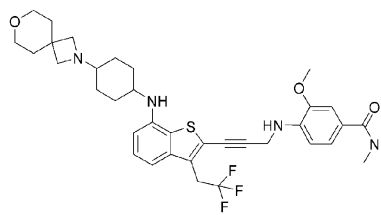
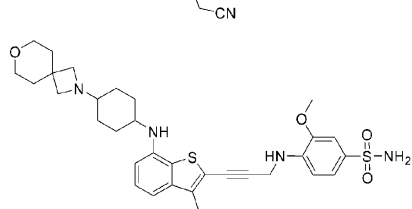
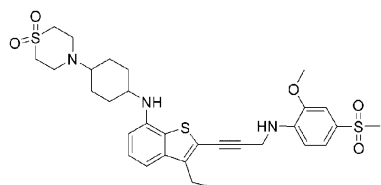
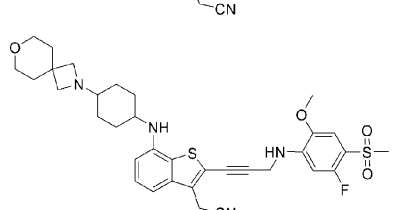
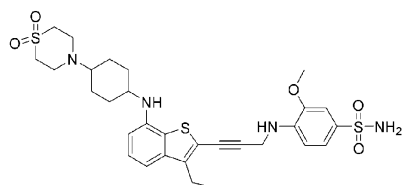
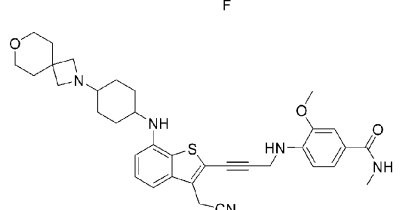
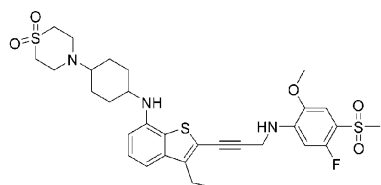
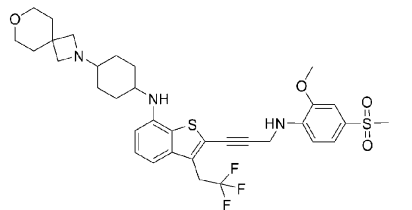
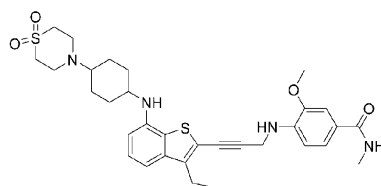
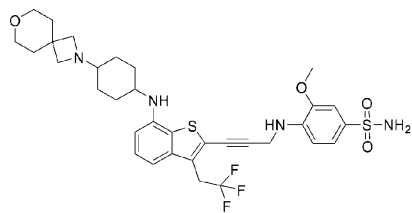
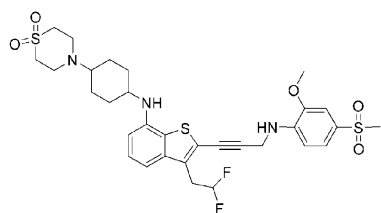
10

20

30

40

50



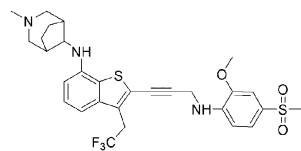
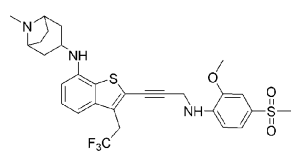
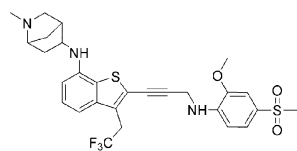
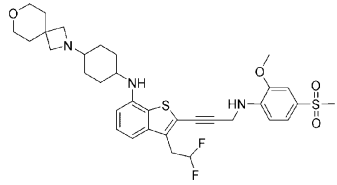
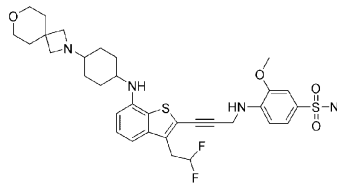
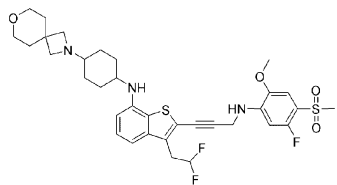
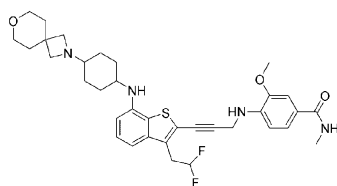
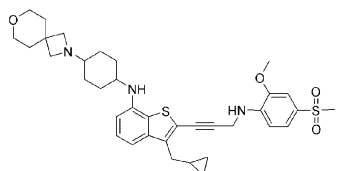
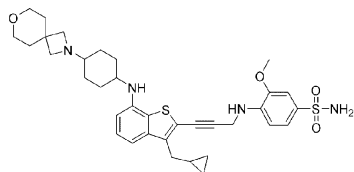
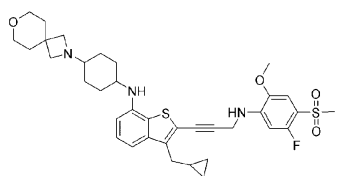
10

20

30

40

50



10

20

30

40

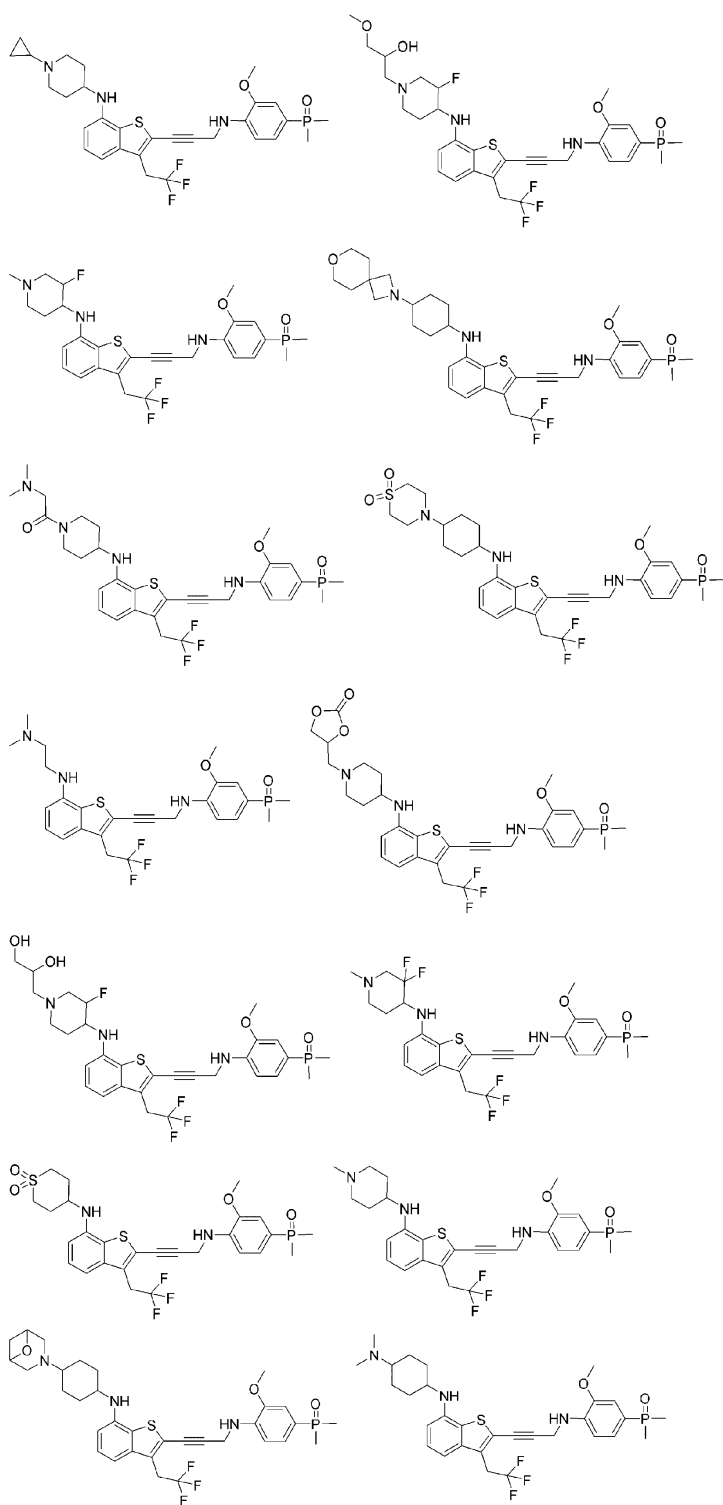
から選択される、

【1】～【53】のいずれか1つの記載の化合物。

【0074】

【58】．式（I）の化合物が、

【化 4 4】



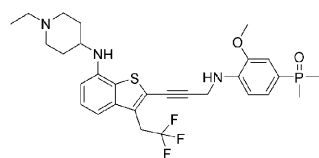
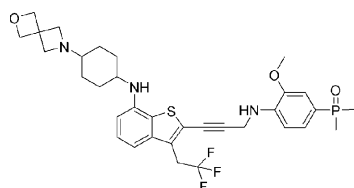
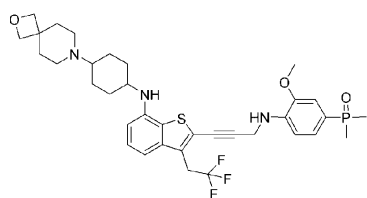
10

20

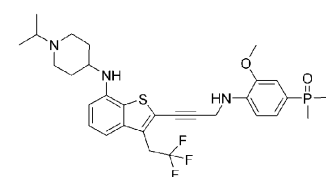
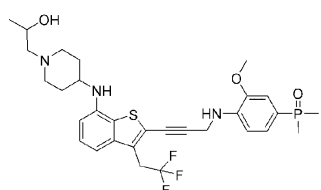
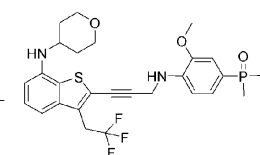
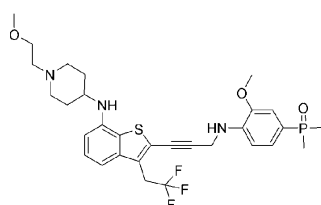
30

40

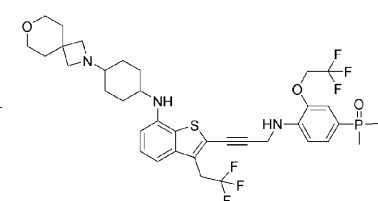
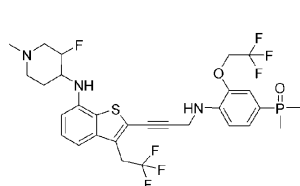
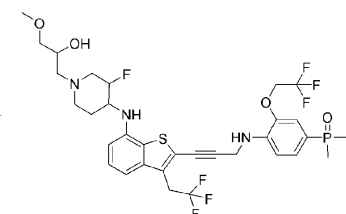
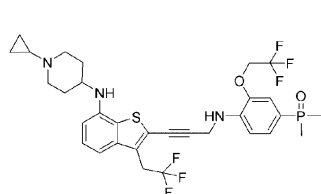
50



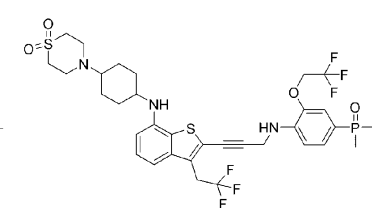
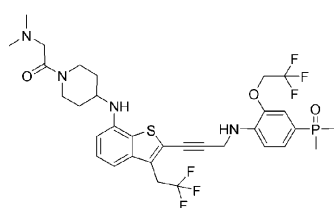
10



20

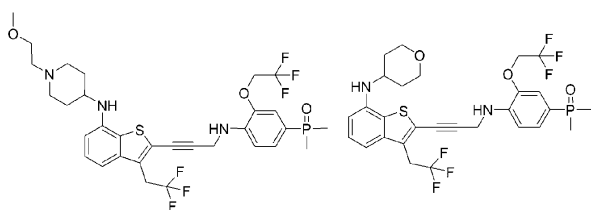
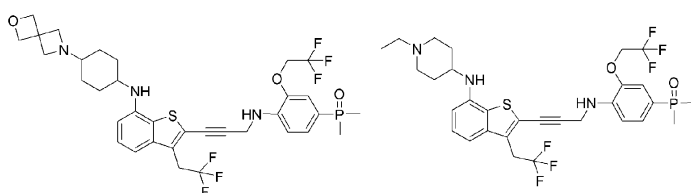
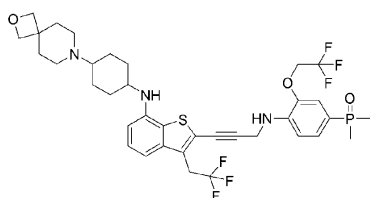
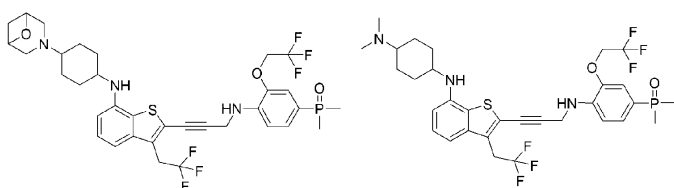
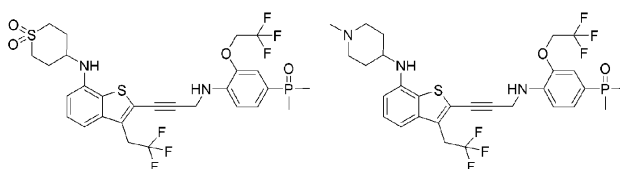
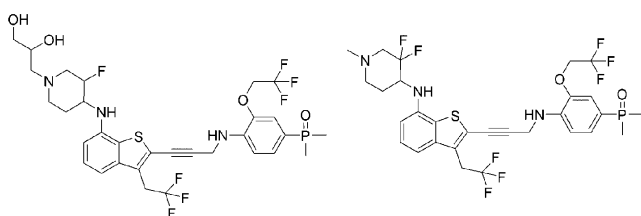
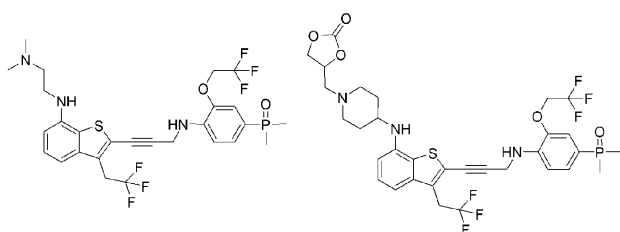


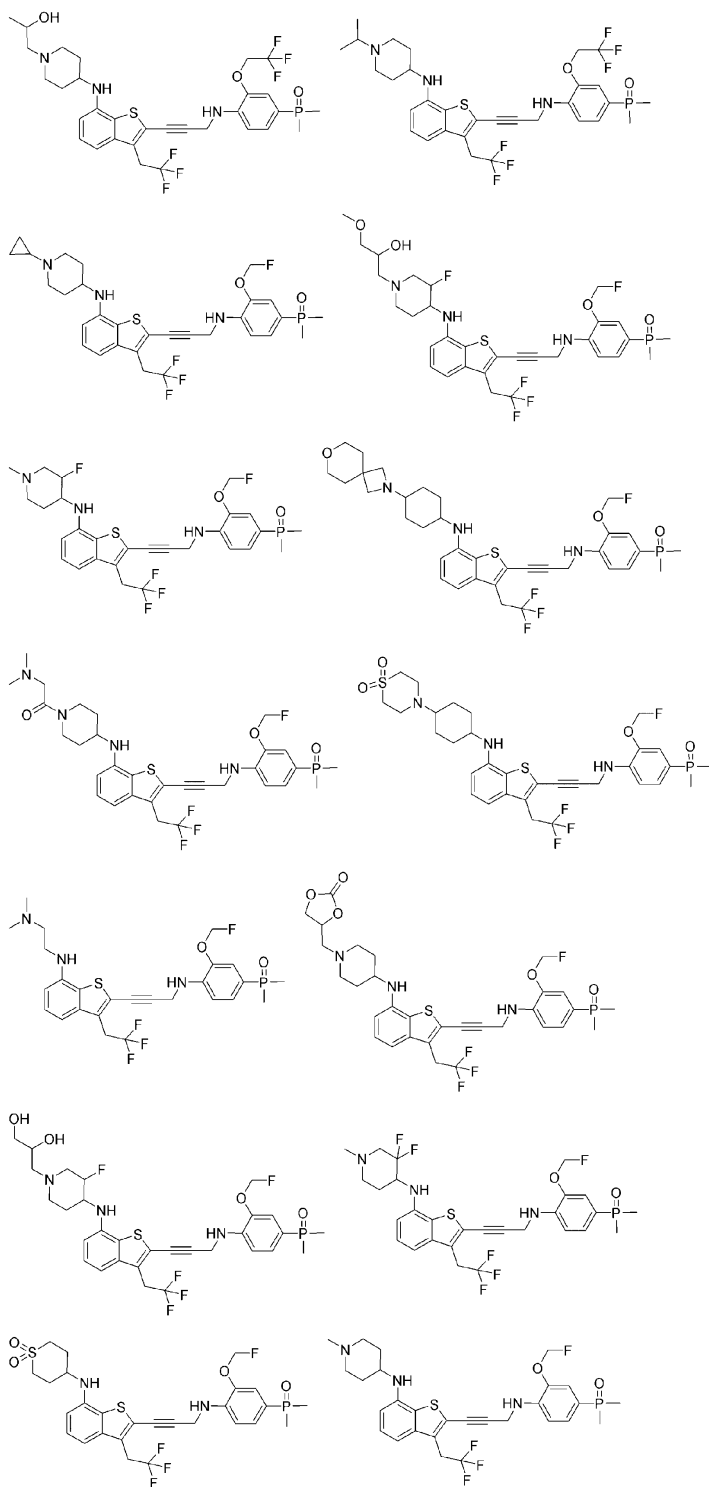
30



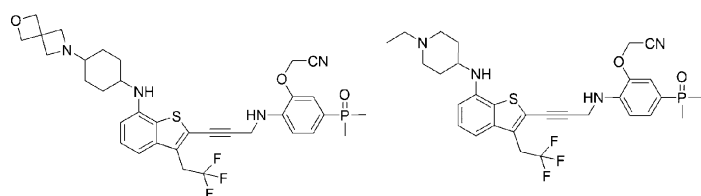
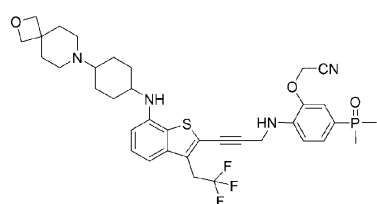
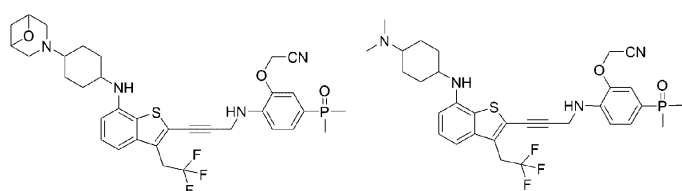
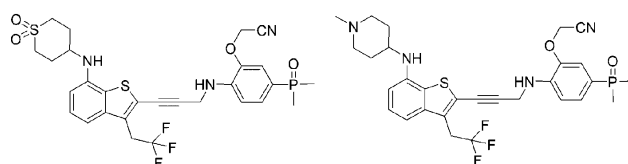
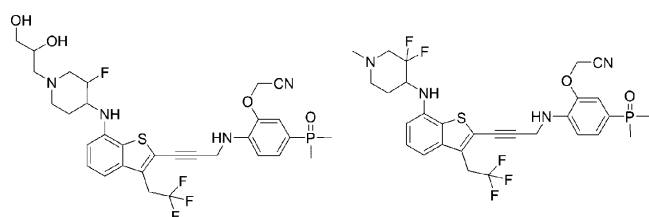
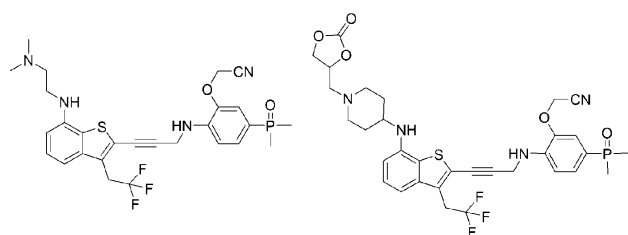
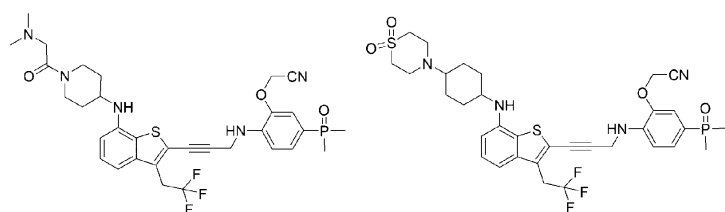
40

50









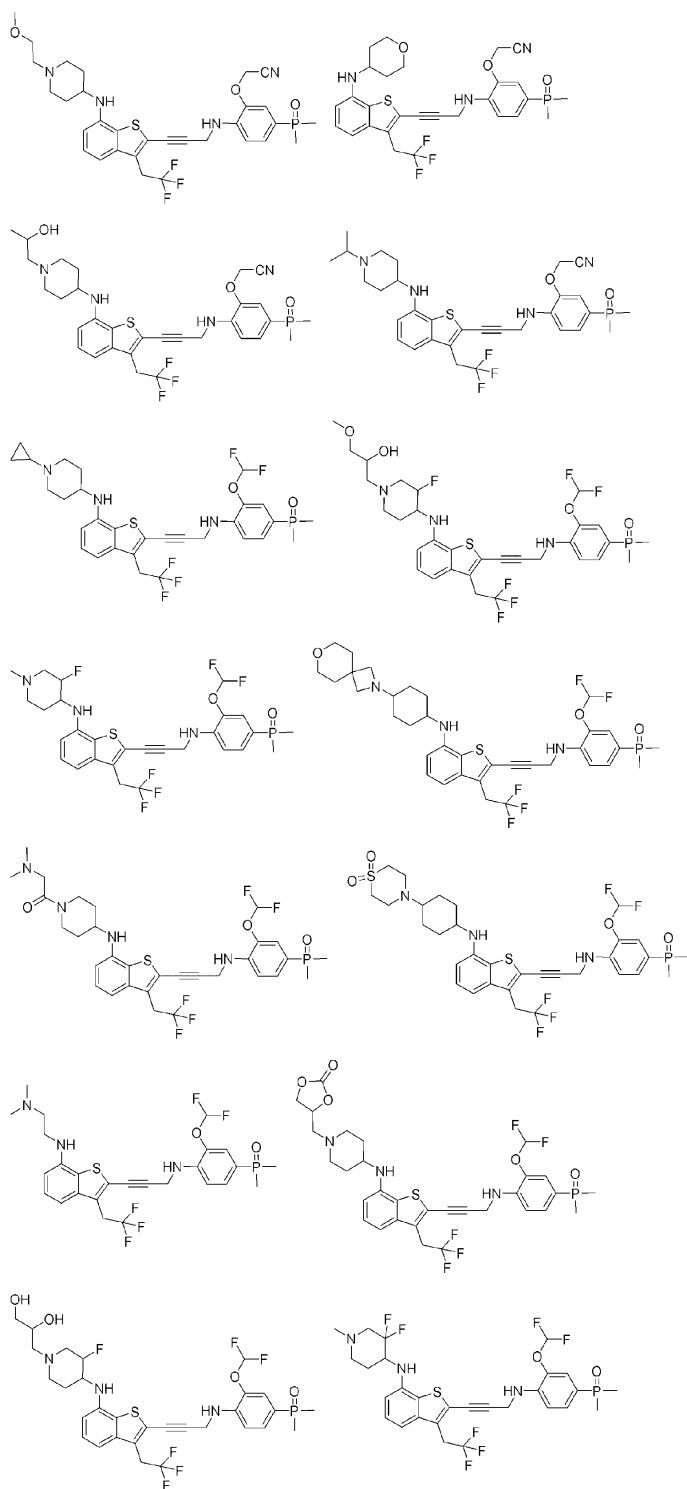
10

20

30

40

50



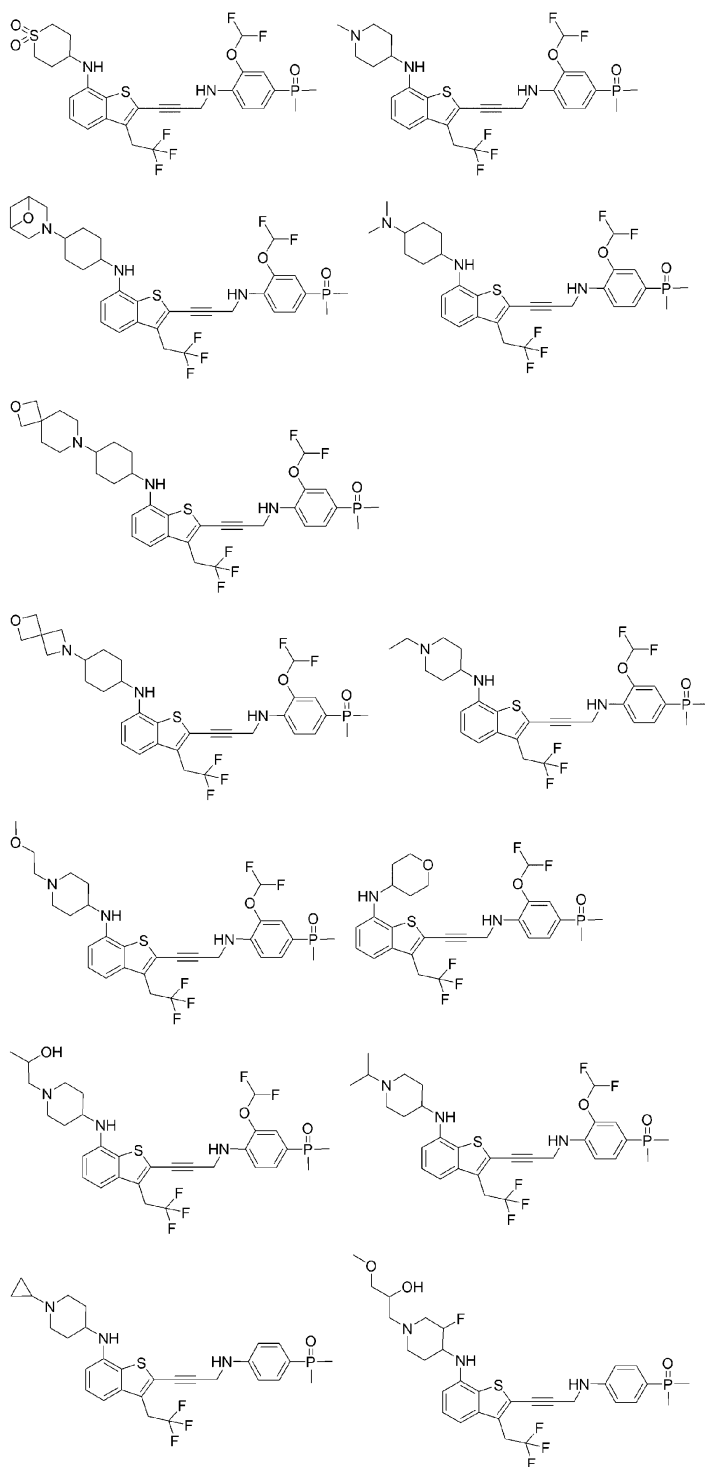
10

20

30

40

50



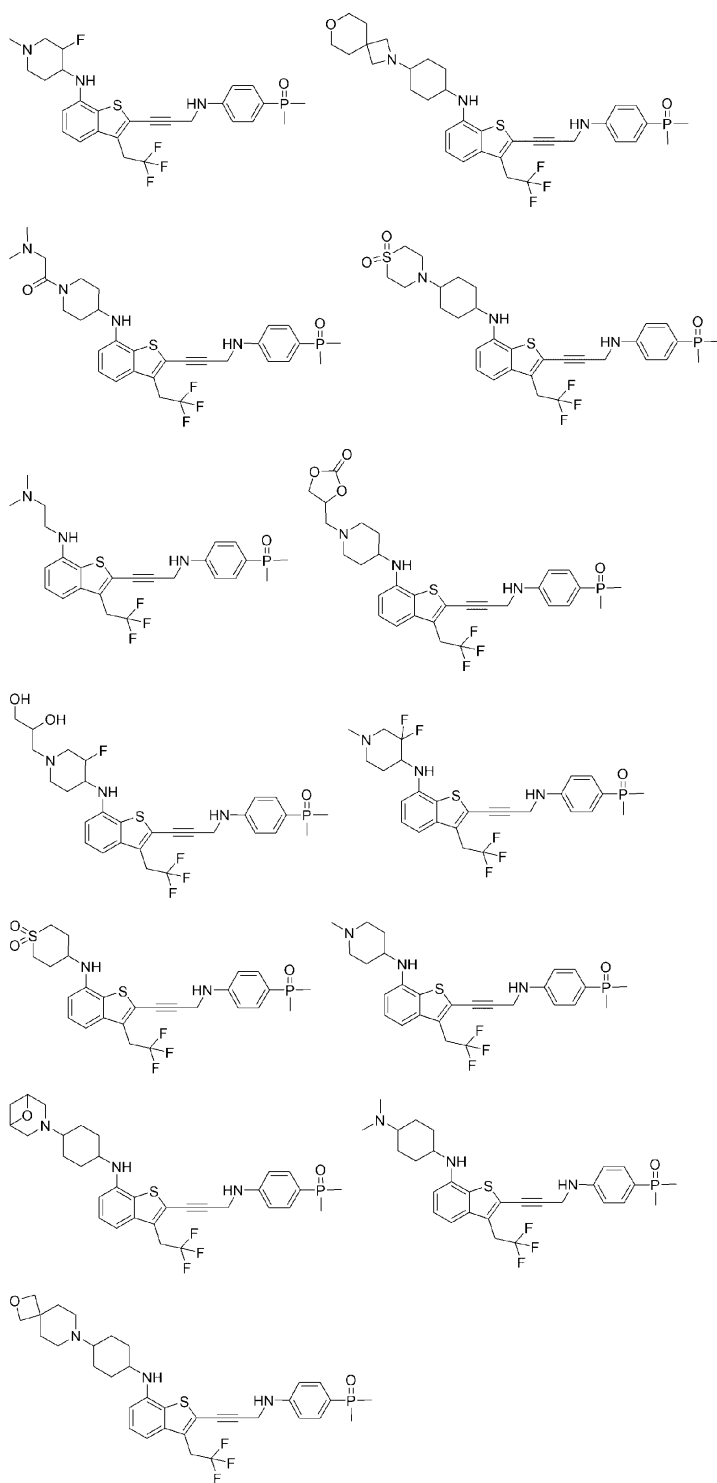
10

20

30

40

50



10

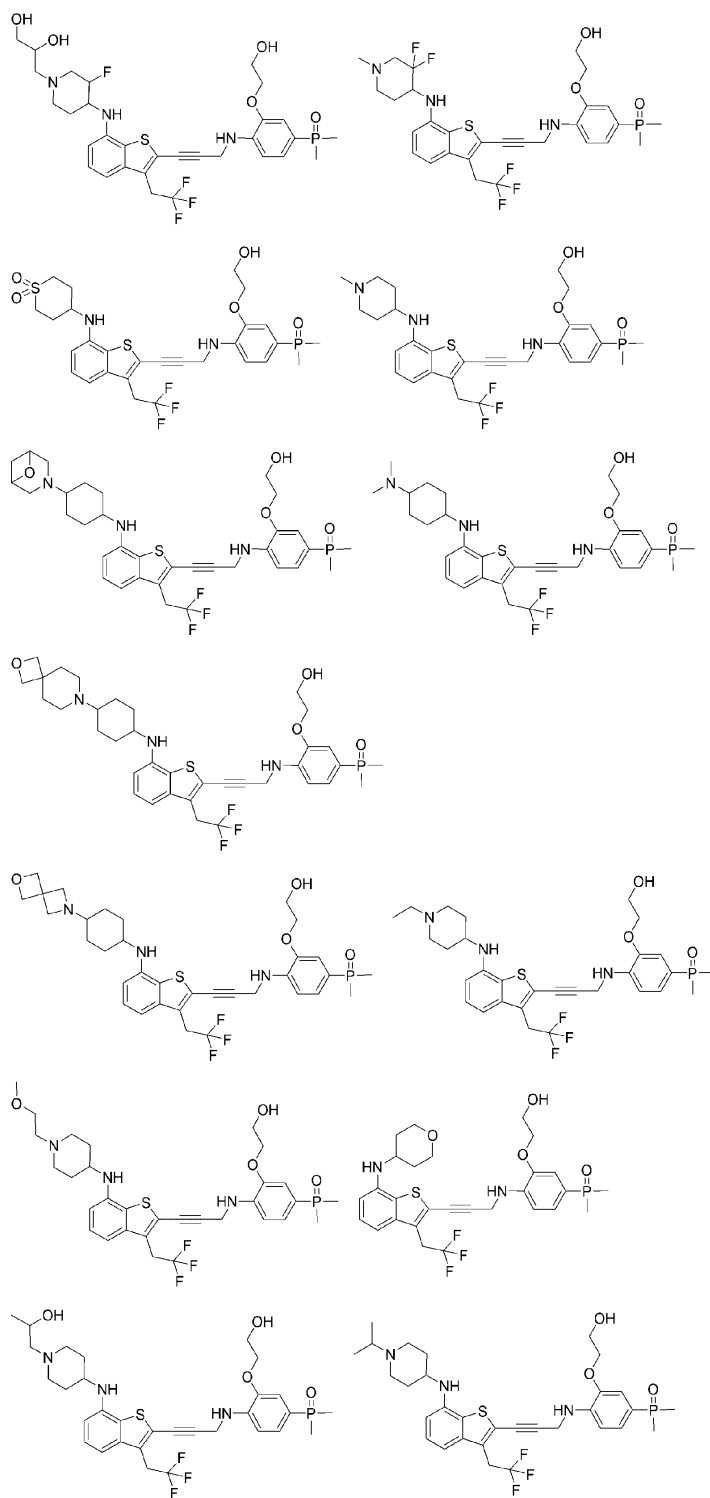
20

30

40

50





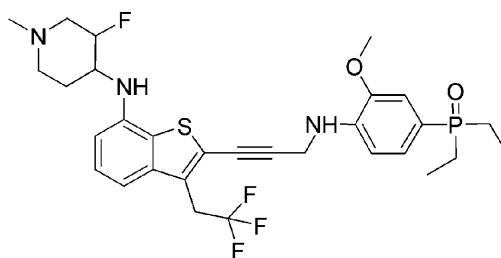
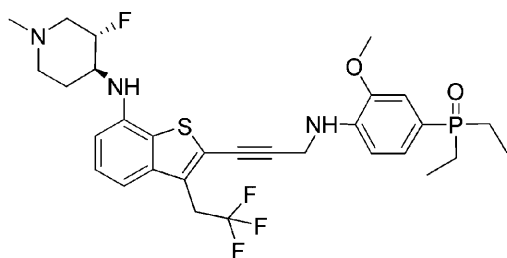
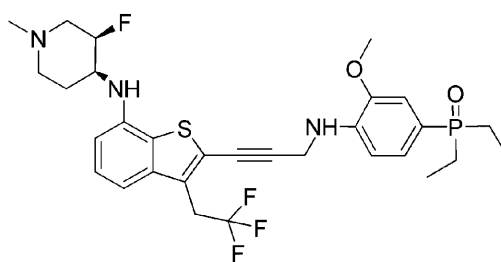
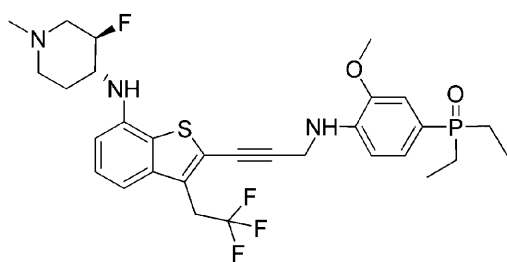
10

20

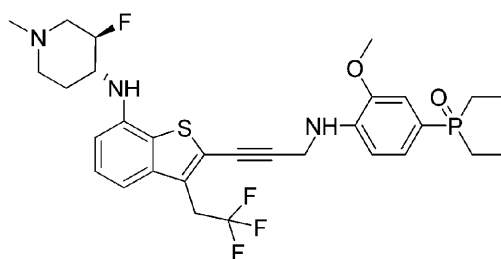
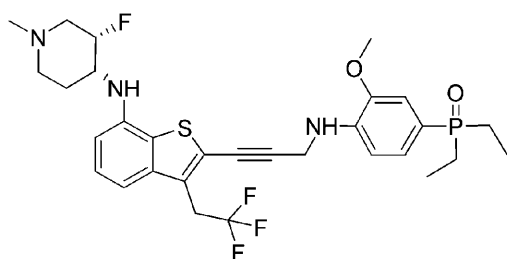
30

40

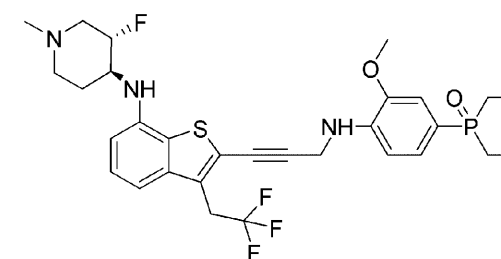
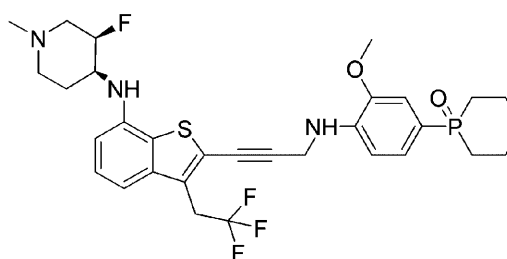
50



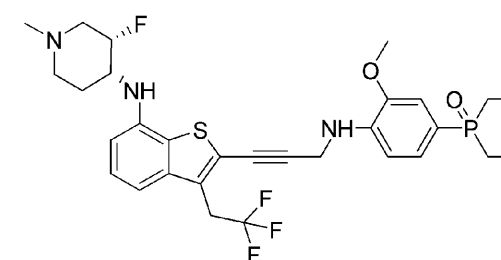
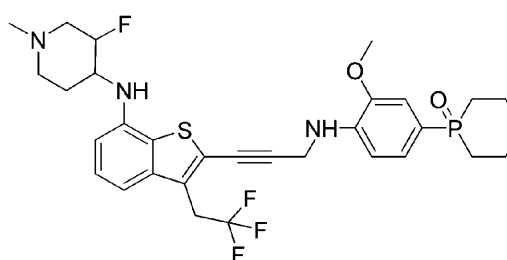
10



20

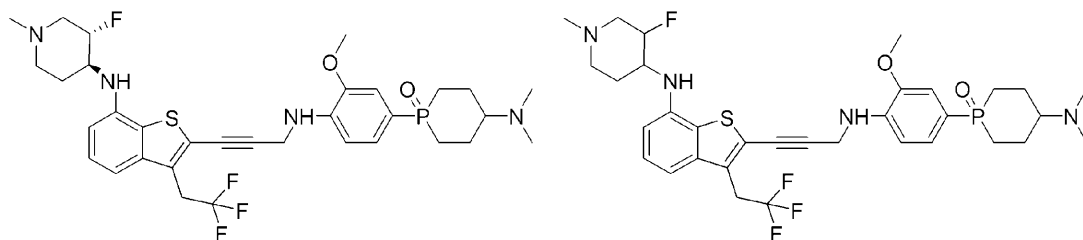
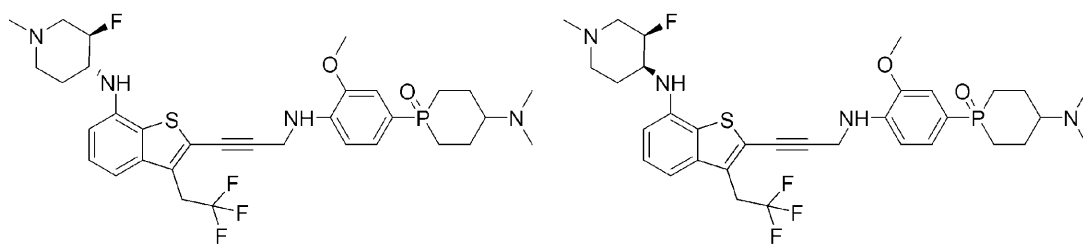


30

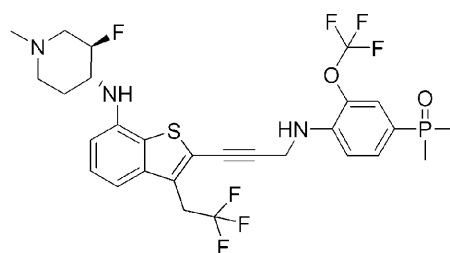
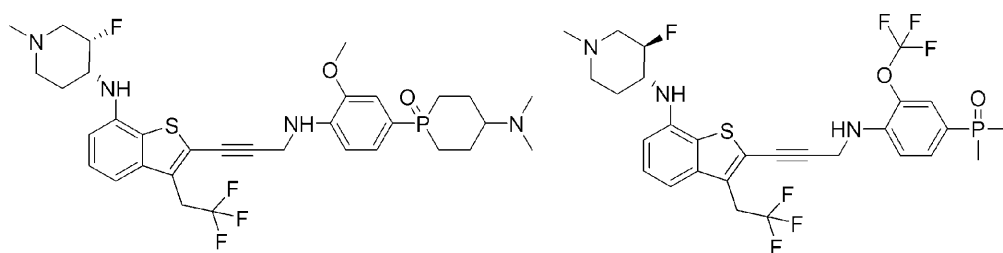


40

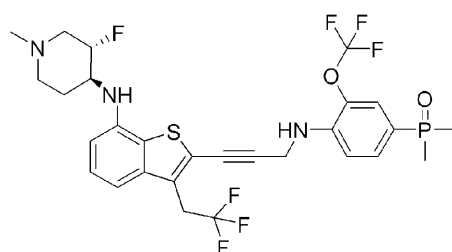
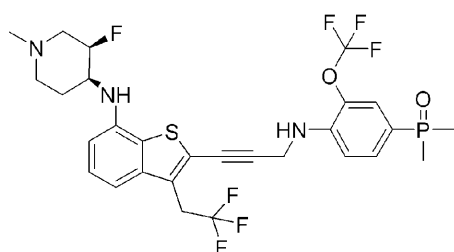
50



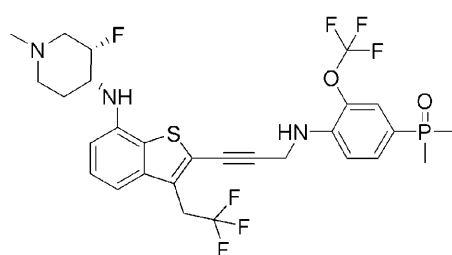
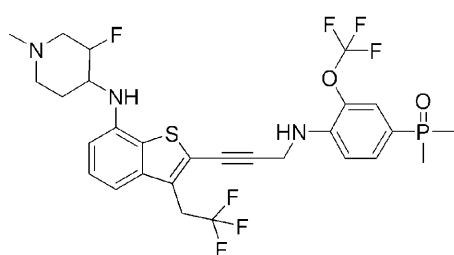
10



20

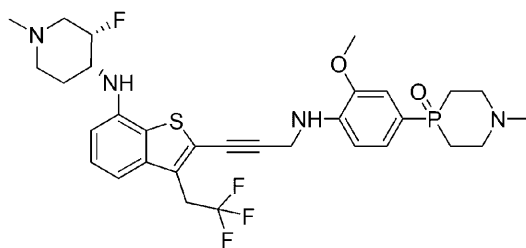
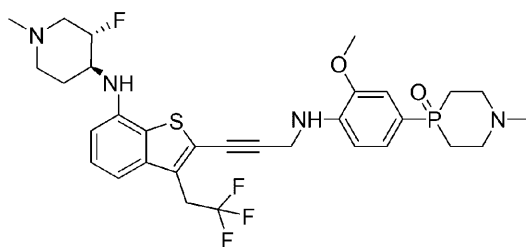
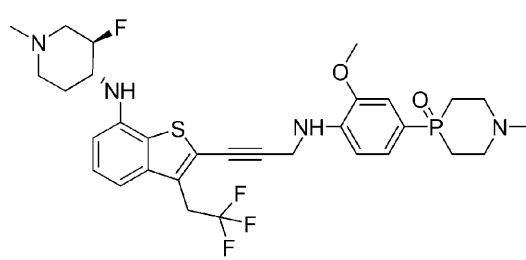
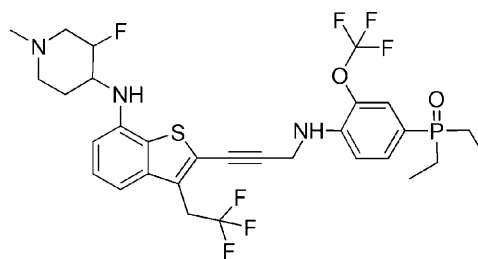
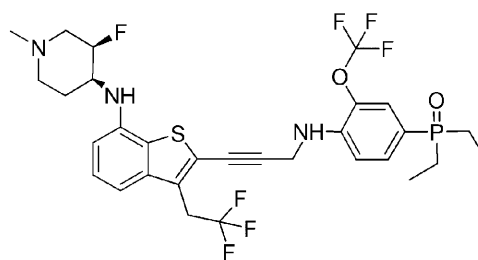


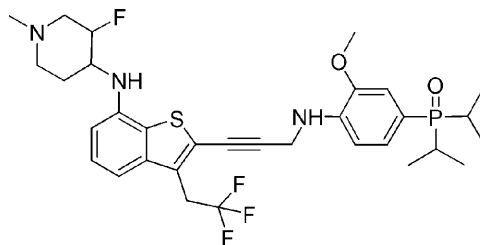
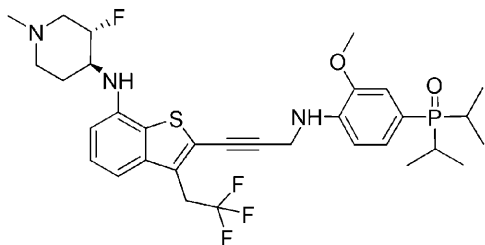
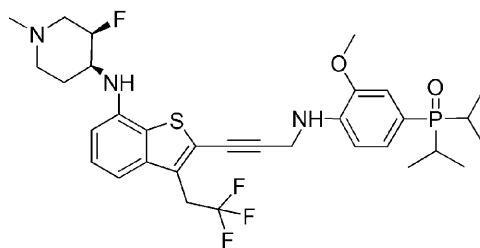
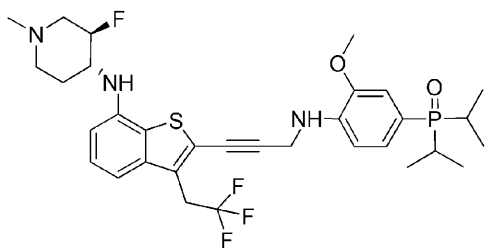
30



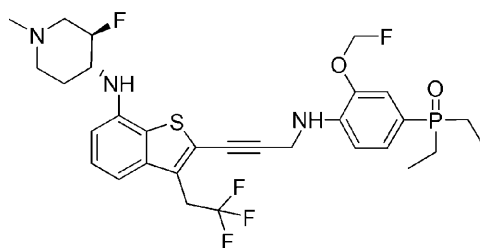
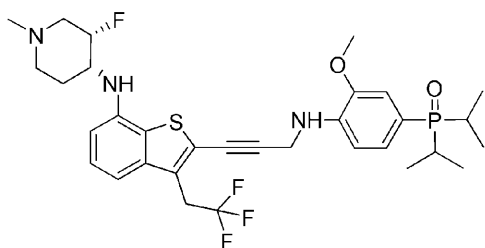
40

50

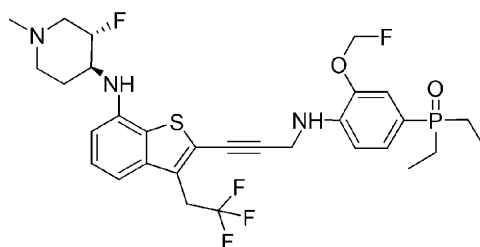
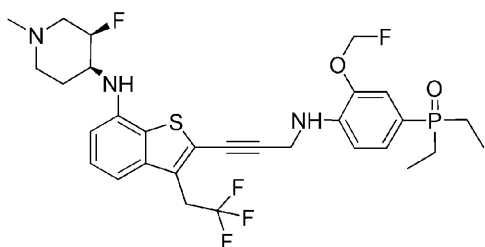




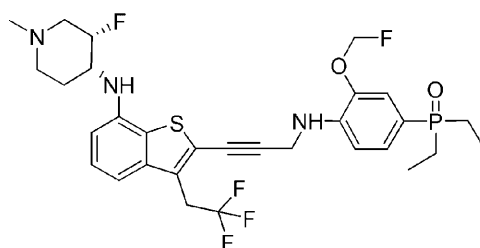
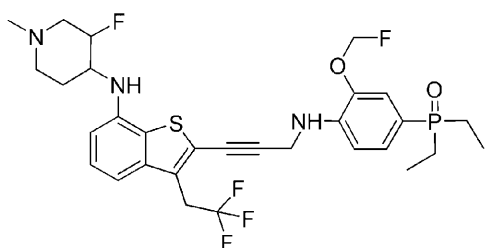
10



20

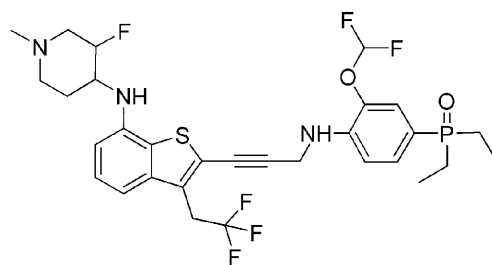
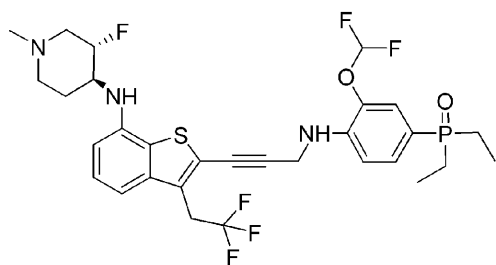
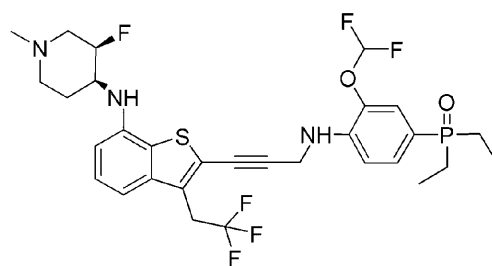
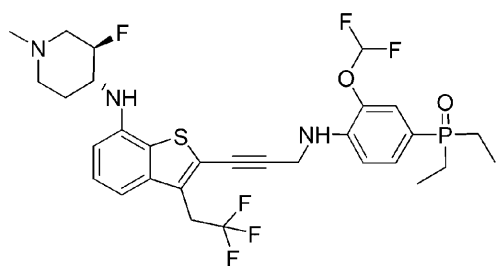


30

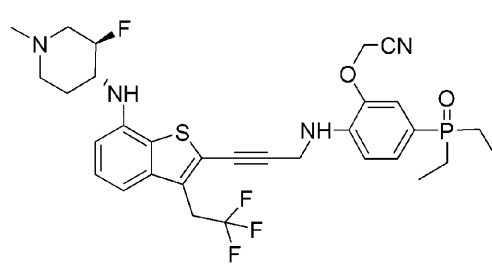
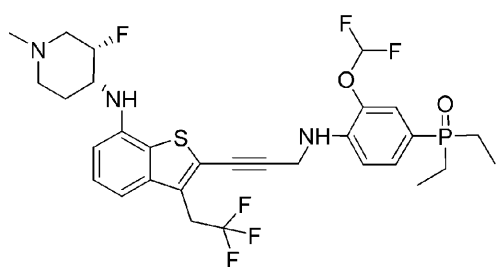


40

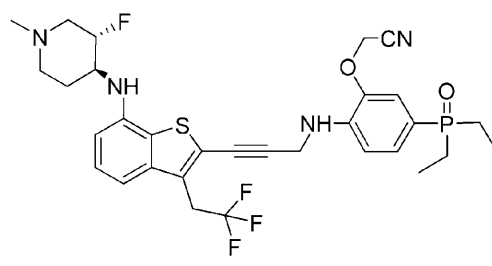
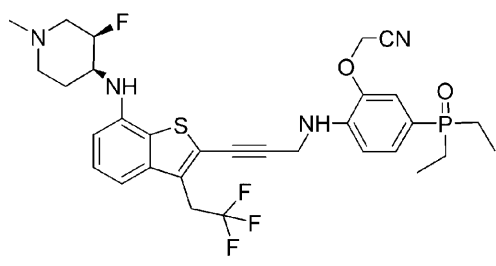
50



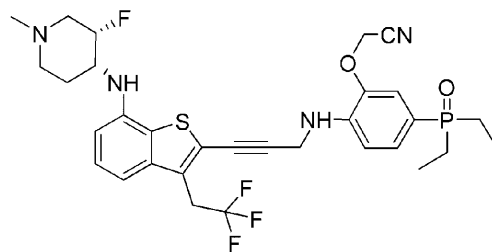
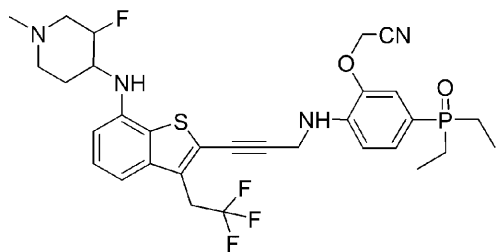
10



20

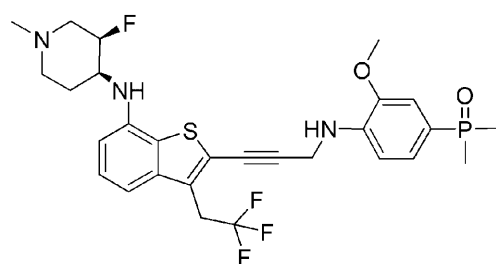
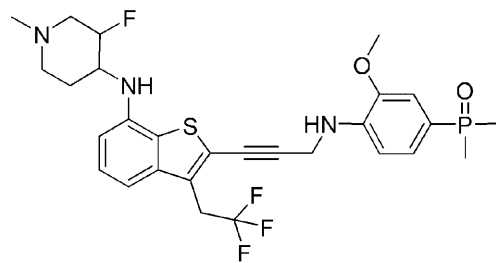
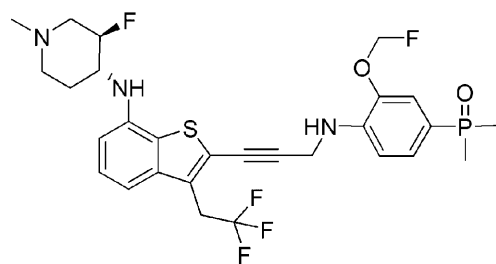
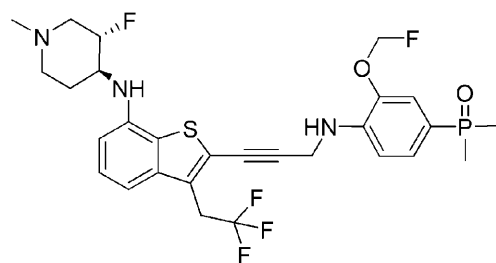
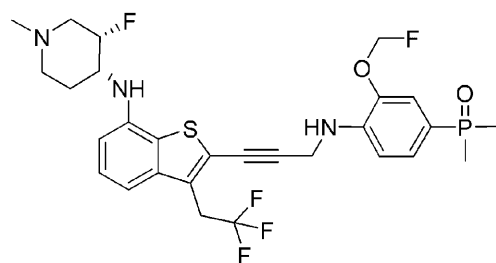


30

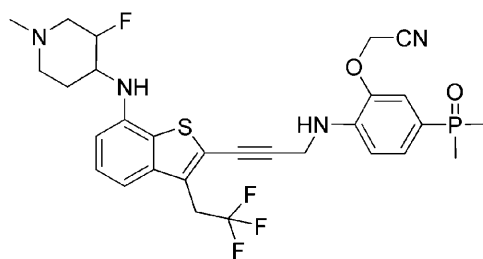
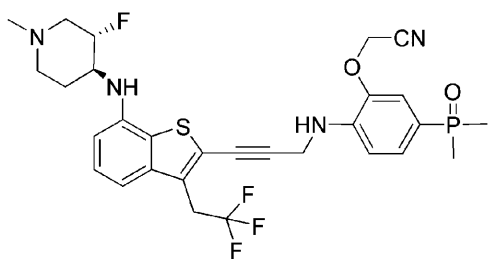
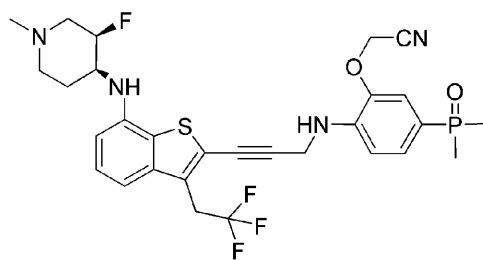
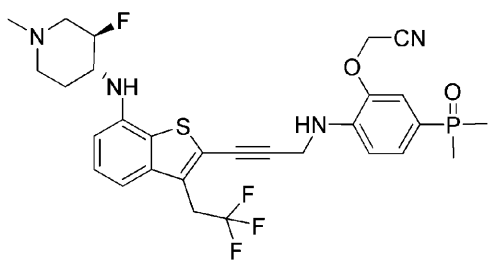


40

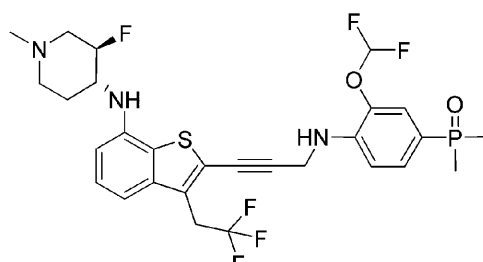
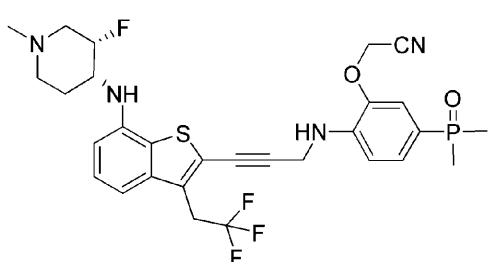
50

CN1CC[C@H](F)[C@@H](Nc2cc3ccccc3sc2C#CC(F)(F)F)C1CN1CCCCC1[C@H](F)c2c[nH]c3ccccc23C#CC(F)(F)FC#CNc4ccc(OC)c(c4)P(=O)(C)CCN1CC[C@H](F)[C@@H](N2C=CC3=C2S[C@H](C(F)(F)F)C3=C4C=CC=C[C@H]4C5=CC=C(C=C5)NCC6=CC=C(C=C6)OC(F)C7=CC=CC=C7P(=O)(C)C)C1CN1CCN(C1)c2c(NC3=CC=C(C=C3)C4=C(C(F)(F)F)C#CC5=CC=C(C=C5)S4)ccccc2C(F)F

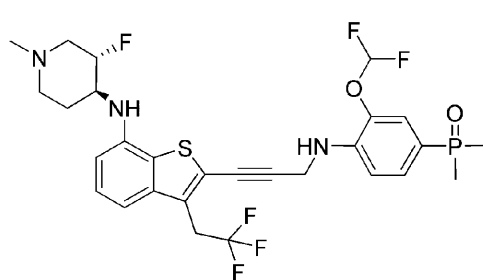
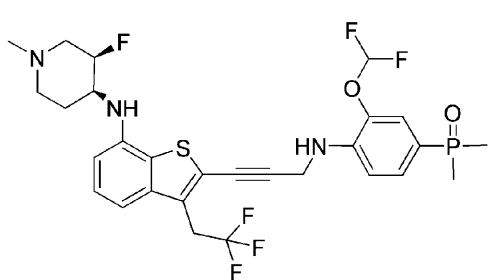
50



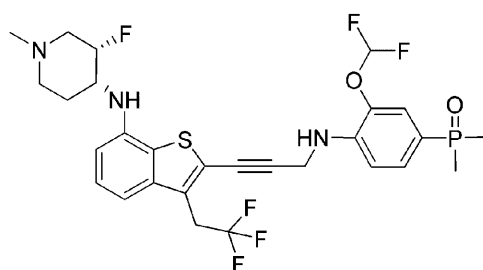
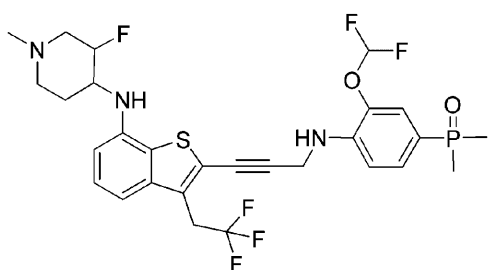
10



20

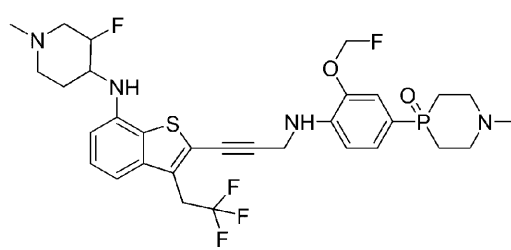
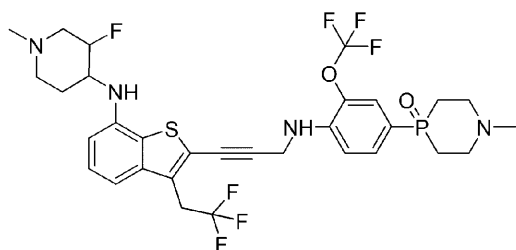
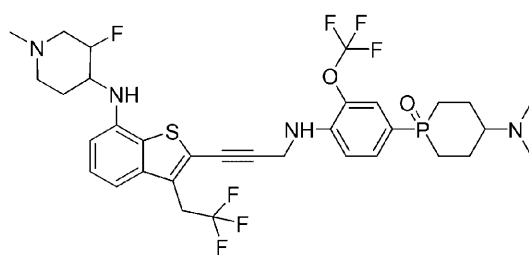
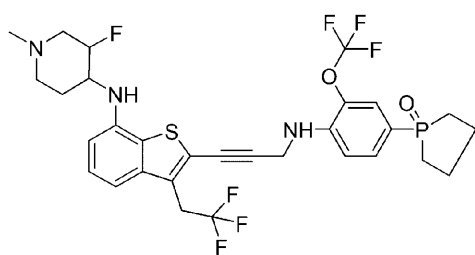


30

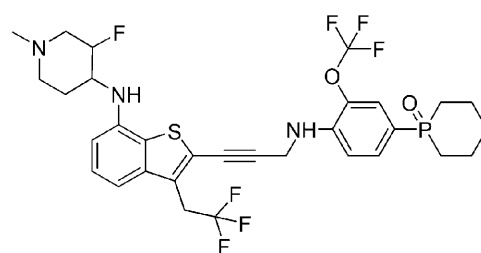
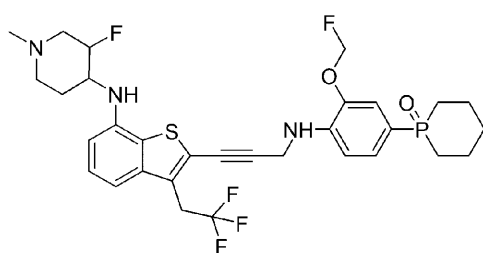


40

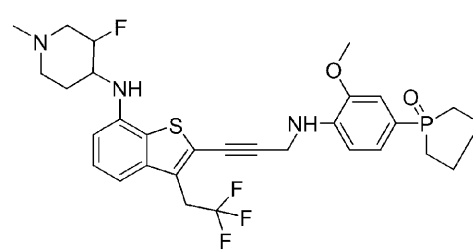
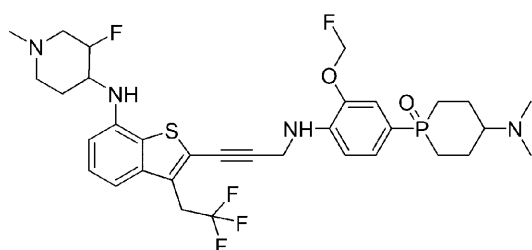
50



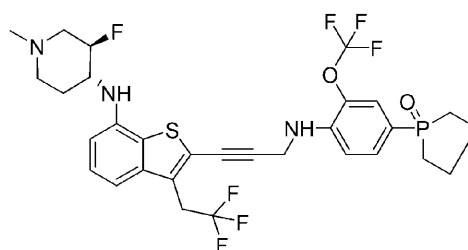
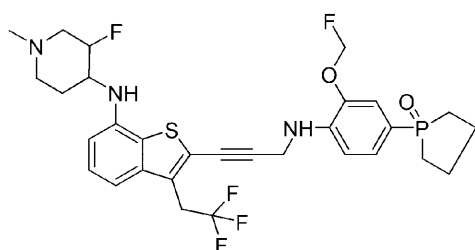
10



20

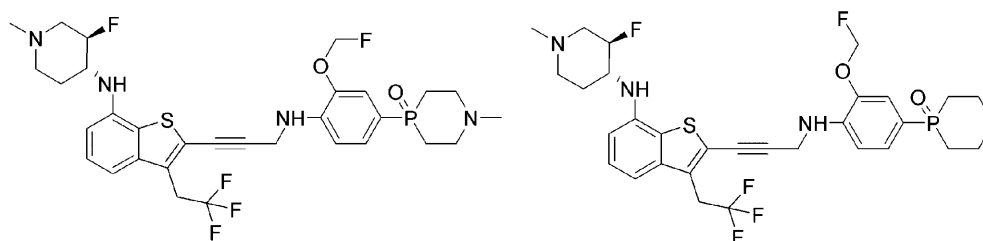
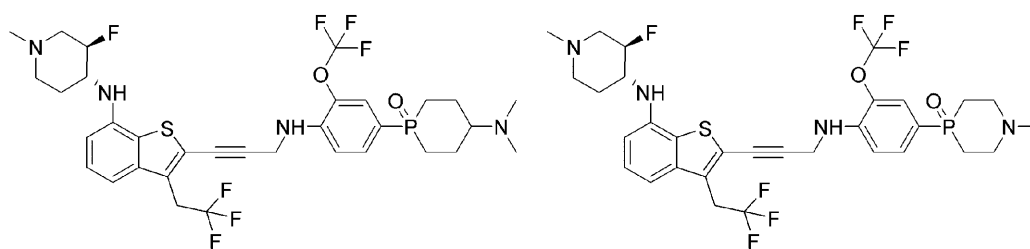


30

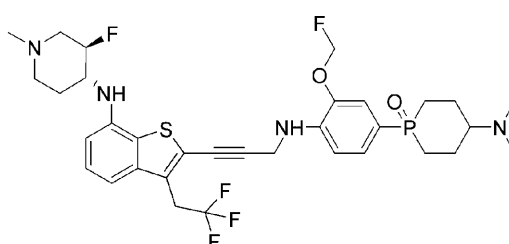
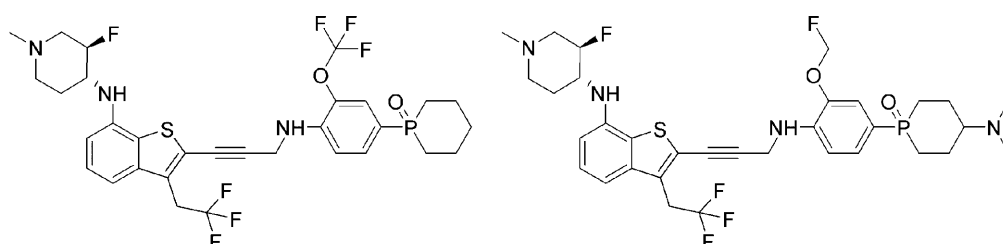


40

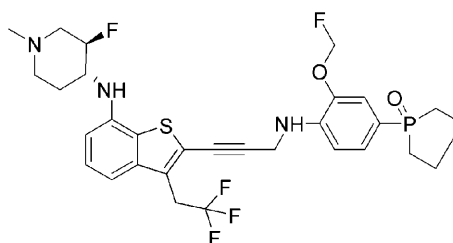
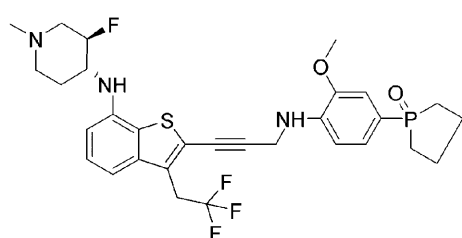
50



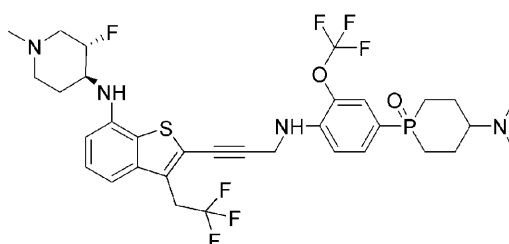
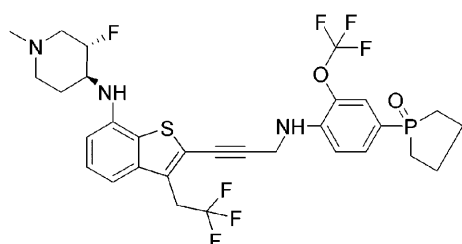
10



20

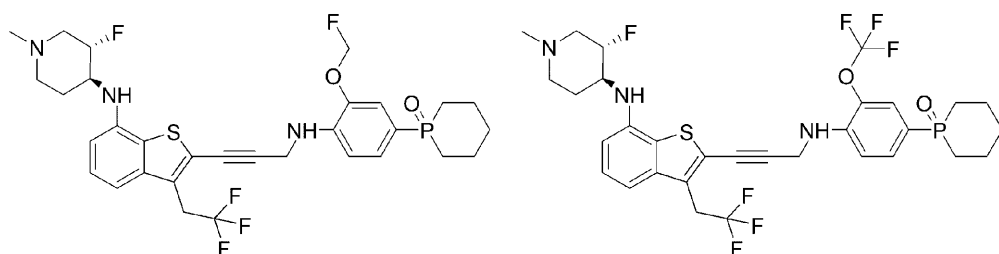
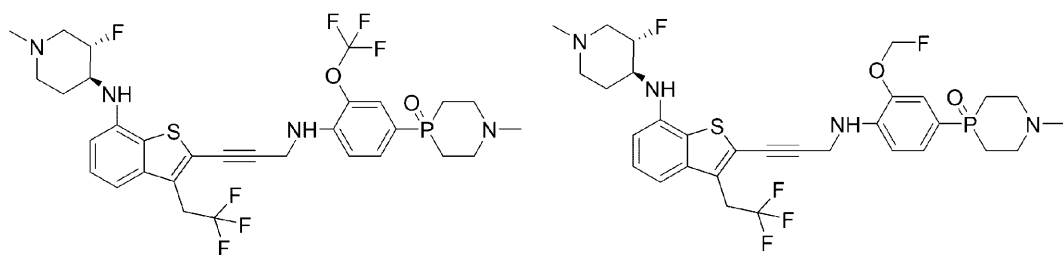


30

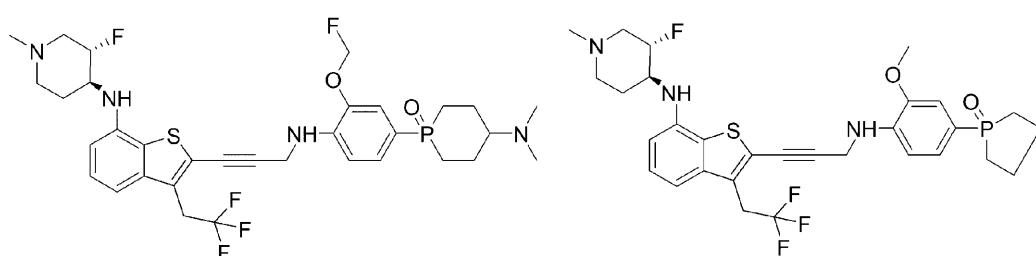


40

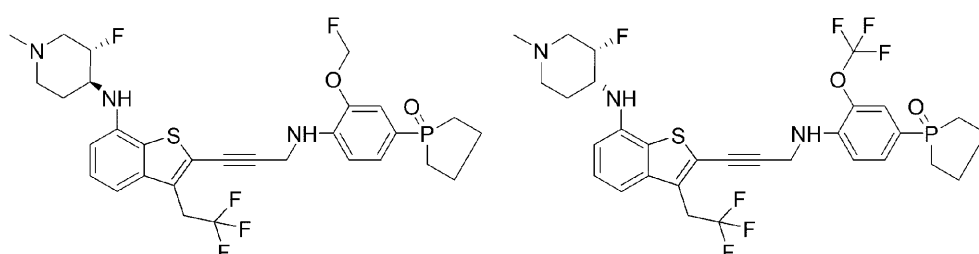
50



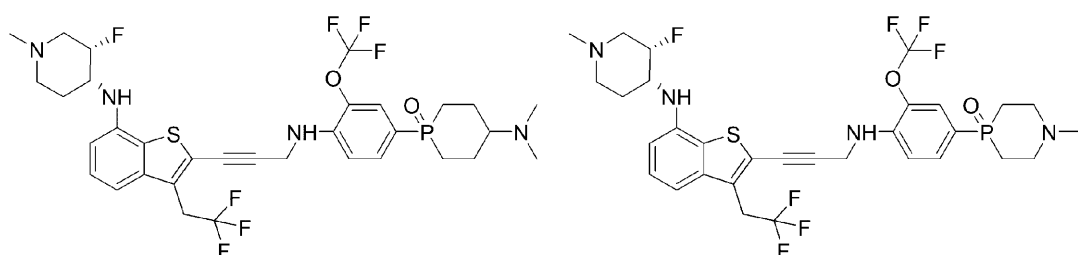
10



20

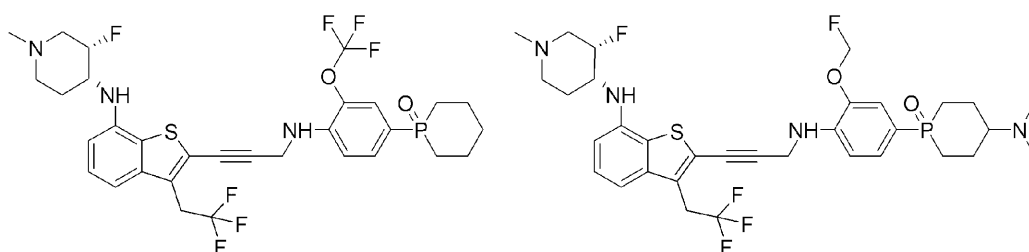
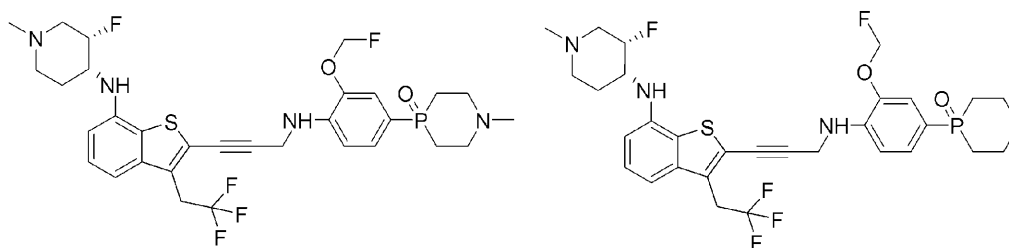


30

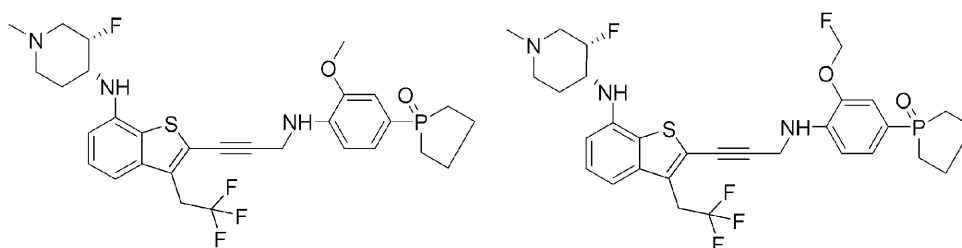


40

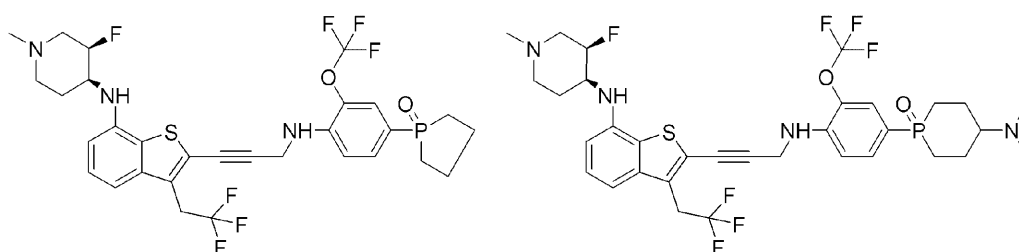
50



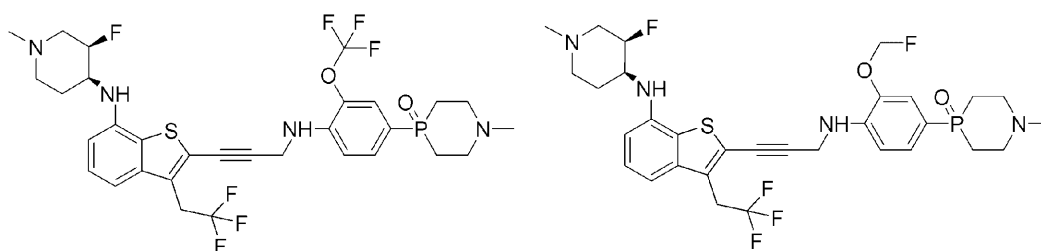
10



20

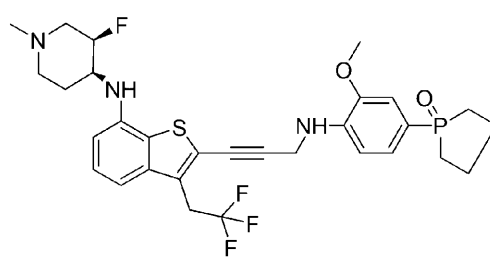
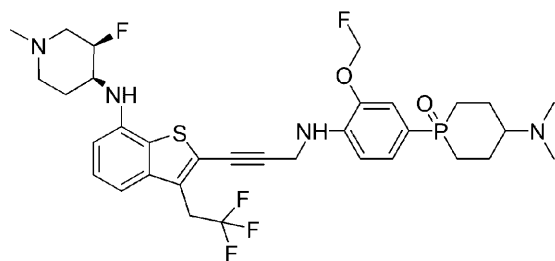
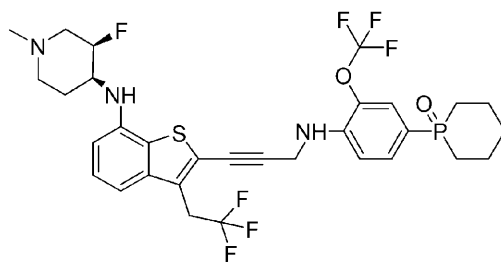
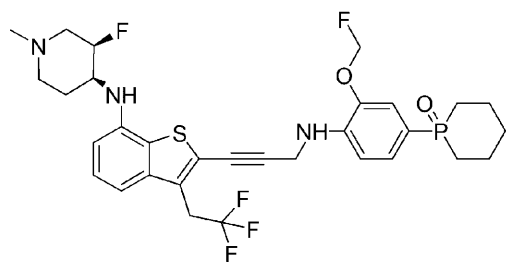


30

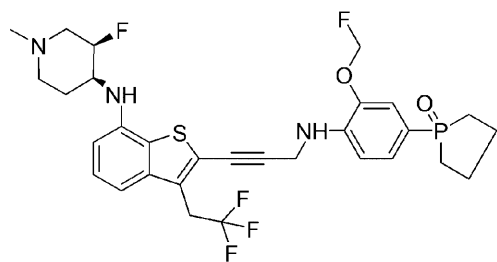


40

50



10



20

から選択される、

〔 1 〕 ～ 〔 5 3 〕 のいずれか 1 つの記載の化合物。

〔 0 0 7 5 〕

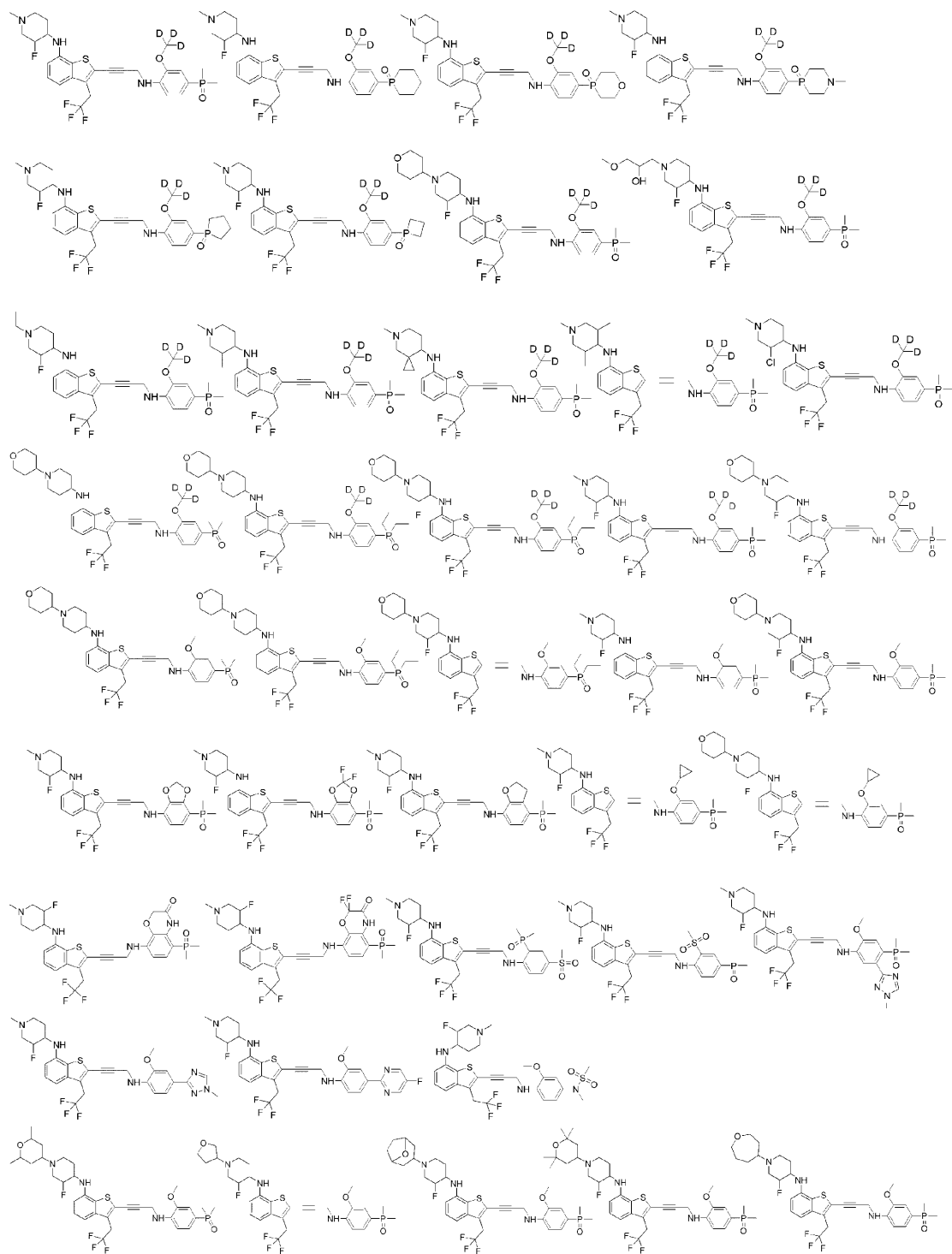
〔 5 9 〕 。

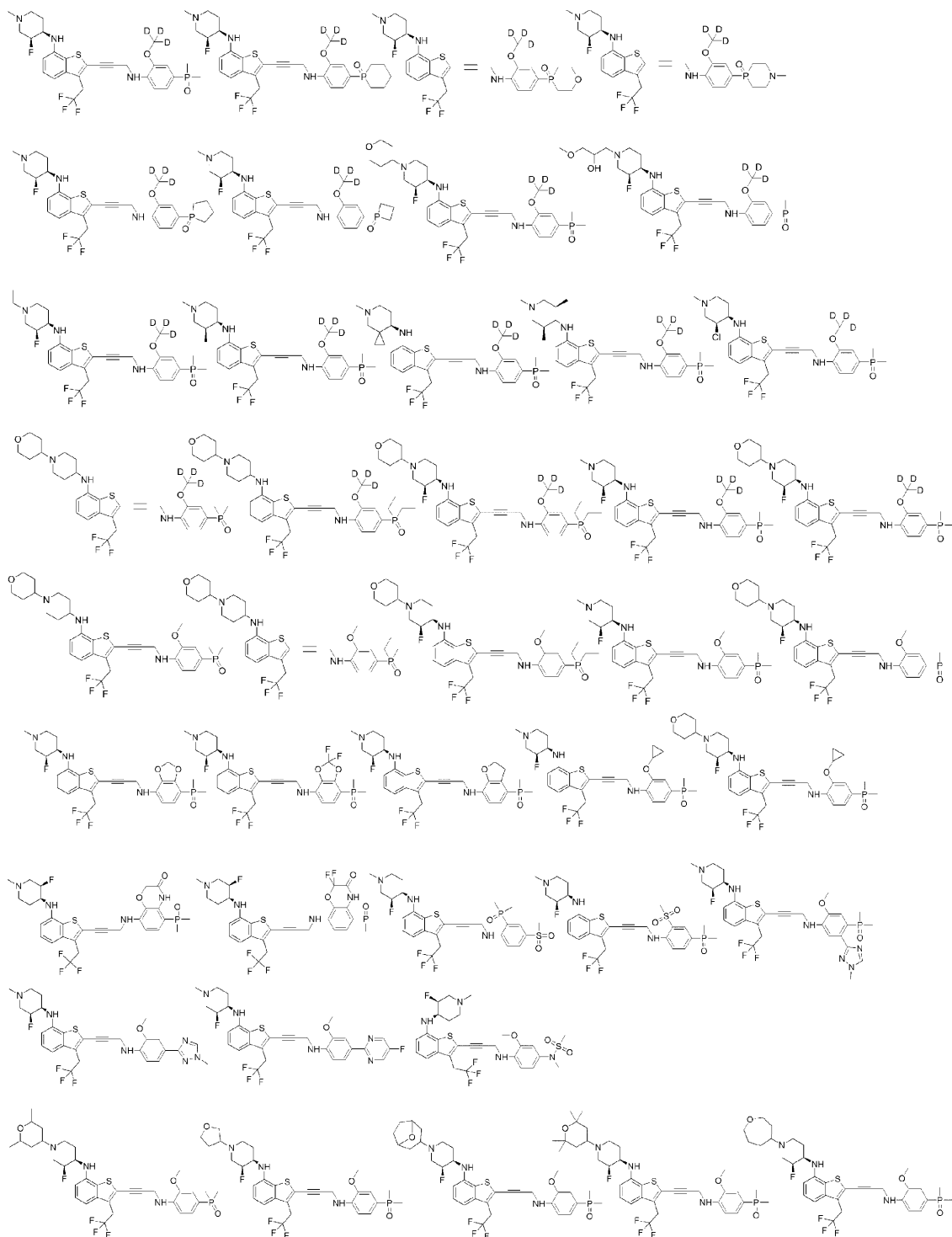
30

40

50

【化 4 5】





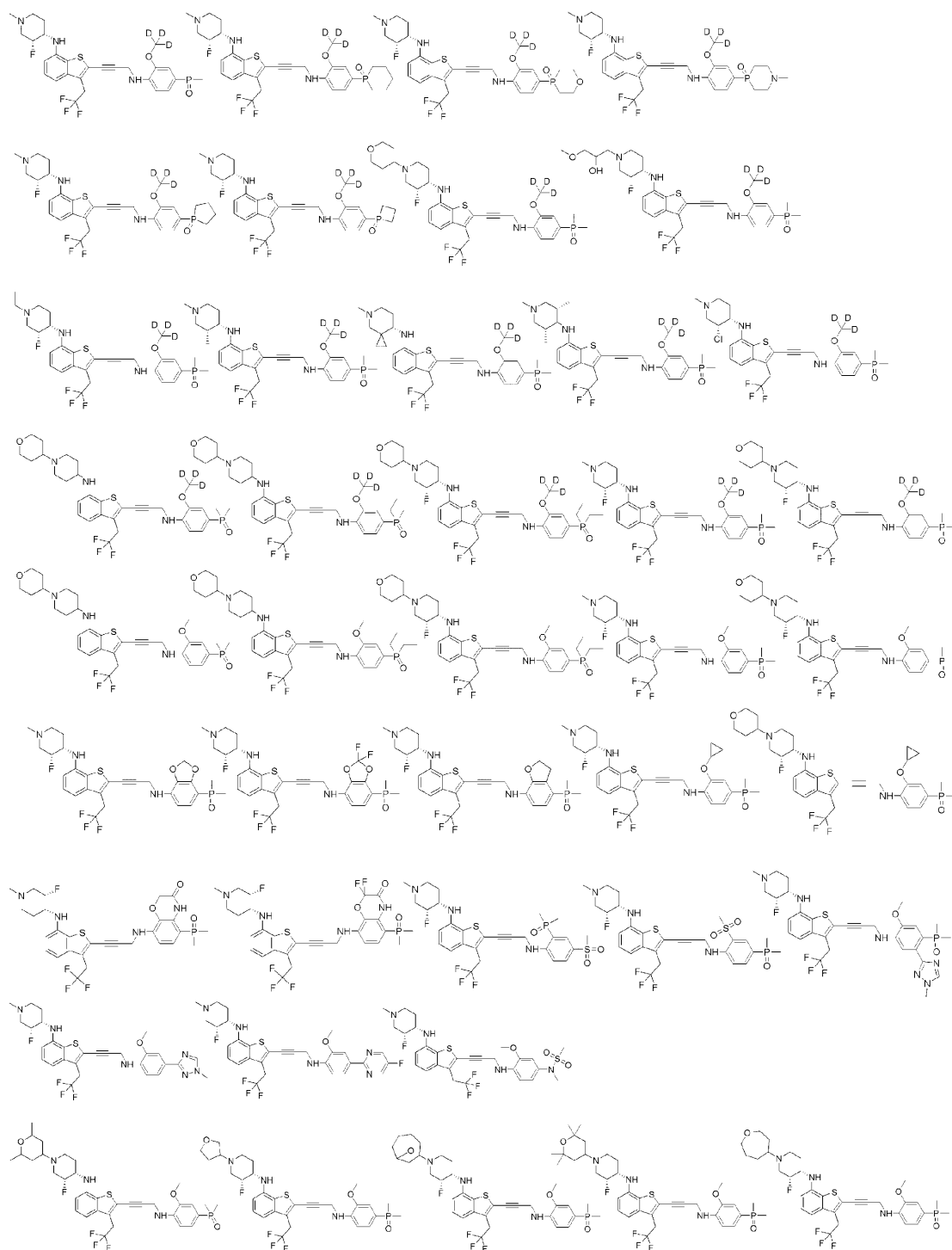
10

20

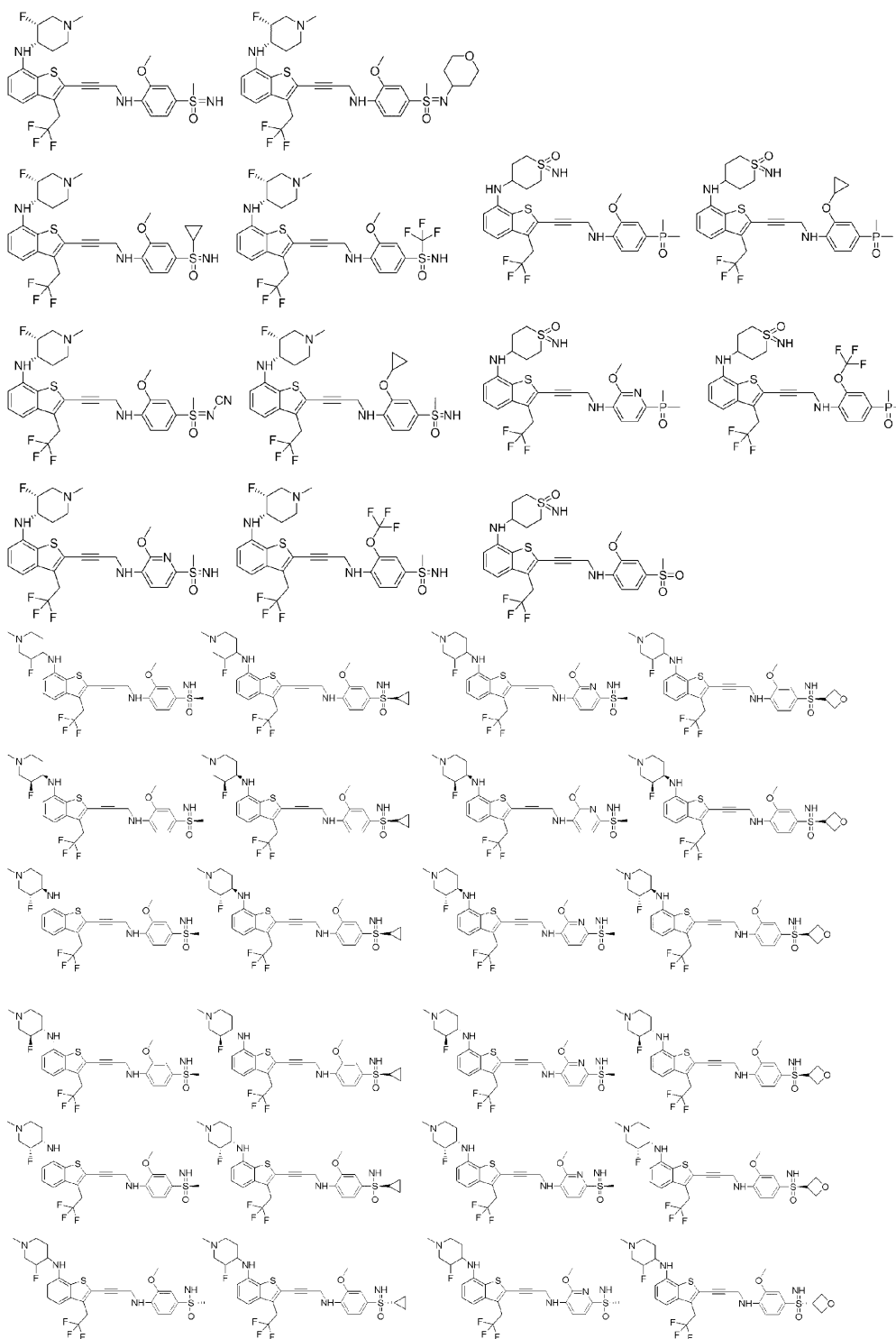
30

40

50







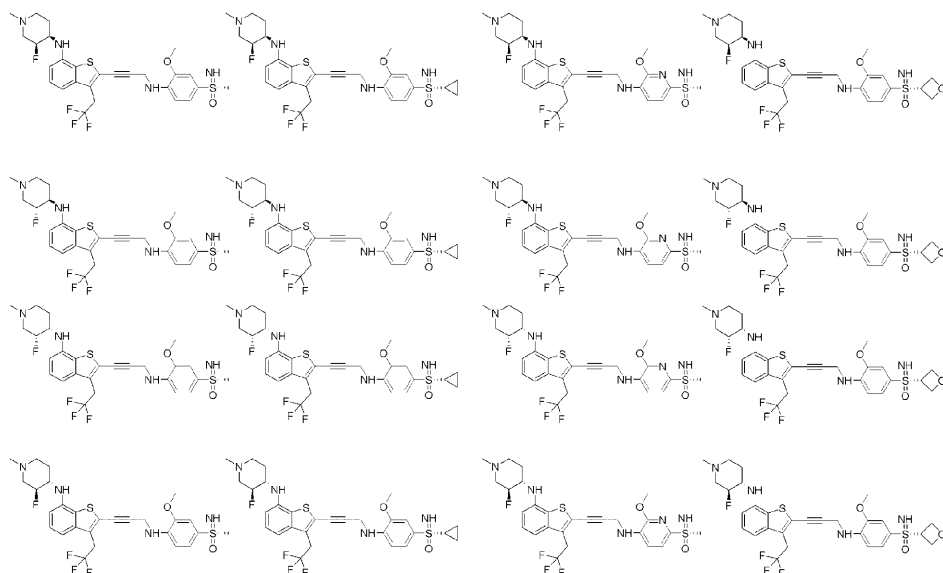
10

20

30

40

50



10

から選択される、

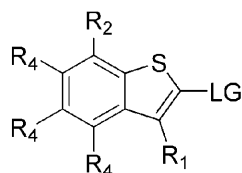
【 1 】 ～ 【 5 3 】 のいずれか 1 つの記載の化合物。

【 0 0 7 6 】

20

【 6 0 】 . 式 (I N - I) の化合物であって：

【 化 4 6 】



式 (I N - I)

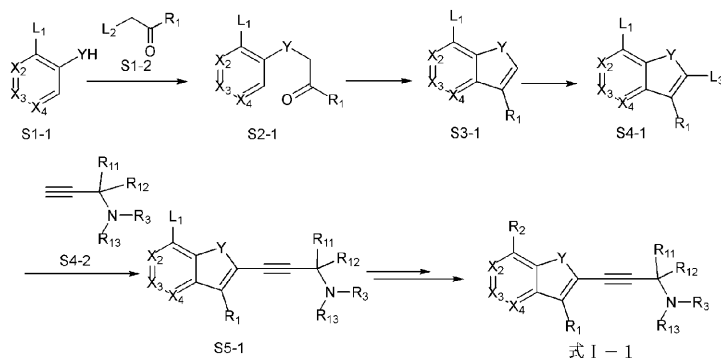
式中、 R_1 、 R_2 または R_4 は、請求項 1 ～ 5 9 のいずれか 1 項におけるものと同様に定義され、かつLGは、ハロゲン等の脱離基から、好ましくは臭素またはヨウ素等の脱離基から選択される、化合物。

30

【 0 0 7 7 】

【 6 1 】 . 以下の工程を含む、【 1 】 ～ 【 5 9 】 のいずれか 1 つに記載の式 (I - 1) の化合物の調製方法：

【 化 4 7 】



40

(1) アルカリ化剤の存在下で、出発物質としての化合物 S 1 - 1 を化合物 S 1 - 2 と反応させて、S 2 - 1 の化合物を形成させること；

(2) 酸性条件下で、S 2 - 1 の化合物を化合物 S 3 - 1 に変換すること；

50

(3) ハロゲン化剤の存在下、化合物 S 3 - 1 を化合物 S 4 - 1 に変換すること；

(4) カップリング触媒の存在下、化合物 S 4 - 1 を試薬 S 4 - 2 と反応させて、化合物 S 5 - 1 を形成すること；

(5) 還元的アミノ化反応、脱保護反応またはそれらの組み合わせ等の反応の 1 以上の工程により、化合物 S 5 - 1 を式 (I - 1) の化合物に変換すること；

ここで、 L_1 、 L_2 および L_3 は、独立して脱離基を表し；

Y は、O または S から選択され；

X_2 、 X_3 、 X_4 、 R_1 、 R_2 、 R_{11} 、 R_{12} 、 R_{13} 、 R_3 、 R_{51} 、 R_{52} および m は、それぞれ [1] ~ [59] のいずれか 1 項に定義される通りである、方法。

[0078]

[62] . アルカリ化剤が、 K_2CO_3 である、[61] に記載の方法。

[0079]

[63] . 酸性条件が、ポリリン酸である、[61] または [62] に記載の方法。

[0080]

[64] . ハロゲン化剤が、NIS である、[61] または [62] に記載の方法。

[0081]

[65] . R_2 が $-NR_{51}R_{52}$ である場合に、化合物 S 5 - 1 の基 L_1 が、 $-NH_2$ に変換され、続いて還元的アミノ化反応、脱保護反応またはそれらの組み合わせを介して式 (I - 1) の化合物に変換される、[61] または [62] に記載の方法。

[0082]

[66] . カップリング触媒が、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ または $Pd(dppf)Cl_2$ 等の Pd 含有カップリング触媒を含む、[61] または [62] に記載の方法。

[0083]

[67] . 脱離基が、 $-Cl$ 、 $-Br$ または $-I$ 等のハロゲンである、[61] または [62] に記載の方法。

[0084]

[68] . L_1 が $-Br$ から選択され； L_2 が $-Br$ から選択され；かつ L_3 が $-I$ から選択される、[61] または [62] に記載の方法。

[0085]

[69] . 治療的有効量の、[1] ~ [59] のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、または賦形剤とを含む、医薬組成物。

[0086]

[70] . 対象における疾患または状態の予防または治療のための医薬の製造における、[1] ~ [59] のいずれか 1 つに記載の、式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または [69] に記載の医薬組成物の使用。

[0087]

[71] . 疾患または状態が、がんであり、好ましくは進行固形がん等の固形がんである、[70] に記載の使用。

[0088]

[72] . がん細胞が、p 53 変異体を発現している、[71] に記載の使用。

[0089]

[73] . p 53 変異体が、アミノ酸 Val 143、His 168、Arg 175、Tyr 220、Gly 245、Arg 248、Arg 249、Phe 270、Arg 273、Arg 282、および／またはこれらの組み合わせにおいて変異を有する、[72] に記載の使用。

[0090]

[74] . p 53 変異体が、V 157 F、R 175 H、Y 220 C、G 245 S、R 24

10

20

30

40

50

8 Q、R 2 4 8 W、R 2 4 9 S、R 2 7 3 H、R 2 7 3 C、R 2 8 2 W、および／またはこれらの組み合わせであり、好ましくは Y 2 2 0 C である、[7 2] に記載の使用。

【 0 0 9 1 】

[7 5] . 疾患または状態が、卵巣がん、乳がん、肺がんおよび／またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、[7 0] ～ [7 4] のいずれか 1 つに記載の使用。

【 0 0 9 2 】

[7 6] . 対象における p 5 3 変異型タンパク質に関連する疾患または状態の予防または治療における使用のための、[1] ～ [5 9] のいずれか 1 つに記載の式 (I) の化合物、またはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または [6 9] に記載の医薬組成物。

10

【 0 0 9 3 】

[7 7] . 治療的有効量の、[1] ～ [5 9] のいずれか 1 つに記載の、式 (I) の化合物、もしくはその立体異性体、その互変異性体、その重水素化誘導体、そのプロドラッグもしくはその薬学的に許容される塩、または [6 9] に記載の医薬組成物を対象に投与することを含む、対象における p 5 3 変異型タンパク質に関連する疾患または状態を予防または治療する方法。

【 0 0 9 4 】

[7 8] . 疾患または状態が、がんである、[7 7] に記載の方法。

【 0 0 9 5 】

[7 9] . がん細胞が、p 5 3 変異体を発現している、[7 8] に記載の方法。

20

【 0 0 9 6 】

[8 0] . p 5 3 変異体が、アミノ酸 V a l 1 4 3、H i s 1 6 8、A r g 1 7 5、T y r 2 2 0、G l y 2 4 5、A r g 2 4 8、A r g 2 4 9、P h e 2 7 0、A r g 2 7 3、A r g 2 8 2、および／またはこれらの組み合わせにおいて変異を有する、[7 9] に記載の使用。

【 0 0 9 7 】

[8 1] . p 5 3 変異体が、V 1 5 7 F、R 1 7 5 H、Y 2 2 0 C、G 2 4 5 S、R 2 4 8 Q、R 2 4 8 W、R 2 4 9 S、R 2 7 3 H、R 2 7 3 C、R 2 8 2 W、および／またはこれらの組み合わせであり、好ましくは Y 2 2 0 C である、[7 9] に記載の方法。

【 0 0 9 8 】

30

[8 2] . 疾患または状態が、卵巣がん、乳がん、肺がんおよび／またはこれらの組み合わせからなる群から選択される、[7 7] ～ [8 1] のいずれか 1 つに記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 9 9 】

本発明は、p 5 3 変異体の野生型機能を回復させるための化合物、組成物および方法を提供する。本発明の化合物は、p 5 3 変異体に結合し、p 5 3 変異体の DNA 結合能を回復させることができる。p 5 3 変異体の活性の回復は、がんの進行の抑制に導く p 5 3 の下流エフェクターの活性化を可能にし得る。本発明は、p 5 3 変異型タンパク質に関連する疾患または状態を治療する方法をさらに提供する。本発明の化合物の調製方法も提供される。

40

【 0 1 0 0 】

本発明の化合物は、p 5 3 変異体に選択的に結合し得るものであり、例えば、DNA 結合機能および腫瘍抑制に関与する下流標的の活性化を含む、p 5 3 変異体の野生型活性を回復させ得る。いくつかの実施形態において、本発明の化合物は、p 5 3 Y 2 2 0 C 変異体に選択的に結合する。Y 2 2 0 C 変異体は温度感受性変異体であり、低温で DNA に結合し、体温で変性する。本発明の化合物は、p 5 3 Y 2 2 0 C に選択的に結合し、Y 2 2 0 C 変異体を安定化させて、体温でタンパク質が変性する可能性を低下させ得る。

【 0 1 0 1 】

本発明の化合物が p 5 3 変異体に結合し安定化させる能力を決定するために、例えば、p 5 3 変異体のコンフォメーション変化または野生型 p 5 3 標的の活性を検出するアッセ

50

イを利用することができる。p 5 3 のコンフォメーション変化は、例えば、示差走査蛍光度法 (D S F)、等温滴定熱測定 (I T C)、核磁気共鳴分光法 (N M R)、または X 線結晶法によって測定することができる。さらに、p 5 3 の変異型コンフォメーションの野生型に特異的な抗体を用いて、例えば、免疫沈降 (I P)、免疫蛍光 (I F)、または免疫ブロッティングによりコンフォメーション変化を検出することができる。p 5 3 変異体が DNA と結合する能力を検出するために使用される方法としては、例えば、DNA アフィニティー免疫ブロッティング、改変酵素結合免疫吸着アッセイ (E L I S A)、電気泳動移動度シフトアッセイ (E M S A)、蛍光共鳴エネルギー移動 (F R E T)、均一時間分解蛍光 (H T R F)、およびクロマチン免疫沈降 (C h I P) アッセイが挙げられる。本明細書に記載の化合物が p 5 3 の転写活性を再活性化できるかどうかを決定するために、p 5 3 シグナル伝達カスケードにおける下流標的の活性化を測定してもよい。p 5 3 エフェクタータンパク質の活性化は、例えば、免疫組織化学 (I H C - P)、逆転写ポリメラーゼ連鎖反応 (室温 - P C R)、およびウェスタンブロッティングによって検出され得る。p 5 3 の活性化はまた、カスパーゼカスケードを介したアポトー、cis- の誘導によって、例えばアネキシン V 染色、T M N E L アッセイ、プロカスパーゼおよびカスパーゼレベル、チトクロム c レベル等の方法を用いて測定することができる。p 5 3 活性化のその他の結果は老化であり、これは β -ガラクトシダーゼ染色等の方法を用いて測定することができる。

10

[0102]

in vitro DNA 結合アッセイにおいて、本明細書に記載のいくつかの化合物は、0.010 μ M 以下、0.015 μ M 以下、0.020 μ M 以下、0.025 μ M 以下、0.030 μ M 以下、0.035 μ M 以下、0.040 μ M 以下、0.045 μ M 以下、0.050 μ M 以下、0.055 μ M 以下、0.060 μ M 以下、0.065 μ M 以下、0.070 μ M 以下、0.075 μ M 以下、0.080 μ M 以下、0.085 μ M 以下、0.090 μ M 以下、0.095 μ M 以下、0.100 μ M 以下、0.110 μ M 以下、0.120 μ M 以下、0.130 μ M 以下、0.140 μ M 以下、0.150 μ M 以下、0.160 μ M 以下、0.170 μ M 以下、0.180 μ M 以下、0.190 μ M 以下、0.200 μ M 以下、0.250 μ M 以下、0.300 μ M 以下、0.400 μ M 以下、0.500 μ M 以下、0.600 μ M 以下、0.800 μ M 以下、1.000 μ M 以下、1.500 μ M 以下、2.000 μ M 以下、6.000 μ M 以下、または 10.000 μ M 以下の $E C_{50}$ を示し得る。

20

30

[0103]

N M G C - 3 (p 5 3、Y 2 2 0 C) 等の p 5 3 Y 2 2 0 C 変異体を保有する細胞株の細胞生存率アッセイにおいて、本明細書に記載のいくつかの化合物は、0.100 μ M 以下、0.110 μ M 以下、0.120 μ M 以下、0.130 μ M 以下、0.140 μ M 以下、0.150 μ M 以下、0.160 μ M 以下、0.170 μ M 以下、0.180 μ M 以下、0.190 μ M 以下、0.200 μ M 以下、0.250 μ M 以下、0.300 μ M 以下、0.350 μ M 以下、0.400 μ M 以下、0.450 μ M 以下、0.500 μ M 以下、0.550 μ M 以下、0.600 μ M 以下、0.650 μ M 以下、0.700 μ M 以下、0.750 μ M 以下、0.800 μ M 以下、0.850 μ M 以下、0.900 μ M 以下、0.950 μ M 以下、1.000 μ M 以下、1.500 μ M 以下、2.000 μ M 以下、2.500 μ M 以下、3.000 μ M 以下、4.000 μ M 以下、5.000 μ M 以下、6.000 μ M 以下、7.000 μ M 以下、8.000 μ M 以下、9.000 μ M 以下、15.000 μ M 以下、または 25.000 μ M 以下の $I C_{50}$ を示し得る。

40

[0104]

N M G C - 4 (p 5 3、w t) 等の野生型 p 5 3 を有する細胞株の細胞生存率アッセイにおいて、本明細書に記載のいくつかの化合物は、1.00 μ M 以上、1.30 μ M 以上、1.60 μ M 以上、2.00 μ M 以上、2.50 μ M 以上、3.00 μ M 以上、3.50 μ M 以上、4.00 μ M 以上、4.50 μ M 以上、5.00 μ M 以下、5.

50

50 μM 以上、6.00 μM 以上、6.50 μM 以上、7.00 μM 以上、7.50 μM 以上、8.00 μM 以上、8.50 μM 以上、9.00 μM 以上、9.50 μM 以上、10.00 μM 以上、10.50 μM 以上、11.00 μM 以上、11.50 μM 以上、12.00 μM 以上、12.50 μM 以上、13.00 μM 以上、13.50 μM 以上、14.00 μM 以上、15.00 μM 以上、16.00 μM 以上、17.00 μM 以上、18.00 μM 以上、19.00 μM 以上、20.00 μM 以上、または21.00 μM 以上の IC_{50} を示し得る。

【0105】

いくつかの実施形態において、本発明のいくつかの化合物は、NMGC-3 (p53、Y220C) 等のp53 Y220C変異体を保有する細胞株に対して、NMGC-4 (p53、wt) 等の野生型p53を持つ細胞株に対してよりも、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、120倍、150倍、200倍、または300倍低い IC_{50} を示し得る。 10

【0106】

いくつかの実施形態において、本発明のいくつかの化合物は、NMGC-3 (p53、Y220C) 等のp53 Y220C変異体を保有する細胞株に対して、NMGC-4 (p53、wt) 等の野生型p53を持つ細胞株よりも、少なくとも2倍、3倍、4倍、5倍、6倍、7倍、8倍、9倍、10倍、11倍、12倍、13倍、14倍、15倍、16倍、17倍、18倍、19倍、20倍、21倍、22倍、23倍、24倍、25倍、26倍、27倍、28倍、29倍、30倍、31倍、32倍、33倍、34倍、35倍、36倍、37倍、38倍、39倍、40倍、45倍、50倍、55倍、60倍、70倍、80倍、90倍、100倍、120倍、150倍、200倍、または300倍の選択性または特異性を示し得る。 20

【0107】

レポーター遺伝子アッセイにおいて、本発明のいくつかの化合物は、0.010 μM 以下、0.015 μM 以下、0.020 μM 以下、0.025 μM 以下、0.030 μM 以下、0.035 μM 以下、0.040 μM 以下、0.045 μM 以下、0.050 μM 以下、0.055 μM 以下、0.060 μM 以下、0.065 μM 以下、0.070 μM 以下、0.075 μM 以下、0.080 μM 以下、0.085 μM 以下、0.090 μM 以下、0.095 μM 以下、0.100 μM 以下、0.110 μM 以下、0.120 μM 以下、0.130 μM 以下、0.140 μM 以下、0.150 μM 以下、0.160 μM 以下、0.170 μM 以下、0.180 μM 以下、0.190 μM 以下、0.200 μM 以下、0.250 μM 以下、0.300 μM 以下、0.350 μM 以下、0.400 μM 以下、0.450 μM 以下、0.500 μM 以下、0.550 μM 以下、0.600 μM 以下、0.650 μM 以下、0.700 μM 以下、0.750 μM 以下、0.800 μM 以下、0.900 μM 以下、1.000 μM 以下、5.000 μM 以下、または10.000 μM 以下の EC_{50} を示し得る。 30

【0108】

本発明は、以下に規定されるように、本明細書においてかつ本出願全体にわたって、いくつかの定義を使用して説明される。

【0109】

別段の指定または文脈による指示がない限り、用語「a」、「an」および「the」は、「1以上」を意味する。例えば、「化合物」は、「1つ以上の化合物」を意味すると解釈されるべきである。

【0110】

本明細書で使用される「約 (about)」、「約 (approximately)」、「実質的に (substantially)」、および「有意に (significantly)」は、当業者によって理解され、それらが使用される文脈によってある程度異なる。これらの用語が使用される文脈から当業者にとって明確でない用途がある場合、「約 (about)」および「約 (approximately)」は、特定の用語のプラスマイナス 10 % 未満を意味し、「実質的に (substantially)」および「有意に (significantly)」は、特定の用語のプラスマイナス 10 % 超を意味する。

【0111】

本明細書で使用される場合、「含む (include)」及び「含んでいる (including)」という語は、「含む (comprise)」及び「含んでいる (comprising)」と同じ意味を有し、後者の用語は、請求項をこれらの経過的使用語の後に続く引用要素のみに限定しない「開放」経過的使用語である。「からなる (consisting of)」という語は、「含む (comprising)」という語に包含されるものの、この接続句の後に続く引用された要素のみに特許請求の範囲を限定する「クローズドな」接続句として解釈されるべきである。「から実質的になる (consisting essentially of)」という語は、「含む (comprising)」という語に包含されるものの、この接続句に続く追加的な要素を許容する「部分的クローズドな」接続句として解釈されるべきであるが、その追加的な要素がクレームの基本的かつ新規な特性に重大な影響を与えない場合に限られる。

【0112】

本明細書で定義する化学基中に存在する炭素原子の総数は、基の前に略記号で表す。例えば、 C_{1-6} アルキルとは、合計で 1 ~ 6 個の炭素原子を有する以下に定義されるアルキル基を意味し； C_{3-8} シクロアルキルとは、合計で 3 ~ 8 個の炭素原子を有する以下に定義されるシクロアルキル基を意味し； C_{6-10} アリールとは、合計で 6 ~ 10 個の炭素原子を有する以下に定義されるアリール基を意味する。化学基の置換基中に存在し得る炭素原子は、省略記法における炭素原子の総数に含まれない。

【0113】

本明細書中で特に示さない限り、本発明によるすべての結合基（すなわち、2 つ以上の基から構成される基）は、最後に記載される基が結合点として作用するような方法で分子の残りの部分に結合される。例として、「アリールアルキル」は、アリール基がアルキル基を介して分子の残りの部分に結合していることを意味し；「アルコキシル」は、脂肪族基がオキシ基を介して分子の残りの部分に結合していることを意味する；等が挙げられる。

【0114】

本出願において、「任意の (optional)」または「任意に (optionally)」とは、その後に記載される事象または状況が生じても生じていなくてもよく、当該事象または状況が生じる例および生じない例を含む記載であることを意味する。また、「任意に置換された (optionally substituted)」という語は、指定された原子上または基上の 1 つ以上の水素原子が、水素以外の部分で置換されていても、置換されていなくてもよいことを意味する。例えば、「1 以上 (1、2、3、4、5 または 6 等) のハロゲンで任意に置換されたアルキル」とは、アルキル基が無置換であるか、または 1 以上 (1、2、3、4、5 または 6 等) のハロゲンで置換されていることを意味し、ここには置換アルキル基と無置換アルキル基の両方が含まれる。

【0115】

「置換されている」という語は、指定された原子の通常の原子価を超えないことを条件として、指定された原子上または基上の 1 以上の水素原子が水素以外の 1 以上の置換基で置換されていることを意味する。「置換されている」という語は、特に指定しない限り、例えば、モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-またはペンタ-置換等の任意のレベルの置換を意味し、このような置換が許容される。置換基は独立して選択され、置換は化学的にアクセス可能な任意の位置であってよい。所定の原子での置換は原子価によって制限されることを理解されたい。所定の原子での置換は、化学的に安定な分子をもたらすことを理解された

い。本明細書で使用される場合、「置換されている」という語は、有機化合物のすべての許容される置換基を含むことが意図される。広い態様において、許容される置換基には、有機化合物の非環式および環式、分岐および非分岐、炭素環式および複素環式、芳香族および非芳香族置換基が含まれる。許容される置換基は、適切な有機化合物について、1または複数であり、同一であっても異なってもよい。「任意に置換されている」とは、非置換または置換を意味する。「置換されている」とは、水素原子が除かれ、置換基で置換されていることを意味する。オキソ等の2価の置換基は、2個の水素原子を置換することができる。

【0116】

「立体異性体」という語は、同じ原子が同じ結合により結合しているが、三次元構造が異なる化合物を指す。本発明の立体異性体はすべて、通常のX線単結晶回折分析によって同定・決定することができる。本発明は、様々な立体異性体およびその混合物を想定するものである。

10

【0117】

本明細書で使用する立体化学的定義および慣例は、通常、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company New York; および Eliel, E. and Wilen, S., "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本明細書に記載の化合物は、不斉中心またはキラル中心を含むことがあり、したがって、異なる立体異性体の形態で存在し得る。多くの有機化合物は、光学活性形態、すなわち、平面偏光の平面を回転させる能力を有する形態で存在する。光学活性化合物を説明する場合、DとL、またはRとSという接頭辞は、キラル中心(S)に関する分子の絶対配置を示すために使用される。dとl、または(+)と(-)という接頭辞は、化合物による平面偏光の回転の符号を示すために使用され、(-)またはlはその化合物が左旋性であることを意味する。(+)またはdの接頭辞を持つ化合物は、右旋性である。ある化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除いて同一である。特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、このような異性体の混合物はしばしばエナンチオマー混合物と称される。エナンチオマーの50:50の混合物はラセミ混合物またはラセミ体と呼ばれ、化学反応やプロセスにおいて立体選択性や立体特異性がない場合に生じることがある。「ラセミ混合物」および「ラセミ体」という語は、光学活性のない2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。

20

30

【0118】

「互変異性体」という語は、分子のある原子から同じ分子の別の原子へのプロトンシフトに起因する異性体を指す。本発明の式(I)の化合物のすべての互変異性体は、本発明の範囲内に含まれる。

【0119】

特に指定しない限り、本明細書で描かれる構造は、ラセミ混合物、cis-／トランス異性体、(Z)異性体および(E)異性体等の幾何(またはコンフォメーション)異性体等の、構造の全ての異性体形態も含むことを意味する。特に指定しない限り、本出願において二重結合または環を有する化合物は、EおよびZ幾何異性体の両方を含む。

40

【0120】

特に指定しない限り、

【化48】

／

または

【化49】

／

の結合は、本願では、

50

【化 5 0】

および

【化 5 1】

／

を含む。

【0 1 2 1】

指定された特定の原子または元素のすべての同位体は、本発明の化合物およびその用途の範囲内で想定される。同位体には、同じ原子番号を有するが質量数が異なる原子が含まれる。本発明の化合物に組み込むことができる例示的な同位体としては、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{13}N 、 ^{15}N 、 ^{15}O 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{32}P 、 ^{33}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I または ^{125}I 等の水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体が挙げられる。一般的な例として、水素の同位体には重水素および三重水素が挙げられるが、限定はされない。水素の同位体は、 ^1H （水素）、 ^2H （重水素）および ^3H （三重水素）と表され得る。また、重水素をD、三重水素をTと表記することもある。本願では、 CD_3 は水素原子のすべてが重水素であるメチル基を示す。炭素の同位体としては、 ^{13}C および ^{14}C が挙げられる。本開示の同位体標識化合物は、非標識化合物と等価であり、例えば、本開示の重水素化合物は、非重水素化合物と等価である。本発明の同位体標識化合物は、一般に、非標識試薬の代わりに適切な同位体標識試薬を用いて、当業者に公知の従来技術、または本明細書に記載されたものと類似のプロセスによって調製することができる。

10

20

【0 1 2 2】

本明細書で使用する「重水素化誘導体」とは、参照化合物と同じ化学構造を有するが、1つ以上の水素原子が重水素原子（「D」または「 ^2H 」）で置換されている化合物を指す。合成された化合物には、合成に使用された化学物質の起源によって、天然同位体存在量のばらつきが生じることが認識されるであろう。この変動にかかわらず、天然に豊富に存在する安定水素同位体の濃度は、本明細書に記載される重水素化誘導体の安定同位体置換の程度と比較すると小さく、重要ではない。したがって、特に指定しない限り、本開示の化合物の「重水素化誘導体」という場合、少なくとも1つの水素は、典型的には約0.015%であるその天然同位体存在率を十分に上回るレベルにて重水素で置換されている。いくつかの実施形態において、本明細書に開示される重水素化誘導体は、少なくとも3500（各指定重水素において52.5%の重水素導入）、少なくとも4500（各指定重水素において67.5%の重水素導入）、少なくとも5000（各指定重水素において75%の重水素導入）、少なくとも5500（各指定重水素において82.5%の重水素導入）、少なくとも6000（各指定重水素において90%の重水素導入）、少なくとも6333.3（各指定重水素において95%の重水素導入）、少なくとも6466.7（各指定重水素において97%の重水素導入）、または少なくとも6600（各指定重水素において99%の重水素導入）の各重水素原子の同位体濃縮係数を有する。本明細書で使

30

40

【0 1 2 3】

上記したもののほか、本明細書および特許請求の範囲で使用される以下の語は、特に指定しない限り、以下の意味を有する：

「アミノ」は、 $-\text{NH}_2$ 基を指す。「シアノ」は、 $-\text{CN}$ 基を指す。「ヒドロキシ」は、 $-\text{OH}$ 基を指す。「ニトロ」は、 $-\text{NO}_2$ 基を指す。「カルボニル」は、 $-\text{COOH}$ 基を指す。

50

「ニトロソ」は、 $-N=O$ 基を指す。

【0124】

本明細書で使用する用語「ハロゲン」は、特に指定しない限り、フルオロ、クロロ、ブロモまたはヨードを意味する。好ましいハロゲン基としては、 $-F$ 、 $-Cl$ および $-Br$ が挙げられる。

【0125】

本明細書で使用する「アルキル」という語は、特に指定しない限り、直鎖または分岐を有する飽和一価炭化水素ラジカルを含む。例えば、アルキルラジカルには、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、イソブチル、 sec -ブチル、 t -ブチル、 n -ペンチル、3-(2-メチル)ブチル、2-ペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、 n -ヘキシル、2-ヘキシルおよび2-メチルペンチルが含まれる。同様に、 C_{1-6} アルキルにおける C_{1-6} は、直鎖状または分枝状の配置で1、2、3、4、5または6個の炭素原子を有する基を特定するために定義される。

10

【0126】

「アルケニル」という語は、1以上（1、2、3、4、5または6等）の二重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを意味し、典型的には2～20個の炭素原子の長さを含む。例えば、「 C_{2-6} アルケニル」は2～6個の炭素原子を含む。アルケニル基としては、例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、2-メチル-2-ブテン-1-イル、ヘベテニル、オクテニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0127】

「アルキニル」という語は、1以上（1、2、3、4、5または6等）の三重結合を含む直鎖または分枝鎖の炭化水素ラジカルを含み、典型的には2～20個の炭素原子の長さを含む。例えば、「 C_{2-6} アルキニル」は2～6個の炭素原子を含む。代表的なアルキニル基としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、1-ブチニル、ヘプチニル、オクチニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0128】

「アルコキシル」ラジカルという語は、先に述べたアルキル基から形成される酸素エーテルである。

【0129】

「オキソ」という語は、基 $=O$ または (O) 、または二重結合を介して他の原子（例えばC、N、S、P）に結合した酸素原子を指す。

30

【0130】

「シクロアルキル」は、完全に飽和した環状炭化水素である。「シクロアルキル」には、単環式および二環式環が含まれる。典型的には、単環式シクロアルキルは、他に定義されない限り、3～約12個の炭素原子、より典型的には3～8個の炭素原子を有するものであり、例示的な「シクロアルキル」基としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキルには、2つの環の間に1個、2個または3個以上の原子が共有されている二環式分子が含まれる。「スピロ環式シクロアルキル」という語は、各環が1つの隣接原子を他の環と共有する二環式シクロアルキルを指す。「縮合シクロアルキル」という語は、環の各々が2つの隣接原子を他の環と共有する二環式シクロアルキルを指す。「架橋シクロアルキル」という語は、少なくとも2つの橋頭炭素原子および少なくとも1つの架橋炭素原子を含むシクロアルキルを指す。「架橋シクロアルキル」は、2つの橋頭炭素原子を含む「二環式架橋シクロアルキル」、および2個以上の橋頭炭素原子を含む「二環式架橋シクロアルキル」を含む。典型的な架橋シクロアルキルとしては、アダマンチル、ノルダマンチル、ビシクロ[1.1.0]ブタニル、ノルボラニル（ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルネニル（ビシクロ[2.2.1]ヘプタニル）、ノルボルナジエニル（ビシクロ[2.2.1]ヘプタジエニル）、トリシクロ[2.2.1.0]ヘプタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタニル、ビシクロ[3.2.1]オクタジエニル、ビシクロ[2.2.2]オクタニル、ビシクロ[2.2.2]オクテニル、ビシクロ[2.2.2]オクタジエニル、ビシクロ[5.2.0]ノナニル、ビシクロ[4.3.2]ウンデカニ

40

50

ル、トリシクロ[5.3.1.1]ドデカニル等が挙げられる。

【0131】

「シクロアルケニル」という語は、環系あたり1～4個の環および3～8個の炭素を含む部分不飽和環状炭化水素基を指す。例示的なこのような基としては、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル等が挙げられる。「シクロアルケニル」は、1個、2個、3個またはそれ以上の原子が2つの環の間で共有される単環式、二環式、三環式または四環式環系を含む。「スピロ環式シクロアルケニル」という語は、環の各々が1つの隣接原子を他の環と共有する二環式シクロアルケニルを指す。「縮合シクロアルケニル」という語は、2つの環が2つの隣接原子を共有する多環式シクロアルケニルを指す。「架橋シクロアルケニル」という語は、少なくとも2つの橋頭原子および少なくとも1つの架橋原子を含むシクロアルケニルを指す。「橋かけシクロアルケニル」は、2個の橋頭原子を含む「二環式架橋シクロアルケニル」および2個以上の橋頭原子を含む「多環式架橋シクロアルケニル」を含む。

10

【0132】

「ヘテロシクロアルキル」という語は、2～12個の炭素原子と、窒素、酸素、リンおよび硫黄等から選択される1～6個のヘテロ原子とからなる、完全に飽和した安定な3～18員の非芳香族環ラジカルを指す。本明細書において特に指定しない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式環系である。「スピロ環式ヘテロシクロアルキル」または「スピロ-ヘテロシクリル」という語は、2つの環が1つの原子を共有する多環式ヘテロシクロアルキルを指す。「縮合ヘテロシクロアルキル」という語は、2つの環が、隣接する2つの原子を共有する多環式ヘテロシクロアルキルを指す。「架橋ヘテロシクロアルキル」または「架橋ヘテロシクリル」という語は、少なくとも2個の橋頭原子と少なくとも1個の架橋原子を含むヘテロシクロアルキルを指す。「架橋ヘテロシクロアルキル」または「架橋ヘテロシクリル」は、2個の橋頭原子を含む「二環式架橋ヘテロシクロアルキル」および少なくとも2個の橋頭原子を含む「多環式架橋ヘテロシクロアルキル」を含む。ヘテロシクロアルキルラジカル中のヘテロ原子は、任意に酸化されている。いくつかの実施形態において、ヘテロシクロアルキルは、環の任意の原子を介して分子の残りの部分に結合している。ヘテロシクロアルキルラジカルの例としては、ジオキサニル、チエニル[1,3]ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソオキサゾリジニル、モルフォリニル、オクタヒドロイソインドリル、2-オキソピペラジニル、2-オキソピペリジニル1,2-オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフリル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルフォリニル、チアモルフォリニル、1-オキソチオモルフォリニル、および1,1-ジオキソチオモルフォリニルが挙げられる。

20

30

【0133】

「ヘテロシクロアルケニル」という語は、少なくとも1つの二重結合を有する上記のヘテロシクロアルキルを指す。ヘテロシクロアルケニルは、単環または多環であってよく、多環には、「スピロ環ヘテロシクロアルケニル」、「縮合ヘテロシクロアルケニル」、および「架橋ヘテロシクロアルケニル」が含まれる。「スピロ環ヘテロシクロアルケニル」は、2つの環が1つの原子を共有する多環式ヘテロシクロアルケニルを指し、「縮合ヘテロシクロアルケニル」は、2つの環が、隣接する2つの原子を共有する多環式ヘテロシクロアルケニルを指し、「架橋ヘテロシクロアルケニル」は、少なくとも2つの橋頭原子と少なくとも1つの架橋原子を含むヘテロシクロアルケニルを指す。「架橋ヘテロシクロアルケニル」には、2個の橋頭原子を含む「二環式架橋ヘテロシクロアルケニル」および2個以上の橋頭原子を含む「多環式架橋ヘテロシクロアルケニル」が含まれる。

40

【0134】

本明細書で使用する「アリール」という語は、特に指定しない限り、炭素環原子を含む非置換または置換の単環式または多環式芳香族環系を指す。好ましいアリールは、単環式

50

または二環式芳香族環系である。フェニルおよびナフチルは好ましいアリールである。

【0135】

本明細書で使用する「ヘテロアリール」という語は、特に指定しない限り、炭素と少なくとも1個のヘテロ原子とを含む芳香族環系を表す。ヘテロアリールは、単環式であっても多環式であってもよく、置換されていても置換されていなくてもよい。単環式ヘテロアリール基は、環中に1～4個のヘテロ原子を有していてもよく、多環式ヘテロアリールは、1～10個のヘテロ原子を有していてもよい。

【0136】

本明細書で使用される「ヘテロシクリル」または「ヘテロ環」という語は、環中に少なくとも1つのヘテロ原子（例えば、酸素、窒素、リンおよび硫黄から選択される少なくとも1つの環状ヘテロ原子）を有する、単一の飽和または部分不飽和の非芳香族環または非芳香族多重環系を指す。特に指定しない限り、ヘテロシクリル基は、3～約20個の環状原子、例えば3～12個の環状原子、例えば3～10個の環状原子、例えば5～10個の環状原子、または例えば5～6個の環状原子を有する。よって、この用語は、約1～6個の環状炭素原子、ならびに酸素、窒素および硫黄からなる群から選択される約1～3個の環状ヘテロ原子を環内に有する、単一の飽和または部分不飽和環（例えば、三、四、五、六または七員環）を含む。複数の縮合環（例えば、二環式ヘテロシクリル）系の環は、原子価の要件により許容される場合、縮合結合、スピロ結合および架橋結合を介して互いに連結することができる。「ヘテロシクリル」または「複素環 (heterocyclic ring)」または「複素環 (heterocycle)」という語は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）を含む。ヘテロシクリルは、単環であってもよく、多環であってもよい。多環は、縮合環、架橋環、またはスピロ環であってもよい。本明細書で使用される場合、ヘテロシクリルは、2～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-20} ヘテロシクリル）、2～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-12} ヘテロシクリル）、2～10個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-10} ヘテロシクリル）、2～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-8} ヘテロシクリル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロシクリル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロシクリル）、または3～6個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-6} ヘテロシクリル）を有し；1～5個の環ヘテロ原子、1～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子、または窒素、硫黄もしくは酸素から独立して選択される1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクリル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニル、およびモルフォリニルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」という語は、ヘテロシクリルの2つの非隣接原子で、独立して窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1つのヘテロ原子を有する1つ以上（例えば、1または2）の4～10員環状部分と連結された4～10員環状部分を指す。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」は、二環式環系および三環式環系を含む。また、本明細書で使用される場合、「スピロヘテロシクリル」という語は、3～10員ヘテロシクリルが1つ以上の付加環を有する環系を指し、ここで、1つ以上の付加環は、3～10員シクロアルキルまたは3～10員ヘテロシクリルであり、ここで、1つ以上の付加環の1つの原子は、3～10員ヘテロシクリルの原子でもある。スピロヘテロシクリルの例としては、2-オキサ-7-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタニル、6-オキサ-1-アザスピロ[3.3]ヘプタニル等の二環式および三環式環系が挙げられる。ヘテロシクリル基には、1つ以上の二重結合を含む部分不飽和環系も含まれ、これには1つの芳香族環と1つの非芳香族環を有する縮合環系が含まれるが、完全な芳香族環系は含まれない。その例としては、ジヒドロキノリン（例えば3,4-ジヒドロキノリン）、ジヒドロイソキノリン（例えば1,2-ジヒドロイソキノリン）、ジヒドロイミダゾール、テトラヒドロイミダゾール、インドリン、イソインドリン、イソインドロン（例えば、イソインドリン-1-オン）、イサチン、ジヒドロフタラジン、キノリノン、スピロ[シクロプロパン-1,1'-イソインドリン]-3'-オン、テトラヒドロイソキノリン、テトラリンが挙げられる。複素環のさらなる例としては、例えば、3,8-ジアザビシ

クロ[3.2.1]オクタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、3,6-ジアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、3-オキサ-7,9-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナニル、およびヘキサヒドロピラジノ[2,1-c][1,4]オキサジニルが挙げられる。本明細書で使用される場合、「複素環 (heterocycle)」、「ヘテロシクリル」、および「複素環 (heterocyclic ring)」という語は互換的に使用される。

【0137】

3～12員シクロアルキル、3～12員シクロアルケニル、3～12員ヘテロシクロアルキル、3～12員ヘテロシクロアルケニル、3～12員ヘテロシクリル、6～10員アリアルまたは5～12員ヘテロアリアル中のC、N、OまたはSと結合している任意の水素原子は、置換基で置換されていてもよい。

【0138】

本発明の式(I)の化合物のさらなる任意の還元、酸化または他の官能基化は、当業者に周知の方法に従って実施することができる。本記載の範囲内では、文脈上そうでないことが示されない限り、本発明の化合物の特定の所望の最終生成物の構成成分でない容易に除去可能な基のみを「保護基」と称する。このような保護基による官能基の保護、保護基自体、およびそれらの開裂反応は、J. F. W. McOmie, "Protective Groups in Organic Chemistry", Plenum Press, London and New York 1973、T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999、"The Peptides"; Volume 3 (editors: E. Gross and J. Meienhofer), Academic Press, London and New York 1981、"Methoden der organischen Chemie" (Methods of Organic Chemistry), Houben Weyl, 4th edition, Volume 15/I, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1974、およびH.-D. Jakubke and H. Jeschkeit, "Aminosäuren, Peptide, Proteine" (Amino acids, Peptides, Proteins), Verlag Chemie, Weinheim, Deerfield Beach, and Basel 1982等の標準的な参考文献に記載されている。保護基の特徴は、例えば、加溶媒分解、還元、光分解、あるいは生理学的条件下（例えば酵素的切断）により容易に（すなわち望ましくない二次反応を起こすことなく）除去できることである。

【0139】

本明細書で使用される「離脱基」という語は、有機合成化学で慣用的に定義される意味を有し、すなわち、求核剤によって置換され得る原子または基であり、ハロ（クロロ、ブromo、ヨード等）、アルカンスルホニルオキシ、アレーンスルホニルオキシ、アルキルカルボニルオキシ（例えば、アセトキシ）、アリアルカルボニルオキシ、メシルオキシ、トシルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、アリアルオキシ（例えば、2、4-ジニトロフェノキシ）、メトキシ、N,O-ジメチルヒドロキシルアミノ等が挙げられる。

【0140】

本明細書で使用される「還元的アミノ化反応」という語は、当技術分野で一般的に理解される意味を有し、還元的アミノ化剤の存在下で当業者により実施され得る。いくつかの実施形態において、還元的アミノ化反応において使用される還元的アミノ化剤は、シアノ水素化ホウ素ナトリウム；トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム；水素化ホウ素ナトリウム；4-(ジメチルアミノ)ピリジンボラン錯体、N-エチルジイソプロピルアミンボラン錯体、N-エチルモルフォリンボラン錯体、N-メチルモルフォリンボラン錯体、N-フェニルモルフォリンボラン錯体、ルチジンボラン錯体、トリエチルアミンボラン錯体、トリメチルアミンボラン錯体およびこれらの2種以上の組み合わせ等の有機ボラン錯体化合物からなる群から選択される。好ましくは、還元的アミノ化剤はシアノ水素化ホウ素ナトリウム (NaBH₃CN) である。

【0141】

本明細書で使用する「組成物」という語は、規定量の規定成分からなる物、および規定量の規定成分の組み合わせから直接的または間接的に生じる物を包含することを意図している。したがって、本発明の化合物を有効成分として含む医薬組成物、ならびにインスタ

10

20

30

40

50

ントな化合物の調製方法も本発明の一部である。さらに、化合物の結晶形のいくつかは、多形として存在し得、本発明に含まれることが意図される。さらに、化合物の一部は、水（すなわち、水和物）または一般的な有機溶媒と溶媒和物を形成することがあり、そのような溶媒和物も本発明の範囲に包含されることが意図される。

【0142】

本発明化合物およびその薬学的に許容される塩が溶媒和物または多形体の形態で存在する場合、本発明には、あり得るあらゆる溶媒和物および多形体が含まれる。溶媒和物を形成する溶媒の種類は、薬学的に許容される溶媒であれば特に限定されない。例えば、水、エタノール、プロパノール、アセトン等が用いられ得る。

【0143】

多くの場合、本開示の化合物は、アミノ基および／もしくはカルボキシル基、またはこれらに類似した基の存在により、酸付加塩および／または塩基付加塩を形成することができる。

【0144】

ある化合物の「薬学的に許容される塩」という語は、ある化合物の生物学的効果および特性を保持し、生物学的またはその他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容される塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製することができる。無機塩基由来の塩としては、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基由来の塩としては、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ(置換アルキル)アミン、トリ(置換アルキル)アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ(置換アルケニル)アミン、トリ(置換アルケニル)アミン、モノ、ジもしくはトリシクロアルキルアミン、モノ、ジもしくはトリアリールアミンまたは混合アミン等の第一級、第二級および第三級アミンの塩が挙げられるが、これらに限定されない。好適なアミンの具体例としては、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリ(イソ-プロピル)アミン、トリ(n-プロピル)アミン、エタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、ピペラジン、ピペリジン、モルフォリン、N-エチルピペリジンなどが挙げられるが、例示にすぎない。薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製することができる。無機酸由来の塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等の塩が挙げられる。有機酸由来の塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等の塩が挙げられる。化合物は医薬用であるため、実質的に純粋な形態で提供されることが好ましく、例えば、少なくとも純度60%、より好適には少なくとも純度75%、特に少なくとも純度98%である(%は重量基準)。

【0145】

「プロドラッグ」とは、生物学的に不活性な薬物の誘導体で、人体に投与されると、何らかの化学的または酵素的な経路によって生物学的に活性な親薬物に変換されるものを指す。

【0146】

本明細書において、「薬学的に許容される担体」または「薬学的に許容される賦形剤」という語には、あらゆる溶媒、分散媒体、コーティング、抗菌剤および抗真菌剤、等張化剤および吸収遅延剤等が含まれる。薬学的に活性な物質に対するこのような媒体および薬剤の使用は、当該技術分野において周知である。従来の媒体または薬剤が活性成分と不適合である場合を除き、治療用組成物におけるその使用が想定される。補助的な活性成分もまた組成物に組み込まれ得る。

【0147】

本発明の医薬組成物は、有効成分としての化合物（またはその薬学的に許容される塩）、薬学的に許容される担体、および任意に他の治療成分またはアジュバントを含む。組成

10

20

30

40

50

物には、経口投与、直腸投与、局所投与、および非経口（皮下、筋肉内、および静脈内を含む）投与に適した組成物が含まれるが、任意の場合に最も適した経路は、特定の宿主、および活性成分が投与される状態の性質および重症度に依存する。医薬組成物は、好都合な単位投与形態で提示され、薬学の技術分野で周知の方法のいずれかによって調製される。

【0148】

実際には、本発明の化合物またはそのプロドラッグもしくはその代謝物もしくはその薬学的に許容される塩は、有効成分として、従来の医薬配合技術に従って、医薬担体と親密に混和して配合することができる。担体は、経口または非経口（静脈内投与を含む）等の、投与に望まれる製剤の形態に応じて、種々の形態であってよい。よって、本発明の医薬組成物は、各々が所定量の活性成分を含むカプセル剤、カシエ剤または錠剤のような経口投与に適した個別の単位として提示することができる。さらに、組成物は、粉末として、顆粒として、溶液として、水性液体中の懸濁液として、非水性液体として、水中油型エマルジョンとして、または油中水型液体エマルジョンとして示され得る。上記の一般的な剤形に加えて、化合物またはその薬学的に許容される塩は、制御放出手段および／または送達デバイスによって投与することもできる。組成物は、薬学の方法のいずれかによって調製することができる。一般に、このような方法は、活性成分を、1つ以上の（1、2、3、4、5または6等の）必須成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、組成物は、有効成分を、液体担体もしくは細かく分割された固体担体またはその両方と均一かつ密接に混和することにより調製される。その後、製品を所望の形状に成形することができる。

【0149】

よって、本発明の医薬組成物は、薬学的に許容される担体および上記の化合物または薬学的に許容されるその塩を含み得る。本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩はまた、1種または2種以上（1、2、3、4、5または6種等）の他の治療的に活性な化合物と組み合わせて医薬組成物に含まれ得る。

【0150】

本発明の組成物を含有する錠剤は、圧縮または成形により調製することができ、任意に1以上（1、2、3、4、5または6等）の副成分またはアジュバントを添加することができる。圧縮錠剤は、粉末または顆粒等の自由流動性の形態の活性成分を適切な機械で圧縮することにより調製することができ、任意に結合剤、滑沢剤、不活性希釈剤、表面活性剤または分散剤と混合され得る。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿らせた粉末化合物の混合物を適当な機械で成形することにより製造することができる。各錠剤は好ましくは約0.05 mg～約5 gの活性成分を含み、各カシエ剤またはカプセル剤は好ましくは約0.05 mg～約5 gの活性成分を含む。例えば、ヒトへの経口投与を意図した製剤は、約0.5 mg～約5 gの有効成分を含有し、組成物全体の約0.05%～約95%まで変動し得る適切かつ好都合な量の担体物質と配合され得る。単位剤形は、一般に約0.01 mg～約2 gの、典型的には0.01 mg、0.02 mg、1 mg、2 mg、3 mg、4 mg、5 mg、6 mg、7 mg、8 mg、9 mg、10 mg、25 mg、50 mg、100 mg、200 mg、300 mg、400 mg、500 mg、600 mg、800 mgまたは1000 mgの活性成分を含む。

【0151】

非経口投与に適した本発明の医薬組成物は、水中の活性化合物の溶液または懸濁液として調製することができる。例えば、ヒドロキシプロピルセルロース等の好適な界面活性剤が含まれ得る。分散液はまた、グリセロール、液体ポリエチレングリコール、および油中のそれらの混合物中で調製することができる。さらに、微生物の有害な増殖を防ぐために防腐剤が含まれ得る。

【0152】

注射使用に適した本発明の医薬組成物には、無菌水溶液または分散液が含まれる。さらに、組成物は、そのような無菌の注射可能な溶液または分散液を即時に調製するための無

菌粉末の形態であり得る。すべての場合において、最終的な注射可能な形態は無菌でなければならず、容易に注射できるように効果的に流動性でなければならない。医薬組成物は、製造および保存の条件下で安定でなければならない：よって、好ましくは、細菌や真菌等の微生物の汚染作用から保存されるべきである。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液状ポリエチレングリコール）、植物油、およびそれらの適切な混合物を含む溶媒または分散媒体であり得る。

【0153】

本発明の医薬組成物は、例えば、エアロゾル、クリーム、軟膏、ローション、散剤等の局所使用に適した形態とすることができる。さらに、本発明の組成物は、経皮デバイスでの使用に適した形態とすることができる。これらの製剤は、本発明の化合物またはその薬学的に許容される塩を利用して、従来の加工法により調製することができる。一例として、クリームまたは軟膏は、親水性物質および水を、約0.05 wt%～約10 wt%の化合物とともに混和することにより調製され、所望のコンシステンシーを有するクリームまたは軟膏を製造する。

【0154】

本発明の医薬組成物は、担体が固体である直腸投与に適した形態とすることができる。混合物は単位用量の坐薬の形成であることが好ましい。好適な担体としては、ココアバター、および当該技術分野で一般的に使用される他の材料が挙げられる。坐薬は、最初に組成物を軟化または溶融した担体と混合し、次いで冷却し、金型で成形することによって好都合に形成され得る。

【0155】

前記の担体成分に加えて、前記の医薬組成物は、希釈剤、緩衝剤、矯味剤、結合剤、界面活性剤、増粘剤、滑沢剤、保存剤（抗酸化剤を含む）等の1種以上（1、2、3、4、5または6種等）のさらなる担体成分を適宜含んでよい。さらに、他のアジュバントを含み、製剤を意図されるレシピエントの血液と等張にすることができる。化合物またはその薬学的に許容される塩を含む組成物は、粉末または液体濃縮物の形態で調製することもできる。

【0156】

一般に、1日当たり体重の約0.001 mg/kg～約150 mg/kgのオーダーの投与量が上記の適応症の治療に有用であり、あるいは、患者1人当たり1日当たり約0.05 mgから約7 gのオーダーの投与量も有用である。例えば、炎症、がん、乾癬、アレルギー／喘息、免疫系の疾患および状態、中枢神経系（CNS）の疾患および状態は、1日当たり体重1 kg当たり約0.001 mg～50 mgの化合物の投与、あるいは1日当たり患者1人当たり約0.05 mg～約3.5 gの化合物の投与によって効果的に治療される。

【0157】

しかしながら、特定の患者に対する具体的な投与量は、年齢、体重、一般的な健康状態、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬剤の組み合わせ、治療中の特定の疾患の重症度等の様々な要因によって異なることが理解される。

【0158】

いくつかの実施形態において、本明細書に開示されるのは、がんを治療する方法であり、該方法は、それを必要とする対象に、治療的有效量の本発明の化合物を投与することを含む。本発明の化合物は、例えば、がん細胞株の増殖を遅らせることができ、またはがん細胞を死滅させることができる。本発明の化合物によって治療され得るがんの非限定的な例としては、次のものが挙げられる：急性リンパ芽球性白血病；急性骨髄性白血病；副腎皮質がん；AIDS関連がん；AIDS関連リンパ腫；肛門がん；膀胱がん；骨がん；小脳星細胞腫、脳星細胞腫／悪性神経膠腫、上衣腫、髄芽腫、テント上原始神経外胚葉腫瘍、視覚路、および視床下部神経膠腫等の脳腫瘍；乳がん；中枢神経系リンパ腫；小脳星細胞腫；子宮頸がん；大腸がん；胆嚢がん；胃がん；頭頸部がん；心臓がん；肝細胞（肝臓）がん；腎臓がん；肝臓がん；非小細胞肺がんや小細胞肺がん等の肺がん；卵巣がん；卵

10

20

30

40

50

巣上皮がん；卵巣胚細胞腫瘍；膵臓がん；膵島細胞がん；前立腺がん；直腸がん；腎細胞がん；皮膚がん；メルケル細胞皮膚がん；小腸がん；ならびに咽頭がん。

【実施例】

【0159】

調製方法

以下の実施例は、ここで開示されている主題の代表的な実施形態を実施するための指針を当業者に提供するために含まれている。本開示および当技術分野における一般的な技術水準に照らして、当業者であれば、以下の実施例は例示的なものであることのみを意図しており、ここで開示されている主題の範囲から逸脱することなく、多くの変更、修正および改変を採用できることを理解できる。以下に続く合成的な説明および具体例は、説明の目的のみを意図したものであり、いかなる方法においても本発明を限定するものとして解釈されるものではない。

【0160】

特に明記されていない限り、すべての部分とパーセンテージは重量比であり、温度は摂氏温度である。

【0161】

実施例では以下の略語が使用される：

【表2】

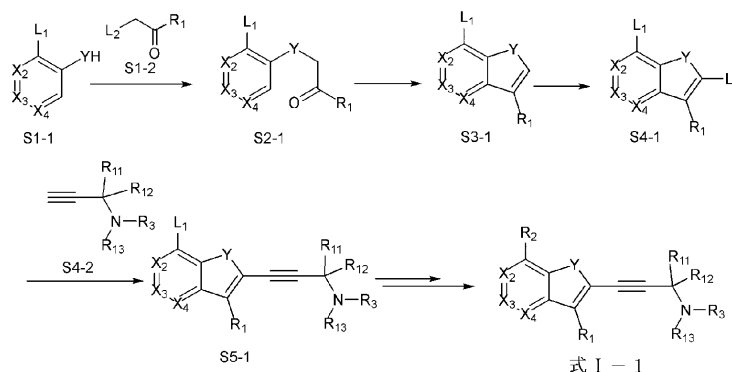
略語	意味
EA	酢酸エチル
DIEA	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
EtOH	エタノール
DMSO	ジメチルスルホキシド
ACN	アセトニトリル
PPA	ポリリン酸
NIS	N-ヨードスクシンイミド

【0162】

一般合成スキーム1：

【化52】

スキーム1



【0163】

一般合成スキーム1に例示されるように、式(I-1)の化合物は、以下の工程により合成することができる：

(1) K_2CO_3 等のアルカリ化剤の存在下で、-YH基とL1基とを有するS1-1等の化合物を出発物質としてS1-2等の化合物と反応させ、S2-1の化合物を形成することができる；

(2) ポリリン酸等の酸性条件下でS2-1の化合物を環化反応させ、芳香族化反応さ

せてS 3 - 1の化合物を形成する；

(3) ハロゲン化試薬の存在下で化合物S 3 - 1のY原子の隣接位をハロゲン化し、化合物S 4 - 1を得ることができる。例えば、NISの存在下、化合物S 3 - 1のY原子の隣接位をヨウ素化することができる。

(4) カップリング触媒の存在下で化合物S 4 - 1を試薬S 4 - 2とカップリング反応させることにより、S 5 - 1の化合物を提供することができ、この触媒は、好ましくは、Pd(PPh₃)₂Cl₂またはPd(dppf)Cl₂等のPd含有触媒を含む；

(5) 化合物S 5 - 1のL1基は、1段階以上の反応により、式(I - 1)の目的化合物に変換することができ、例えば、化合物S 5 - 1を-NH₂で置換し、R₂が-NR₅₁R₅₂である場合、還元的アミノ化反応により目的化合物に変換され得る化合物を生成することができる。

10

【0164】

X線単結晶回折分析

本発明の立体異性体はすべて、X線単結晶回折分析によって同定・決定され得る。

【0165】

一般に、本発明の化合物の単結晶の構造は、オールex2（バージョン：1.5）ソフトウェアによって解析され、回折データは、ShelXT（バージョン：2018/2）の予備解法プログラム（固有位相法を使用）によって予備解析され、単結晶の空間群が決定され得る。続いて、ShelXL（バージョン：2018/3）の精密化プログラムを用いて、F₂に基づく完全行列最小二乗構造精密化がなされる。水素原子以外の原子はすべて異方的に精密化される。水素原子は理論水素化（riding model）により精密化される。

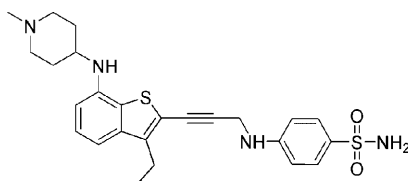
20

【0166】

実施例1

4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (1)

【化53】



30

【0167】

工程1. 1-((2-ブロモフェニル)チオ)ブタン-2-オンの合成

2-ブロモベンゼンチオール (16.58 g、0.09 mol) を160 mlのACNに溶解した溶液に、K₂CO₃ (24.42 g、0.18 mol) および1-ブロモブタン-2-オン (14.60 g、0.10 mol) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、固体をろ過により除去した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 0%-12%) で溶出したシリカゲルカラムにかけ、19.89 gの1-((2-ブロモフェニル)チオ)ブタン-2-オンを黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 259 [M+1]⁺.

40

【0168】

工程2. 7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェンeの合成

ポリリン酸 (10 mL) と1-((2-ブロモフェニル)チオ)ブタン-2-オン (1.99 g、7.68 mmol) の混合物を、攪拌を続けながら160℃までゆっくりと加熱した。反応混合物を160℃で2時間攪拌した。その後、混合物を冷却し、水 (30 mL) を加えた。混合物をEA (90 mL×3) で抽出し、(Na₂SO₄) 上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 0%-5%) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、1.334 gの7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェンが黄色オイルとして得られた。

【0169】

工程3. 7-ブロモ-3-エチル-2-ヨードベンゾ[b]チオフェンの合成

50

10 mL AcOH中の7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン (1.093 g、4.53 mmol) の溶液に、NIS (1.307 g、5.81 mmol) を部分的に加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水 (20 mL) の添加によりクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 30 mL) で抽出した。次に、有機層を合わせ、ブライン (15 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 0%-5%) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、1.186 gの7-ブロモ-3-エチル-2-ヨードベンゾ[b]チオフェンが黄色オイルとして得られた。

【0170】

工程4. 4-((3-(7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20 mLの密閉チューブに、7-ブロモ-3-エチル-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン (0.504 g、1.37 mmol)、4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.335 g、1.59 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.219 g、0.31 mmol)、CuI (0.093 g、0.49 mmol)、DIEA (0.529 g、4.09 mmol)、DMSO (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 0%-35%) で溶出したシリカゲルカラムにアプライした。その結果、0.424 gの4-((3-(7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドが黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 449 [M+1]⁺.

【0171】

工程5. 4-((3-(7-アミノ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドの合成

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20 mLの密閉チューブに、4-((3-(7-ブロモ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.402 g、0.89 mmol)、NaN₃ (0.135 g、2.08 mmol)、L-プロリン (0.038 g、0.33 mmol)、CuI (0.042 g、0.22 mmol)、NaI (0.145 g、0.97 mmol)、Cs₂CO₃ (0.586 g、1.80 mmol)、DMSO (5 mL) を添加した。残渣をPrep-HPLC CH₃CN/H₂O (0.2% HCOOH) (v/v = 0%-50%) で精製した。その結果、4-((3-(7-アミノ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド0.048 gを黄色固体として得た。LCMS: m/z = 389 [M+1]⁺.

【0172】

工程6. 4-((3-(3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (1) の合成

5 mLのMeOH中の4-((3-(7-アミノ-3-エチルベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.040 g、4.53 mmol) の溶液に、1-メチルピペリジン-4-オン (0.087 g、768.8419 μmol) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。次いで、NaBH₃CN (0.087 g 2.03 mmol) およびAcOH (0.002 mL) を系に添加した。反応混合物を室温で3日間攪拌した。残渣をPrep-HPLC CH₃CN/H₂O (0.05% NH₃ H₂O) (v/v = 0%-50%) で精製した。その結果、4-((3-エチル-7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (1) が白色固体として0.010 g (17%) 得られた。LCMS: m/z = 483 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.71 - 7.65 (m, 2H), 7.22 - 7.15 (m, 1H), 7.11 - 7.03 (m, 1H), 6.84 - 6.73 (m, 2H), 6.68 - 6.59 (m, 1H), 4.29 - 4.20 (m, 2H), 3.49 - 3.40 (m, 1H), 2.84 - 2.73 (m, 4H), 2.30 (s, 3H), 2.21 - 2.13 (m, 2H), 2.03 - 1.95 (m, 2H), 1.61 - 1.51 (m, 2H), 1.14 (s, 3H).

【0173】

実施例2

(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ

10

20

30

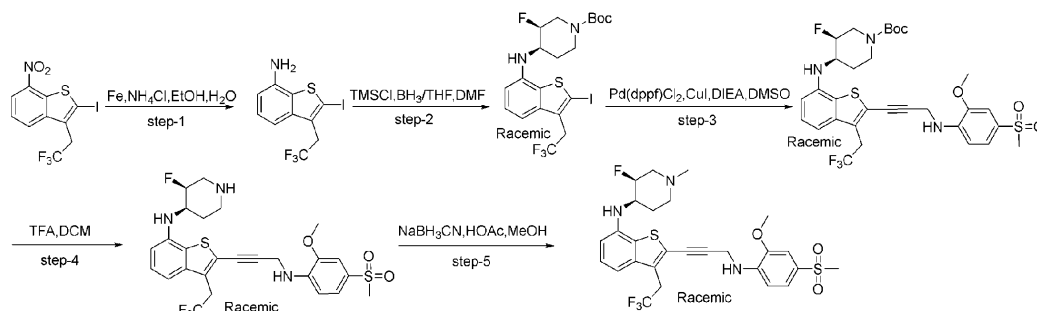
40

50

-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (2)

反応スキーム：

【化54】



10

【0174】

実験詳細：

工程1. 2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン

20 mLの密閉管に2-ヨード-7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン (0.674 g、1.74 mmol)、鉄 (0.605 g、10.83 mmol)、NH₄Cl (0.951 g、17.78 mmol)、EtOH (8 mL) およびH₂O (1.5 mL) を入れた。反応混合物をEA (100 mL x 1) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン0.621 g (99.87%) が灰色の固体として得られた。LCMS: m/z = 358 [M+1]⁺

20

【0175】

工程2. tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)

2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.308 g、0.86 mmol)、tert-ブチル3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.455 g、2.09 mmol)、およびDMF (5 mL) 中のTMSCl (1.156 g、10.64 mmol) を脱気し、N₂でパージした後、BH₃·THF (1 M、9 mL) を加えた。混合物をN₂ (g) 雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃で水 (20 mL) でクエンチし、EA (40 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v=1/5) で溶出し、tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) を得た。LCMS: m/z = 559 [M+1]⁺

30

【0176】

工程3. tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)

40

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された20 mLの密閉チューブに、tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.306 g、0.55 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.184 g、0.77 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.103 g、0.15 mmol)、CuI (0.082 g、0.43 mmol)、DIEA (0.253 g、1.96 mmol)、DMSO (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、EA (40 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v=3/1) で溶出し、tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロ

50

ロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.338 g、収率92.09%)を微黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 670 [M+1]^+$

【0177】

工程4. (Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体)

100 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.319 g、0.48 mmol)、DCM (5 mL) およびTFA (1 mL) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を NaHCO_3 (aq.) で $\text{pH}=9$ に調整し、EA (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。この結果、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体) が黄色オイルとして (0.220 g、81.09%) 得られた。LCMS: $m/z = 570 [M+1]^+$.

10

【0178】

工程5. (Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (2)

20

混合物を室温で0.5時間攪拌した後、 NaBH_3CN (0.032 g、0.75 mmol) およびH OAc (0.002 mL) を加えた。反応混合物を室温で2日間攪拌した。残渣を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 50-80-100% B (2-30-60分); 244 nm; 室温: 35.56 0-37.110分) により、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (2) (0.052 g、収率50.75%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 584 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.48 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2 H), 7.19 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.78 - 3.62 (m, 3H), 3.23 - 3.14 (m, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.39 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 1.96 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H).

30

【0179】

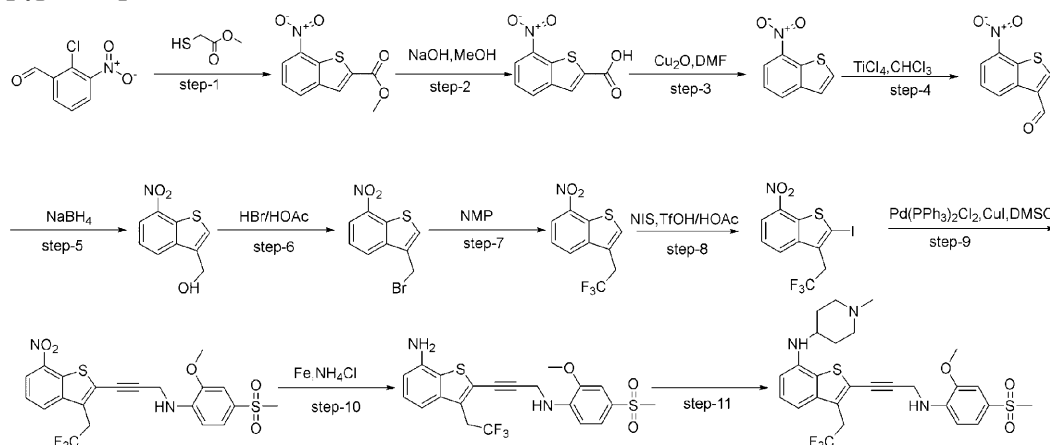
実施例3

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (3)

反応スキーム:

40

【化 5 5】



10

【0180】

実験詳細

工程 1. メチル7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボキシレート

100 mL DMF中の2-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (10.029 g、0.05 mol) と K_2CO_3 (8.235 g、0.06 mol) の混合物に、0℃で2-メルカプト酢酸メチル (6.193 g、0.06 mol) を加えた。混合物を室温で8時間攪拌し、混合物を500 mLの水に加え、混合物をろ過し、水で洗浄し、フィルターケーキをオーブンで乾燥した。その結果、7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル11.91 gがオフホワイトの固体として得られた。

20

【0181】

工程 2. 7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸

20 mLのMeOH中の7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸メチル (2.44 g、0.01 mmol) の0℃溶液に、NaOH (2 N、20 mL) を加えた。反応混合物を室温で8時間攪拌し、混合物を真空下で濃縮した。混合物をHCl (6 N) でpH2~3に調整した。混合物をEA (100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、 $MgSO_4$ 上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、2.27 gの7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸を小さな黄色の固体として得た。

30

【0182】

工程 3. 7-ニトロベンゾ[b]チオフェン

40 mLの密閉管に7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-カルボン酸 (2.105 g、9.43 mmol)、 Cu_2O (0.335 g、1.59 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。反応混合物を120℃で12時間攪拌した。混合物を100 mLの水に加えたところ、多くの沈殿が生じた。混合物をろ過し、フィルターケーキを水で洗浄し、オーブンで乾燥させた。その結果、1.765 gの7-ニトロベンゾ[b]チオフェンが灰色の固体として得られた。

【0183】

工程 4. 7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-カルバルデヒド

20 mLの密閉管に7-ニトロベンゾ[b]チオフェン (0.51 g、2.85 mmol)、ジクロロ(メトキシ)メタン (1.65 g、14.35 mmol)、 $TiCl_4$ (1.50 g、7.91 mmol)、 $CHCl_3$ (5 mL) を入れた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.268 gの7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-カルバルデヒドが黄色固体として得られた。

40

【0184】

工程 5. (7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタノール

メチル7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-カルバルデヒド (1.699 g、8.20 mmol)

50

の20 mL MeOH中0℃溶液にNaBH₄ (0.656 g、17.34 mmol)を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。反応物を水(50 mL)でクエンチし、EA(3 x 100 mL)で抽出し、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、1.197 gの(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタノールが淡黄色固体として得られた。

【0185】

工程6. 3-(ブロモメチル)-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン

20 mLの密閉チューブに(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)メタノール(0.45 g、2.15 mmol)、30% HBr/HOAc(5 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水(50 mL)でクエンチし、EA(3 x 100 mL)で抽出し、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン(v/v=1/6)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.446 gの3-(ブロモメチル)-7-ニトロベンゾ[b]チオフェンが黄色固体として得られた。

10

【0186】

工程7. 7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン

20 mLの密閉管に、3-(ブロモメチル)-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン(0.32 g、1.18 mmol)、銅(0.221 g、3.48 mmol)、ジフェニル-(トリフルオロメチル)-スルホニウムトリフルオロメタンスルホネート(0.918 g、2.27 mmol)、NMP(3 mL)を入れた。反応混合物を60℃で1時間攪拌した。反応を水(40 mL)でクエンチし、EA(2 x 100 mL)で抽出し、ブライン(100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン(v/v = 1/5)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.295 gの7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェンが黄色固体として得られた。

20

【0187】

工程8. 2-ヨード-7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン

20 mLの密閉チューブに7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン(0.293 g、1.12 mmol)、NIS(0.336 g、1.49 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸(0.5 mL)、AcOH(4 mL)を入れた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水(30 mL)でクエンチし、EA(2 x 100 mL)で抽出し、ブライン(80 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン(v/v=1/8)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.389 gの2-ヨード-7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェンが黄色固体として得られた。

30

【0188】

工程9. 2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(3-(7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アニリン

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20 mLの密閉チューブに、2-ヨード-7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン(0.380 g、0.98 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン(0.259 g、1.08 mmol)、Pd(dppf)Cl₂(0.080 g、0.11 mmol)、CuI(0.053 g、0.28 mmol)、DIEA(0.413 g、3.20 mmol)、DMSO(5 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(100 mL)でクエンチし、EA(100 mL x 2)で抽出し、ブライン(80 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン(v/v=2/3)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(3-(7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アニリンが黄色オイルとして0.526 g(粗)得られた。

40

【0189】

工程10. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン

50

20 mLの密閉チューブに、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(3-(7-ニトロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.518 g、1.04 mmol)、鉄 (0.391 g、7.00 mmol)、NH₄Cl (0.430 g、8.04 mmol)、EtOH (5 mL) および H₂O (1 mL) を加えた。反応混合物をEA (100 mL×1) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン 0.282 g (57.92%) を黄色固体として得た。

【0190】

工程11. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (3)

10

25 mL丸底フラスコに2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.220 g、0.43 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (0.259 g、2.29 mmol)、MeOH (4 mL) を入れた。混合物を室温で0.5時間攪拌した後、NaBH₃CN (0.177 g、4.12 mmol) およびHOAc (0.02 mL) を加え、48時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-75-100% B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 44.886-46.470分) を用いて、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (3) (0.038 g、15.58%収率) をオフホワイト固体として得た。

20

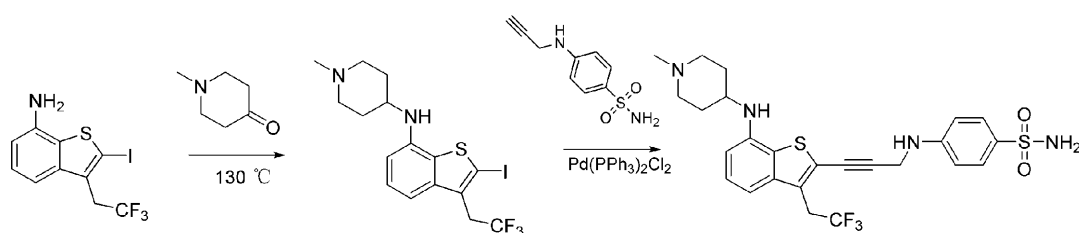
【0191】

実施例4

4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (4)

反応スキーム:

【化56】



30

【0192】

実験詳細

工程1. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン.

40

4 mLのベールに2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.108 g、302.41 μmol)、1-メチルピペリジン-4-オン (0.023 g、203.26 μmol) を入れた。反応液を130 °Cに加熱し、0.5時間攪拌した後、室温まで冷却し、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.113 g、2.634 mmol)、酢酸 (0.01 μmol)、エタノール (1 mL) を加えた。反応物を50 °Cで1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示し、反応物を真空下で濃縮し、C₁₈カラムで精製し、ACN/水 (v/v=1/3) で溶出し、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.068 g、149.68 μmol、49.50%収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 455 [M+1]⁺.

【0193】

50

工程 2. 4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (4).

N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.067 g、147.48 μ mol)、4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.058 g、275.86 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.011 g、15.58 μ mol)、CuI (0.007 g、36.76 μ mol)、TEA (0.031 g、306.36 μ mol)、DMF (1 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-100%B (2-30-60分); 265 nm; 室温: 33.245-35.153分) により、4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (4) (0.021 g、39.13 μ mol、収率26.53%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 537[M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.89 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 2.77 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 1.63 - 1.47 (m, 2H).

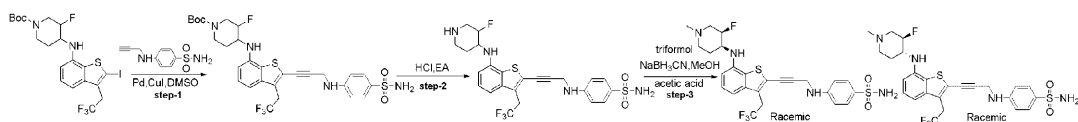
【0194】

実施例 5

4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5) および 4-((3-(7-(((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5b)

反応スキーム:

【化57】



【0195】

実験詳細:

工程 1 tert-ブチル-3-フルオロ-4-((2-(3-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

50 mL 3つ口フラスコに、tert-ブチル 3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.688 g、1.23 mmol)、4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.561 g、1.51 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.184 g、260.65 μ mol)、CuI (0.081 g、425.30 μ mol)、DIEA (0.573 g、4.43 mmol)、メチルスルホキシド (7 mL) を添加した。反応を窒素雰囲気下、室温で3時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3x50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 3/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル 3-フルオロ-4-((2-(3-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2

,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.642 g (1.00 mmol 81.32% 収率) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 641 [M+1]^+$.

【0196】

工程 2 4-((3-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド

20 mLの密閉管に、tert-ブチル3-フルオロ-4-((2-(3-((4-スルファモイルフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.622 g、970.79 μmol)、EA (2 mL、4 N) 中のHCl (g)、EA (2 mL) 反応物を室温で1時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、水 (2 mL) を反応物に添加した。NaOH (aq、3 N) をPH=7になるまで加え、EA (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.530 g (980.40 μmol 、収率100.00%) の4-((3-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドが褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 274 [M+1]^+$ 。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、エチルN-(3-ブromo-5-ニトロ-4-(1H-ピロール-1-イル)フェニル)-1-メチルピペリジン-4-アミンを黄色固体として3.012 g (収率74%) 得た。LCMS: $m/z = 541 [M+1]^+$.

【0197】

工程 3 4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5) および4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5b)

25 mLの丸底フラスコに、4-((3-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.317 g、586.38 μmol)、トリホルモール (0.043 g、1.43 mmol)、酢酸 (0.5 mL)、メチルアルコール (5 mL) 反応混合物を室温で1時間攪拌した後、NaBH₃CN (0.231 g、5.38 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-65-75% B (2-30-60分); 264 nm; 室温: 30.01-31.74) で精製し、目的物を得た。この結果、4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5) が白色固体として0.055 g (99.16 μmol 、収率16.91%) 得られた。LCMS: $m/z = 555 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.58 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.31 - 7.20 (m, 2H), 6.97 (s, 2H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.78 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.72 (m, 2H), 3.82 - 3.61 (m, 1H) 3.03 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.71 (d, J = 11.9 Hz, 1H).

【0198】

そして4-((3-(7-((3R,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (5b) を白色固体として0.027 g (48.68 μmol)

ol、収率8.30%) 得た。LCMS: $m/z = 555 [M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.58 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.90 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.77 - 6.68 (m, 3H), 5.57 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.71 - 4.52 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.85 - 3.79 (m, 2H), 3.59 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 3.10 - 3.01 (m, 1H), 2.69 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.04 - 3.01 (m, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.59 - 1.47 (m, 1H).

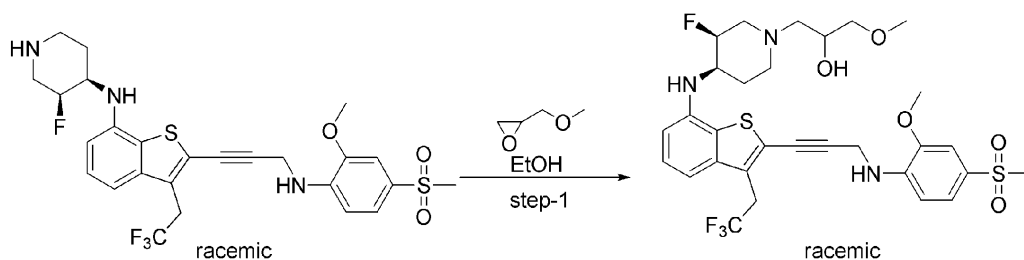
【0199】

実施例 6

1-((Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール (ラセミ体) (6)

反応スキーム:

【化58】



【0200】

実験詳細:

工程 1. 1-((Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール (ラセミ体) (6).

4 mLのバイアル瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.036 g、63.20 μmol)、2-(メトキシメチル)オキシラン (0.044 g、499.41 μmol)、エタノール (1 mL) を加えた。反応物を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-100% B (2-30-60分); 269 nm; 室温: 33.838-34.618) で精製し、目的物を得た。その結果、1-((Z)-3-フルオロ-4-((2-(3-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-3-メトキシプロパン-2-オール (ラセミ体) (6) をオフホワイト固体として0.029 g (収率69.77%) 得た。LCMS: $m/z = 659 [M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.19 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.79 - 3.61 (m, 3H), 3.45 - 3.33 (m, 5H), 3.30 - 3.29 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.57 - 2.44 (m, 2H), 2.44 - 2.28 (m, 2H), 2.03 - 1.85 (m, 2H).

【0201】

実施例 7

N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (7)

反応スキーム:

10

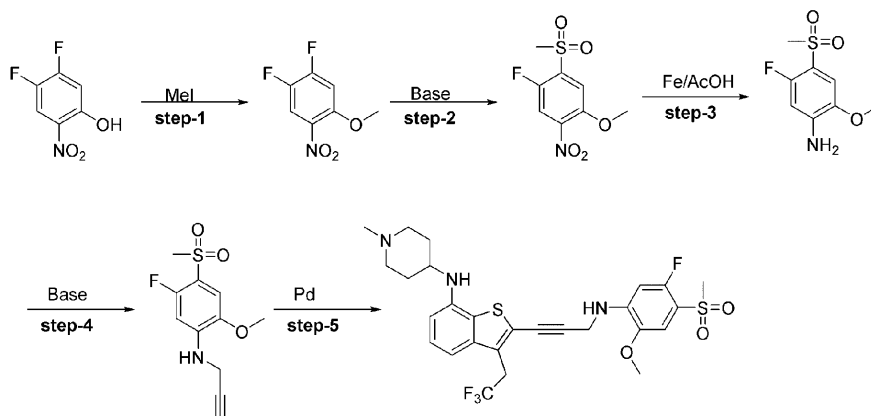
20

30

40

50

【化 5 9】



10

【0202】

実験詳細：

工程 1. 1,2-ジフルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン

100 mL フラスコに 4,5-ジフルオロ-2-ニトロフェノール (4.76 g、27.19 mmol)、 K_2CO_3 (11.33 g、81.98 mmol)、ヨードメタン (3 mL)、DMF (30 mL) を入れた。反応を $20^\circ C$ で 1 時間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を EA/Hex (v/v = 2/8) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、1,2-ジフルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン 5.30 g (収率 99%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 190 [M+1]^+$ 。

20

【0203】

工程 2. 1-フルオロ-4-メトキシ-2-(メチルスルホニル)-5-ニトロベンゼン。

100 mL フラスコに、メチル 1,2-ジフルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゼン (2.99 g、15.84 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (1.90 g、18.62 mmol)、DMA (10 mL) を入れた。反応を $85^\circ C$ で 16 時間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチした。その後、多量の固体が析出した。混合物をろ過し、フィルターケーキを回収した。このフィルターケーキを $60^\circ C$ で 16 時間乾燥させると、1-フルオロ-4-メトキシ-2-(メチルスルホニル)-5-ニトロベンゼンが白色固体として 3.00 g (収率 76%) 得られた。LCMS: $m/z = 250 [M+1]^+$ 。

30

【0204】

工程 3. 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリン。

100 mL の丸底フラスコに、1-フルオロ-4-メトキシ-2-(メチルスルホニル)-5-ニトロベンゼン (4.62 g、18.54 mmol)、Pd/C (3.47 g、32.61 mmol)、MeOH (50 mL) を入れた。フラスコに H_2 をチャージした。反応混合物を $20^\circ C$ で 16 時間攪拌した。混合物をろ過し、ろ液を回収した。ろ液を真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘキサン (v/v = 2/8) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリンが黄色固体として 2.27 g (収率 55%) 得られた。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$ 。

40

【0205】

工程 4. 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン。

50 mL 丸底フラスコに 5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリン (0.91 g、4.13 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.62 g、5.24 mmol)、 K_2CO_3 (1.86 g、13.42 mmol)、NaI (0.10 g、0.67 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。反応混合物を ACN/ H_2O (v/v = 1/1) で溶出した C_{18} カラムで精製した。その結果、5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリンが淡黄色固体として 318 mg (収率 29%) 得られた。LCMS: $m/z = 258 [M+1]^+$ 。

50

【0206】

工程5. N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (7).

50 mL丸底フラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.066 g、145.28 μ mol)、5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.063 g、244.87 μ mol)、CuI (0.043 g、225.78 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.051 g、56.26 μ mol)、DIEA (0.041 g、317.23 μ mol) およびメチルスルホキシド (2 mL) を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-80-100%B (2-30-60分); 220 nm; 室温: 23.767-27.715分)。この結果、N-(2-(3-((5-フルオロ-2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (7) を白色固体として22 mg (収率25%) 得た。LCMS: m/z = 584 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.88 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.34 (s, 5H), 3.18 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.89 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.63 - 1.46 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

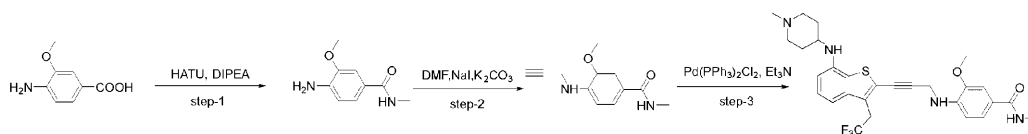
【0207】

実施例8

3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (8)

反応スキーム:

【化60】



【0208】

実験詳細

工程1. 4-アミノ-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド

1Lフラスコに4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (10.01 g、59.88 mmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (68.52 g、180.2070 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (20.96 g、162.18 mmol)、塩酸メチルアミン (24.87 g、368.35 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (500 mL) を加えた。反応混合物を室温で24時間攪拌し、水 (10 mL) を加えて反応をクエンチした。次に、飽和水酸化ナトリウム水溶液をpH = 10 ~ 11になるまで混合物に加えた。得られた溶液をEA (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘプタン (v/v = 9/1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、8.53 g (収率79.05%) の4-アミノ-3-メトキシ-N-メチルベンズアミドが黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 181 [M+1]⁺.

【0209】

工程2. 3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

500 mL フラスコに 4-アミノ-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (5.003 g、27.76 mmol)、炭酸カリウム (11.775 g、85.20 mmol)、ヨウ化ナトリウム (4.402 g、29.37 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) を入れ、窒素の不活性雰囲気 に保った。反応混合物を 85℃ で 7 時間攪拌した。残渣を EA/ヘプタン (v/v = 3/1) で 溶出したシリカゲルカラムにアプライした。反応を水 (200 mL) の添加によりクエン チした。得られた溶液を EA (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘプタン (v/v = 2/5) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3-メトキシ-N-メ チル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 2.686 g (収率 44.33%) が黄色 固体として得られた。LCMS: m/z = 219 [M+1]⁺.

10

【0210】

工程 3. 3-メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ) ベンズアミド (8)

窒素の不活性雰囲気 でパージして維持した 500 mL フラスコに、3-メトキシ-N-メチル -4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.029 g、132.87 μmol)、N-(2- ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリ ジン-4-アミン (0.054 g、118.87 μmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラ ジウム(II) (0.014 g、19.83 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.008 g、42.01 μmol)、トリエチルアミン (0.022 g、217.41 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応を水 (2 mL) の添加によりクエン チし、EA (2 x 4 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、真 空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化ア ンモニウム)、移動相 B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 45-75-100% B (2-30-60 分); 270 nm; 室温: 33.580-36.570 分) で精製した。これにより、3 -メトキシ-N-メチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリ フルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズア ミド (8) を白色固体として 0.010 g (収率 7.42%) 得た。LCMS: m/z = 545 [M+ 1]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.81 - 3.74 (m, 2H), 2.75 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (t, J = 11.3 Hz, 2H), 1.87 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 1.23 (s, 1H).

30

【0211】

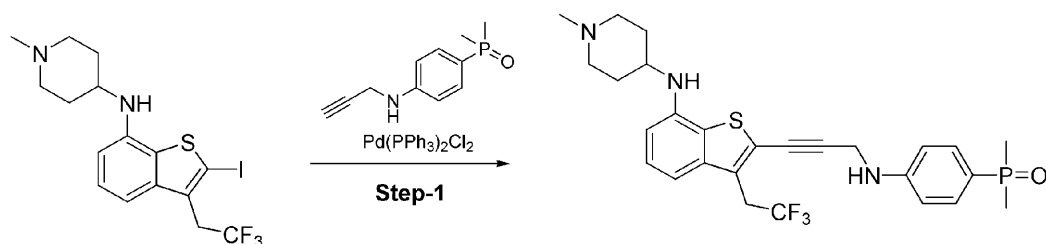
実施例 9

ジメチル(4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエ チル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィン オキシド (9)

40

反応スキーム:

【化 6 1】



【0212】

50

実験詳細

工程 1. ジメチル(4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (9).

窒素雰囲気にてパージして維持した 4 mL フラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.049 g、107.86 μmol)、ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.068 g、328.17 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.009 g、12.75 μmol)、 CuI (0.004 g、21.00 μmol)、TEA (0.015 g、148.24 μmol)、DMF (0.5 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣を prep-HPLC で精製した (移動相 A: 水 (トリフルオロ酢酸)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL / 分; グラジエント: 25-45-45% B (2-30-60 分); 262 nm; 室温: 27.501-29.585 分) を用いて、ジメチル(4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (9) (0.010 g、18.74 μmol 、17.38% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 534 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.83 - 6.78 (m, 2H), 6.72 - 6.64 (m, 2H), 5.31 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.80 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.81 - 2.73 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04 - 1.95 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.55 (d, $J = 13.1$ Hz, 8H).

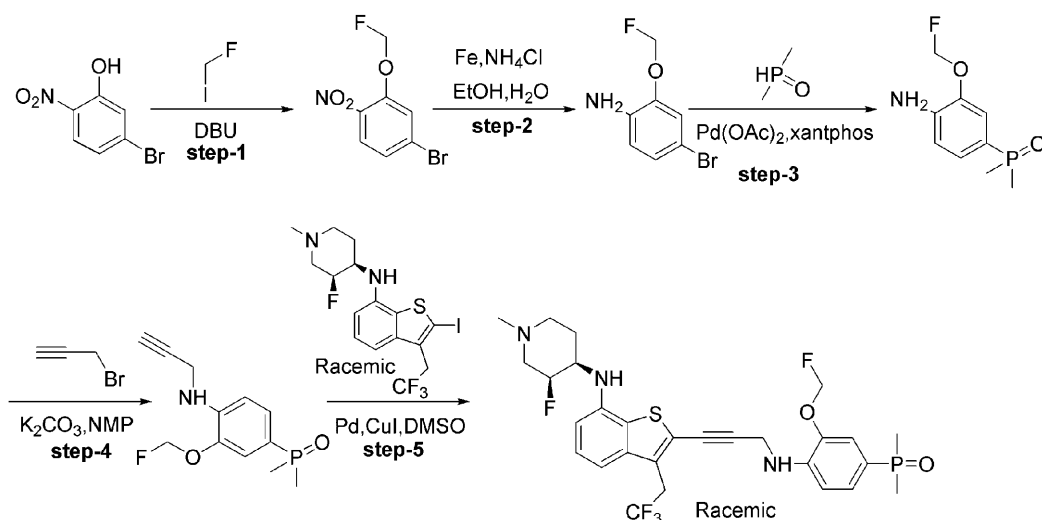
【0213】

実施例 10

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (10)

反応スキーム:

【化62】



【0214】

実験詳細:

工程 1. 4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン

50 mL 3つ口フラスコに 5-ブromo-2-ニトロフェノール (1.16 g、5.32 mmol)、フルオロヨードメタン (1.43 g、8.94 mmol)、DBM (2.28 g、14.97 mmol)、ACN (10 mL) を入れた。反応液を 80°C で 1 時間攪拌した後、水 (10 mL) でクエンチ

した。得られた溶液をEA (3 x 30 mL) で抽出し、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン 1.276 g (5.10 mmol、95.91% 収率) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 250 [M+1]^+$.

【0215】

工程 2. 4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)アニリン

100 mL 3つ口フラスコに4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン (1.332 g、5.32 mmol)、鉄 (2.678 g、47.95 mmol)、 NH_4Cl (2.610 g、48.79 mmol)、EtOH (15 mL)、水 (3 mL) を入れた。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをメタノール (2 x 30 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン ($v/v = 1/3$) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、1.01 g (4.59 mmol、収率86.15%) の4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)アニリンが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$.

10

【0216】

工程 3. (4-アミノ-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された25 mLの3つ口フラスコに、4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)アニリン (0.551 g、2.50 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.132 g、587.95 μmol)、DIEA (0.865 g、6.69 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。次に、ジメチルホスフィンオキシド (0.603 g、7.72 mmol) を130°Cで加えた。反応物を窒素雰囲気下、130°Cで1時間攪拌した。反応混合物をACN/ H_2O ($v/v = 1/9$) で溶出した C_{18} カラムで精製した。その結果、0.400 g (1.84 mmol、収率73.55%) の(4-アミノ-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 218 [M+1]^+$.

20

【0217】

工程 4. (3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 mL 3つ口フラスコに(4-アミノ-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.366 g、1.68 mmol)、3-ブromoプロパ-1-イン (0.295 g、2.47 mmol)、 K_2CO_3 (0.695 g、5.02 mmol)、KI (0.384 g、2.31 mmol)、NMP (5 mL) を入れた。反応混合物を窒素雰囲気下、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物をACN/ H_2O ($v/v = 2/8$) で溶出した C_{18} カラムで精製した。その結果、0.066 g (258.59 μmol 、収率15.34%) の(3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 256 [M+1]^+$.

30

【0218】

工程 5. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (10)

窒素の不活性雰囲気下にパージして維持した10 mL丸底フラスコに、(3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.071 g、278.15 μmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.051 g、107.98 μmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.030 g、42.49 μmol)、 CuI (0.018 g、94.51 μmol)、DIEA (0.063 g、487.45 μmol)、メチルスルホキシド (1 mL) を加えた。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 30-30-60-80%B (0-2-30-60 分); 262 nm; 室温: 33.31-35.22) で精製し、目的物を得た。この結果、1.05 mg (1.75 μmol 、収率0.62%) の(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

40

50

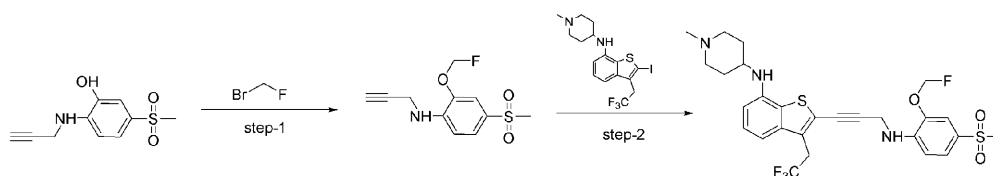
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.53 - 7.33 (m, 2H), 7.31 - 7.11 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.80 (d, J = 49.3 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.81 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 3.70 - 3.65 (m, 1H), 3.10 - 2.98 (m, 1H), 2.87 - 2.76 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.76 - 1.69 (m, 1H), 1.58 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.50 - 1.41 (m, 1H).

实施例 11

N-(2-(3-((2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (11)

反応スキーム：

【化 6 3】



【 0 2 2 0 】

実験詳細

工程 1 . 2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン

8 mL フラスコに 5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール (0.101 g、448.36 μmol)、ブROMOFULOROMETAN (0.053 g、469.32 μmol)、炭酸カリウム (0.126 g、911.69 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。反応混合物を 45°C で 3 時間攪拌し、水 (2 mL) を加えて反応をクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘプタン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン 0.096 g (収率 83.22%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 258 [M+1]⁺.

【 0 2 2 1 】

工程 2 . N-(2-(3-((2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロ
パ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メ
チルピペリジン-4-アミン (11)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した8 mLフラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.051 g、112.26 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.007 g、36.76 μmol)、2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.028 g、108.83 μmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.023 g、32.58 μmol)、トリエチルアミン (0.024 g、237.18 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌し、水 (2 mL)を加えて反応をクエンチし、EA (2 x 4 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 50-75-100%B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 32.200-34.270分)。その結果、N-(2-(3-((2-(フルオロメトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-

7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (11) が黄色オイルとして0.023 g (収率35.10%) 得られた。LCMS: $m/z = 584 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.76 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.97 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.30 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.98 (t, $J = 11.7$ Hz, 2H), 1.87 (d, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.53 (d, $J = 12.6$ Hz, 2H), 1.23 (s, 1H).

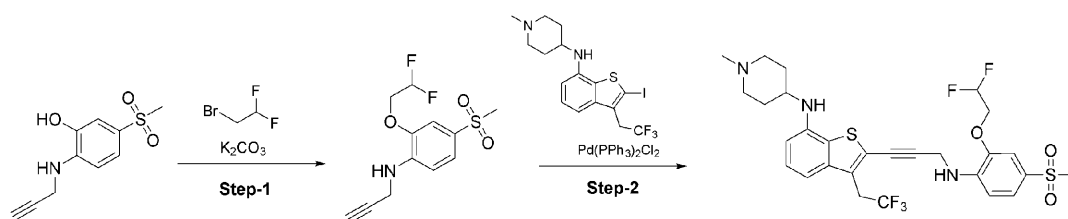
【0222】

実施例 12

N-(2-(3-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (12)

反応スキーム

【化64】



【0223】

実験詳細

工程 1. 2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン.

窒素雰囲気下でパージして維持した4 mLフラスコに、5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール (0.101 g、448.36 μmol)、2-ブromo-1,1-ジフルオロエタン (0.094 g、648.52 μmol)、 K_2CO_3 (0.069 g、499.26 μmol)、DMF (1 mL) を入れた。反応液を50°Cに加熱し、2.5時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。反応物を C_{18} カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.072 g、248.88 μmol 、55.51%収率) を淡黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 290 [M+1]^+$.

【0224】

工程 2. N-(2-(3-((2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (12).

窒素雰囲気下でパージして維持した4 mLフラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.048 g、105.66 μmol)、2-(2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.054 g、186.66 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.013 g、18.42 μmol)、 CuI (0.003 g、15.75 μmol)、TEA (0.025 g、247.06 μmol)、DMF (0.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 44-80-100% B (2-22-40分); 220 nm; 室温: 20.738-23.498分) を用いて、N-(2-(3-((2,2-ジフルオロエトキシ)-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベン

ゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (12) (0.021 g、34.11 μmol 、18.27% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 616 [M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.58 - 6.27 (m, 2H), 5.32 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.49 - 4.39 (m, 4H), 3.81 (q, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.78 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.02 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 1.93 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.48 (m, 2H).

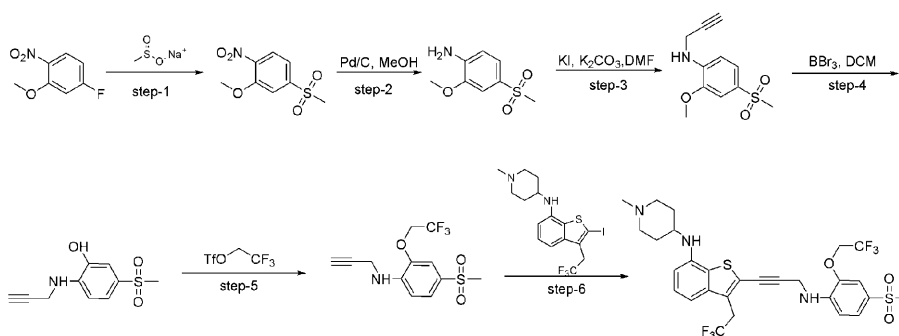
【0225】

実施例 13

1-メチル-N-(2-(3-((4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (13)

反応スキーム:

【化65】



【0226】

実験詳細

工程 1. 2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した500 mLフラスコに、4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (20.27 g、118.45 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (12.62 g、123.62 mmol)、DMA (200 mL) を入れた。反応混合物を H_2O (400 mL) でクエンチし、EA (1000 mL x 2) で抽出し、NaCl (aq. 500 mL x 3) で洗浄し、真空下で濃縮した。次に、MTBE (200 mL) を加え、混合物を室温で1時間攪拌し、ろ過した。その結果、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン 24.96 g (収率91.13%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 232 [M+1]^+$.

【0227】

工程 2. 2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリン

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した2 Lフラスコに、2-(メチルスルホニル)-5-ニトロピリジン (24.24 g、104.83 mmol)、Pd/C (22.32 g、209.74 mmol)、メタノール (1 L) を入れた。反応混合物を室温で19時間攪拌した後、触媒をろ過により除去し、ろ液を真空下で濃縮した。その結果、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリン 15.79 g (収率74.85%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 173 [M+1]^+$.

【0228】

工程 3. 2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した500 mLフラスコに、3-ブロモプロピレン (6.57 g、55.23 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)アニリン (10.02 g、49.79 mmol)、ヨウ化ナトリウム (15.58 g、103.94 mmol)、炭酸カリウム (21.39 g、154.7695 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (200 mL) を加え、反応混合物を85°Cで3時間攪拌した。得られた溶液をEA (2 x 500 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (500 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した

。その結果、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン 7.56 g (収率63.45%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 211 [M+1]^+$,
【0229】

工程4. 5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール

窒素パージして不活性雰囲気にした100 mLフラスコに、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (2.35 g、9.82 mmol)、ジクロロメタン (20 mL) を入れ、-10°Cでトリブロモホウ素 (20 mL) を加えた。反応混合物を0°Cで1時間攪拌した後、1M水酸化ナトリウム水溶液をpH = 11~12まで加えた。水層を回収し、2M塩酸水溶液をpH=7~8まで加え、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 3/5) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。

10

【0230】

その結果、5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール 1.275 g (収率57.63%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 226 [M+1]^+$ 。

【0231】

工程5. 4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン

8 mLフラスコに5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール (0.102 g、452.80 μ mol)、1,1,1-トリフルオロ-2-ブromoエタン (0.084 g、515.54 μ mol)、炭酸カリウム (0.126 g、911.69 μ mol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。反応混合物を45°Cで3時間攪拌し、水 (2 mL) を加えて反応をクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘプタン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリンが黄色オイルとして0.098 g (収率70.43%) 得られた。LCMS: $m/z = 308 [M+1]^+$ 。

20

【0232】

工程6. 1-メチル-N-(2-(3-((4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (13)

30

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLフラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.045 g、99.06 μ mol)、ヨウ化第一銅 (0.009 g、47.26 μ mol)、4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)アニリン (0.036 g、117.15 μ mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.026 g、36.83 μ mol)、トリエチルアミン (0.022 g、217.41 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水 (2 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 4 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 45-80-100%B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 33.274-34.355分) で精製した。この結果、0.023 g (収率35.10%) の1-メチル-N-(2-(3-((4-(メチルスルホニル)-2-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (13) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 634 [M+1]^+$,
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.89 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.22 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.81 (q, J = 11.3 Hz, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.76 (d, J = 11.

40

50

2 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 1.54 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.37 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H).

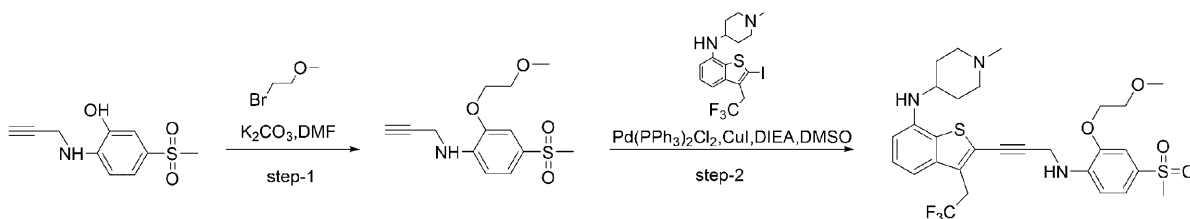
【0233】

実施例 14

N-[2-[3-[2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-アニリノ]プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン (14)

反応スキーム：

【化66】



10

【0234】

実験詳細：

工程 1. 2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-N-プロパ-2-イニル-アニリン.

20 mL バイアル瓶に 5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェノール (0.100 g, 443.92 μmol)、1-ブromo-2-メトキシエタン (0.074 g, 532.41 μmol)、炭酸カリウム (0.204 g, 1.48 mmol)、ジメチルホルムアミド (4 mL) を入れた。反応物を 50°C で一晩攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を EA/ヘキサン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-N-プロパ-2-イニル-アニリン 0.113 g (収率 89.84%) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: m/z = 284 [M+1]⁺.

20

【0235】

工程 2. N-[2-[3-[2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-アニリノ]プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン (14).

8 mL バイアル瓶に、2-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-N-プロパ-2-イニル-アニリン (0.049 g, 172.94 μmol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.050 g, 110.06 μmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.076 g, 107.66 μmol)、CuI (0.140 g, 735.10 μmol)、DIEA (0.209 g, 1.62 mmol)、メチルスルホキシド (3 mL) を加えた。反応物を窒素下、室温で 3 時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L TFA)、移動相 B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 15-40-50% B 2-30-40 分); 270 nm; 室温: 36.17-36.91 分) で精製し、目的物を得た。この結果、N-[2-[3-(2-メトキシエトキシ)-4-メチルスルホニル-アニリノ]プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチル-ピペリジン-4-アミン (14) がオフホワイト固体として 0.014 g (収率 20.86%) 得られた。LCMS: m/z = 610 [M+1]⁺.

40

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.06 (d, J

50

= 10.9 Hz, 3H), 2.95 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H), 2.29 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H).

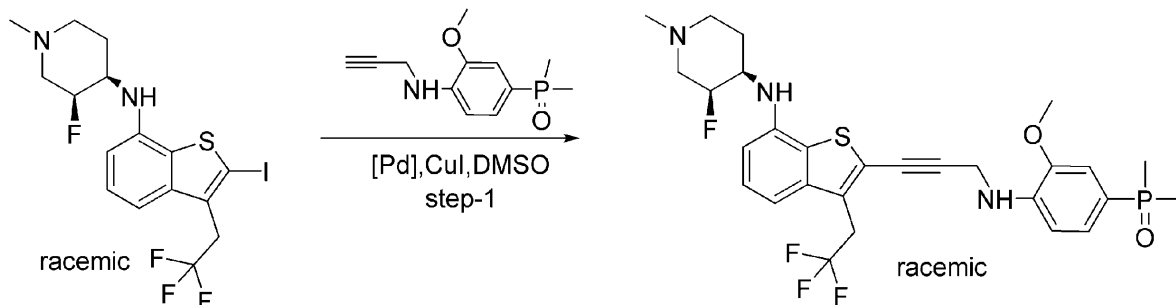
【0236】

実施例 15

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (15)

反応スキーム：

【化67】



10

【0237】

実験詳細：

工程 1 (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (15)

10 mL 丸底フラスコに、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.078 g, 328.78 μmol)、(Z)-3-フルオロ-1-メチル-N-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.076 g, 160.92 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.023 g, 32.58 μmol)、 CuI (0.020 g, 105.01 μmol)、 DIEA (0.086 g, 665.41 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で6時間撹拌した。反応を水 (5 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 10 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A：水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B：ACN；流速：70 mL/分；グラジエント：35-70-70%B (2-30-60分)；270 nm；室温：25.18-26.87) で精製し、目的物を得た。この結果、0.047 g (80.81 μmol 、収率24.57%) の(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (15) が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 582 [M+1]^+$.

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 - 7.17 (m, 3H), 7.15 - 7.09 (m, 1H), 6.85 - 6.79 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 29.5 Hz, 5H), 3.64 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.71 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

40

【0238】

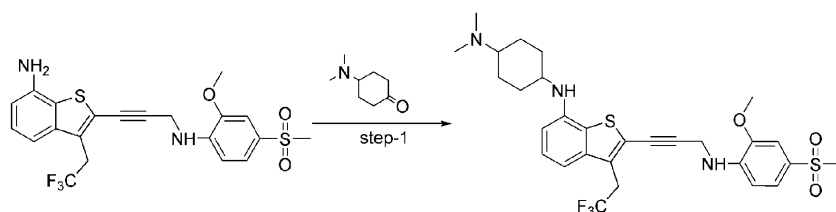
実施例 16

N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン (16)

50

反応スキーム：

【化 6 8】



【0239】

実験詳細：

工程 1. N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン (16) .

50 mL 丸底フラスコに、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.083 g、177.15 μmol)、4-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.120 g、849.80 μmol)、 NaCNBH_3 (0.079 g、1.84 mmol) および EtOH (5 mL) を添加した。混合物を 60°C で 16 時間撹拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (50 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 60-90-100% B (2-30-60 分); 265 nm; 室温: 33.497-37.464 分)。これにより、N1-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N4,N4-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミン (16) を白色固体として 47 mg (収率 44%) 得た。LCMS: $m/z = 594 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 7.13 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (t, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.21 (dd, $J = 40.1, 7.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 18.8$ Hz, 2H), 1.76 (d, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.61 (s, 1H), 1.48 (s, 1H), 1.33 (d, $J = 14.5$ Hz, 2H).

【0240】

実施例 17

trans-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17) および cis-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17b)

反応スキーム：

10

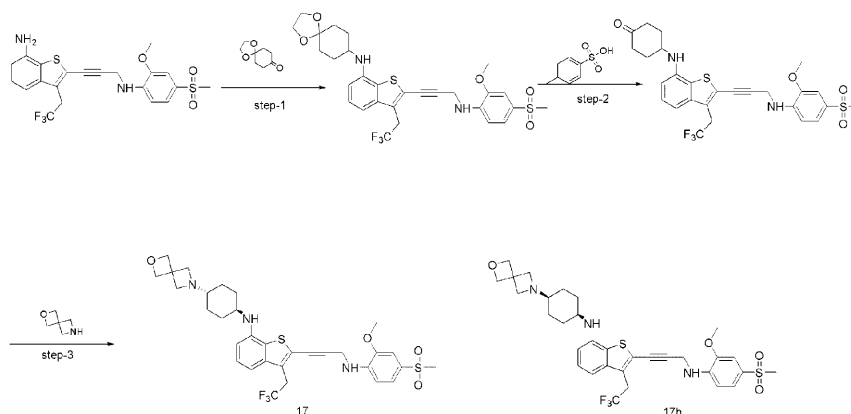
20

30

40

50

【化 6 9】



10

【0241】

実験詳細

工程 1. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン

25 mL フラスコに、チタンエトキシド (0.577 g, 2.53 mmol)、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.401 g, 855.90 μmol)、トルエン (10 mL)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (0.437 g, 2.80 mmol) を加えた。反応混合物を 110℃ で 2 時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、メタノール (10 mL) で溶解した。次にシアノホウ素無水物ナトリウム (0.226 g, 5.27 mmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに 15 時間攪拌した。反応を水 (20 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘプタン (v/v = 2/5) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン 0.608 g (収率 93.60%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 609 [M+1]⁺.

20

30

【0242】

工程 2. 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 25 mL フラスコに、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-アミン (0.603 g, 990.65 μmol)、アセトニトリル (10 mL)、水 (5 mL) 中の 4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (1.583 g, 8.32 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH = 7~8 になるまで添加した。得られた溶液を EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘプタン (v/v = 3/1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、0.447 g (収率 79.91%) の 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オンを黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 565 [M+1]⁺.

40

【0243】

工程 3. trans-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-

50

2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17) および *cis*-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17b)

8 mLのフラスコに、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (0.100 g、1.01 mmol)、4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.050 g、88.55 μ mol)、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.1 mL)を入れた。反応混合物を室温で24時間攪拌した後、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.030 g、699.70 μ mol)を加えた。反応混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応を水 (10 mL)の添加によりクエンチし、EA (2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-75-100% B (2-30-60分; 272 nm; 室温: 33.268-34.375分)。これにより、*trans*-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17)を白色固体として0.017g (収率29.63%) 得た。LCMS: m/z = 648 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.27 - 7.21 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.58 (s, 4H), 4.37 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 3.21 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 1.92 (s, 2H), 1.69 (s, 2H), 1.25 (d, J = 14.6 Hz, 3H), 0.99 (d, J = 13.7 Hz, 3H).

【0244】

そして0.010 g (収率17.43%) の、*cis*-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (17b)を白色固体として得た。LCMS: m/z = 648 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.59 (s, 4H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (q, J = 10.8 Hz, 2H), 3.20 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.09 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 1.57 (dd, J = 31.9, 18.2 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H).

【0245】

実施例 18

Trans-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18) および *cis*-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18b)

反応スキーム

10

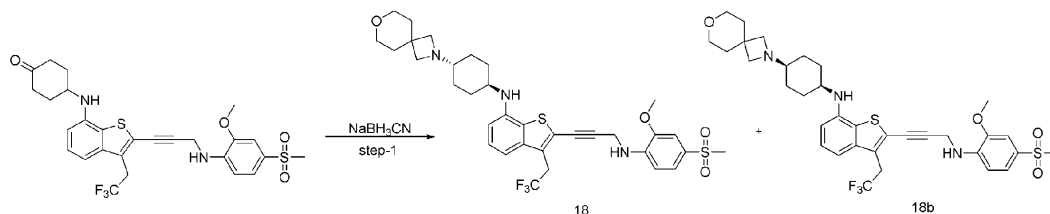
20

30

40

50

【化 7 0】



【 0 2 4 6】

工程 1. trans-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18) および cis-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18b) .

mLの密閉管に入れ、窒素の不活性雰囲気中に保ち、4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.05 g, 88.55 mmol)、7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン (0.05 g, 393.11 mmol)、酢酸 (0.03 g, 499.58 mmol)、メタノール (1 mL) を加えた。反応混合物を室温で3時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.04 g, 636.53 mmol) を反応物に加え、室温で2時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチル (2 x 50 mL) で抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、MeOH/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム)、流速: 25 mL/分; グラジエント: 50-85-100% B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 36.800-38.238/40.647-42.205) を用いたプレHPLCでさらに精製した。これにより、trans-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18) を白色固体として0.008g (収率13.37%) 得た。LCMS: m/z = 676 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 22.2, 11.3 Hz, 2H), 3.47 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.91 (s, 4H), 1.95 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 1.61 (s, 4H), 1.27 (dd, J = 23.1, 11.1 Hz, 3H), 1.10 - 0.92 (m, 2H).

【 0 2 4 7】

そして、cis-N-(4-(7-オキサ-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (18b) を白色固体として0.007 g (収率11.69%) 得た。LCMS: m/z = 676 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 5.22 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.79 (dd, J = 22.2, 11.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (s, 4H), 2.22 (s, 1H), 1.71 - 1.51 (m, 9H), 1.40 (t, J = 15.1 Hz, 2H), 1.23 (s, 2H).

【 0 2 4 8】

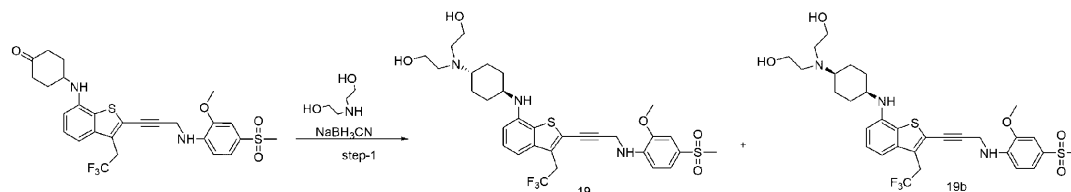
実施例 19

trans-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-

1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (19) および cis-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (19b)

反応スキーム：

【化71】



10

【0249】

実験詳細：

工程1. trans-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (19) および cis-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (19b) の合成

20

8 mLの反応バイアルに、4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.033 g, 58.44 μ mol)、酢酸、(0.033 g, 549.52 μ mol)、2,2'-アザンジイルビス(エタン-1-オール) (0.554 g, 5.26 mmol) を加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌した。反応をaq. Na₂CO₃ (10 mL) でクエンチし、DCM (30 mL x 3) で抽出し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A：水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B：ACN；流速：40 mL/分；グラジエント：35-65-65% B (2-30-60分)；270 nm；室温：26.332-27.528分および室温：31.669-33.143分)を用いて、トランス-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (0.005 g, 13.08% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 654 [M+1]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 8.3, 4.8 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.51 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.44 - 4.23 (m, 4H), 3.89 (s, 3H), 3.80 (q, J = 11.0 Hz, 2H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 1.74 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.17 (m, 6H).

40

【0250】

そして、cis-2,2'-((4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)シクロヘキシル)アザンジイル)ビス(エタン-1-オール) (0.004 g, 10.46%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 654 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.95 - 3.74 (m, 5H), 3.71 (s, 1H), 3.40 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.62 (dd, J = 18.5, 12.6 Hz, 4H), 2.05 - 1.85 (m, 3H), 1.71 -

50

1.41 (m, 5H), 1.24 (s, 3H).

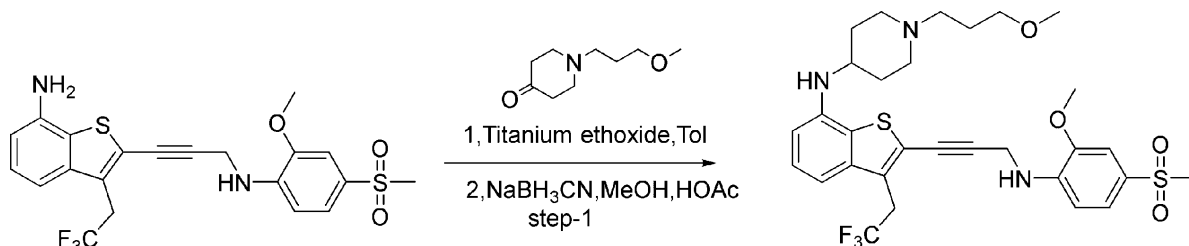
【0251】

実施例 20

N-[2-[3-(2-メトキシ-4-メチルスルホニル-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-アミン (20)

反応スキーム：

【化72】



10

【0252】

実験詳細：

工程 1. N-[2-[3-(2-メトキシ-4-メチルスルホニル-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-アミン (20) .

20

8mLバイアル瓶に、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.056 g, 119.53 μ mol)、1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-オン (0.125 g, 729.99 μ mol)、チタンエトキシド (0.156 g, 683.89 μ mol)、トルエン (1 mL) を加えた。反応物を110℃で1時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製物にMeOH (1 mL) とシアノホウ素無水物ナトリウム (0.120 g, 2.80 mmol) を加えた。反応物を一晩室温で攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (30 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (50 mL) およびブライン (50 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A：水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B：MeOH；流速：70 mL/分；グラジエント：45-80-100 %B (2-30-60分)；270 nm；室温：40.998-42.953分)。この結果、N-[2-[3-(2-メトキシ-4-メチルスルホニル-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(3-メトキシプロピル)ピペリジン-4-アミン (20) がオフホワイト固体として0.035g (収率46.95%) 得られた。LCMS: m/z = 624 [$M+1$]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, , メタノール-d₄) δ 7.54 - 7.47 (m, 1H), 7.36 - 7.25 (m, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.76 - 3.64 (m, 2H), 3.58 - 3.49 (m, 1H), 3.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.08 (s, 3H), 3.00 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 2.54 - 2.46 (m, 2H), 2.23 (d, J = 23.2 Hz, 2H), 2.09 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.87 - 1.76 (m, 2H), 1.71 - 1.56 (m, 2H).

40

【0253】

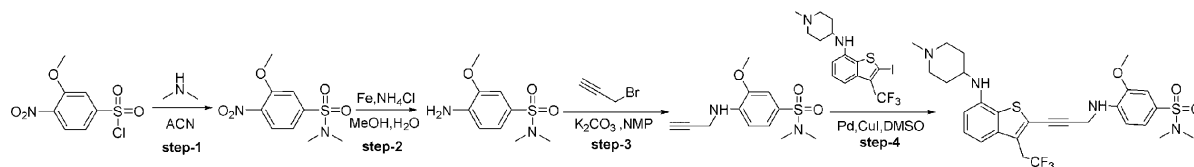
実施例 21

3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (21)

反応スキーム：

50

【化 7 3】



【0254】

実験詳細：

工程 1 3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

20 mLの密閉チューブに3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.536 g, 2.13 mmol)、ジメチルアミン (0.542 g, 3.96 mmol)、ACN (5 mL)を入れた。反応混合物をEA/ヘキサン (v/v = 2/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 0.554 g (2.12 mmol, 収率99.93%) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 261 [M+1]^+$ 。

10

【0255】

工程 2 4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド

40 mLの密閉チューブに、3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.566 g, 2.17 mmol)、鉄 (1.406 g, 25.17 mmol)、NH₄Cl (1.121 g, 20.95 mmol)、MeOH (8 mL)、水 (2 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、70℃で4時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、フィルターケーキをメタノール (2 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、生成物を得た。その結果、4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド 0.530 g (2.29 mmol, 収率99.93%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 231 [M+1]^+$ 。

20

【0256】

工程 3 3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

8 mL密閉管に4-アミノ-3-メトキシ-N,N-ジメチルベンゼンスルホンアミド (0.151 g, 655.71 μmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.102 g, 857.43 μmol)、K₂CO₃ (0.263 g, 1.90 mmol)、NMP (2 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、80℃で4時間攪拌した。得られた溶液をEA (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 2/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド 0.119 g (443.48 μmol, 収率67.63%) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 269 [M+1]^+$ 。

30

【0257】

工程 4 3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (21)

10 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.098 g, 365.22 μmol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.058 g, 127.67 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.036 g, 50.99 μmol)、CuI (0.019 g, 99.76 μmol)、DIEA (0.044 g, 340.44 μmol)、メチルスルホキシド (1 mL)を加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で1時間攪拌した。得られた溶液をEA (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-95-95%B (2-30-45-60分); 220 nm; 室温: 41.58-49.20) で精製し、目的物を得た。この結果、3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミ

40

50

ノ)ベンゼンスルホンアミド (21) が白色固体として0.035 g (58.85 μ mol, 収率40.09%) 得られた。LCMS: $m/z = 595$ [$M+1$]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.32 - 7.10 (m, 2H), 6.91 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.49 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 5.78 (s, 1H), 5.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 4.3$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 35.5$ Hz, 5H), 2.79 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.56 (s, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.08 - 2.00 (m, 2H), 1.92 - 1.84 (m, 2H), 1.60 - 1.53 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

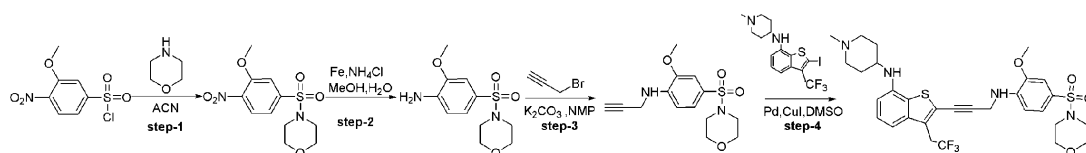
【0258】

実施例 22

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (22)

反応スキーム

【化74】



【0259】

実験詳細:

工程 1 4-((3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルホニル)モルフォリン

20 mLの密閉チューブに3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.529 g, 2.10 mmol)、モルフォリン (0.387 g, 4.44 mmol)、ACN (5 mL)を入れた。反応混合物をEA/ヘキサン (v/v = 2/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、4-((3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルホニル)モルフォリン0.690 g (2.28 mmol, 収率100.00%) が微黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 303$ [$M+1$]⁺.

【0260】

工程 2 2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)アニリン

40 mL密閉管に4-((3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルホニル)モルフォリン (0.669 g, 2.57 mmol)、鉄 (1.275 g, 22.83 mmol)、NH₄Cl (1.220 g, 22.80 mmol)、EtOH (10 mL)、水 (2 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、90℃で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、フィルターケーキをメタノール (2 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、生成物を得た。その結果、2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)アニリン0.392 g (1.43 mmol, 収率56.00%) が微黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 273$ [$M+1$]⁺.

【0261】

工程 3 2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン

8 mL密閉管に2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)アニリン (0.161 g, 591.21 μ mol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.099 g, 832.21 μ mol)、K₂CO₃ (0.251 g, 1.81 mmol)、NMP (2 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、80℃で16時間攪拌した。得られた溶液をEA (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 2/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン0.138 g (444.63 μ mol, 収率75.20%) が微黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 311$ [$M+1$]⁺.

【0262】

工程 4 N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル

10

20

30

40

50

ピペリジン-4-アミン (22)

10 mL 丸底フラスコに、2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.072 g, 231.98 μmol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.128 g, 281.75 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.036 g, 50.99 μmol)、CuI (0.013 g, 68.25 μmol)、DIEA (0.072 g, 557.09 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応を水 (5 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-80-80% B (2-30-60分); 220 nm; 室温: 24.95-29.32) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(モルフォリノスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (22) が白色固体として0.035 g (58.85 μmol , 収率40.09%) 得られた。LCMS: m/z = 595 [M+1]⁺.

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.55 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 39.1 Hz, 5H), 3.62 (t, J = 4.5 Hz, 4H), 2.83 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 2.78 - 2.70 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 1.83 (m, 2H), 1.56 - 1.49 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

20

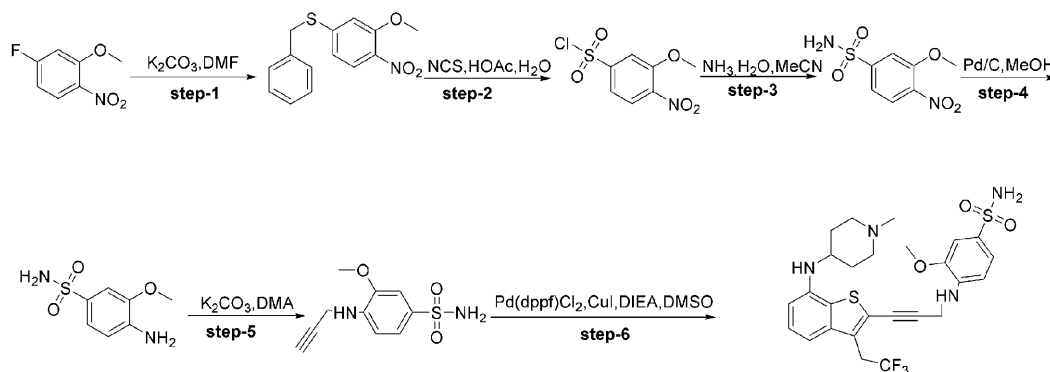
【0263】

実施例 23

3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (23)

反応スキーム:

【化75】



30

【0264】

実験詳細:

工程 1. ベンジル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルファン

200 mL DMF中の4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (20.50 g, 119.80 mmol) とK₂CO₃ (125.57 g, 908.57 mol) の混合物に、0°Cでフェニルメタンチオール (16.34 g, 131.77 mol) を加えた。混合物を室温で8時間攪拌し、混合物を500 mLの水に加え、混合物をろ過し、水 (100 mL x 2) で洗浄し、オーブンで乾燥した。その結果、ベンジル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルファン18.10 g (54.88%) が小さな黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 276 [M+1]⁺

40

【0265】

工程 2. 3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド

50

100 mLの丸底フラスコにベンジル (3-メトキシ-4-ニトロフェニル) スルファン (14.47 g、52.56 mmol)、HOAc (90 mL)、H₂O (15 mL) を入れた。混合物を0℃に冷却した。次にNCS (30.45 g、228.03 mmol) を内温を5℃以下に保ちながら5分かけて加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水 (150 mL) に注ぎ、EA (300 mL×2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v = 1/1) で溶出し、3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンクロリド (9.792 g、収率74.04%) を微黄色固体として得た。

【0266】

工程3. 3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

10 mLのMeCN中の3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンクロリド (0.510 g、2.03 mmol) の混合物に、0℃で水酸化アンモニウム (1 mL) を加えた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮した。その結果、3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.491 g、粗) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: m/z = 233 [M+1]⁺

【0267】

工程4. 4-アミノ-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

MeOH (8 mL) 中の3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (0.481 g、2.07 mmol) の溶液に、Pd/C (10%、0.097 g) をN₂下で加えた。混合物を真空下で脱気し、H₂ (g) で3回パージした。反応混合物を室温で2時間攪拌した。固体をろ過し、フィルターケーキをMeOH (10 mL) で洗浄した。ろ液を真空下で濃縮し、4-アミノ-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.470 g、粗) を灰色固体として得た。LCMS: m/z = 203 [M+1]⁺

【0268】

工程5. 3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

DMA (10 mL) 中の4-アミノ-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (0.465 g、2.30 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.595 g、5.00 mmol) およびK₂CO₃ (0.958 g、6.93 mmol) の混合物を脱気し、N₂ (g) で3回パージした。混合物を50℃で12時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) の添加によりクエンチし、EA (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 4) で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 1/2) で溶出したC18カラムで精製し、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド0.152 g (27.51%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 241 [M+1]⁺

【0269】

工程6. 3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (23)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した8 mLの密閉チューブに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.051 g、0.11 mmol)、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.048 g、0.20 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g、0.04 mmol)、CuI (0.018 g、0.09 mmol)、DIEA (0.057 g、0.44 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をH₂O (20 mL) で抽出してクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-95%B (2-30-40分); 220 nm; 室温: 32.686-34.791分) により、3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (23) (0.024 g、37.73%収率) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 56

10

20

30

40

50

7 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.50 - 7.42 (m, 1H), 7.32 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 7.26 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 4.37 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.75 - 3.59 (m, 2H), 3.58 - 3.45 (m, 1H), 2.90 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 2.22 (t, J = 11.4 Hz, 2H), 2.06 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 1.67 - 1.53 (m, 2H).

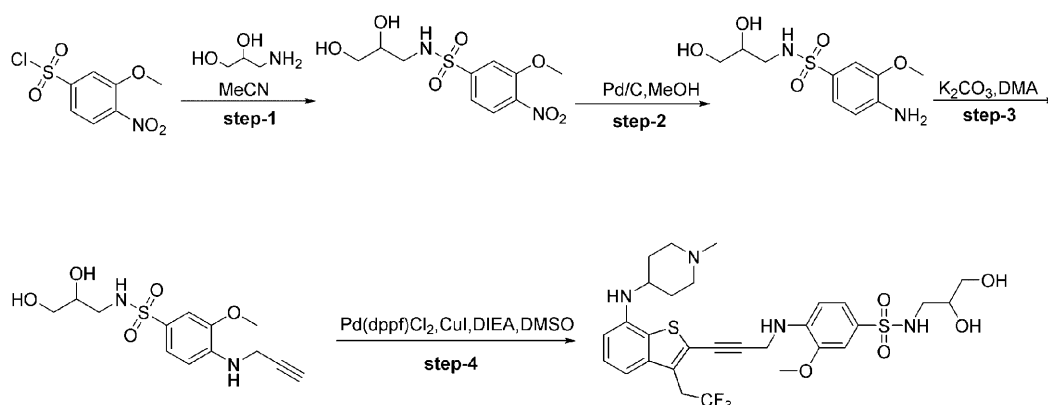
【0270】

実施例 2 4

N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (24)

反応スキーム：

【化76】



【0271】

実験詳細：

工程 1．ベンジル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)スルファン

10 mLのMeCN中の3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (0.512 g、2.03 mmol) の混合物に、0℃で3-アミノプロパン-1,2-ジオール (0.238 g、2.61 mmol) を加えた。得られた混合物を減圧下濃縮した。その結果、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.033 g、粗) が無色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 307 [M+1]⁺

【0272】

工程 2．4-アミノ-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド

MeOH (8 mL) 中のN-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (1.031 g、3.36 mmol) の溶液に、N₂ (g) 下でPd/C (10%、0.219 g) を加えた。混合物を真空下で脱気し、H₂ (g) で3回パージした。反応混合物を室温で2時間攪拌した。固体を濾別し、フィルターケーキをMeOH (10 mL) で洗浄した。合わせたろ液を真空下で濃縮し、4-アミノ-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (1.004 g、粗) を灰色の固体として得た。LCMS: m/z = 277 [M+1]⁺

【0273】

工程 3．N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド

NMP (10 mL) 中の4-アミノ-N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (1.001 g、粗製)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.467 g、3.93 mmol) およびK₂CO₃ (0.795 g、5.75 mmol) の混合物を脱気し、N₂ (g) で3回パージした。混合物を80℃で48時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) の添加によりクエ

ンチし、EA (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL x 4) で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 1/4) で溶出したC18カラムで精製し、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド0.078 g (6.85%) を無色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 315 [M+1]^+$

【0274】

工程4. N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (24)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLの密閉チューブに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.048 g、0.11 mmol)、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.077 g、0.24 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.019 g、0.03 mmol)、CuI (0.009 g、0.05 mmol)、DIEA (0.062 g、0.48 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。水 (20 mL) を加えて反応混合物をクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 35-65-95% B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 38.125-42.751分) を用いて、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (24) (0.015 g, 22.14% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 641 [M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.18 - 7.10 (m, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 6.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.36 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88 - 3.75 (m, 4H), 3.55 - 3.42 (m, 2H), 2.85 - 2.75 (m, 3H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 - 1.93 (m, 3H), 1.89 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.61 - 1.47 (m, 2H), 1.37 - 1.26 (m, 2H).

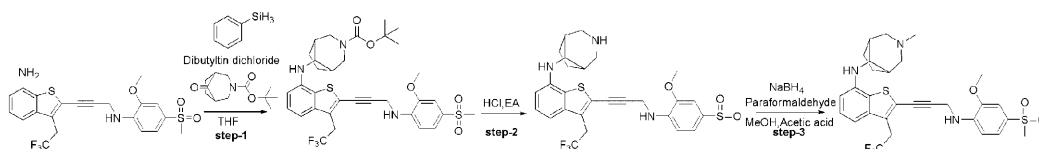
【0275】

実施例 25

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (25)

反応スキーム

【化77】



【0276】

実験詳細:

工程1 tert-ブチル8-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート

20 mLの密閉管に、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.117 g, 414.07 μ mol)、tert-ブチル8-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-

カルボキシレート (0.561 g, 519.34 μmol)、ジブチルスズジクロリド (0.082 g, 269.87 μmol) を加えた。次にフェニルシラン (0.235 g, 2.17 mmol) を加えた。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 3/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル8-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート0.194 g (286.22 μmol , 収率69.12%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 678 $[M+1]^+$ 。

【0277】

工程2 N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン

8 mLの密閉チューブに、tert-ブチル8-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.192 g, 283.27 μmol)、EA (2 mL, 4 N) 中のHCl (g)、EA (2 mL) 反応物を室温で1時間攪拌し、反応物を真空下で濃縮した。水 (2 mL) を反応物に加え、NaOH (aq, 3 N) をPH=7になるまで加えた。EA (3 x 10 mL) で抽出し、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン0.153 g (264.85 μmol , 収率93.49%) を褐色固体として得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製した。LCMS: m/z = 578 $[M+1]^+$ 。

【0278】

工程3 N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (25)

8 mLの密閉管に、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (0.152 g, 263.12 μmol)、パラホルムアルデヒド (0.054 g, 1.79 mmol)、酢酸 (0.3 mL)、メタノール (2 mL)。次にNaBH₃CN (0.090 g, 2.37 mmol) を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、得られた溶液をEA (3 x 20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-100% B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 44.33-46.51) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-アミン (25) が白色固体として0.023 g (38.87 μmol , 収率14.77%) 得られた。LCMS: m/z = 592 $[M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 33.0 Hz, 5H), 3.51 - 3.42 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.43 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.32 - 3.28 (m, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.72 (d, J = 3.6 Hz, 4H)。

【0279】

実施例26

10

20

30

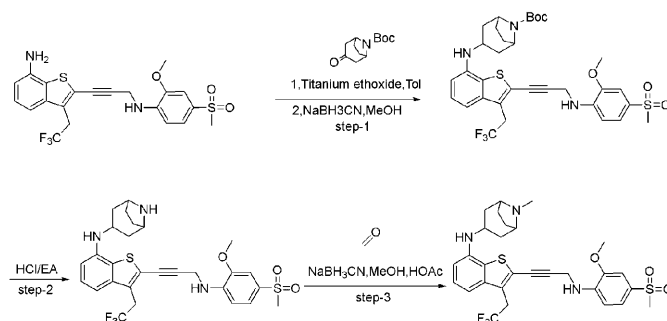
40

50

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン (26)

反応スキーム：

【化78】



10

【0280】

実験詳細：

工程1. tert-ブチル3-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート。

20 mLバイアル瓶に2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.147 g, 313.76 μmol)、tert-ブチル3-オキソ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (0.442 g, 1.96 mmol)、チタンエトキシド (0.498 g, 2.18 mmol)、トルエン (3 mL)を加えた。反応物を110℃で16時間攪拌し、真空下で濃縮した。粗製物にMeOH (3 mL)とシアノホウ素無水物ナトリウム (0.159 g, 3.71 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応を水 (50 mL)でクエンチし、EA (3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v = 1/2)で溶出した。その結果、tert-ブチル 3-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート0.330 g (粗)を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 678 [$M+1$]⁺。

20

30

【0281】

工程2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン。

50 mLフラスコに、tert-ブチル3-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-カルボキシレート (0.330 g, 486.87 μmol)、EA (20 mL, 4.0 M)中のHCl。反応混合物を0℃でKHCO₃ (aq.)によりPH = 8に調整した。混合物をEA (3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカゲルカラムで精製し、MeOH/DCM (v/v = 1/9)で溶出した。その結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン0.074 g (収率26.31%)を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 578 [$M+1$]⁺。

40

【0282】

工程3. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-

50

1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン (26)。

8 mLバイアル瓶にN-[2-[3-(2-メトキシ-4-メチルスルホニル-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン (0.075 g, 129.82 μmol)、ポリオキシメチレン (0.008 g, 266.44 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.058 g, 1.35 mmol)、MeOH (3 mL)、HOAc (0.1 mL)。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応物を水 (10 mL) でクエンチし、EA (20 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L TFA)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-100-100%B (0-45-50分); 271 nm; 室温: 43.810-47.680分) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミン (26) がオフホワイト固体として0.017 g (収率22.13%) 得られた。LCMS: $m/z = 592 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.52 - 7.45 (m, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.59 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.75 - 3.63 (m, 2H), 3.30 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 2.27 - 2.08 (m, 6H), 1.97 (d, $J = 14.8$ Hz, 2H)。

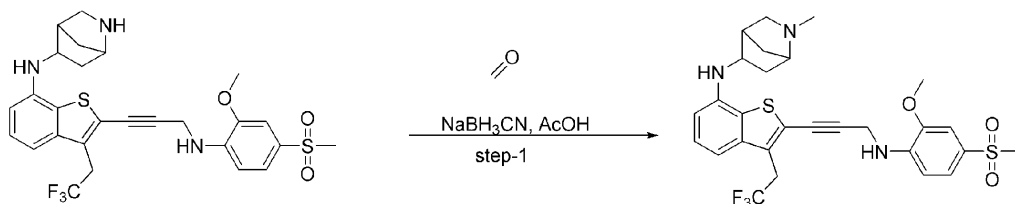
【0283】

実施例 27

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (27)

反応スキーム:

【化79】



【0284】

実験詳細:

工程 1. 1. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (27)。

8 mLの反応バイアル瓶にN-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (0.018 g, 31.93 μmol)、パラホルムアルデヒド (0.002 g, 66.60 μmol)、酢酸 (0.015 g, 249.78 μmol)、メタノール (1 mL)。反応物を室温で12時間攪拌した後、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.037 g, 862.95 μmol) を加えた。反応を室温で5時間攪拌した。反応をaq. Na_2CO_3 (10 mL) でクエンチし、DCM (3 x 10 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 50-70-90%B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 43.971-48.403分) を用いて、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-メチル-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (27) (0

.004 g, 21.68%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 578 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.64 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.53 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (q, $J = 10.6$ Hz, 2H), 3.12 (d, $J = 12.6$ Hz, 3H), 2.98 (s, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 1H), 2.22 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 2.01 - 1.83 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 1.62 - 1.54 (m, 1H), 1.42 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 1.23 (s, 1H).

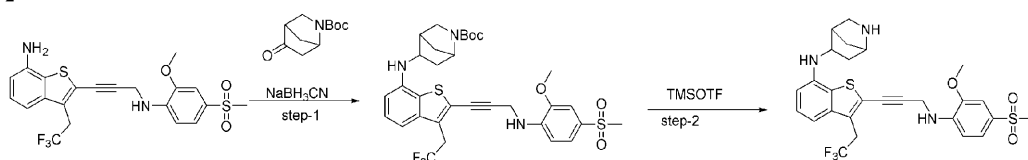
【0285】

実施例 28

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (28)

反応スキーム:

【化80】



【0286】

実験詳細:

工程 1. tert-ブチル 5-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート.

8 mL の反応バイアル瓶に、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.061 g, 130.19 μmol)、tert-ブチル 5-オキソ-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.214 g, 1.01 mmol)、チタンエトキシド (0.233 g, 1.021 mmol)、トルエン (2 mL) を加えた。反応物を 100°C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。トルエンを真空下で濃縮した。残渣に MeOH (3 mL) とシアノホウ素無水物ナトリウム (0.030 g, 699.69 μmol) を加えた。反応は室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物を EA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、tert-ブチル 5-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.083 g, 96.03%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 664 [M+1]^+$.

【0287】

工程 2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン (28).

8 mL の反応バイアルに、tert-ブチル 5-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.080 g, 120.52 μmol)、DCM (3 mL)、2,6-ビス(1,1-ジメチルエチル)ピリジン (0.122 g, 637.70 μmol)。反応混合物を 0°C で攪拌し、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.161 g, 724.38 μmol) を加えた。反応を 12 時間室温で攪拌した。反応を aq. Na_2CO_3 (10 mL) でクエンチし、DCM (3 x 10 mL) で抽出し、真

空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した（移動相A：水（10 mmol/L水酸化アンモニウム）、移動相B：ACN；流速：70 mL/分；グラジエント：45-80-95-95%B（2-30-52-90分）；270 nm；室温：61.333-73.370分）を用いて、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-アミン（28）（0.028 g, 41.21%）をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 564 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.61 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.96 - 3.73 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.69 - 2.61 (m, 1H) 2.14 - 1.95 (m, 1H), 1.57 (d, $J = 23.6$ Hz, 2H), 1.43 - 1.32 (m, 2H), 1.30 - 1.11 (m, 2H).

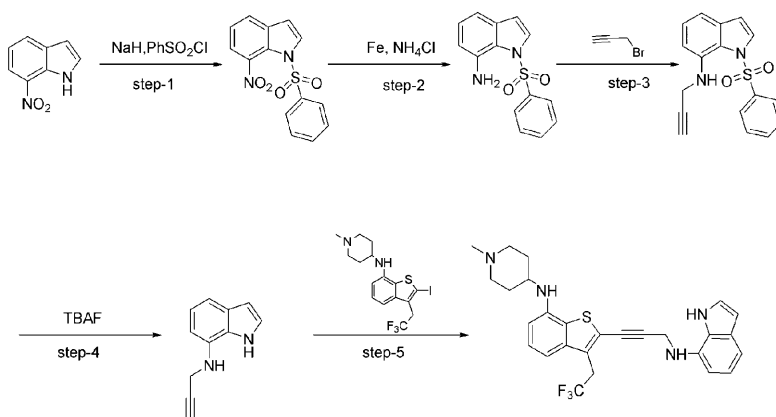
【0288】

実施例 29

N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン（29）

反応スキーム：

【化81】



【0289】

実験詳細

工程 1. 7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

500 mLフラスコに7-ニトロ-1H-インドール（5.04 g, 31.08 mmol）、テトラヒドロフラン（200 mL）を入れた。次に、NaH（4.28 g, 178.35 mmol）を0℃で少しずつ加えた。次いで、テトラヒドロフラン（100 mL）中の塩化ベンゼンスルホニル（8.46 g, 47.89 mmol）を加えた。反応混合物を0℃でさらに1時間攪拌した。反応を水（500 mL）でクエンチし、EA（2 x 200 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（200 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をヘプタン/EA（v/v = 20/1）で再結晶し、8.99 g（95.67%）の7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドールを黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 303 [M+1]^+$.

【0290】

工程 2. 1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン

250 mLフラスコに7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール（5.03 g, 16.64 mmol）、メタノール（80 mL）、水（10 mL）中の塩化アンモニウム（10.19 g, 190.50 mmol）、鉄（4.77 g, 85.42 mmol）を入れた。反応混合物を45℃で2時間攪拌した後、ろ過により触媒を除去した。ろ液をEA（2 x 100 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（100 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン（v/v = 2/5）で溶出したシリカゲルカラムにかけた。そ

の結果、2.84 g (収率62.68%) の1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミンが黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 273 [M+1]^+$.

【0291】

工程3. 1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン窒素パージした100 mLフラスコに、1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (2.002 g, 7.35 mmol)、3-ブロモプロピレン (1.05 g, 8.83 mmol)、炭酸セシウム (7.313 g, 22.45 mmol)、ヨウ化ナトリウム (3.357 g, 22.40 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL) を入れた。反応混合物を100℃で24時間攪拌した後、水 (100 mL) を加えて反応をクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミンが黄色固体として1.474 g (収率64.60%) 得られた。LCMS: $m/z = 311 [M+1]^+$.

10

【0292】

工程4. N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン

窒素パージして不活性雰囲気にした25 mLフラスコに、1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.500 g, 1.61 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で3時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液 (2 M、30 mL) を加えて反応をクエンチした。得られた溶液をEA (20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミンが褐色油として0.117 g (収率42.67%) 得られた。LCMS: $m/z = 171 [M+1]^+$.

20

【0293】

工程5. N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (29)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した25 mLフラスコに、N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.044 g、258.50 μmol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.099 g, 217.92 μmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.026 g, 36.83 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.009 g, 47.26 μmol)、トリエチルアミン (0.038 g, 375.53 μmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応混合物を室温で17時間攪拌した。反応を水 (5 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-90-100%B (2-30-40分); 222 nm; 室温: 36.225-37.590分)。この結果、N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (29) が白色固体として0.011 g (収率9.10%) 得られた。LCMS: $m/z = 497 [M+1]^+$.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 10.64 (s, 1H), 7.29 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.86 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.35 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.29 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 - 3.76 (m, 2H), 2.76 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (s, 2H), 1.88 (d, J = 13.8 Hz, 2H), 1.53 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.23 (s, 1H).

40

【0294】

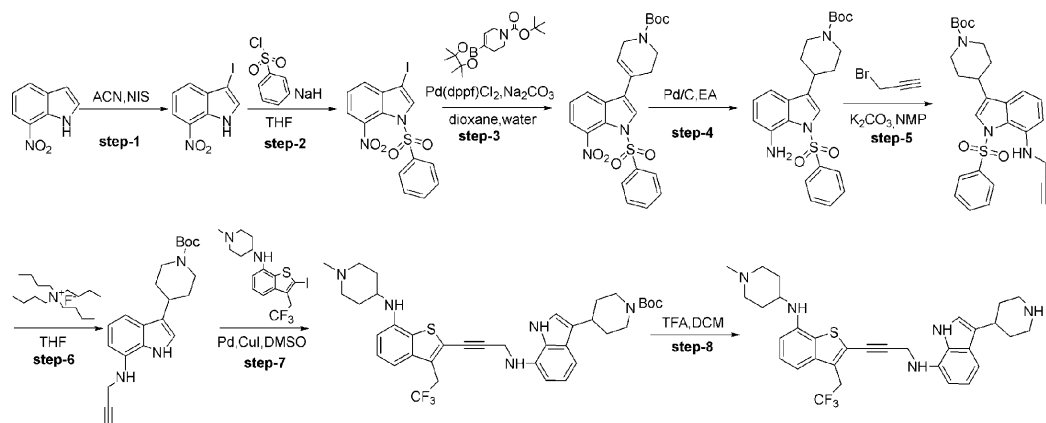
50

実施例 30

N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ
[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール
-7-アミン (30)

反応スキーム：

【化 8 2】



10

【0295】

実験詳細：

20

工程 1 3-ヨード-7-ニトロ-1H-インドール

100 ml 3つ口フラスコに7-ニトロ-1H-インドール (2.09 g, 12.88 mmol)、NIS (3.49 g, 15.51 mmol)、ACN (30 mL) を入れた。反応を80℃で1時間攪拌した。反応をNa₂CO₃ aq (20 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、3-ヨード-7-ニトロ-1H-インドールが2.86 g (9.92 mmol, 77.03% 収率) 淡黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 289 [M+1]⁺.

【0296】

工程 2 3-ヨード-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール

50 ml 3つ口フラスコに3-ヨード-7-ニトロ-1H-インドール (2.608 g, 9.05 mmol)、THF (30 mL) を入れた。反応液を0℃に冷却した。次にNaH (0.522 g, mmol) を0~5℃で激しく攪拌しながら加えた。次に塩化ベンゼンスルホニル (2.071 g, 11.72 mmol) を加えた。反応を室温で約1時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、3-ヨード-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドールが2.836 g (6.62 mmol, 収率73.14%) 淡黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 429 [M+1]⁺.

30

【0297】

工程 3 tert-ブチル 4-(7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート

40

100 mlの3つ口フラスコに、3-ヨード-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (2.401 g, 5.60 mmol)、tert-ブチル 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (3.089 g, 9.90 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.836 g, 1.14 mmol)、Na₂CO₃ (1.808 g, 17.05 mmol)、水 (4 mL)、1,4-ジオキサン (20 mL) を加えた。反応混合物を窒素下、50℃で5時間攪拌した。得られた溶液をEA (3 x 100 mL) で抽出し、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 3/7) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル 4-(7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート1.585 g (3.27 μmol、収率58.45%) を

50

黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 484 [M+1]^+$.

【0298】

工程4 tert-ブチル 4-(7-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

100 mlの3つ口フラスコに、tert-ブチル 4-(7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)-3,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (0.901 g, 1.86 mmol)、EA (8 mL)、MeOH (2 mL)、Pd/C (0.738 g, 3.46 mmol)を入れた。反応混合物を水素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、フィルターケーキをメタノール (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、目的物を得た。その結果、tert-ブチル 4-(7-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.789 g (1.73 mmol 92.94 %収率) が微黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 456 [M+1]^+$.

10

【0299】

工程5 tert-ブチル 4-(1-(フェニルスルホニル)-7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

25 mL 3つ口フラスコに、tert-ブチル 4-(7-アミノ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.295 g, 647.54 μ mol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.082 g, 689.30 μ mol)、 K_2CO_3 (0.266 g, 1.92 mmol)、KI (0.219 g, 1.31 mmol)、NMP (5 mL)を加えた。得られた溶液をEA (3 x 20 mL)で抽出し、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル 4-(1-(フェニルスルホニル)-7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.132 g (267.41 μ mol、収率41.29%)を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 494 [M+1]^+$.

20

【0300】

工程6 tert-ブチル 4-(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

25 mL 3つ口フラスコにメチル tert-ブチル 4-(1-(フェニルスルホニル)-7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.136 g, 275.51 mmol)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (72.03 g, 275.51 mmol)、THF (2 mL)を入れた。反応を80°Cで0.5時間攪拌した。反応を NH_4Cl aq (10 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 20 mL)で抽出し、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル 4-(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.096 g (271.60 μ mol、収率98.57%)が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 354 [M+1]^+$.

30

【0301】

工程7 tert-ブチル 4-(7-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

25 mL 3つ口フラスコに、tert-ブチル 4-(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.092 g, 260.28 μ mol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.079 g, 173.89 μ mol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.038 g, 64.43 μ mol)、CuI (0.024 g, 128.41 μ mol)、DIEA (0.115 g, 892.05 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応を水 (5 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 10 mL)で抽出し、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をMeOH/DCM (v/v = 1/9)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。そ

50

の結果、tert-ブチル 4-(7-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレートが褐色油として0.073 g (107.37 μ mol、収率41.25%)得られた。LCMS: m/z = 680 $[M+1]^+$ 。

【0302】

工程 8 8 N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-7-アミン (30)

8 mLの密閉チューブにtert-ブチル 4-(7-((3-(1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1H-インドール-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.073 g, 107.37 μ mol)、TFA (1 mL)、DCM (1 mL)を入れた。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-70-100-100% B (2-30-60-90分); 228 nm; 室温: 36.80-39.49)で精製し、目的物を得た。この結果、N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-3-(ピペリジン-4-イル)-1H-インドール-7-アミン (30) が白色固体として0.009 g (15.52 μ mol、収率14.45%)得られた。LCMS: m/z = 580 $[M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.34 (s, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.95 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.84 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.80 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.02 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.75 (d, J = 10.5 Hz, 2H), 2.69 - 2.60 (m, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.99 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 1.86 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.54 (d, J = 11.2 Hz, 4H), 1.24 (s, 1H)。

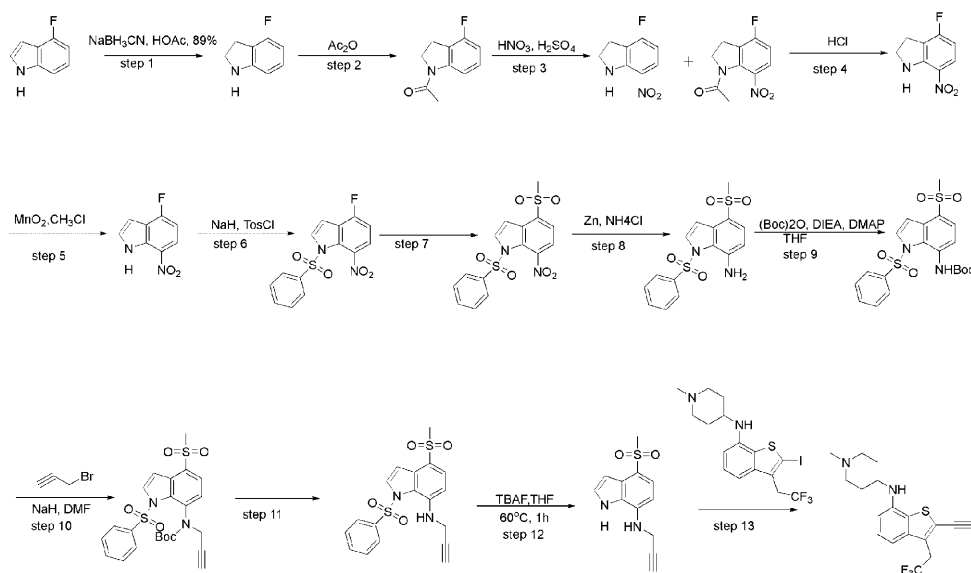
【0303】

実施例 3 1

N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (31)

反応スキーム:

【化 8 3】



【0304】

実験詳細:

10

20

30

40

50

工程 1. 4-フルオロインドリン.

250 mLフラスコに4-フルオロ-1H-インドール (15.12 g, 111.88 mmol)、酢酸 (80 mL) を入れた。シアノホウ素無水物ナトリウム (13.99 g, 326.29 mmol) をバッチで加えながら、反応物を室温で攪拌した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (200 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、4-フルオロインドリン (14.35 g, 93.51%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 138 [M+1]⁺.
【0305】

工程 2. 1-(4-フルオロインドリン-1-イル)エタン-1-オン.

250 mLフラスコに無水酢酸 (100 mL) を入れた。反応物を0℃で攪拌し、4-フルオロインドリン (14.41 g, 105.06 mmol) を一括添加した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (200 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、1-(4-フルオロインドリン-1-イル)エタン-1-オン (12.16 g, 64.58%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 180 [M+1]⁺.

10

【0306】

工程 3. 1-(4-フルオロ-7-ニトロインドリン-1-イル)エタン-1-オン.

250 mLフラスコに1-(4-フルオロインドリン-1-イル)エタン-1-オン (6.07 g, 33.87 mmol)、硫酸 (50 mL) を入れた。反応混合物を窒素雰囲気下、-10℃で攪拌し、硝酸 (3.0 g, 47.60 mmol) を滴下した。反応物を室温で1時間攪拌した。反応をH₂O (100 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、1-(4-フルオロ-7-ニトロインドリン-1-イル)エタン-1-オン (1.67 g, 21.99%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 225 [M+1]⁺.

20

【0307】

工程 4. 4-フルオロ-7-ニトロインドリンe.

250 mLフラスコに1-(4-フルオロ-7-ニトロインドリン-1-イル)エタン-1-オン (2.146 g, 9.57 mmol)、塩化水素 (50 mL) を入れた。反応混合物を100℃で1時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、真空下で濃縮した。反応物をaq. Na₂CO₃ (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、4-フルオロ-7-ニトロインドリン (1.69 g, 96.98%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 183 [M+1]⁺.

30

【0308】

工程 5. 4-フルオロ-7-ニトロ-1H-インドール.

250 mLフラスコに4-フルオロ-7-ニトロインドリン (1.351 g, 7.41 mmol)、酸化マンガン (6.319 g, 72.68 mmol)、クロロホルム (50 mL) を入れた。反応混合物をろ過し、EA (50 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。粗精製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出するシリカゲルカラムで精製し、4-フルオロ-7-ニトロ-1H-インドール (1.181 g, 88.39%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 181 [M+1]⁺.

40

【0309】

工程 6. 4-フルオロ-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール.

100 mLフラスコに4-フルオロ-7-ニトロ-1H-インドール (1.184 g, 6.57 mmol)、DMF (30 mL) を入れた。反応混合物をN₂雰囲気下0℃で攪拌し、NaH (0.459 g, 19.12 mmol) を部分的に加えた。反応物を30分間室温で攪拌し、塩化ベンゼンスルホニル (2.541 g, 14.38 mmol) を滴下した。反応物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、4-フルオロ-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (2.036 g, 96.71%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 321 [M+1]⁺.

【0310】

50

工程 7. 4-(メチルスルホニル)-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール.

100 mLフラスコに4-フルオロ-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (2.01 g, 6.27 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (1.366 g, 13.38 mmol)、DMF (30 mL) を入れた。反応液を80℃で12時間攪拌した。反応物を室温まで冷却し、H₂O (100 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、4-(メチルスルホニル)-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (1.24 g, 51.94%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 381 [M+1]⁺.

【0311】

工程 8. 4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン.

100 mLフラスコに4-(メチルスルホニル)-7-ニトロ-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール (1.19 g, 3.12 mmol)、亜鉛 (1.499 g, 22.92 mmol)、NH₄Cl (1.367 g, 25.55 mmol)、エタノール (50 mL)、水 (10 mL) を入れた。反応物を70℃で3時間攪拌した。反応混合物をろ過し、EA (50 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出するシリカゲルカラムで精製し、4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (0.942 g, 85.93%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 351 [M+1]⁺.

【0312】

工程 9. tert-ブチル(4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-イル)カルバメート.

100 mLフラスコに4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (0.616 g, 1.75 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.443 g, 2.02 mmol)、TEA (0.659 g, 6.51 mmol)、THF (10 mL)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.041 g, 335.60 μmol) を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した後、H₂O (30 mL) でクエンチし、EA (3 x 50 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、tert-ブチル N-[1-(ベンゼンスルホニル)-4-メチルスルホニル-インドール-7-イル]カルバメート (0.738 g, 93.18%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 451 [M+1]⁺.

【0313】

工程 10. tert-ブチル(4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

8 mLの反応バイアルにtert-ブチル(4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-イル)カルバメート (0.742 g, 1.64 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した後、NaH (0.221 g, 9.20 mmol) を部分的に加えた。反応物を室温で30分間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イン (0.888 g, 7.46 mmol) を上記の混合物に添加した。反応を室温で12時間攪拌した後、H₂O (30 mL) でクエンチし、EA (3 x 50 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、tert-ブチル(4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.533 g, 66.23%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 489 [M+1]⁺.

【0314】

工程 11. 4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン.

50 mLフラスコに、tert-ブチル(4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-インドール-7-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.456 g, 933.32 μmol)、DCM (6 mL)、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を入れた。反応物を室温で1時間攪拌した。反応をaq. Na₂CO₃ (20 mL) でクエンチし、DCM (3 x 30 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をDCM/MeOH (v/v = 20/1) を用いたprep-TLCで精製し、4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.050 g, 13.79%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 389 [M

10

20

30

40

50

+1]⁺.

【0315】

工程12. 4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン.

8 mLの反応バイアルに、4-(メチルスルホニル)-1-(フェニルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.049 g, 126.13 μmol)、TBAF (THF中1 M) (2 mL)、THF (0.5 mL) を入れた。反応物を80°Cで1時間攪拌した。反応をH₂O (10 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をDCM/MeOH (v/v = 20/1) を用いたprep-TLCで精製し、4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.023 g, 73.43%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 249 [M+1]⁺.

10

【0316】

工程13. N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (31).

8 mLの反応バイアルに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.050 g, 110.06 μmol)、4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)-1H-インドール-7-アミン (0.021 g, 84.57 μmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.018 g, 25.49 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.031 g, 239.85 μmol)、CuI (0.015 g, 78.76 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を添加した。反応をN₂雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応をH₂O (10 mL) でクエンチし、EA (3 x 20 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-55-80%B (2-30-60分); 228 nm; 室温: 36.803-39.498分) を用いて、N-(3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-4-(メチルスルホニル)-1H-インドール-7-アミン (31) (0.007 g, 11.06%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 575 [M+1]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 11.30 (s, 1H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.67 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.61 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.75 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 2.53 (s, 1H), 2.18 (d, J = 13.8 Hz, 3H), 1.98 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 1.88 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 1.54 (dd, J = 21.3, 10.4 Hz, 2H).

30

【0317】

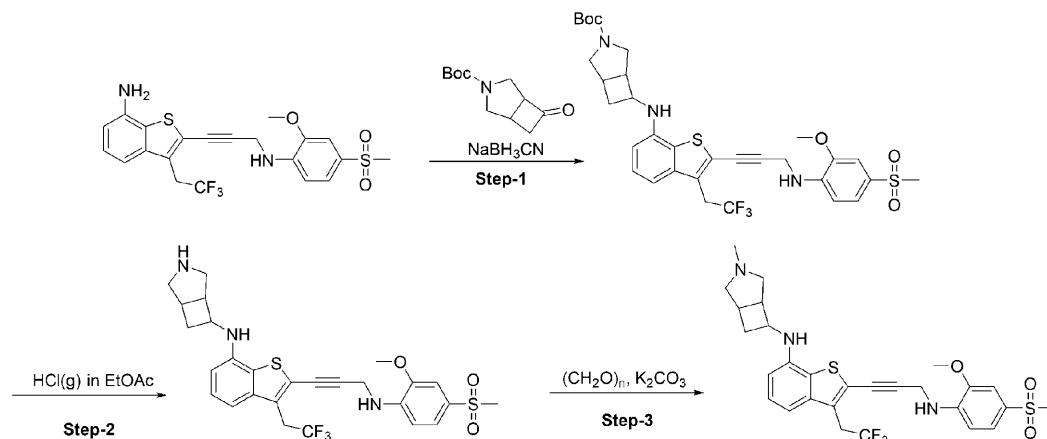
実施例32

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-アミン (32)

40

反応スキーム:

【化 8 4】



10

【0318】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 6-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボキシレート.

4 mLのベールに2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.099 g, 211.31 μmol)、tert-ブチル 6-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (0.250 g, 1.18 mmol) を入れた。室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (211 mg, 3.43 mmol)、酢酸 (0.01 μmol)、エタノール (0.5 mL) を加えた。反応物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示し、反応物を真空下で濃縮し、C18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 1/3) で溶出し、tert-ブチル 6-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (0.288 g, 433.89 μmol , 205.33 %収率) を透明オイルとして得た。LCMS: $m/z = 664 [M+1]^+$.

20

30

【0319】

工程 2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-アミン.

4 mLのフラスコに、tert-ブチル 6-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ [3.2.0]ヘプタン-3-カルボキシレート (0.208 g, 313.36 μmol)、EtOAc (1 M、0.5 mL) 中のHCl (g) を加え、室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示し、反応は0°C下でpH8~9になるようにsat. NaHCO₃ aq. でクエンチし、EA (3 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (3 mL) およびブライン (3 mL) で順次洗浄し、分離した後、真空で濃縮した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 1/2) で溶出し、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-アミンを得た。

40

LCMS: $m/z = 564 [M+1]^+$.

【0320】

工程 3. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.0]ヘプタン-6-アミン (32).

4 mLフラスコに、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロ

50

ロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-アザビシクロ [3.0]ヘプタン-6-アミン (0.047 g, 70.81 μmol)、パラホルムアルデヒド (0.004 g, 133.22 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (37 mg, 606.40 μmol)、EtOH (0.5 mL)、氷酢酸 (0.01 mL)。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-100% B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 38.379-39.803分) を用いて、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-メチル-3-アザビシクロ [3.2.0]ヘプタン-6-アミン (32) (5 mg, 8.66 μmol , 収率12.22%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 578 [M+1]^+$.

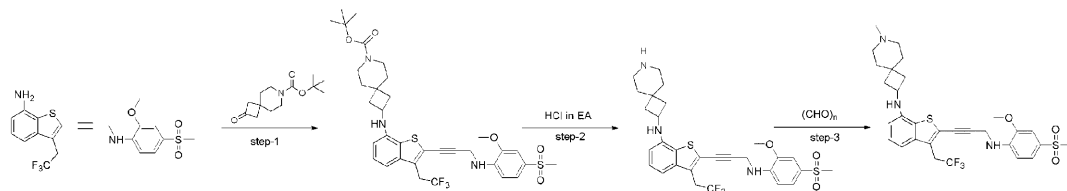
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 - 7.38 (m, 1H), 7.28 - 7.23 (m, 2H), 7.19 - 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.53 - 6.47 (m, 2H), 5.33 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.12 - 4.08 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.84 - 3.79 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.72 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 2.64 - 2.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.99 - 1.94 (m, 2H), 1.86 - 1.81 (m, 2H).
【0321】

実施例 33

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-メチル-7-アザスピロ [3.5]ノナン-2-アミン (33)

反応スキーム:

【化85】



【0322】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 2-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

8 mLフラスコにチタンエトキシド (0.072 g, 315.64 μmol)、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.061 g, 130.20 μmol)、tert-ブチル 2-オキソ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (0.164 g, 685.30 μmol)、トルエン (2 mL) を加えた。反応混合物を110°Cで2時間攪拌した。反応物を真空下で濃縮し、メタノール (2 mL) で溶解した。次にシアノホウ素無水物ナトリウム (0.034 g, 792.99 μmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに15時間攪拌した。反応を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘプタン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、tert-ブチル 2-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート 0.080 g (収率88.82%) を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 692 [M+1]^+$.

【0323】

工程2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン

8 mLフラスコにtert-ブチル 2-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (0.079 g, 114.19 μmol)、塩化水素 (EA中4 M, 2 mL)を入れた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH = 7~8になるまで添加した。得られた溶液をEA (2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。その結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン0.067 g (収率99.16%)を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 592 [M+1]⁺.

10

【0324】

工程3. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン (33)

8 mLフラスコにN-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン (0.066 g, 111.54 μmol)、パラホルムアルデヒド (0.007 g, 233.13 μmol)、メタノール (4 mL)、酢酸 (0.1 mL)。反応混合物を室温で19時間攪拌した後、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.009 g, 209.91 μmol)を加えた。反応混合物を室温でさらに4時間攪拌した。反応を水 (2 mL)の添加によりクエンチし、EA (2 x 5 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL)で洗浄し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 50-80-100%B (2-30-60分); 278 nm; 室温: 39.752-43.259)で精製した。これにより、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-7-メチル-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-アミン (33)を白色固体として0.002 g (収率2.96%)得た。LCMS: m/z = 606 [M+1]⁺.

20

30

【0325】

実施例34

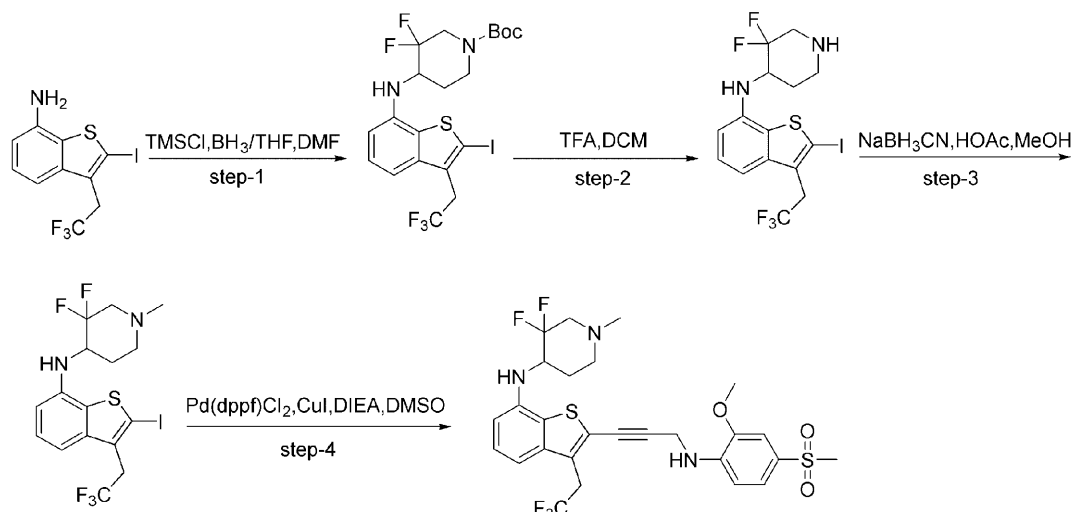
3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (34)

反応スキーム:

40

50

【化 8 6】



10

【0326】

実験詳細：

工程 1. *tert*-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

20

2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.506 g, 1.42 mmol)、*tert*-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.053 g, 4.48 mmol)、および TMSCl (1.680 g, 15.46 mmol) を DMF (10 mL) 中で脱気し、 N_2 (g) でパージした後、 $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$ (1 M, 15 mL) を加えた。混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。反応混合物を 0°C で水 (20 mL) でクエンチし、 EA (60 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、 EA /ヘキサン ($v/v = 1/2$) で溶出し、*tert*-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.932 g, 粗) を少量の黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 577$ [$\text{M}+1$] $^+$

30

【0327】

工程 2. 3,3-ジフルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン

100 mL の丸底フラスコに、*tert*-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.871 g, 1.51 mmol)、 DCM (10 mL) および TFA (2 mL) をを加え、反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を NaHCO_3 (aq.) で $\text{pH} = 9$ に調整し、 EA (100 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。その結果、0.656 g (91.15%) の 3,3-ジフルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミンが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 477$ [$\text{M}+1$] $^+$.

40

【0328】

工程 3. 3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン

10 mL の MeOH 中の 3,3-ジフルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.628 g, 1.32 mmol) の溶液に、パラホルムアルデヒド (0.082 g, 2.73 mmol) を加えた。混合物を室温で 0.5 時間攪拌した後、 NaBH_3CN (0.289 g, 6.74 mmol) および HOAc (0.002 mL) を加えた。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、 EA /ヘキサン ($v/v = 1/2$) で溶出し、3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)

50

ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.544 g, 84.15% 収率) を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 491 [M+1]^+$

【0329】

工程4. 3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (34)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mL密閉管に、3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.097 g, 0.20 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.090 g, 0.38 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.029 g, 0.04 mmol)、CuI (0.035 g, 0.18 mmol)、DIEA (0.077 g, 0.60 mmol)、DMSO (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を水(80 mL)の添加によりクエンチし、EA (80 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCで精製した(移動相A: 水(10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 50-80-100% B (2-30-60分); 244 nm; 室温: 35.560-37.110分) を用いて、3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (34) (0.053 g, 44.52% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 602 [M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.94 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.99 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 2H), 3.11 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 3.07 (s, 3H), 2.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 2.60 - 2.44 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.06 (d, $J = 13.2$ Hz, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H).

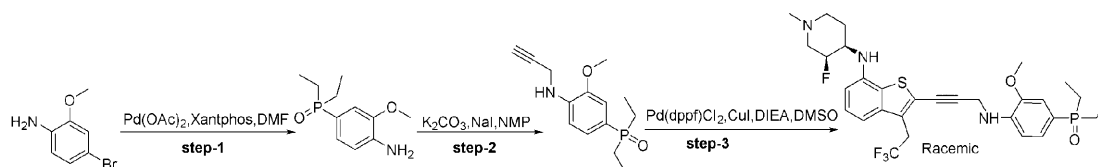
【0330】

実施例35

ジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (35)

反応スキーム:

【化87】



【0331】

実験詳細:

工程1. (4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジエチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した20 mLの密閉チューブに、4-ブromo-2-メトキシアニリン (0.981 g, 4.86 mmol)、ジエチルホスフィンオキシド (1.039 g, 9.79 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.411 g, 1.83 mmol)、キサントホス (0.381 g, 0.66 mmol)、DIEA (1.841 g, 14.24 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応混合物を120°Cで2時間攪拌した。反応混合物を水(80 mL)の添加によりクエンチし、EA (80 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物をACN/水 (v/v = 1/8) で溶出したC18カラムで精製し、0.775 g (70.24%) の(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジエチルホスフィンオキ

シドを無色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 228 [M+1]^+$

【0332】

工程2. ジエチル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド

NMP (10 mL) 中の (4-アミノ-3-メトキシフェニル) ジエチルホスフィンオキシド (0.423 g、1.86 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.219 g、1.84 mmol)、NaI (0.227 g、1.51 mmol) および K_2CO_3 (0.578 g、4.18 mmol) の混合物を脱気し、 N_2 で3回パージし、混合物を $80^\circ C$ で48時間攪拌した。反応混合物をACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出したC18カラムで精製し、ジエチル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド 0.172 g (34.83%) を無色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 266 [M+1]^+$

10

【0333】

工程3. ジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (35)

(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.098 g、0.21 mmol)、ジエチル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.098 g、0.37 mmol)、 $Pd(dppf)Cl_2$ (0.021 g、0.03 mmol)、CuI (0.048 g、0.25 mmol)、DIEA (0.099 g、0.77 mmol)、DMSO (1 mL) を8mL密閉チューブに入れ、窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した。反応混合物を $50^\circ C$ で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) の添加によりクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 50 mL/分; グラジエント: 35-65-95% B (2-30-60分); 236 nm; 室温: 38.125-42.751分) でジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (35) を得た。LCMS: $m/z = 610 [M+1]^+$

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 6.1$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 6.7$ Hz, 1H), 6.07 (s, 1H), 5.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.82 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.55 (m, 1H), 3.13 - 2.95 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.99 - 1.68 (m, 6H), 1.05 - 0.82 (m, 6H).

30

【0334】

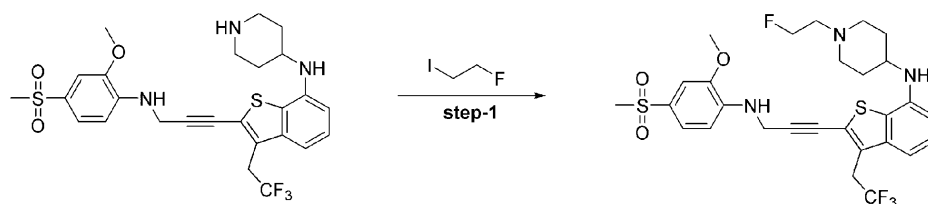
実施例36

1-(2-フルオロエチル)-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (36)

40

反応スキーム

【化88】



【0335】

実験詳細

50

工程 1. 1-(2-フルオロエチル)-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (36)

4 mLの密閉管に入れ、窒素の不活性雰囲気中に保ち、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.040 g, 72.51 μmol)、1-フルオロ-2-ヨードエタン (0.025 g, 143.71 μmol)、 K_2CO_3 (0.063 g, 455.86 μmol)、アセトニトリル (1 mL)を加えた。反応混合物を50°Cで長時間撹拌した。得られた溶液を水 (10 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 10 mL)で抽出し、有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をMeCN/ H_2O (0.1%水酸化アンモニウム)を用いたプレHPLCで精製した：70 mL/分；グラジエント：40-75-100%B (2-30-60分)；263 nm；室温：33.540-34.450分。この結果、1-(2-フルオロエチル)-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (36)が白色固体として0.018 g (収率41.54%)得られた。LCMS: $m/z = 598 [\text{M}+1]^+$

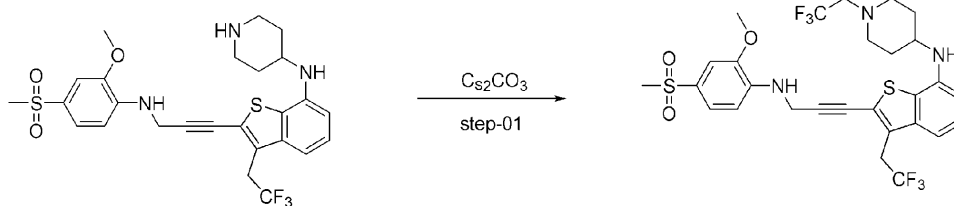
^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.40 (dd, $J = 8.3, 1.6$ Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.59 (t, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.47 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.71 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 11.8$ Hz, 2H), 2.65 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.58 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 2.14 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.90 (d, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.54 (dd, $J = 20.8, 11.3$ Hz, 2H), 1.24 (s, 1H).
【0336】

実施例 37

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン (37)

反応スキーム

【化89】



【0337】

実験詳細

工程 1. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン (37)

mLの密閉管に入れ、窒素の不活性雰囲気中に保ち、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.023 g, 41.69 μmol)、2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.017 g, 73.24 μmol)、 Cs_2CO_3 (0.028 g, 85.94 μmol)、アセトニトリル (1 mL)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌した。得られた溶液を水 (10 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 10 mL)で抽出し、有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をMeOH/ H_2O (0.1%水酸化アンモニウム)を用いたプレHPLCで

精製した：40 mL/分；グラジエント：45-75-100% B（2-30-60分）；270 nm；室温：38.379-40.311/分。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン（37）を白色固体として0.016 g（収率60.56%）得た。LCMS: $m/z = 634 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.15 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.68 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.52 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.30 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.90 (s, 2H), 3.80 (dd, $J = 21.9, 10.9$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 12.7$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J = 20.5, 10.3$ Hz, 3H), 3.10 (s, 4H), 2.93 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 1.89 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.55 (dd, $J = 20.5, 11.4$ Hz, 2H).

10

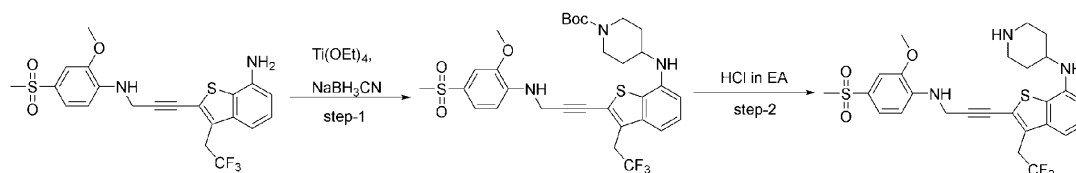
【0338】

実施例 38

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン（38）

反応スキーム

【化90】



20

【0339】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

窒素の不活性雰囲気中に保たれた40 mLの密閉チューブに、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン（0.303 g, 0.65 mmol）、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート（0.646 g, 3.24 mmol）、チタンエトキシド（0.754 g, 3.29 mmol）、トルエン（4 mL）を加えた。反応混合物を110℃で2時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（0.170 g, 2.75 mmol）を反応物に加え、室温で3時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣をEA/ヘキサン（v/v = 1/1）で溶出したシリカゲルカラムにアプライした。その結果、tert-ブチル 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート0.348 g（収率82.56%）を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 652 [M+1]^+$

30

40

【0340】

工程 2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン（38）

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート（0.336 g, 0.52 mmol）およびEA（3 mL）を入れた。反応混合物を室温で撹拌した後、EA中の塩酸（3 mL, 4 M）を反応物に加え、室温で2時間撹拌した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（20 mL）に加えた。得られた溶液を

50

EA (2 x 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物の4分の1を、MeOH/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム)、流速: 25 mL/分、; グラジエント: 40-70-100%B (2-30-60分)、220 nm; 室温: 32.890-37.835分のプレHPLCでさらに精製した。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (38) が黄色固体として0.028 g (収率49.30%) 得られた。LCMS: m/z = 552 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.7, 4.8 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.65 (t, J = 16.6 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.38 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.80 (dd, J = 22.0, 11.0 Hz, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.97 (t, J = 16.5 Hz, 2H), 2.68 - 2.52 (m, 2H), 1.88 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.39 (dd, J = 20.0, 11.3 Hz, 2H).

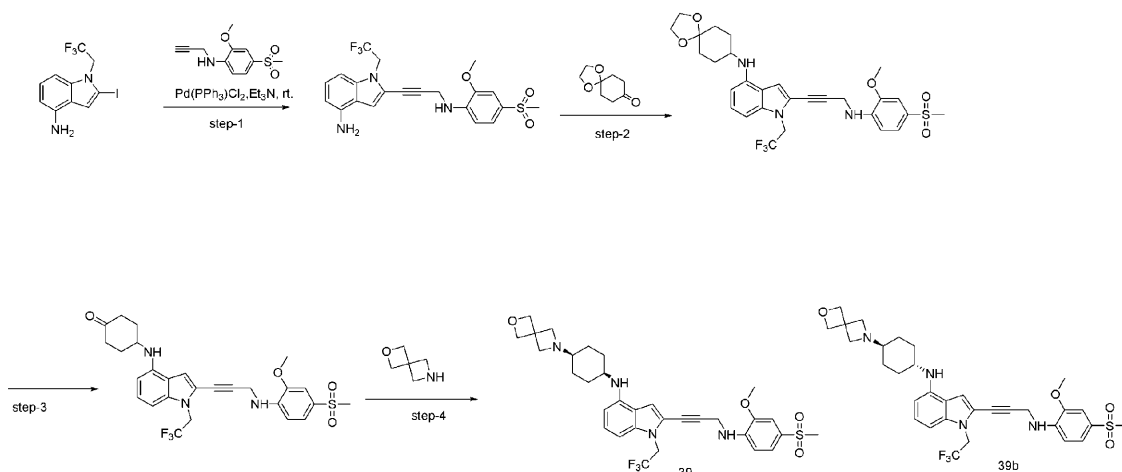
【0341】

実施例 39

cis-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39) およびtrans-N-((1R,4R)-4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39b)

反応スキーム

【化91】



【0342】

工程 1. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミンの合成。

50 mLフラスコに、2-ヨード-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (0.620 g, 1.82 mmol)、4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.457 g, 1.90 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.240 g, 339.97 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.458 g, 3.54 mmol)、CuI (0.177 g, 929.37 μmol)、メチルスルホキシド (20 mL) を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (30 mL) でクエンチし、EA (50 mL x 3) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン(v/v = 1/1)で溶出したシリカゲルカラムで精製し、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (0.545 g, 66.21%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 452 [M+1]⁺。

【0343】

工程 2. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン.

50 mLフラスコに2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (0.545 g, 1.20 mmol)、1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-オン (0.574 g, 3.67 mmol)、チタンエトキシド、トルエン (10 mL) を入れた。反応物を100℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応混合物を真空下で濃縮した。残渣にEtOH (5 mL)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.392 g, 9.1427 mmol) を加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (10 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (0.626 g, 87.64%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 592 [M+1]⁺.

10

【0344】

工程 3. 4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン.

50 mLフラスコに、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1,4-ジオキサスピロ[4.5]デカン-8-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (0.731 g, 1.23 mmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸水和物 (2.002 g, 10.52 mmol)、アセトニトリル (10 mL)、水 (5 mL)。反応物をN₂雰囲気下、室温で1時間攪拌した。反応をH₂O (30 mL) でクエンチし、EA (3 x 50 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 3/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.402 g, 59.41%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 548 [M+1]⁺.

20

【0345】

工程 4. cis-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39) およびtrans-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39b) .

25 mLフラスコに、4-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-イル)アミノ)シクロヘキサン-1-オン (0.219 g, 399.93 μmol)、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン (0.145 g, 1.4627 mmol)、酢酸 (0.264 g, 4.39 mmol)、MeOH (5 mL) を加えた。反応物を室温で12時間攪拌し、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.392 g, 9.1427 mmol) を上記混合物に加えた。反応物を室温で2時間攪拌した。反応をH₂O (10 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: CAN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 30-60-60% B (2-32-60分)、248 nm; 室温: 30.513-32.468および室温: 34.848-36.835分) により、cis-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39) (0.027 g, 10.70%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 631 [M+1]⁺.

30

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.98 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.91 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 4.58 (s, 4H), 4.35 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.21 (s, 5H), 3.09 (s, 3H), 1.96 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 1.86 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.19 (dd, J = 24.1, 11.5 Hz, 2H), 0.99 (dd, J = 23.4, 10.9 Hz, 2H).

【0346】

そしてtrans-N-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (39b) (0.023 g, 9.11%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 631 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.49 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 6.12 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.48 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.90 (q, J = 8.9 Hz, 2H), 4.59 (s, 4H), 4.35 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.20 (s, 4H), 3.09 (s, 3H), 2.09 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.46 (m, 6H), 1.39 (s, 2H), 1.23 (s, 1H).

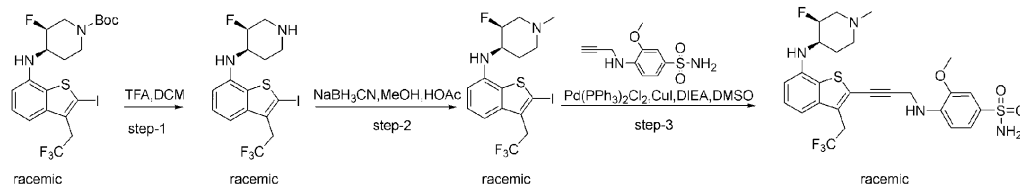
【0347】

実施例 40

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (40)

反応スキーム:

【化92】



【0348】

実験詳細

工程 1. (Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体).

500 mL 丸底フラスコにtert-ブチル(Z)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (16.02 g, 28.69 mmol、DCM (150 mL)、TFA (50 mL) を入れた。反応をNaHCO₃の飽和水溶液 (100 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮した。その結果、14.04 g (粗) の(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: m/z = 459 $[M+1]^+$.

【0349】

工程 2. (Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体).

500 mL 丸底フラスコに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (13.962 g, 30.47 mmol)、ポリオキシメチレン (1.575 g, 52.45 mmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (11.745 g, 189.94 mmol)、MeOH (150 mL)、HOAc (30 mL) を

加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO_3 水溶液 (100 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物を MeOH/DCM ($v/v = 1/20$) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) がオフホワイト固体として8.513 g (収率59.43%) 得られた。LCMS: $m/z = 473$ [$M+1$] $^+$ 。

【0350】

工程3. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (40)。

10

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した25mL丸底フラスコに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.119 g, 251.97 μmol)、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.094 g, 391.21 μmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.051 g, 72.25 μmol)、 CuI (0.044 g, 231.03 μmol)、 DIEA (0.159 g, 1.23 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL)。窒素雰囲気下、60°Cで2時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH ; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-90-100% B (2-30-40分); 270 nm; 室温: 26.258-28.090分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.072 g (収率48.88%)の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) (40) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 585$ [$M+1$] $^+$ 。

20

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.50 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.26 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.80 - 3.63 (m, 3H), 3.22 (d, $J = 23.6$ Hz, 2H), 2.95 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.33 - 2.12 (m, 5H), 2.02 - 1.90 (m, 2H)。

30

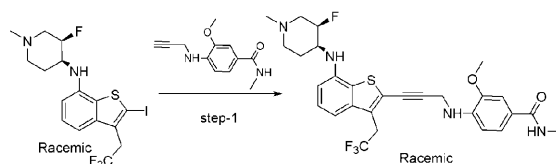
【0351】

実施例41

4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (41)

反応スキーム:

【化93】



40

【0352】

実験詳細

工程1. 4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (41)

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した8 mLバイアルに、(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.137 g, 290.08 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.015

50

g, 78.76 μmol)、3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.119 g, 545.24 μmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.023 g, 32.5813 μmol)、トリエチルアミン (0.119 g, 1.18 mmol)、メチルスルホキシド (4 mL)。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、EA (3 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-65-90%B (2-30-60分); 269 nm; 室温: 32.043-33.407分)。この結果、0.075 g (収率45.95%) の4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (41) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 563 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.01 (s, 1H), 5.22 - 5.14 (m, 1H), 4.90 - 4.84 (m, 1H), 4.80 - 4.70 (m, 1H), 4.33 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 5H), 2.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.20 (s, 3H), 1.91 (s, 3H), 1.73 (s, 2H), 1.23 (s, 1H)。

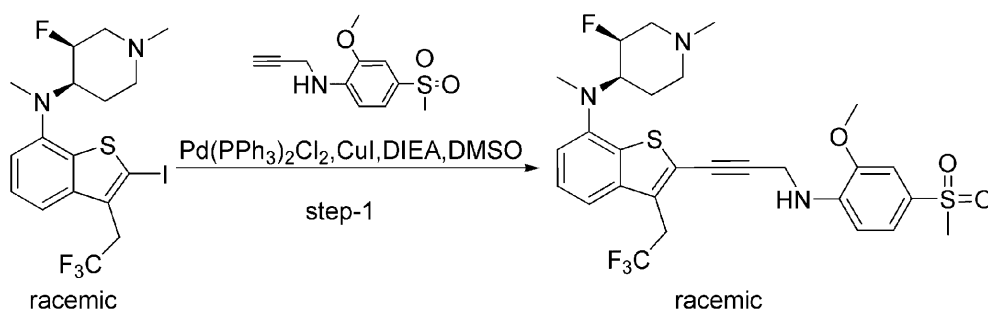
【0353】

実施例 4 2

(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (42)

反応スキーム:

【化94】



【0354】

実験詳細:

工程 1. (Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (42)。

40 mLバイアル瓶に、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.296 g, 1.24 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.281 g, 578.19 μmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.157 g, 222.40 μmol)、 CuI (0.145 g, 761.35 μmol)、 DIEA (0.745 g, 5.76 mmol)、メチルスルホキシド (20 mL) を加えた。反応物を窒素雰囲気下、60°Cで3時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (3 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100%B (2-30-60分); 269 nm; 室温: 36.753-38.278分) で精製し、目的物を得た。この結果、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルス

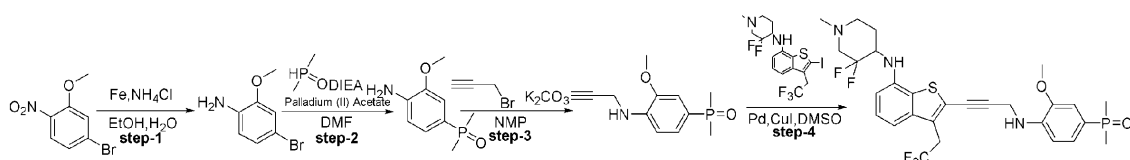
ルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-N,1-ジメチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (42) がオフホワイト固体として0.015 g (収率4.35%) 得られた。LCMS: $m/z = 598 [M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.29 - 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.84 (d, $J = 50.0$ Hz, 1H), 4.39 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 3.09 (s, 3H), 2.96 (t, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.83 (s, 4H), 2.10 (d, $J = 21.2$ Hz, 4H), 2.06 - 1.89 (m, 2H), 1.52 (d, $J = 12.0$ Hz, 1H).
【0355】

実施例 43

(4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (43)

反応スキーム:

【化95】



【0356】

実験詳細:

工程 1 4-ブromo-2-メトキシアニリン

500 mL 3つ口フラスコに4-ブromo-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (15.75 g, 67.87 mmol)、鉄 (28.61 g, 512.31 mmol)、NH₄Cl (28.40 g, 530.92 mmol)、EtOH (150 mL)、水 (15 mL) を入れた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、フィルターケーキをメタノール (2 x 200 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮して生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/2) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、13.82 g (68.39 mmol, 収率 100.00%) の4-ブromo-2-メトキシアニリンが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 202 [M+1]^+$.

【0357】

工程 2 (4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

250 mL 3つ口フラスコに4-ブromo-2-メトキシアニリン (5.055 g, 25.01 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.868 g, 3.87 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (2.143 g, 3.70 mmol)、DIEA (6.442 g, 49.84 mmol) を加え、窒素雰囲気下、130°Cで0.5時間攪拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/9) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、4.798 g, (24.08 mmol, 96.27% 収率) の(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 200 [M+1]^+$.

【0358】

工程 3 (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

250 mL 3つ口フラスコに、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (2.059 g, 10.33 mmol)、3-ブromoプロパ-1-イン (1.693 g, 14.23 mmol)、K₂CO₃ (3.305 g, 23.91 mmol)、KI (1.877 g, 11.30 mmol) NMP (25 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、1.351 g, (5.69 mmol, 収率55.09%) の(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 238 [M+1]^+$.

10

20

30

40

50

【0359】

工程4 (4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (43)

10 mL丸底フラスコに、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.102 g、429.95 μmol)、3,3-ジフルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.089 g、181.53 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.034 g、48.16 μmol)、 CuI (0.022 g、115.51 μmol)、 DIEA (0.105 g、812.42 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応を窒素雰囲気下、室温で16時間攪拌した。反応を水(5 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 10 mL)で抽出し、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCで精製した(移動相A:水(0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B:ACN;流速:70 mL/分;グラジエント:55-85-100%B(2-32-50分);225 nm;室温:30.53-31.56)で精製し、目的物を得た。この結果、0.010 g (16.67 μmol 、収率9.18%)の(4-((3-(7-((3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (43)が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 600$ [$M+1$]⁺.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 - 7.12 (m, 4H), 6.85 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.38 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.78 (d, $J = 11.6$ Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.17 (s, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 3H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 1.24 (s, 1H).

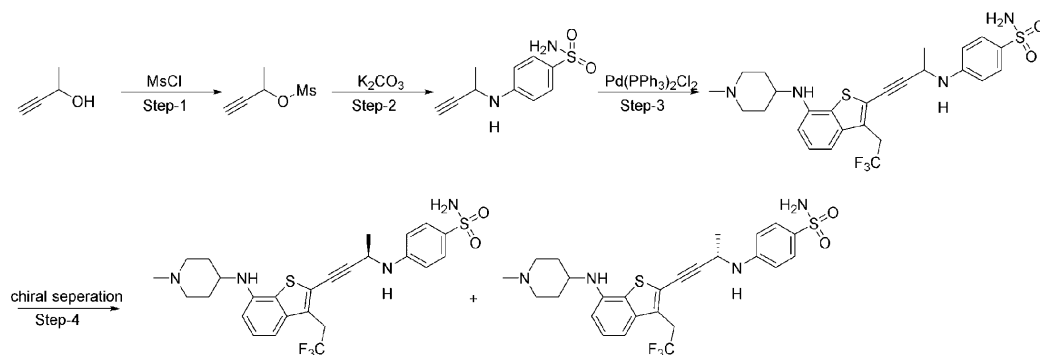
【0360】

実施例44および45

(R)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドおよび(S)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (44および45)

反応スキーム:

【化96】



【0361】

実験詳細:

工程1. ブタ-3-イン-2-イル メタンスルホネート

100 mLフラスコに、ブタ-3-イン-2-オール (2.30 g、32.82 mmol)、DCM (20 mL)、TEA (2 mL)、MsCl (3 mL)を入れた。反応を20°Cで4時間攪拌した。反応を H_2O (20 mL)でクエンチし、DCM (3 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。その結果、1.99 g (粗)のメタンスルホン酸ブ-3-イン-2-イルが赤

色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 149 [M+1]^+$.

【0362】

工程2. 4-(ブタ-3-イン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド.

100 mL フラスコに、メタンスルホン酸ブタ-3-イン-2-イル (1.83 g, 12.35 mmol)、4-アミノベンゼンスルホンアミド (1.53 g, 9.06 mmol)、 Cs_2CO_3 (2.87 g, 8.81 mmol)、DMF (3 mL) を入れた。反応混合物を ACN/ H_2O (0.15% TFA) ($v/v = 1/3$) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、4-(ブタ-3-イン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミドが黄色固体として 0.38 g (収率 13%) 得られた。LCMS: $m/z = 225 [M+1]^+$.

【0363】

工程3. 4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド.

100 mL フラスコに、4-(ブタ-3-イン-2-イルアミノ)ベンゼンスルホンアミド (0.058 g, 258.61 μmol)、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.082 g, 180.50 μmol)、CuI (0.047 g, 246.78 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.081 g, 99.68 μmol)、DIEA (0.050 g, 386.87 μmol) およびメチルスルホキシド (2 mL) を添加した。混合物を 25°C で 4 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 25 mL/分; グラジエント: 50-70-90% B (2-30-60 分); 220 nm; 室温: 33.580-36.110 分) で精製した。この結果、53 mg (収率 34%) の 4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 551 [M+1]^+$.

【0364】

工程4. (R)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドおよび (S)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (44 および 45) .

4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド (ラセミ体) をキラル分離し、(R)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドを 8 mg (収率 18%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 551 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 4.73 - 4.63 (m, 1H), 3.89 - 3.76 (m, 2H), 2.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.00 (t, $J = 11.4$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.3$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H), 1.25 (d, $J = 9.4$ Hz, 3H).

【0365】

そして 4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミドをキラル分離し、(S)-4-((4-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-2-イル)アミノ)ベンゼンスルホンアミド 10 mg (収率 22%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 551 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.98 (s, 2H), 6.79 (t, $J = 7.8$ Hz, 3H), 6.66 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.66 (dd, $J = 14.0$, 6.

10

20

30

40

50

9 Hz, 1H), 3.92 - 3.74 (m, 2H), 2.77 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.01 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.88 (d, $J = 12.0$ Hz, 2H), 1.41 - 1.25 (m, 3H), 1.23 (s, 3H).

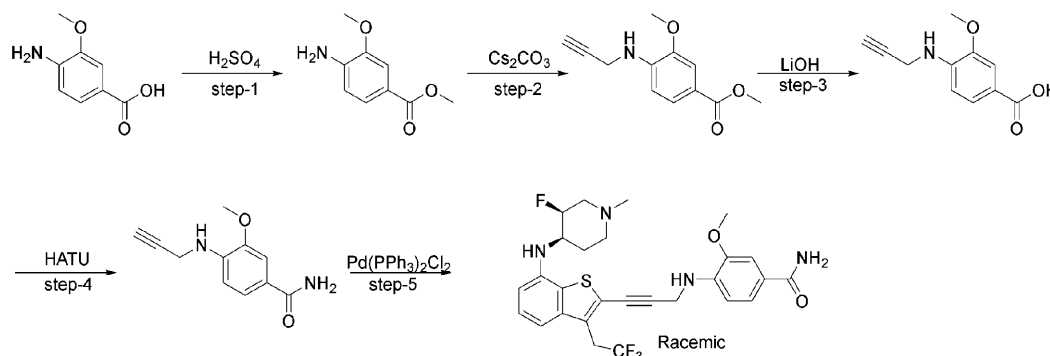
【0366】

実施例 46

4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (ラセミ体) (46)

反応スキーム：

【化97】



10

20

【0367】

実験詳細：

工程 1. メチル4-アミノ-3-メトキシベンゾエート

500 mLフラスコに4-アミノ-3-メトキシ安息香酸 (15.06 g, 90.09 mmol)、MeOH (200 mL)、硫酸 (15 mL) を入れた。反応を65℃で16時間攪拌した。反応を10℃でNaOH (2 N、500 mL) でクエンチした。その後、沈殿が現れた。混合物をろ過し、フィルターケーキを回収した。フィルターケーキを60℃で16時間乾燥させた。その結果、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル14.35 g (収率87.91%) が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 182 [M+1]^+$.

【0368】

工程 2. メチル3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾエート.

100 mLフラスコに、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸メチル (4.15 g, 22.90 mmol)、 Cs_2CO_3 (3.73 g, 11.45 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (8.89 g, 74.73 mmol)、KI (2.77 g, 16.69 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。反応混合物をACN/ H_2O (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸メチル1.40 g (収率27%) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$.

【0369】

工程 3. 3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸.

25 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸メチル (0.82 g, 3.73 mmol)、MeOH (4 mL)、THF (4 mL)、 H_2O (4 mL)、LiOH (0.81 g, 33.95 mmol) を入れた。反応混合物を50℃で3時間攪拌し、反応物を水 (50 mL) で希釈した。その後、 Na_2CO_3 (aq, 100 mL) をPH>8になるまで加えた。混合物をろ過し、フィルターケーキを回収した。フィルターケーキを60℃で16時間乾燥させた。その結果、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸0.75 g (収率97%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 206 [M+1]^+$.

【0370】

工程 4. 3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

50 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.137 g, 667.61 μmol)、 NH_4Cl (0.324 g, 6.06 mmol)、HATU (0.455 g, 1.

40

50

20 mmol)、DIEA (1.919 g, 14.85 mmol)、DMF (5 mL)を入れた。混合物を20℃で3時間攪拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド83 mg (収率60%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 205 [M+1]⁺.

【0371】

工程5. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (ラセミ体) (46).

50 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.069 g、337.86 μmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.106 g、224.44 μmol)、CuI (0.014 g、73.51 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.037 g、52.41 μmol)、DIEA (0.058 g、448.77 μmol) およびメチルスルホキシド (2 mL)を添加した。混合物を25℃で4時間攪拌した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-100%B (2-32-60分); 269 nm; 室温: 33.448-35.501分)。この結果、43 mg (収率34%)の4-(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (ラセミ体) (46)を白色固体として得た。LCMS: m/z = 549 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.69 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 - 7.17 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.81 - 6.69 (m, 2H), 6.05 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 1H), 3.64 (d, J = 30.1 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 2.07 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.71 (d, J = 9.8 Hz, 1H).

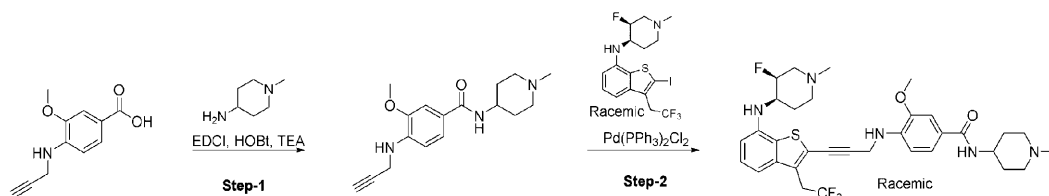
【0372】

実施例47

4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド (ラセミ体) (47)

反応スキーム:

【化98】



【0373】

実験詳細

工程1. 3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

4 mLのベールに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.049 g、238.78 μmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (0.044 g、385.33 μmol)、ECDI (0.049 g、315.64 μmol)、HOBT (0.043 g、318.23 μmol)、DMA P (0.003 g、24.56 μmol)、TEA (0.042 g、415.06 μmol)、DMF (0.5 mL)を添加した。反応物を40℃で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示し、反応物をC18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 1/3)で溶出し、3-メトキシ-N-(1-メチ

ルピペリジン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド(0.050 g, 165.90 μ mol, 69.48%収率)を透明なオイルとして得た。LCMS: $m/z = 302[M+1]^+$.

【0374】

工程2. 4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(ラセミ体)(47).

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLフラスコに、3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド(0.049 g, 162.58 μ mol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン(ラセミ体)(0.049 g, 103.75 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(0.009 g, 12.75 μ mol)、CuI(0.003 g, 15.75 μ mol)、TEA(0.035 g, 345.89 μ mol)、DMF(0.5 mL)を加え、室温で一晩撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水(4 mL)でクエンチし、EA(2 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水(2 mL)およびブライン(2 mL)で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した(移動相A: 水(水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 50 mL/分; グラジエント: 55-80-100%B(2-30-60分); 248 nm; 室温: 33.450-36.020分)を用いて、4-((3-(7-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド(ラセミ体)(47)(42 mg, 65.04 μ mol, 40.00%収率)をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 646[M+1]^+$

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.88(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.46(d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36(s, 1H), 7.32 - 7.16(m, 2H), 6.77(dd, J = 10.9, 7.9 Hz, 2H), 6.02(t, J = 6.5 Hz, 1H), 5.15(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79(d, J = 49.0 Hz, 1H), 4.34(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.95 - 3.77(m, 5H), 3.76 - 3.55(m, 2H), 3.03(t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.77(d, J = 11.3 Hz, 3H), 2.27(d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.17(d, J = 9.2 Hz, 6H), 2.10 - 1.88(m, 4H), 1.80 - 1.66(m, 3H), 1.63 - 1.52(m, 2H).

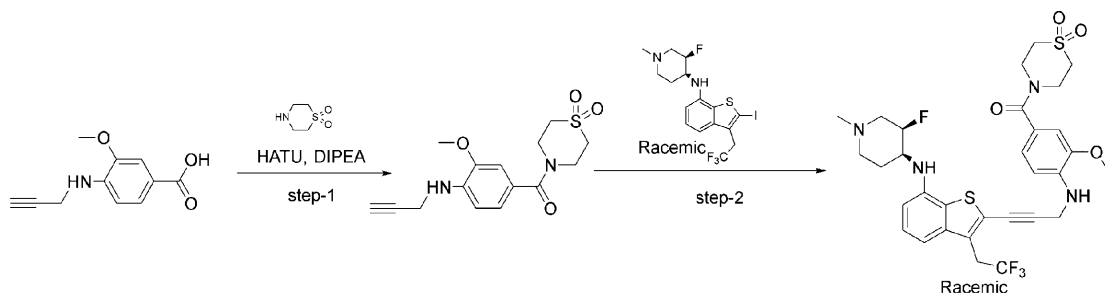
【0375】

実施例48

(1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)メタノン(ラセミ体)(48)

反応スキーム:

【化99】



【0376】

実験詳細

工程1. (1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)メタノン

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した8 mLフラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸(0.053 g, 258.27 μ mol)、4-チオモルフォリン1,

1-ジオン塩酸塩 (0.139 g, 809.81 μmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (0.366 g, 962.58 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.119 g, 920.75 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で18時間攪拌した。反応を水 (2 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、15%炭酸カリウム水溶液 (2 x 2 mL) およびブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 3/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、0.092g (収率110.50%) の(1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)メタノン (粗) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 323 [M+1]⁺。
【0377】

10

工程2. (1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)メタノン (ラセミ体) (48)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した100 mLフラスコに、(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.103 g, 218.09 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.008 g, 42.01 μmol)、(1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)メタノン (0.084 g, 260.5629 μmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.021 g, 29.75 μmol)、トリエチルアミン (0.153 g, 1.51 mmol)、メチルスルホキシド (1 mL)。反応混合物を室温で5時間攪拌した。反応を水 (2 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100%B (2-32-60分); 269 nm; 室温: 30.797-31.863 分)。この結果、0.026g (収率17.88%) の(1,1-ジオキシドチオモルフォリノ)(4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)メタノン (ラセミ体) (48) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 667 [M+1]⁺。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 10.5, 2.5 Hz, 2H), 6.82 - 6.74 (m, 2H), 6.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.86 - 3.76 (m, 5H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 3.25 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.25 (t, J = 13.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, J = 9.8 Hz, 1H)。

【0378】

実施例49

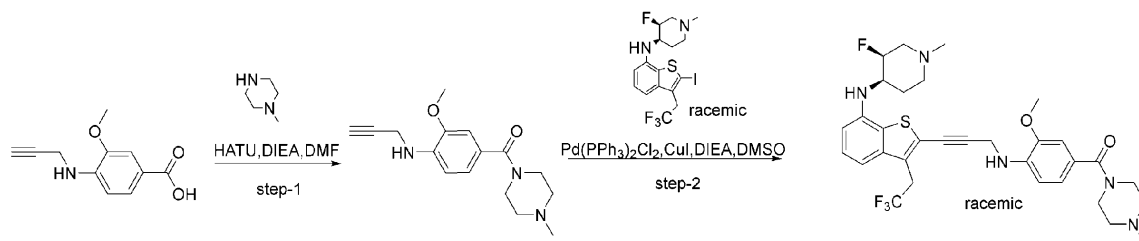
40

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (49)

反応スキーム:

50

【化100】



【0379】

実験詳細：

工程1. (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン.

4 mLの密閉チューブに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.101 g, 492.18 μ mol)、1-メチルピペラジン (0.107 g, 1.07 mmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (0.324 g, 852.12 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.205 g, 1.59 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) およびブライン (30 mL x 2) で連続的に洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。粗製物を MeOH/DCM (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.19 g (粗) の(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノンが褐色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 288 [M+1]⁺.

【0380】

工程2. (4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (49).

25 mL丸底フラスコに、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (0.167 g, 581.16 μ mol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.100 g, 211.74 μ mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.043 g, 60.91 μ mol)、CuI (0.036 g, 189.03 mmol)、DIEA (0.164 g, 1.27 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL)を加えた。窒素雰囲気下、60℃で2時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 45-80-100%B (2-32-60分); 269 nm; 室温: 39.863-41.317分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.061 g (収率45.60%) の(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(4-メチルピペラジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (49) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 632 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.29 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.96 - 4.89 (m, 1.5H), 4.83 - 4.73 (m, 0.5H), 4.35 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.77 - 3.62 (m, 6H), 3.25 - 3.15 (m, 1H), 2.98 - 2.88 (m, 1H), 2.56 - 2.42 (m, 4H), 2.42 - 2.36 (m, 1H), 2.30 (d, J = 7.1 Hz, 6H), 2.27 - 2.20 (m, 1H), 2.01 - 1.91 (m, 2H).

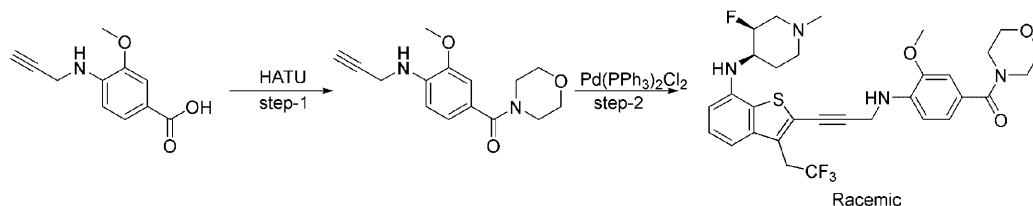
【0381】

実施例 5 0

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(モルフォリノ)メタノン (ラセミ体) (50)

反応スキーム：

【化 1 0 1】



10

【0382】

実験詳細：

工程 1. (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(モルフォリノ)メタノン.

50 mL 丸底フラスコに 3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.065 g, 316.74 μmol)、モルフォリン (0.125 g, 1.43 mmol)、HATU (0.280 g, 0.74 mmol)、DIEA (0.296 g, 2.29 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。混合物を 20°C で 3 時間攪拌した。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出した C18 カラムで精製した。その結果、94 mg (収率 98%) の (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(モルフォリノ)メタノンが淡黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 275 $[M+1]^+$.

20

【0383】

工程 2. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(モルフォリノ)メタノン (ラセミ体) (50)

50 mL 丸底フラスコに、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(モルフォリノ)メタノン (0.069 g, 251.54 μmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.106 g, 224.44 μmol)、CuI (0.014 g, 73.51 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.037 g, 52.41 μmol)、DIEA (0.058 g, 448.77 μmol) およびメチルスルホキシド (2 mL) を添加した。混合物を 25°C で 4 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100% B (2-32-60 分); 269 nm; 室温: 37.007-38.908 分)。この結果、41 mg (収率 29%) の (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(モルフォリノ)メタノン (ラセミ体) (50) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 619 $[M+1]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.34 - 7.15 (m, 2H), 7.02 - 6.88 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 5.98 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.3 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.86 - 3.82 (m, 3H), 3.82 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 1H), 3.59 (d, J = 3.9 Hz, 4H), 3.52 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 3.03 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.36 - 2.21 (m, 1H), 2.17 (d, J = 10.6 Hz, 3H), 2.07 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (d, J = 9.7 Hz, 1H).

30

40

【0384】

実施例 5 1

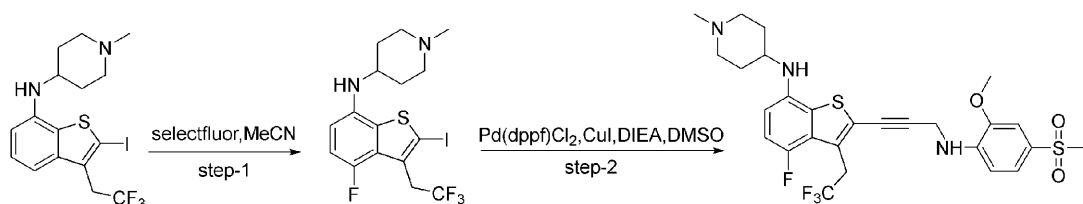
N-(4-フルオロ-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル

50

ピペリジン-4-アミン (51)

反応スキーム：

【化102】



【0385】

実験詳細：

工程1．N-(4-フルオロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された20 mLの密閉チューブに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.408 g, 0.90 mmol)、セレクトフルオル (0.375 g, 1.06 mmol)、MeCN (10 mL)を入れた。混合物をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v = 1/4) で溶出し、N-(4-フルオロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン0.304 g (71.67%)を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 473 [M+1]^+$

【0386】

工程2．N-(4-フルオロ-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (51)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20 mLの密閉管に、N-(4-フルオロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.268 g, 0.57 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.271 g, 1.13 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.098 g, 0.14 mmol)、CuI (0.164 g, 0.86 mmol)、DIEA (0.314 g, 2.43 mmol)、DMSO (5 mL)。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) の添加によりクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、分離し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A：水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B：MeCN；流速：60 mL/分；グラジエント：50-75-95% B (2-30-55分)；242 nm；室温：34.125-36.751分)により、N-(4-フルオロ-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (51) (0.092 g、収率27.78%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 584 [M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.52 - 7.46 (m, 1H), 7.32 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.74 - 3.63 (m, 2H), 3.51 (d, J = 22.0 Hz, 1H), 3.06 (s, 3H), 2.86 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.14 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.67 - 1.51 (m, 2H).

【0387】

実施例52

(2-フルオロ-4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (52)

反応スキーム：

10

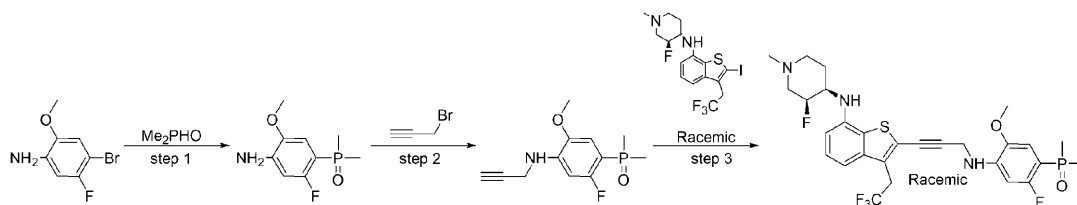
20

30

40

50

【化 1 0 3】



【0388】

実験詳細

工程 1. (4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドの合成

40 mL バイアル瓶に、4-ブロモ-5-フルオロ-2-メトキシアニリン (1.084 g, 4.93 mmol)、ジメチルホスフィンオキシド (0.508 g, 6.51 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.150 g, 668.13 μ mol)、ジメチルビスジフェニルホスフィンオキサニテン (0.652 g, 1.13 mmol) N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.495 g, 11.57 mmol)、DMF (10 mL) を加えた。混合物を窒素雰囲気下 130℃ で一晩攪拌した。得られた反応物を ACN/水 (v/v = 1/6) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、0.955 g (収率 89.26%) の (4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドが得られた。LCMS: m/z = 218 [M+1]⁺.

【0389】

工程 2. (2-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドの合成

40 mL のバイアル瓶に、(4-アミノ-2-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.654 g, 3.01 mmol)、DMA (15 mL)、炭酸セシウム (3.149 g, 9.67 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.413 g, 2.76 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.083 g, 679.40 μ mol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.746 g, 6.27 mmol) を添加した。その後、混合物を 90℃ で一晩攪拌した。得られた反応物を ACN/水 (v/v = 1/3) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、0.255 g (収率 33.18%) の (2-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが得られた。LCMS: m/z = 256 [M+1]⁺.

【0390】

工程 3. (2-フルオロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (52) の合成

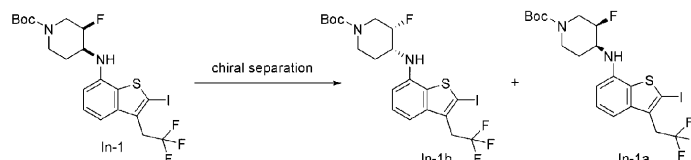
40 mL バイアル瓶に、(2-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.251 g, 983.45 μ mol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル(ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.470 g, 995.17 μ mol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (0.070 g, 99.16 μ mol)、ヨウ化銅 (I) (0.034 g, 178.52 μ mol) N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.437 g, 3.38 mmol)、メチルスルホキシド (10 mL) を加えた。混合物を 40℃ で 4 時間攪拌した。得られた反応物を水 (30 mL) で希釈し、EA (10 mL x 3) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた反応物を ACN/水 (0.1% 炭酸水素アンモニウム) (v/v = 1/1) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製し、粗生成物を得た。次に、粗生成物を濃縮し、ACN/水 (0.1% ギ酸) (v/v = 1/1) で溶出する C18 クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。この結果、(2-フルオロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (52) (HCOOH 塩) が白色固体として 0.100 g (収率 16.96%) 得られた。LCMS: m/z = 600 [M+1]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.15 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.04 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.67 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.5 Hz, 6H).

【0391】

中間体 In-1 a および In-1 b

【化104】



【0392】

実験詳細：

tert-ブチル(3R,4S)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (In-1 a) および tert-ブチル(3S,4R)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (In-1 b)

ラセミ体生成物 In-1 (7.987 g, 14.30 mmol) を Prep-HPLC-Gilson で以下の条件で分離した：カラム、CHIRALART Cellulose-IG カラム (2 cm x 25 cm、5 μm)；移動相、Hexane : EtOH (V/V = 75:25)；流速：18 ml/分。この結果、(2.48 g, 4.44 mmol) tert-ブチル(3R,4S)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (In-1 a) (第1溶出異性体、保持時間 5.804 分) が得られた。LCMS: m/z = 559 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 48.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.13 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.25 - 2.75 (m, 2H), 1.92 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0393】

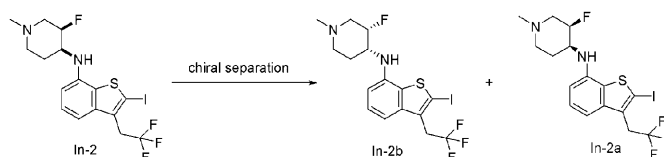
そして (2.48 g, 4.44 mmol) tert-ブチル(3S,4R)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (In-1 b) (第2溶出異性体、保持時間 6.645 分) LCMS: m/z = 559 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 - 7.18 (m, 2H), 6.76 - 6.71 (m, 1H), 5.33 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 48.8 Hz, 1H), 4.24 (s, 1H), 4.14 - 3.98 (m, 1H), 3.92 - 3.78 (m, 3H), 3.24 - 2.76 (m, 2H), 1.91 - 1.68 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).

【0394】

中間体 In-2 a および In-2 b

【化105】



10

20

30

40

50

【0395】

実験詳細：

(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (In-2a) および(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (In-2b)

ラセミ体生成物In-2 (7.987 g, 14.30 mmol) をPrep-HPLC-Gilsonで以下の条件で分離した：カラム、CHIRALART Cellulose-IGカラム (2 cm x 25 cm、5 μ m)；移動相、Hexane：EtOH (V/V = 80:20)；流速：18ml/分。この結果、(2.48 g, 4.44 mmol) (3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (In-2a) (第1溶出異性体、保持時間6.175分) が得られた。LCMS: $m/z = 473 [M+1]^+$

10

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.91 - 4.66 (m, 1H), 3.84 (q, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.19 (s, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

【0396】

そして(2.48 g, 4.44 mmol) (3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (In-2b) (第2溶出異性体、保持時間7.982分) LCMS: $m/z = 473 [M+1]^+$

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 - 7.16 (m, 2H), 6.71 (dd, $J = 6.2, 2.6$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.91 - 4.66 (m, 1H), 3.84 (q, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.09 - 3.01 (m, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.19 (s, 4H), 2.13 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

【0397】

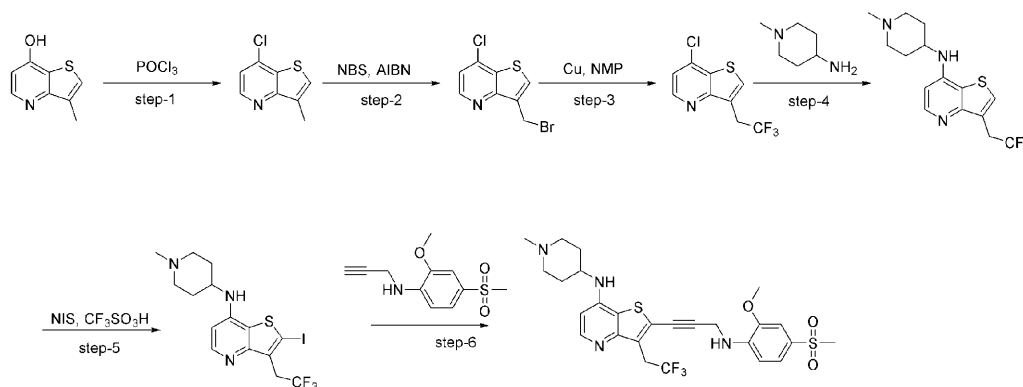
実施例 5 3

2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (53)

30

反応スキーム

【化106】



40

【0398】

実験詳細

工程 1. 7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-オール (1.00 g, 6.07 mmol)、POCl₃ (6 mL) を入れた。反応混合物を110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、POCl₃を真空下で

50

濃縮した。得られた溶液を水 (50 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン1.10 g (収率98.55%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 183 [M+1]⁺

【0399】

工程2. 3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン (1.80 g, 9.80 mmol)、NBS (2.50 g, 14.04 mmol)、AIBN (200.00 mg, 1.21 mmol)、EA (20 mL) を入れた。得られた溶液を室温まで冷却し、水 (100 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:10) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン1.50 g (収率58.29%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 262 [M+1]⁺.

【0400】

工程3. 7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン (1.01 g, 3.84 mmol)、ジフェニル-(トリフルオロメチル)-スルホニウムトリフルオロメタンスルホネート (3.62 g, 8.95 mmol)、Cu (0.71 g, 11.17 mmol)、NMP (20 mL) を入れた。得られた溶液を室温まで冷却し、H₂O (100 mL) でクエンチした。得られた溶液をセライトパッドでろ過し、ろ液をEA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:10) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン800.00 mg (収率82.63%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 252 [M+1]⁺

【0401】

工程4. N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン (0.70 g, 2.78 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (1.42 g, 12.45 mmol)、クロロ[(4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン)-2-(2-アミノ-1,1-ビフェニル)]パラジウム(II)、(0.13 g, 0.14 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.14 g, 0.25 mmol)、Cs₂CO₃ (2.24 g, 6.89 mmol)、1,4-ジオキサン (10 mL)。反応混合物を100°Cで一晩攪拌した。得られた溶液を室温まで冷却し、水 (50 mL) でクエンチし、DCM (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をDCM:MeOH (v:v = 5:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン819.00 mg (収率89.26%) を褐色油として得た。LCMS: m/z = 330 [M+1]⁺

【0402】

工程5. 2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン.

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した40 mLの反応バイアルに、N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (0.61 g, 1.84 mmol)、NIS (0.64 g, 2.87 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (5 mL)、酢酸 (5 mL) を加え、同温で2時間攪拌した。得られた溶液を水 (50 mL) でクエンチし、aq.Na₂CO₃でPH = 8に調整し、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有

10

20

30

40

50

機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン ($v:v = 1:3$) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン802.00 mg (収率95.27%) が褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 456 [M+1]^+$

【0403】

工程6. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (53) .

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した40 mLの反応バイアルに、2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (0.33 g, 0.73 mmol)、2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.32 g, 1.34 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.68 g, 0.096 mmol)、 CuI (90.00 mg, 0.47 mmol)、DIEA (0.49 g, 3.85 mmol)、DMSO (5 mL)。得られた溶液を H_2O (50 mL) でクエンチし、DCM (2 x 50 mL) で抽出した。残渣をACN: H_2O (0.01% TFA) ($v:v = 1:1$) で溶出したC18カラムにかけた：流速：80 mL/分。その結果、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (53) を102.00 mg (収率24.46%) の黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 567 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.30 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.42 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.95 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.55 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.74 (d, $J = 8.9$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.93 - 3.73 (m, 5H), 3.09 (d, $J = 20.3$ Hz, 3H), 2.96 - 2.69 (m, 2H), 2.54 - 2.49 (m, 3H), 2.31 (s, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.55 (s, 2H).

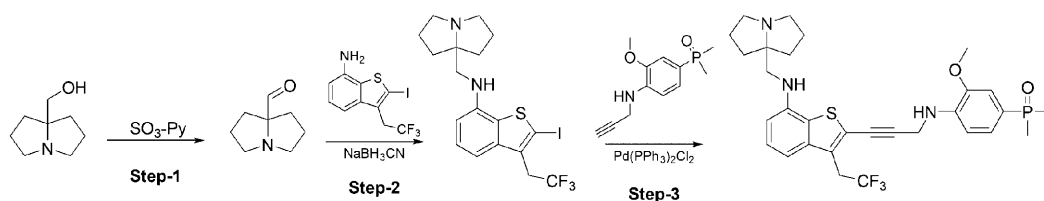
【0404】

実施例54

(3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (54)

反応スキーム：

【化107】



【0405】

実験詳細

工程1. テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボアルデヒド.

4 mLのボールに(テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (0.504 g, 3.57 mmol)、TEA (3.692 g, 36.49 mmol)、DMSO (20 mL)、DCM (10 mL)を入れた。反応物を0に冷却し、ピリジン硫黄三酸化物 (2.295 g, 14.42 mmol)を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (20 mL x 2) で抽出した。水層を真空で濃縮し、粗テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボアルデヒド (0.192 g, 665.88 μmol , 139.43% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 140 [M+1]^+$.

【0406】

工程2. 2-ヨード-N-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)-3-(2,2,2

-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン.

4 mLフラスコにテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルバルデヒド (0.099 g, 711.24 μmol)、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.101 g, 282.81 μmol)、ベンゾ[b]アクションを入れ、150°Cに加熱し、20分間攪拌した後、室温まで自然冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.101 g, 2.36 mmol)、酢酸 (0.01 μmol)、エタノール (0.5 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。C18カラム (ACN/水 v/v = 3/2) で精製し、2-ヨード-N-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.036 g, 74.95 μmol , 26.50%収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 481[M+1]^+$.

10

【0407】

工程3. (3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (54).

窒素雰囲気にて維持した4 mLバイアルに、3-フルオロ-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.021 g, 88.52 μmol)、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.028 g, 58.29 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.005 g, 7.08 μmol)、 CuI (0.001 g, 5.25 μmol)、TEA (0.018 g, 177.88 μmol)、DMF (1 mL) を加え、室温で1.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水 (2 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 25-45-45% B (2-30-60分); 262 nm; 室温: 27.501-29.585分) を用いて、(3-メトキシ-4-((3-(7-((テトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (54) (2 mg, 3.39 μmol , 収率5.82%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 590[M+1]^+$.

20

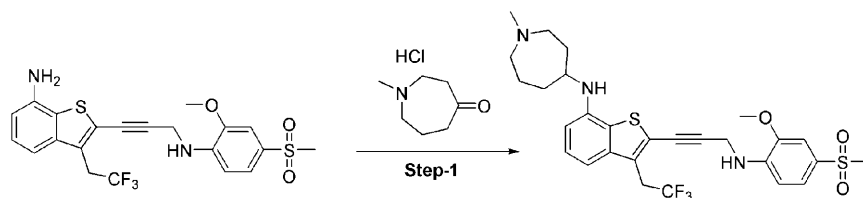
【0408】

実施例55

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルアゼパン-4-アミン (55)

反応スキーム:

【化108】



40

【0409】

実験詳細

工程1. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルアゼパン-4-アミン (55).

4 mLのベールに2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.092 g, 196.37 μmol)、1-メチルアゼパン-4-オン塩酸塩 (0.096 g, 586.64 μmol)、 PhSiH_3 (0.094 g, 868.66 μmol)、ジブチルスズジクロリド (0.035 g, 11

50

5.19 μmol)、 MeOH (1 mL) を加えた。反応物を室温で一晩撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、 EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮し、prep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN ; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-85-95% B (2-30-45分); 269 nm; 室温: 40.710-43.355分) を用いて、 N -(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルアゼパン-4-アミン (0.192 g, 665.88 μmol , 139.43% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 580 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.44 - 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.57 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.51 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.35 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 - 3.70 (m, 5H), 3.10 (s, 3H), 2.69 - 2.56 (m, 1H), 2.49 - 2.40 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 1.97 - 1.53 (m, 6H).

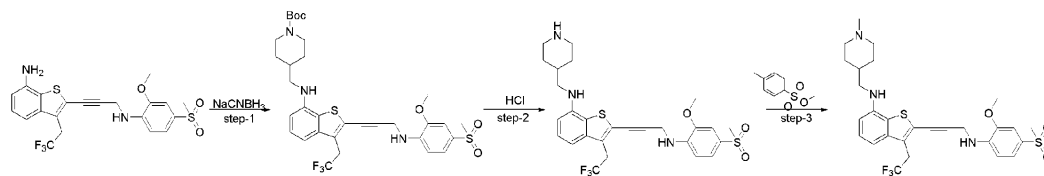
【0410】

実施例 56

2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)- N -((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (56)

反応スキーム

【化109】



【0411】

実験詳細

工程 1. $tert$ -ブチル 4-(((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された 100 mL の三首瓶に、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.223 g, 0.48 mmol)、 $tert$ -ブチル 4-ホルミルピペリジン-1-カルボキシレート (0.506 g, 2.37 mmol)、 NaCNBH_3 (0.199 g, 4.64 mmol) および MeOH (10 mL) を加えた。反応混合物を 60°C で 16 時間撹拌し、得られた溶液を水 (30 mL) に加えた。得られた溶液を EA (2 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。HEX/ EA ($v/v = 4/6$) で洗浄して精製した粗生成物を得た。その結果、 $tert$ -ブチル 4-(((2-(3-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートが赤色オイルとして 0.651 g (収率 205.43%) 得られた。LCMS: $m/z = 666 [M+1]^+$

【0412】

工程 2. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)- N -(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン.

50 mL フラスコに $tert$ -ブチル 4-(((2-(3-(2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-

7-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.440 g, 0.66 mmol)、HCl (5 mL, EA中4 M)を入れた。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン0.249 g (収率66.61%)を淡黄色固体として得た。LCMS: m/z = 566 [M+1]⁺。

【0413】

工程3. 2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (56)。

50 mLフラスコに、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-(ピペリジン-4-イルメチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.082 g, 0.14 mmol)、p-トルエンスルホン酸メチル (0.313 g, 1.68 mmol)、K₂CO₃ (0.035 g, 0.25 mmol)、THF (2 mL)を加えた。混合物を20°Cで1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)に加え、EA (3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-50%B (2-30-60分); 247 nm; 室温: 26.910-28.635分)で精製した。この結果、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-N-((1-メチルピペリジン-4-イル)メチル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (56)をオフホワイト固体として0.003 g (収率3.57%)得た。LCMS: m/z = 580 [M+1]⁺。

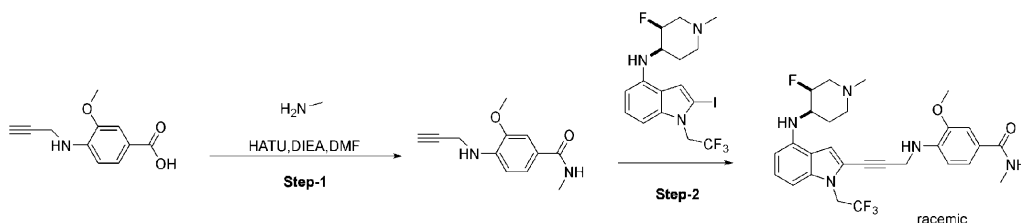
【0414】

実施例57

4-((3-(4-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (57)

反応スキーム

【化110】



【0415】

実験詳細

工程1. 3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド。

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (1.50 g, 7.31 mmol)、メタナミン (1.59 g, 3.57 mmol)、HATU (4.51 g, 11.87 mmol)、DIEA (4.24 g, 32.86 mmol)、DMF (30 mL)を入れた。反応混合物を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を水 (100 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド1.50 g (収率94.02%)が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 219 [M+1]⁺

【0416】

工程2. 4-((3-(4-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (57).

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3つ首ボトルに、N-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-ヨード-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (1.41 g, 3.11 mmol)、3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (1.61 g, 7.40 mmol)、CuI (0.16 g, 0.88 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.25 g, 0.36 mmol)、DIEA (1.40 g, 10.83 mmol) およびDMSO (20 mL) を添加した。反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水 (100 mL) に加え、EA (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をCAN:H₂O (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた：流速：100 mL/分。この結果、0.55 g (収率32.76%) の4-(3-(4-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (57) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 546 [M+1]⁺

10

【0417】

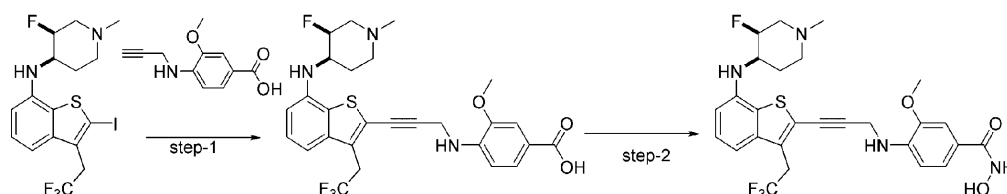
実施例58

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアミド (ラセミ体) (58)

20

反応スキーム：

【化111】



30

【0418】

実験詳細：

工程1. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ安息香酸 (ラセミ体).

8 mLバイアル瓶に、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.06 g, 0.31 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.05 g, 0.22 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.03 g, 46.75 μmol)、CuI (0.02 g, 78.76 μmol)、DIEA (0.09 g, 0.71 mmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応物を窒素下、室温で1時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 1/1) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、0.274 g (粗) の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ安息香酸が褐色油として得られた。LCMS: m/z = 550 [M+1]⁺.

40

【0419】

工程2. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-ヒ

50

ドロキシ-3-メトキシベンズアミド（ラセミ体）（58）。

40 mLバイアル瓶に、4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ安息香酸（ラセミ体）（0.26 g, 0.48 mmol）、ヒドロキシルアンモニウムクロリド（0.25 g, 0.35 mmol）、n-プロピルホスホン酸環状無水物（0.66 g, 0.10 mmol）、DIEA（0.83 g, 0.64 mmol）、DMF（10 mL）。反応物を一晩室温で撹拌した。反応を水（20 mL）でクエンチし、EA（3 x 30 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（50 mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した（移動相A：水（10 mmol/L水酸化アンモニウム）、移動相B：MeOH；流速：70 mL/分；グラジエント：50-80-100%B（2-30-60分）；269 nm；室温：33.84-34.62）で精製し、目的物を得た。この結果、0.015 g（収率 5.55%）の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアミド（ラセミ体）（58）を褐色固体として得た。LCMS: $m/z = 565 [M+1]^+$ 。

10

【0420】

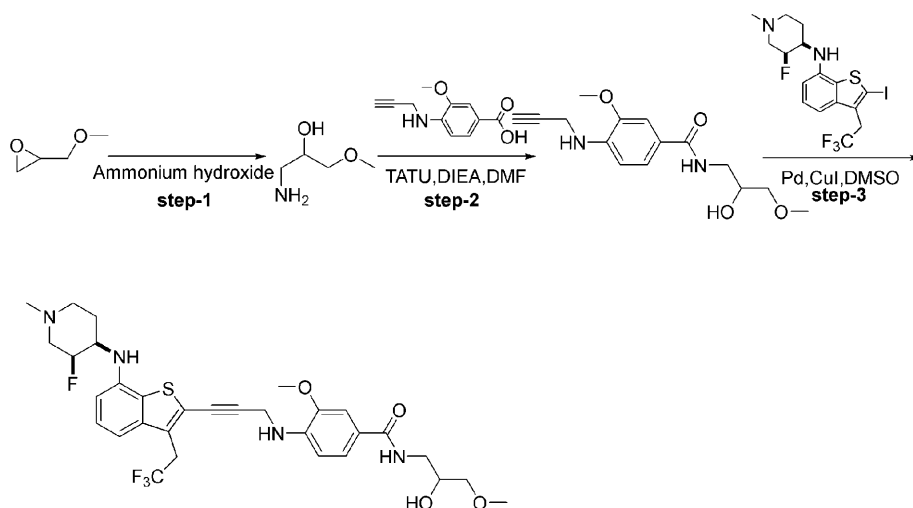
実施例 59

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシベンズアミド（59）

20

反応スキーム

【化112】



30

【0421】

実験詳細

工程 1. 1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール。

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mLの丸底フラスコに、2-(メトキシメチル)オキシラン（0.953 g, 10.81 mmol）、水酸化アンモニウム（5 mL）を入れた。反応混合物を90℃で16時間撹拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。この結果、1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール 1.579 g（収率 138.84%）が無色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 106 [M+1]^+$ 。

40

【0422】

工程 2. N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸（0.302 g, 1.47 mmol）、1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-オール（1.521 g, 14.46 mmol）、DIEA（0.404 g, 3.12 mmol）、

50

TATU (0.469 g, 1.23 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 1/3)で溶出したC18カラムで精製し、N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.298 g (収率69.26%)を褐色油として得た。LCMS: m/z = 293 [M+1]⁺.

【0423】

工程3. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシベンズアミド (59)

10 mL丸底フラスコに、N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.285 g, 974.92 μmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.081 g, 171.50 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.037 g, 52.41 μmol)、CuI (0.024 g, 126.01 μmol)、DIEA (0.075 g, 580.30 μmol)、メチルスルホキシド (3 mL)。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 32.375-34.406)で精製し、目的物を得た。この結果、0.060 g (収率54.94%)の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(2-ヒドロキシ-3-メトキシプロピル)-3-メトキシベンズアミド (59)を白色固体として得た。LCMS: m/z = 637 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.04 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.69 - 6.66 (m, 2H), 5.95 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 - 3.50 (m, 8H), 3.21 (s, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.10 - 3.04 (m, 1H), 2.94 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.70 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.62 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

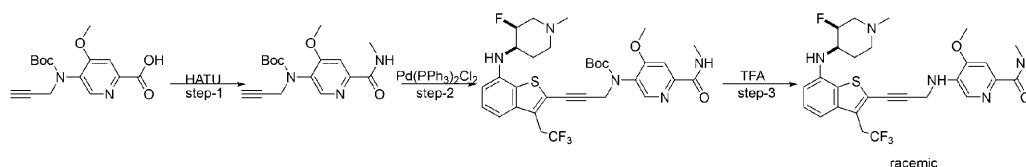
【0424】

実施例60

5-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (60)

反応スキーム

【化113】



【0425】

実験詳細

工程1. tert-ブチル(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された100 mLの三首瓶に、5-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピコリン酸 (0.910 g, 2.97 mmol)、塩酸メチルアミン (1.844 g, 27.31 mmol)、HATU (1.890 g, 4.97

mmol)、DIEA (1.808 g, 13.99 mmol)、DMF (10 mL)を加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが赤色固体として0.642 g (収率67.68%)得られた。LCMS: m/z = 320 [M+1]⁺。

【0426】

工程2. tert-ブチル(3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルバメート (ラセミ体)。

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、(Z)-N-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.090 g, 0.19 mmol)、tert-ブチル(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.107 g, 0.34 mmol)、CuI (0.022 g, 0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.050 g, 0.71 mmol)、DIEA (0.078 g, 0.61 mmol) およびDMSO (5 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 6/4)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、tert-ブチル(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルバメート (ラセミ体) 0.073 g (収率57.72%)を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 664 [M+1]⁺。

【0427】

工程3. 5-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (60)。

50 mLのフラスコに、tert-ブチル(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(4-メトキシ-6-(メチルカルバモイル)ピリジン-3-イル)カルバメート (ラセミ体) (0.075 g, 0.12 mmol)、DCM (2 mL)、TFA (1 mL)を加えた。混合物を20℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL)に加え、EA (3 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-50%B (2-30-60分); 247 nm; 室温: 26.910-28.635分)で精製した。この結果、0.010 g (収率15.71%)の5-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (60)がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 564 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 - 7.12 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.20 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85 - 3.73 (m, 2H), 3.65 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.71 - 2.55 (m, 1H), 2.34 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (d, J = 24.7 Hz, 3H), 2.09 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H)。

【0428】

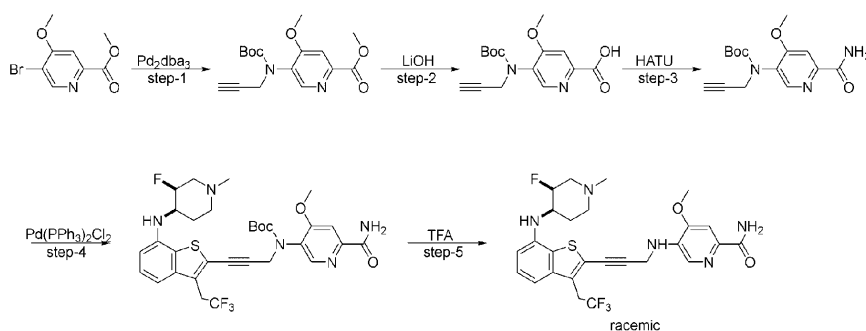
実施例61

5-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピ

コリンアミド (ラセミ体) (61)

反応スキーム

【化114】



10

【0429】

実験詳細

工程1. メチル 5-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチル (5.044 g, 20.50 mmol)、N-Boc-プロパルギルアミン (4.008 g, 25.83 mmol)、Pd₂dba₃ (2.797 g, 3.05 mmol)、Cs₂CO₃ (13.140 g, 40.33 mmol)、DIOX (50 mL) を入れた。得られた溶液を水 (300 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (200 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をHEX/EA (v/v = 3/7) で洗浄して精製した。その結果、メチル5-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸メチルが黄色オイルとして1.848 g (収率28.14%) 得られた。LCMS: m/z = 321 [M+1]⁺。

20

【0430】

工程2. 5-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸 (0.842 g, 2.63 mmol)、LiOH (1.070 g, 44.68 mmol)、MeOH (10 mL)、H₂O (10 mL)、THF (10 mL) を入れた。反応混合物を60℃で2時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 6/4) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、5-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-カルボン酸を赤色固体として0.998 g (収率103.95%) 得た。LCMS: m/z = 307 [M+1]⁺。

30

【0431】

工程3. tert-ブチル (6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.532 g, 1.74 mmol)、NH₄Cl (0.718 g, 13.42 mmol)、HATU (0.823 g, 2.16 mmol)、DIEA (0.672 g, 5.20 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応混合物を25℃で1時間撹拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、tert-ブチル (6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが赤色オイルとして0.262 g (収率49.41%) 得られた。LCMS: m/z = 306 [M+1]⁺。

40

【0432】

工程4. tert-ブチル (6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チ

50

オフエン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート。

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、(Z)-N-(3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.093 g、0.19 mmol)、tert-ブチル(6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.093 g、0.31 mmol)、CuI (0.034 g、0.18 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.028 g、0.40 mmol)、DIEA (0.033 g、0.26 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 6/4) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、0.096 g (収率75.04%) のtert-ブチル(6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (ラセミ体) を赤色オイルとして得た。LCMS: m/z = 650 [M+1]⁺。

10

【0433】

工程5. 5-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピコリンアミド (ラセミ体) (61)。

50 mLのフラスコに、tert-ブチル(6-カルバモイル-4-メトキシピリジン-3-イル)(3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (ラセミ体) (0.100 g、0.15 mmol)、DCM (2 mL)、TFA (1 mL) を加えた。混合物を25℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 10-40-40%B (2-32-60分); 239 nm; 室温: 19.473-20.930分) で精製した。この結果、0.012 g (収率14.18%) の5-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピコリンアミド (ラセミ体) (61) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 550 [M+1]⁺。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.00 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.31 - 7.21 (dd, m, 2H), 6.78 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.22 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.86 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.07 - 2.97 (m, 1H), 2.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.70 - 2.55 (m, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.94 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.71 (d, J = 10.2 Hz, 1H)。

【0434】

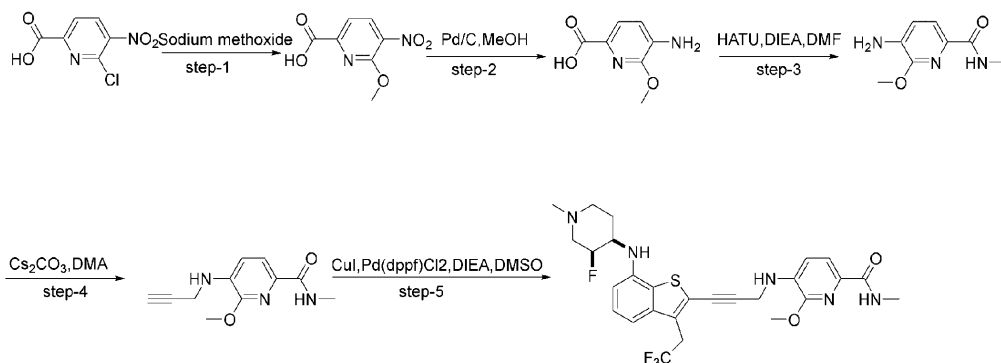
実施例62

5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (62)

40

反応スキーム:

【化 1 1 5】



10

【0 4 3 5】

実験詳細：

工程 1．6-メトキシ-5-ニトロピコリン酸

20 mLの密閉チューブに6-クロロ-5-ニトロピコリン酸 (1.022 g, 5.05 mmol)、ナトリウムメトキシド (2.786 g, 51.57 mmol)、MeOH (10 mL)を入れた。反応混合物を室温で12時間撹拌した。混合物をEA/H₂O (50 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。その結果、0.757 g (75.72 %)の6-メトキシ-5-ニトロピコリン酸が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 199 [M+1]^+$

20

【0 4 3 6】

工程 2．5-アミノ-6-メトキシピコリン酸

6-メトキシ-5-ニトロピコリン酸 (0.725 g, 3.66 mmol)の10 mL MeOH 溶液に、10% Pd/C (0.142 g, 1.33 mmol)を加えた。混合物を水素雰囲気下で12時間撹拌し、ろ過により触媒を除去した。ろ液を真空下で濃縮した。その結果、0.676 g (粗)の5-アミノ-6-メトキシピコリン酸が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 169 [M+1]^+$

【0 4 3 7】

工程 3．5-アミノ-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド

20 mLの密閉チューブに5-アミノ-6-メトキシピコリン酸 (0.238 g, 1.42 mmol)、塩酸メチルアミン (0.537 g, 7.95 mmol)、HATU (0.859 g, 2.25 mmol)、DIEA (1.966 g, 15.21 mmol)およびDMF (5 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間撹拌した。混合物をACN/水 (v/v = 1/5)で溶出したC18カラムで精製し、0.424 g (粗)の5-アミノ-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミドを黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 182 [M+1]^+$.

30

【0 4 3 8】

工程 4．6-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド

20 mLの密閉チューブに5-アミノ-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (0.336 g, 1.85 mmol)、3-プロモプロピレン (0.524 g, 4.40 mmol)、Cs₂CO₃ (1.315 g, 4.04 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。混合物をACN/水 (v/v = 1/4)で溶出したC18カラムで精製し、6-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド0.058 g (14.27%)を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$.

40

【0 4 3 9】

工程 5．5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (6 2)

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLの密閉チューブに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.079 g, 0.17 mmol)、6-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド (0.055 g, 0.25 mmol)、Pd(dpp

50

f) Cl_2 (0.019 g, 0.03 mmol)、 CuI (0.014 g, 0.07 mmol)、 DIEA (0.031 g, 0.24 mmol)、 DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を 50°C で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN ; 流速: 60 mL/分; グラジエント: 50-80-95% B (2-30-60分) 269 nm; 室温: 36.143-38.074分) を用いて、5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (ラセミ体) (62) (0.025 g, 26.52% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 564 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.19 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.45 - 6.36 (m, 1H), 5.18 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.2$ Hz, 1H), 4.35 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 - 3.74 (m, 2H), 3.64 (d, $J = 24.0$ Hz, 1H), 3.12 - 2.95 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 4.8$ Hz, 4H), 2.37 - 2.23 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.03 - 1.87 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H).

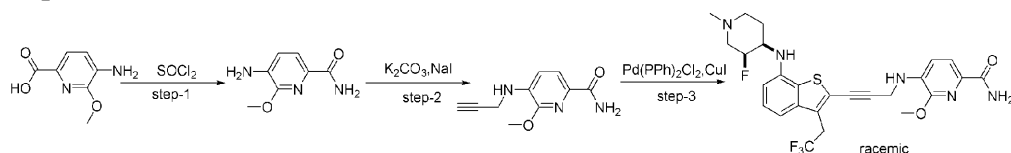
【0440】

実施例 63

5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピコリンアミド (ラセミ体) (63)

反応スキーム

【化116】



【0441】

実験詳細

工程 1. 5-アミノ-6-メトキシピコリンアミド

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された8 mLの三首瓶に、5-アミノ-6-メトキシピコリン酸 (0.200 g, 1.19 mmol)、塩化チオニル (2 mL) を入れた。反応混合物を 80°C で3時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮し、THF (20 mL) で溶解した。次に、アンモニア (MeOH 中 7 M, 20 mL) を 0°C で加えた。得られた溶液を水 (10 mL) に加え、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.05% TFA) ($v/v = 1/5$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、5-アミノ-6-メトキシピコリンアミド 0.110 g (収率 55.32%) が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 168 [M+1]^+$.

【0442】

工程 2. 6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した8 mLの三首瓶に、5-アミノ-6-メトキシピコリンアミド (0.110 g, 658.03 μmol)、炭酸二カリウム (0.653 g, 4.72 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.136 g, 907.31 μmol)、3-ブロモプロピン (0.113 g, 949.90 μmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。得られた溶液を水 (5 mL) でクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ (0.05% TFA) ($v/v = 1/3$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド 0.054 g (収率 39.99%) を褐色固体として得た。LCMS: $m/z = 206 [M+1]^+$.

【0443】

工程3. 5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピコリンアミド (ラセミ体) (63)

8 mLの密閉管に、窒素の不活性雰囲気にした6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリンアミド (0.055 g, 268.01 μmol)、3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.110 g, 232.91 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.010 g, 52.51 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.024 g, 34.00 μmol)、トリエチルアミン (0.054 g, 533.65 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応混合物を50 rで18時間撹拌した。反応を水 (2 mL) の添加でクエンチし、EA (2 x 2 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100% B (2-30-60分); 245 nm; 室温: 32.600-33.523分)。この結果、4.42 mg (3.00%収率) の5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピコリンアミド (ラセミ体) (63) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 550 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.65 (s, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.26 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.06 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.35 (d, $J = 6.5$ Hz, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.82 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.37 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 1.33 (s, 2H), 1.30 (s, 1H), 1.26 (s, 2H), 1.23 (s, 6H).

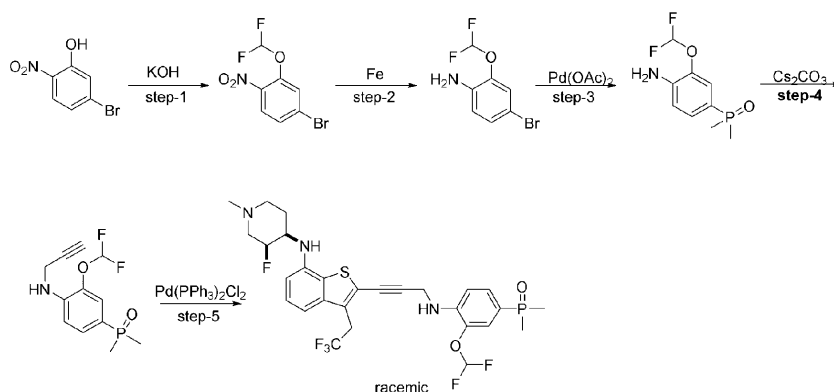
【0444】

実施例64

(3-(ジフルオロメトキシ)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (64)

反応スキーム

【化117】



【0445】

実験詳細

工程1. 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、5-ブromo-2-ニトロフェノール (7.20 g, 33.03 mmol)、((ジフルオロメチル)スルホニル)ベンゼン (11.01 g, 57.29 mmol)、ACN (40 mL)、KOH (1 M、10 mL)を入れた。反応混合物を50°Cで16時間撹拌し、得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をHEX/EA (v/v = 9/1

）で洗浄して精製した。その結果、4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン 2.50 g (収率28.24%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 268 [M+1]^+$ [0446]

工程2. 4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン.

50mLフラスコに、4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン (2.61 g, 9.74 mmol)、Fe (2.36 g, 42.26 mmol)、NH₄Cl (2.20 g, 41.13 mmol)、MeOH (20 mL)、H₂O (10 mL) を入れた。反応混合物を60℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液に水 (100 mL) を加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。HEX/EA (v/v = 9/1) で洗浄し、粗生成物を精製した。その結果、1.897 g (収率81.84%) の4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)アニリンが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 238 [M+1]^+$ [0447]

10

工程3. (4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した100 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-(ジフルオロメトキシ)アニリン (1.991 g, 8.36 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.026 g, 4.57 mmol)、キサントホス (0.996 g, 1.72 mmol)、DIEA (1.559 g, 12.06 mmol) およびDMF (20 mL) を入れた。反応混合物を130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (2.065 g, 26.46 mmol) を加えた。反応混合物を130℃でさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド 0.88 g (収率44.74%) を赤色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 236 [M+1]^+$ [0448]

20

工程4. (3-(ジフルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mLフラスコに、(4-アミノ-3-(ジフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィン (0.293 g, 1.24 mmol)、3-ブromopropylene (0.365 g, 3.07 mmol)、K₂CO₃ (0.281 g, 2.03 mmol)、KI (0.314 g, 1.89 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド 0.032 g (収率9.40%) を赤色固体として得た。LCMS: $m/z = 274 [M+1]^+$ [0449]

30

工程5. (3-(ジフルオロメトキシ)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (64).

窒素の不活性雰囲気に保たれた50 mLの三首瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.064 g, 0.14 mmol)、(3-(ジフルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.066 g, 0.24 mmol)、CuI (0.022 g, 0.12 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.033 g, 0.047 mmol)、DIEA (0.028 g, 0.22 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-75-75% B (2-30-60分); 260nm; 室温: 30.053-31.242分)。この結果、0.002 g (収率2.39%) の(3-(ジフルオロメトキシ)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (64) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z

40

50

= 618 [M+1]⁺

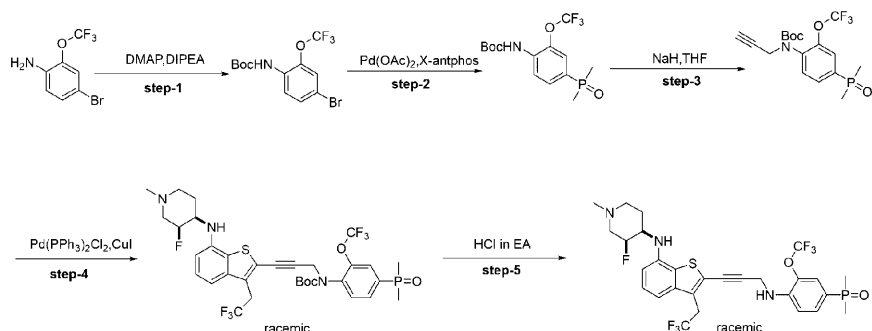
【0450】

実施例 65

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (65)

反応スキーム

【化118】



10

【0451】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル(4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した500 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (10.02 g, 39.14 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (16.35 g, 126.51 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.20 g, 1.64 mmol)、テトラヒドロフラン (200 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (9.40 g, 43.07 mmol) を入れた。反応混合物を110℃で18時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 3/2) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート5.00 g (収率35.87%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 357 [M+1]⁺.

30

【0452】

工程 2. tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート

100 mLの3つ口ビンに窒素の不活性雰囲気を保ちながら、tert-ブチル(4-ブromo-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート (1.99 g, 5.59 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.24 g, 1.07 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.51 g, 881.41 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.61 g, 12.46 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) を入れた。

【0453】

反応混合物を130℃に加熱した。次に、メチルホスフィノイルメタン (1.35 g, 17.30 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート0.588 g (収率29.79%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 354 [M+1]⁺.

40

【0454】

工程 3. tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した25 mLの三首瓶に、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)カルバメート (0.58 g, 1.64 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次に水

50

素化ナトリウム (0.27 g, 11.25 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 1.0 時間攪拌した。次いで、3-ブロモプロピレン (0.30 g, 2.52 mmol) を -10℃ で反応物に添加した。得られた溶液を水 (10 mL) に加えた。得られた溶液を EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を EA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、0.35 g (収率 54.52%) の tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 392 [M+1]⁺.

【0455】

工程 4. tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (ラセミ体)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた 8 mL の 3 つ首瓶に、ヨウ化第一銅 (0.010 g, 52.51 μmol)、トリエチルアミン (0.138 g, 1.36 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.202 g, 427.71 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.063 g, 89.24 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物を 80℃ で 10 時間攪拌した。次に、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.21 g, 536.64 μmol) を加え、同温度で 1.5 時間攪拌した。LCMS の結果、反応は完了した。得られた溶液を水 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を ACN/H₂O (v/v = 2/5) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (ラセミ体) が黄色固体として 0.190 g (収率 60.38%) 得られた。LCMS: m/z = 736 [M+1]⁺.

【0456】

工程 5. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (65)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 25 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメトキシ)フェニル)(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.189 g, 256.90 μmol)、酢酸エチル (1 mL) および HCl 含有 EA 溶液 (5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH = 7~8 まで混合物に添加した。得られた溶液を EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; ; グラジエント: : 35-70-95% B (2-30-60 分; 260 nm; 室温: : 27.958-33.448 分)。この結果、0.088 g (収率 53.90%) の (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (65) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 636 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.13 - 7.07 (m, 1H), 6.83 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.82 (d, J = 49.3 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.87 - 3.71 (m, 2H), 3.63 (s, 1H), 3.0

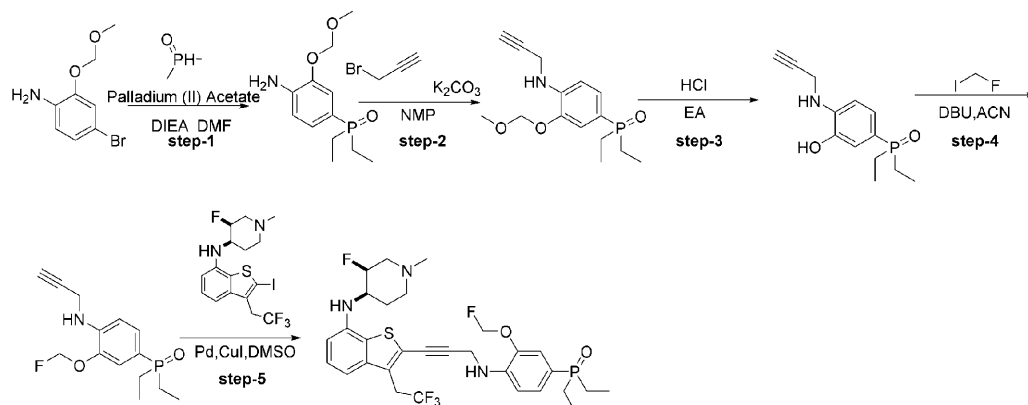
8 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.33 (s, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.96 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 1.73 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).
【0457】

実施例 6

ジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ホスフィンオキシド (66)

反応スキーム

【化119】



10

20

【0458】

実験詳細

工程 1. (4-アミノ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)ジエチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-(メトキシメトキシ)アニリン (2.576 g, 11.09 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.514 g, 2.28 mmol)、キサントホス (1.058 g, 1.82 mmol)、DIEA (4.957 g, 3.35 mmol) およびDMF (30 mL) を入れた。反応混合物を130℃で攪拌した。次にジメチルホスフィンオキシド (2.004 g, 18.88 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 1/4) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.89 g (収率31.66%) の(4-アミノ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)ジエチルホスフィンオキシドが黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 256 [M+1]⁺.

30

【0459】

工程 2. ジエチル(3-(メトキシメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド

25 mL 3つ口フラスコに、(4-アミノ-3-(メトキシメトキシ)フェニル)ジエチルホスフィンオキシド (0.721 g, 2.80 mmol)、3-ブromoプロパ-1-イン (0.552 g, 4.64 mmol)、K₂CO₃ (0.798 g, 5.77 mmol)、KI (0.614 g, 3.69 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、80℃で4時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、ジエチル(3-(メトキシメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド0.429 g (収率51.83%) を褐色オイルとして得た。LCMS: m/z = 296 [M+1]⁺.

40

【0460】

工程 3. ジエチル(3-ヒドロキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mL丸底フラスコに、ジエチル(3-(メトキシメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.394 g

50

, 1.33 mmol)、酢酸エチル (4 mL) およびHCl含有EA溶液 (4 mL, 4 M) を入れた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、混合物を濃縮して粗生成物を得た。その結果、ジエチル(3-ヒドロキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド0.337 g (収率100.52%) を褐色油として得た。LCMS: $m/z = 252 [M+1]^+$ 。

【0461】

工程4. ジエチル(3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した25 mL丸底フラスコに、ジエチル(3-ヒドロキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.323 g, 1.28 mmol)、フルオロ-ヨード-メタン (0.414 g, 2.58 mmol)、ACN (4 mL) を入れた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、ジエチル(3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド0.091 g、(収率24.98%) を褐色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 284 [M+1]^+$ 。

10

【0462】

工程5. ジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ホスフィンオキシド (66)

20

10 mL丸底フラスコにジエチル(3-(フルオロメトキシ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.090 g, 317.70 μ mol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.083 g, 175.74 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.023 g, 32.58 μ mol)、CuI (0.019 g, 99.76 μ mol)、DIEA (0.097 g, 750.52 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-70-90%B (2-30-60分); 254 nm; 室温: 37.586-38.778) で精製し、目的物を得た。これにより、ジエチル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ホスフィンオキシド (66) を白色固体として0.020 g (収率10.98%) 得た。LCMS: $m/z = 628 [M+1]^+$ 。

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.19 (m, 4H), 6.96 - 6.94 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.33 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.77 (s, 1H), 5.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.37 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 2H), 3.03 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.31 - 2.05 (m, 5H), 1.99 - 1.71 (m, 7H), 0.98 - 0.94 (m, 6H)。

40

【0463】

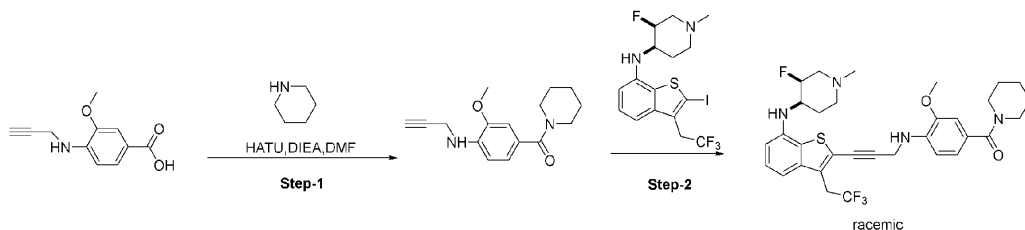
実施例67

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (67)

反応スキーム

50

【化 1 2 0】



【0 4 6 4】

実験詳細

工程 1. (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された 50 mL の三首瓶に、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (102.00 mg、0.50 mmol)、HATU (296.00 mg、0.79 mmol)、DIEA (251.00 mg、1.94 mmol)、DMF (3 mL) を入れた。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。残渣を CAN:H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出した C18 カラムに適用した: 流速: 80 mL/分。その結果、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノンが褐色固体として 129.00 mg (収率 95.29%) 得られた。LCMS: m/z = 273 [M+1]⁺

【0 4 6 5】

工程 2. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (67)。

窒素の不活性雰囲気中パージして維持した 8 mL の反応バイアルに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (99.00 mg、0.21 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (129.00 mg、0.47 mmol)、CuI (21 mg、0.11 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23.00 mg、0.032 mmol)、DIEA (126.00 mg、0.97 mmol)、DMSO (3 mL)。反応混合物を室温で 6 時間攪拌した。残渣を ACN:H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出した C18 カラムに適用した: 流速: 80 mL/分。その結果、41.00 mg (収率 31.71%) の (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(ピペリジン-1-イル)メタノン (ラセミ体) (67) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 617 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.36 - 7.16 (m, 2H), 6.98 - 6.83 (m, 2H), 6.80 - 6.73 (m, 2H), 5.92 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86 - 4.73 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 5H), 3.73 - 3.57 (m, 1H), 3.46 (s, 4H), 3.06 - 3.01 (m, 1H), 2.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.32 - 2.14 (m, 4H), 2.13 - 2.02 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.70 (m, 1H), 1.66 - 1.61 (m, 2H), 1.53 - 1.45 (m, 4H).

【0 4 6 6】

実施例 6 8

N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (68)

反応スキーム:

10

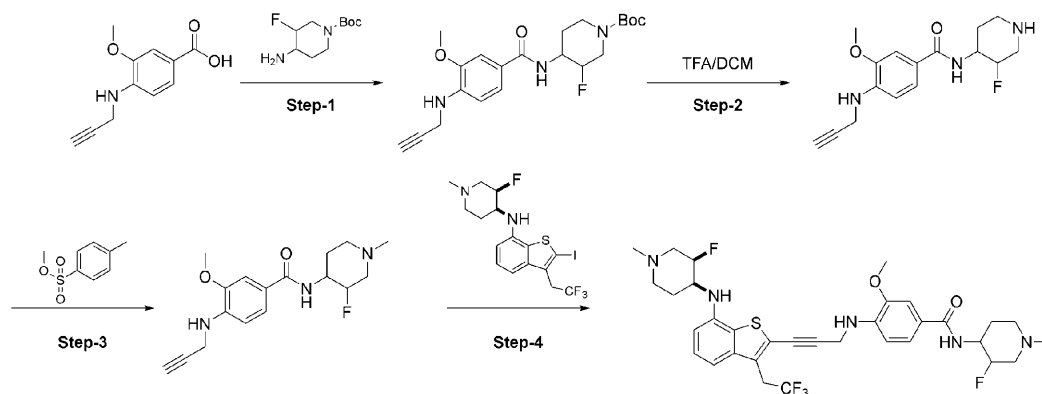
20

30

40

50

【化 1 2 1】



10

【0 4 6 7】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート.

8 mLのベールに3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.195 g, 950.25 μmol)、tert-ブチル 4-アミノ-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (0.260 g, 1.19 mmol)、HATU (0.420 g, 1.10 mmol)、MeCN (3 mL)を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、EA (4 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で順次洗浄し、分離し、そして真空で濃縮して、粗tert-ブチル 3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.422 g, 1.04 mmol, 109.53% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 406[M+1]^+$.

20

【0 4 6 8】

工程 2. N-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

50 mLフラスコに3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.420 g, 1.04 mmol)、TFA (1 mL)、DCM (5 mL)を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO_3 aq.でクエンチし、溶液を水 (10 mL) で希釈し、EA (5 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、N-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.200 g, 654.99 μmol , 収率63.23%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 306[M+1]^+$.

30

【0 4 6 9】

工程 3. N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

40

4 mLのベールにN-(3-フルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.191 g, 625.52 μmol)、4-メチルベンゼンスルホン酸メチル (196.3056 mg, 1.05 mmol)、 K_2CO_3 (191.0000 mg, 1.38 mmol)、THF (1 mL)を入れた。反応物を0°Cで1.5時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、MeOH/DCM ($v/v = 1/10$) で溶出し、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.108 g, 338.16 μmol , 54.06% 収率) を淡黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 320[M-1]^-$.

【0 4 7 0】

工程 4. N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-

50

メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (68)。

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアル瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.183 g, 387.4808 μ mol)、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.103 g, 322.51 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2.451 g, 2.68 μ mol)、CuI (0.010 g, 52.51 μ mol)、TEA (0.044 g, 434.83 μ mol)、DMF (1 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (3 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 mL) およびブライン (4 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 25-45-45%B(2-30-60分); 262 nm; 室温: 27.501-29.585分) により、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (68) (0.010 g, 15.07 μ mol、収率3.89%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 665 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 (dd, J = 32.3, 7.9 Hz, 1H), 7.56 - 7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, J = 23.3, 1.9 Hz, 1H), 7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.83 - 6.72 (m, 2H), 6.07 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 4.70 - 4.47 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.00 - 3.57 (m, 7H), 3.17 - 3.00 (m, 2H), 2.84 - 2.64 (m, 2H), 2.20 (d, J = 21.4 Hz, 7H), 2.04 - 1.91 (m, 3H), 1.87 - 1.46 (m, 4H)。

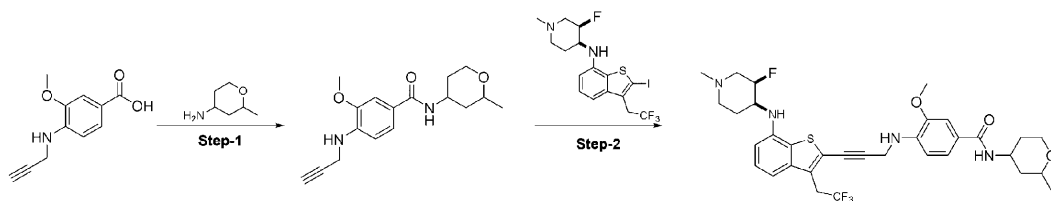
【0471】

実施例 69

4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド (69)

反応スキーム:

【化122】



【0472】

実験詳細

工程 1. 3-メトキシ-N-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド。

8 mLのベールに3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.098 g, 477.56 μ mol)、2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-アミン (0.206 g, 2.04 mmol)、HATU (0.235 g, 618.05 μ mol)、MeCN (1 mL)を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、EA (4 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮して、粗3-メトキシ-N-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.192 g, 665.88 μ mol, 139.43% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 303 [M+1]⁺。

【0473】

工程 2. 4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド (69).

窒素雰囲気にてパージして維持した 4 mL バイアルに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.103 g, 218.09 μmol)、3-メトキシ-N-(2-メチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.115 g, 398.83 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.019 g, 26.91 μmol)、 CuI (0.007 g, 36.76 μmol)、TEA (0.045 g, 444.71 μmol)、DMF (1 mL) を加え、室温で 3 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことをモニターした。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (3 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 mL) およびブライン (4 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラム (DCM/MeOH $v/v = 1/10$) で前精製し、C18カラム (CAN/水 $v/v = 1/5$) で再精製して、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (69) (0.123 g, 194.40 μmol , 89.14% 収率)。LCMS: $m/z = 647 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 - 7.18 (m, 2H), 6.97 - 6.89 (m, 2H), 6.82 - 6.73 (m, 2H), 5.97 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.81 (d, $J = 9.0$ Hz, 9H), 3.53 - 3.40 (m, 2H), 3.03 (t, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.82 - 2.65 (m, 2H), 2.27 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.10 - 1.91 (m, 2H), 1.71 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 3H).

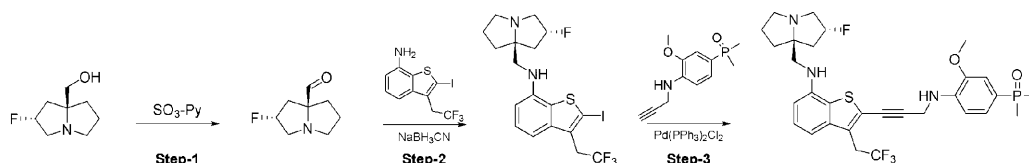
【0474】

実施例 70

(4-((3-(7-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (70)

反応スキーム:

【化123】



【0475】

実験詳細

工程 1. (2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルボアルデヒド.

4 mL のベールに ((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メタノール (0.502 g, 3.15 mmol)、TEA (3.035 g, 29.99 mmol)、DMSO (20 mL)、DCM (10 mL) を入れた。反応物を室温で一晩撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (20 mL $\times$ 2) で抽出した。水層を真空で濃縮し、粗 (2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルバルデヒド (0.340 g, 2.16 mmol, 収率 68.60%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 158 [M+1]^+$.

【0476】

工程 2. N-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン.

4 mL フラスコにテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-カルバルデヒド (0.330 g,

2.10 mmol)、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.154 g, 431.21 μ mol) を入れた。反応物を150eactiostirredに20分間加熱した後、自然に室温まで冷却した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム (0.244 g, 3.95 mmol)、酢酸 (0.01 μ mol)、エタノール (1 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。シリカゲルカラム (PE/EA v/v=3/1) で精製し、N-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.066 g, 132.45 μ mol, 6.301%収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 481 [M+1]^+$.

【0477】

工程3. (4-((3-(7-(((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (70).

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアルに、3-フルオロ-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.052 g、219.19 μ mol)、N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.057 g, 114.38 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.011 g, 15.58 μ mol)、CuI (0.002 g, 10.50 μ mol)、TEA (0.030 g, 296.47 μ mol)、DMF (1 mL) を加え、室温で2.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水 (2 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣を、DCM/MeOH (v/v = 1/5) で；グラジエント：をつけたプレップ TLCで予備精製し、次いでCAN/水 (v/v = 1/3) で溶出したC18-カラムで再精製して、(4-(3-(7-((2R,7aS)-2-フルオロテトラヒドロ-1H-ピロリジン-7a(5H)-イル)メチル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (70) (0.019 g, 31.27 μ mol, 収率 27.34%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 608 [M+1]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 - 7.12 (m, 4H), 6.87 - 6.81 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.33 - 5.15 (m, 1H), 4.93 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 28.4 Hz, 5H), 3.14 - 3.10 (m, 2H), 3.07 - 2.99 (m, 2H), 2.20 - 1.66 (m, 8H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

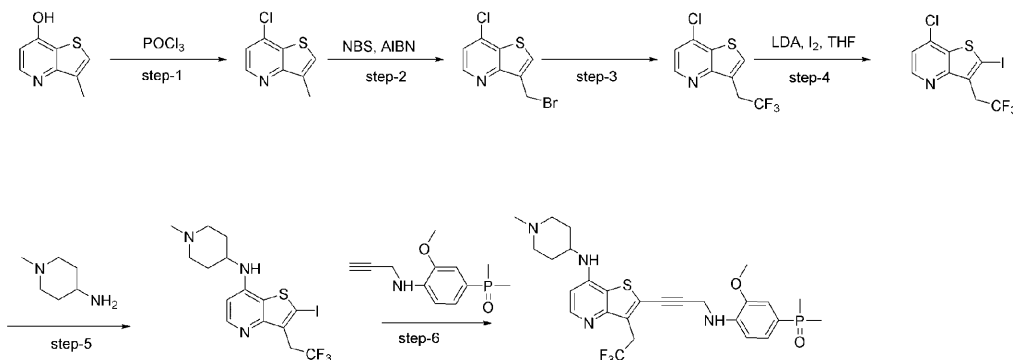
【0478】

実施例 7 1

(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (71)

反応スキーム

【化124】



【0479】

実験詳細

工程 1. 7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-オール (1.00 g, 6.07 mmol)、POCl₃ (6 mL)を入れた。反応混合物を110℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却し、POCl₃を真空下で濃縮した。得られた溶液を水 (50 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン1.10 g (収率98.55%)を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 183 [M+1]⁺

【0480】

10

工程 2. 3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、7-クロロ-3-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン (1.80 g, 9.80 mmol)、NBS (2.50 g, 14.04 mmol)、AIBN (200.00 mg, 1.21 mmol)、EA (20 mL)を入れた。得られた溶液を室温まで冷却し、水 (100 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン1.50 g (収率58.29%)が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 262 [M+1]⁺.

【0481】

20

工程 3. 7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100 mLの三首瓶に、3-(ブロモメチル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン81.01 g, 3.84 mmol)、ジフェニル-(トリフルオロメチル)-スルホニウムトリフルオロメタンスルホネート (3.62 g, 8.95 mmol)、Cu (0.71 g, 11.17 mmol)、NMP (20 mL)を入れた。得られた溶液を室温まで冷却し、H₂O (100 mL)でクエンチした。得られた溶液をセライトパッドでろ過し、ろ液をEA (2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 1/10)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン800.00 mg (収率82.63%)を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 252 [M+1]⁺

【0482】

30

工程 4. 7-クロロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3ネックに、7-クロロ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン (505.00 mg, 2.01 mmol)、THF (10 mL)を入れた。反応混合物を-70℃に冷却した。LDA (2.0/分; THF) (2.50 mL, 5.00 mmol)を加え、同じ温度で0.5時間攪拌した。THF (5 mL)中のI₂ (1.41 g, 5.57 mmol)を-70℃で反応物に加えた。反応混合物を-70℃で0.5時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液をH₂O (30 mL)でクエンチし、EA (2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、7-クロロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン600.00 mg (収率79.19%)が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 378 [M+1]⁺

【0483】

40

工程 5. 2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、7-クロロ-2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン (600.00 mg, 1.59 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (5.10 g, 44.65 mmol)、DIEA (1.18 g, 9.

50

12 mmol)、NMP (5 mL) を入れた。反応混合物を120℃で12時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を室温まで冷却し、水 (50 mL) でクエンチし、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN:H₂O (0.01TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：80 mL/分。その結果、2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン100.00 mg (収率13.82%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 456 [M+1]⁺

【0484】

工程6. (3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (71) .

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した20 mLの反応バイアルに、2-ヨード-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン (100 mg, 0.22 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (35.00 mg, 0.50 mmol)、DIEA (328.00 mg, 2.54 mmol)、CuI (38.00 mg, 0.20 mmol)、DMSO (5 mL)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (166.00 mg, 0.70 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で3時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム)、流速：70 mL/分；グラジエント：35-70-70%B (2-37-46/分；266 nm；室温：36.01-42.90)。これにより、(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (71) を白色固体として57.00 mg (収率45.96%) 得た。LCMS: m/z = 565 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.29 - 8.24 (m, 1H), 7.29 - 7.17 (m, 1H), 7.14 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.87 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.62 - 6.58 (m, 1H), 6.08 - 6.01 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (s, 1H), 2.99 (s, 2H), 2.34 (d, J = 31.3 Hz, 5H), 1.94 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 8H).

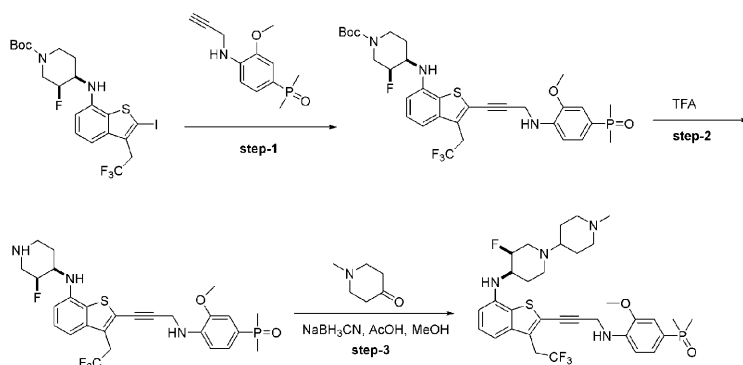
【0485】

実施例 7 2

(Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (72)

反応スキーム

【化125】



【0486】

実験詳細

工程1. (Z)-tert-ブチル 4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-

イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート。

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、(Z)-tert-ブチル 3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (1.52 g, 2.72 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (1.53 g, 6.45 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (224.00 mg, 0.32 mmol)、CuI (310.00 mg, 1.63 mmol)、DIEA (1.12 g, 8.67 mmol)、DMF (20 mL)。反応混合物を室温で一晩攪拌した。残渣をCAN:H₂O (0.01%TFA) (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた：流速：100 mL/分。その結果、(Z)-tert-ブチル4-((2-(3-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートが黄色固体として1.50 g (収率82.74%) 得られた。LCMS: m/z = 668 [M+1]⁺

10

【0487】

工程2。(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(Z)-tert-ブチル4-((2-(3-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (1.50 g, 2.25 mmol)、TFA (10 mL)、DCM (30 mL)、反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をCAN:H₂O (0.01%TFA) (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムに適用した：流速：100 mL/分。この結果、1.20 g (収率93.79%) の(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドが黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 568 [M+1]⁺

20

【0488】

工程3。(Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (72)。

30

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された8 mLの反応バイアルに、(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (116.00 mg, 0.20 mmol)、1-メチルピペリジン-4-オン (118.00 mg, 1.04 mmol)、酢酸 (161.00 mg, 2.68 mmol)、MeOH (2 mL)、シアノホウ素無水物ナトリウム (120.00 mg, 2.80 mmol) を加えた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を真空下で濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、EA (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム)、流速：40 mL/分；グラジエント：20-50-70%B (2-30-60分)；254 nm；室温：32.808-37.321) で精製した。36.00 mg (収率26.49%) の(Z)-(4-((3-(3-フルオロ-1'-メチル-[1,4'-ビピペリジン]-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (72) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 665 [M+1]⁺

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.34 - 7.18 (m, 3H), 7.15 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 50.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6

50

.3 Hz, 2H), 3.94 - 3.74 (m, 5H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.13 - 3.10 (m, 1H), 2.88 - 2.83 (m, 3H), 2.44 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.37 - 2.13 (m, 5H), 1.89 - 1.83 (m, 3H), 1.80 - 1.54 (m, 9H), 1.48 - 1.42 (m, 2H).

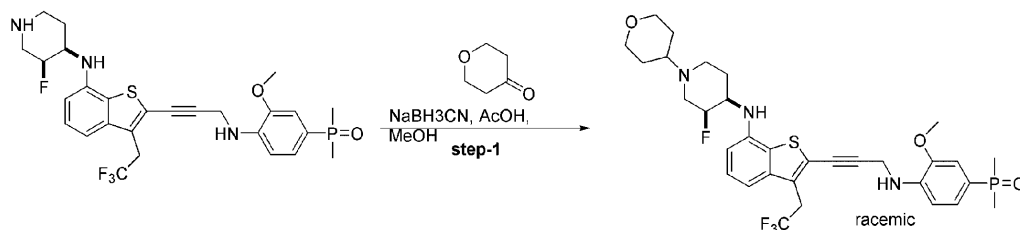
【0489】

実施例 7 3

(Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (73)

反応スキーム

【化126】



10

【0490】

実験詳細

工程 1. (Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (73).

20

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 8 mL の反応バイアルに、(Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (111.00 mg, 0.20 mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (137.00 mg, 1.37 mmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (120.00 mg, 2.80 mmol)、酢酸 (164.00 mg, 2.73 mmol)、MeOH (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で 12 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。得られた溶液を真空下で濃縮し、残渣を炭酸水素ナトリウム水溶液 (20 mL) でクエンチし、EA (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム)、流速: 40 mL/分; グラジエント: 20-55-55% B (2-30-60 分); 254 nm; 室温: 29.283-31.138)。これにより、38.00 mg (収率 29.81%) の (Z)-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (73) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 652 [M+1]⁺

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.28 - 7.20 (m, 3H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 - 3.60 (m, 8H), 3.29 - 3.23 (m, 2H), 3.16 - 3.11 (m, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.53 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.48 - 2.42 (m, 1H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 1.95 - 1.83 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.63 - 1.53 (m, 8H), 1.50 - 1.35 (m, 2H).

40

【0491】

実施例 7 4

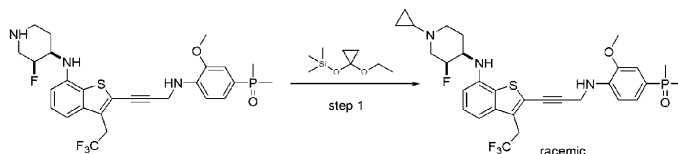
(4-((3-(7-((Z)-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メ

50

トキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (74)

反応スキーム

【化127】



【0492】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-(((Z)-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (74)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLの密閉チューブに、1-エトキシ-1-(トリメチルシロキシ)シクロプロパン (0.068 g、390.1049 μmol)、(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.051 g、89.86 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.033 g、769.67 μmol)、酢酸 (0.068 g、1.13 mmol)、メタノール (2 mL) を加えた。反応混合物を50°Cで17時間攪拌した。反応を水 (5 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-55-55% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 22.072-23.782分) で精製した。この結果、0.027 g (収率49.45%) の(4-((3-(7-(((Z)-1-シクロプロピル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (74) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 608 [M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.23 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.16 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.37 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 24.9$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 0.43 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 0.32 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 0.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H)。

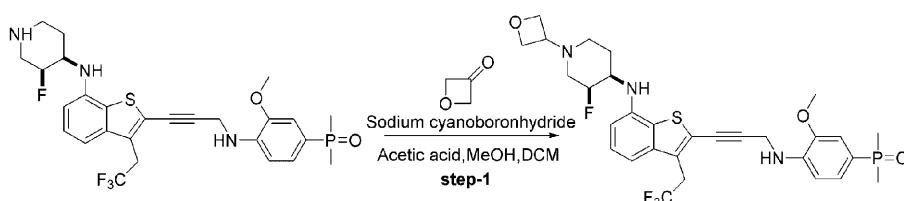
【0493】

実施例75

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (75)

反応スキーム

【化128】



【0494】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (75).

窒素の不活性雰囲気中に保たれた 8 mL の密閉チューブに、(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.086 g, 151.52 μmol)、オキセタン-3-オン (0.022 g, 305.29 μmol)、酢酸 (0.1 mL)、メタノール (0.6 mL)、DCM (0.6 mL)。次にシアノホウ素無水物ナトリウム (0.119 g, 2.77 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを ACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮し、0.031 g (収率 80%) の (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(オキセタン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (75) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 624 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.36 - 7.09 (m, 4H), 6.91 - 6.71 (m, 2H), 6.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 49.3$ Hz, 1H), 4.63 - 4.31 (m, 6H), 3.82 (d, $J = 27.9$ Hz, 6H), 2.99 (s, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.11 (d, $J = 101.7$ Hz, 3H), 1.77 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H), 1.28 - (m, 1H).

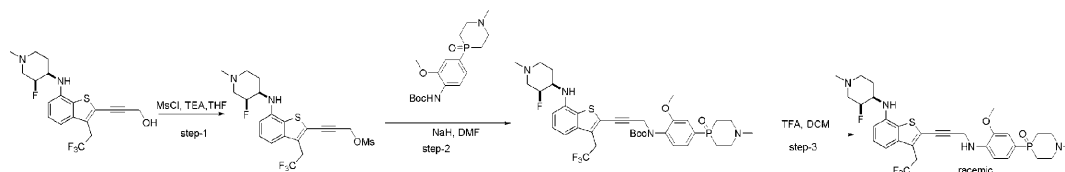
【0495】

実施例 76

4-(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,4-アザホスフィナン 4-oxide (ラセミ体) (76)

反応スキーム

【化129】



【0496】

実験詳細

工程 1. 3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-オール (311.00 mg, 0.77 mmol)、THF (3 mL)、TEA (212.00 g, 2.09 mmol) を入れた。反応混合物を 0°C で攪拌した。次に MsCl (154.00 mg, 1.34 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。

LCMS: $m/z = 479 [M+1]^+$

【0497】

工程 2. tert-ブチル (3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(2-メトキシ-4-(1-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-4-イル)フェニル)カルバメート。

10

20

30

40

50

窒素の不活性雰囲気中でパージし維持した20 mLの反応バイアルに、(Z)-tert-ブチル(2-メトキシ-4-(1-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-4-イル)フェニル)カルバメート(260.00 mg, 0.73 mmol)、DMF(5 mL)、NaH(82.00 mg, 3.42 mmol)を入れた。混合物を室温で0.5時間攪拌した。THF(3 mL)中の3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イルメタンスルホネート(372.00 mg, 0.78 mmol)を0℃で反応物に添加した。反応混合物を室温で12時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水(20 mL)でクエンチした。得られた溶液をEA(2 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O(0.01%TFA)(v:v = 1:1)で溶出したC18カラムに適用した：流速：80 mL/分。その結果、tert-ブチル(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(2-メトキシ-4-(1-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-4-イル)フェニル)カルバメートが54.00 mg(収率9.42%)得られた。LCMS: m/z = 737 [M+1]⁺

10

【0498】

工程3. 4-(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,4-アザホスフィナン 4-オキシド(ラセミ体)(76)。

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLの反応バイアルに、tert-ブチル(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)(2-メトキシ-4-(1-メチル-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-4-イル)フェニル)カルバメート(53.00 mg, 0.072 mmol)、DCM(3 mL)、TFA(0.5 mL)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O(0.1%水酸化アンモニウム)、流速：70 mL/分；グラジエント：30-65-85%B(2-30-46分)；268 nm；室温：39.33-45.15)。この結果、9.00 mg(収率19.65%)の4-(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-1-メチル-1,4-アザホスフィナン 4-オキシド(ラセミ体)(76)を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 637 [M+1]⁺

20

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.14(s, 1H), 7.41 - 7.32(m, 2H), 7.29 - 7.23(m, 1H), 7.18(d, J = 12.5 Hz, 1H), 6.88(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.79 - 6.73(m, 1H), 5.59 - 5.50(m, 3H), 5.14 - 4.87(m, 3H), 4.19 - 4.00(m, 4H), 3.90 - 3.75(m, 6H), 3.44 - 3.38(m, 2H), 3.07(s, 1H), 2.85 - 2.61(m, 3H), 2.44 - 2.21(m, 4H), 2.15 - 1.95(m, 2H), 1.89 - 1.83(m, 1H), 1.28 - 1.23(m, 1H)。

30

【0499】

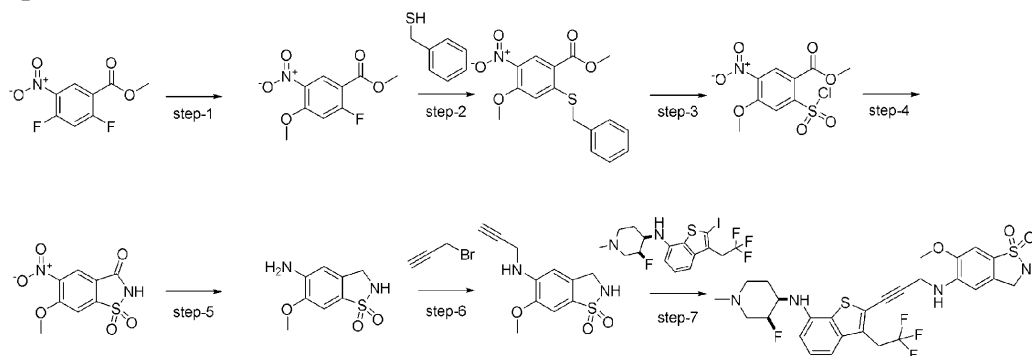
実施例77

5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド(ラセミ体)(77)

40

反応スキーム：

【化 1 3 0】



10

【0 5 0 0】

実験詳細

工程 1. メチル 2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロベンゾエート.

500 mL 丸底フラスコに 2,4-ジフルオロ-5-ニトロ安息香酸メチル (5.01 g, 23.08 mmol) と MeOH (150 mL) を入れた。反応物を 0°C で攪拌した。MeONa (1.38 g, 25.51 mmol) を混合物に 0°C でゆっくり加え、0.5 時間攪拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキを真空下で濃縮した。その結果、2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 2.176 g (収率 41.14%) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: $m/z = 230 [M+1]^+$.

20

【0 5 0 1】

工程 2. メチル 2-(ベンジルチオ)-4-メトキシ-5-ニトロベンゾエート.

50 mL 丸底フラスコに 2-フルオロ-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (2.05 g, 8.95 mmol)、 K_2CO_3 (6.31 g, 45.67 mmol) および DMF (20 mL) を入れた。フェニルメタンチオール (1.11 g, 8.94 mmol) を 0°C で混合物に加え、一晩攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をろ過し、フィルターケーキを真空下で乾燥させた。その結果、2-(ベンジルチオ)-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 2.83 (収率 94.87%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 334 [M+1]^+$.

30

【0 5 0 2】

工程 3. メチル 2-(クロロスルホニル)-4-メトキシ-5-ニトロベンゾエート.

100 mL の丸底フラスコに、2-(ベンジルチオ)-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (2.79 g, 8.37 mmol)、NCS (4.30 g, 32.23 mmol)、酢酸 (25 mL) および水 (8 mL) を 0°C で入れた。混合物を 0°C で 4 時間攪拌した。反応物に EA (100 mL) を加え、ブライン (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物を EA/ヘキサン (V/V = 1/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、2-(クロロスルホニル)-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル 3.054 g (粗) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 310 [M+1]^+$.

【0 5 0 3】

工程 4. 6-メトキシ-5-ニトロベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド

100 mL 丸底フラスコに 2-(クロロスルホニル)-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸メチル (2.94 g, 9.48 mmol)、水酸化アンモニウム (50 mL) を入れた。混合物を 30°C で 4 時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。その結果、3.236 g (粗) の 6-メトキシ-5-ニトロベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシドが緑色の固体として得られた。LCMS: $m/z = 259 [M+1]^+$.

【0 5 0 4】

工程 5. 5-アミノ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド.

50 mL 丸底フラスコにメチル 6-メトキシ-5-ニトロベンゾ[d]イソチアゾール-3(2H)-オン 1,1-ジオキシド (0.51 g, 1.47 mmol) と THF (10 mL) を入れた。反応物を

50

0℃で撹拌した。NaBH₄ (0.82 g, 21.78 mmol) とFeCl₃ (1.89 g, 11.66 mmol) を0℃でゆっくり加え、70℃で3時間撹拌した。ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。この結果、5-アミノ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド0.154 g (収率48.81 %) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: m/z = 215 [M+1]⁺.

【0505】

工程6. 6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド.

50 mL丸底フラスコに、メチル 5-アミノ-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド (0.14 g, 0.68 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.10 g, 0.82 mmol)、K₂CO₃ (0.29 g, 2.07 mmol)、NaI (0.10 g, 0.69 mol)、およびDMF (10 mL) を入れた。反応物を50℃で一晩撹拌した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド0.091 g (収率53.29%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 253 [M+1]⁺.

【0506】

工程7. 5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール 1,1-ジオキシド (ラセミ体) (77).

(0.09 g, 0.36 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.04 g, 49.58 μmol)、CuI (0.02 g, 78.76 μmol)、DIEA (0.17 g, 1.30 mmol)、メチルスルホキシド (4 mL) を加えた。窒素雰囲気下、60℃で3時間撹拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 15-40-50%B(2-30-40分); 266 nm; 室温: 36.17-36.91分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.043 g (収率24.49%) の5-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-2,3-ジヒドロベンゾ[d]イソチアゾール1,1-ジオキシド (ラセミ体) (77) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 597 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.26 - 7.10 (m, 3H), 7.07 (s, 1H), 6.70 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.34 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.05 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.20 (s, 2H), 2.94 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.04 - 1.80 (m, 4H), 1.63 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 0.86 - 0.74 (m, 1H).

【0507】

実施例78

N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,7-diアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-アミン (78)

反応スキーム:

10

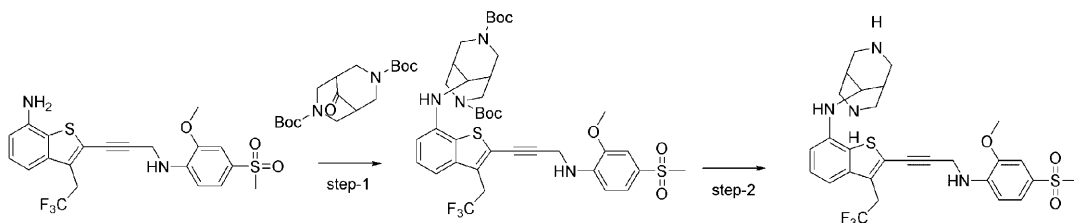
20

30

40

50

【化 1 3 1】



【0508】

実験詳細：

工程 1. ジ-tert-ブチル 9-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,7-diaザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-dikalボキシレート.

8 mLバイアル瓶に、2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.09 g, 0.20 mmol)、ジ-tert-ブチル 9-オキソ-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボキシレート (0.13 g, 0.38 mmol)、チタンエトキシド (0.34 g, 0.15 mmol)、トルエン (2 mL) を加えた。反応物を窒素下、110℃で2時間攪拌した。NaBH₃CN (0.07 g, 0.15 mmol) を混合物に加え、室温で2時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗製物をEA/ヘキサン (v/v = 2/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、ジ-tert-ブチル 9-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボキシレート 0.146 g (収率 93.77%) を褐色油として得た。LCMS: m/z = 793 [M+1]⁺.

【0509】

工程 2. N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-アミン (78) .

40 mLバイアル瓶にジ-tert-ブチル 9-((2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-3,7-ジカルボキシレート (0.14 g, 0.18 mmol) および塩化水素 (15 mL) を入れた。KHCO₃ (aq.) でPH 8にアルカリ化した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-80-100 %B (2-30-60分); 269 nm; 室温: 32.74-33.92) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,7-ジアザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-アミン (78) が褐色固体として0.009 g (収率 8.42%) 得られた。LCMS: m/z = 593 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.37 (m, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 3H), 6.89 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.70 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.45 - 5.34 (m, 1H), 4.39 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 - 3.78 (m, 2H), 3.23 (m, 8H), 3.10 (s, 3H), 2.99 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.24 (d, J = 3.6 Hz, 2H).

【0510】

実施例 7 9

10

20

30

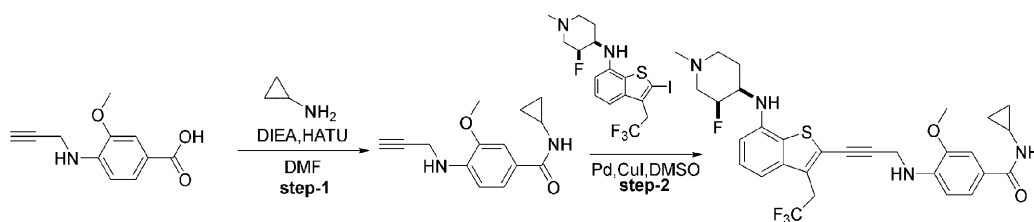
40

50

N-シクロプロピル-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (79)

反応スキーム

【化132】



10

【0511】

実験詳細

工程1. N-シクロプロピル-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.416 g, 2.02 mmol)、シクロプロパンアミン (0.222 g, 3.88 mmol)、DIEA (0.222 g, 3.8883 mmol)、TATU (1.300 g, 3.41 mmol)、DMF (5 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/3)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、N-シクロプロピル-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.474 g (収率95.71%)を褐色油として得た。LCMS: m/z = 245 [M+1]⁺.

20

【0512】

工程2. N-シクロプロピル-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (79)

10 mL丸底フラスコに、N-シクロプロピル-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.382 g, 1.56 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.090 g, 190.56 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.026 g, 36.83 μmol)、CuI (0.019 g, 99.76 μmol)、DIEA (0.100 g, 773.73 μmol)、メチルスルホキシド (3 mL)を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-95%B(2-30-45分); 266 nm; 室温: 33.346-34.917)で精製し、目的物を得た。これにより、N-シクロプロピル-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (79)を白色固体として0.076 g (収率67.74%)得た。LCMS: m/z = 589 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.10 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 6.78 - 6.73 (m, 2H), 6.02 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 - 3.60 (m, 6H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.86 - 2.81 (m, 2H), 2.32 - 1.87 (m, 6H), 1.72 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 0.68 - 0.65 (m, 2H), 0.54 (t, J = 3.3 Hz, 2H).

30

40

【0513】

表中の以下の化合物は、適切な出発物質および試薬を用いて、本実施例に記載したものと同様の手順で合成することができる。

50

【 0 5 1 4 】

【 表 3 】

実施例番号	化学構造
80	
159	
166	
167	

10

20

30

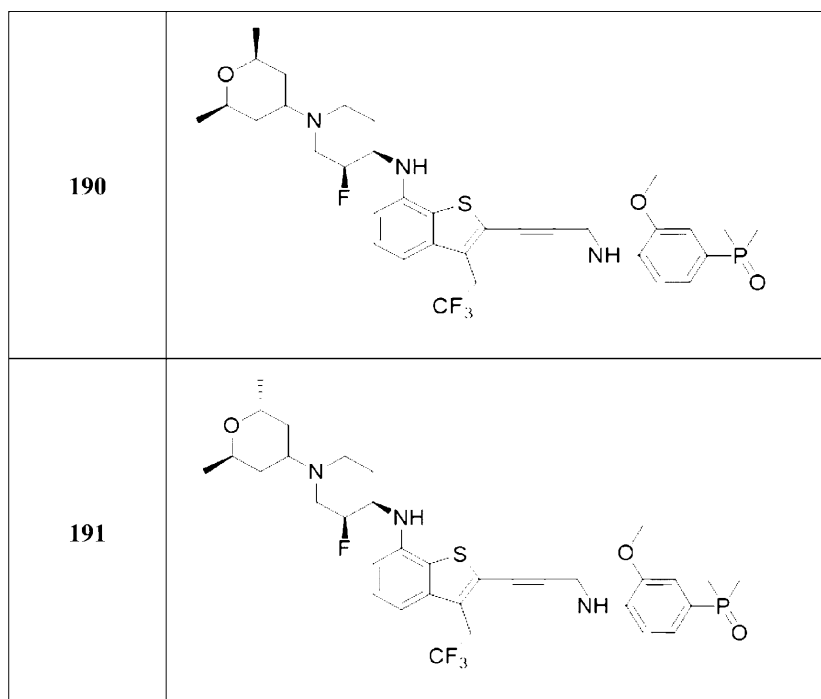
40

50

168		10
176		20
177		30
178		40

40

50



10

20

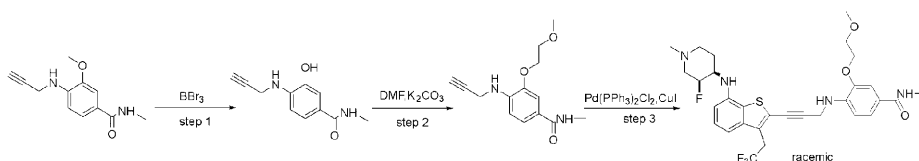
【0515】

実施例 8 1

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (81)

反応スキーム

【化133】



30

【0516】

実験詳細

工程 1. 3-ヒドロキシ-イン-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した50 mL密閉管に、3-メトキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (1.005 g, 4.60 mmol)、ジクロロメタン (5 mL)、次いでトリブロモホウ素 (10 mL) を-20 mLで加えた。))ubeをパージし、窒素の不活性雰囲気下で維持し、3-メトキシ-N-メチル-水酸化ナトリウム水溶液 (2 M) をpH = 10~11になるまで混合物に加えた。得られた溶液をジクロロメタン (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、塩酸水溶液 (2 M) をpH = 7~8になるまで加えた。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 4/5) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3-ヒドロキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 0.49 g (収率52.10%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 205 [M+1]⁺.

40

【0517】

工程 2. 3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した8 mL密閉管に、3-ヒドロキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.101 g, 494.55 μmol)、炭酸カリウ

50

ム (0.206 g, 1.49 mmol)、1-ブロモ-2-メトキシエタン (0.111 g, 798.61 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。反応混合物を50 aで16時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィークラムで精製した。その結果、3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.059 g (収率45.48%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 263 [M+1]⁺.

【0518】

工程3. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (81)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLフラスコに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.090 g, 190.56 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)、3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.058 g, 221.12 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.014 g, 19.83 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.006 g, 31.5043 μmol)、トリエチルアミン (0.030 g, 296.47 μmol) を添加した。反応混合物を50°Cで14時間攪拌した。反応を水 (10 mL) の添加でクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空中で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 33.523-35.227分)。この結果、0.043 g (収率37.19%) の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-メトキシエトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (81) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 607 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.32 - 7.17 (m, 2H), 6.78 (s, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.73 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.76 (s, 4H), 2.19 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 2.07 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.72 (s, 1H), 1.25 (s, 1H).

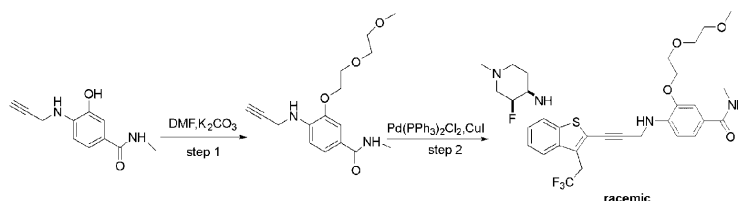
【0519】

実施例82

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (82)

反応スキーム

【化134】



【0520】

実験詳細

工程1. 3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した8 mL密閉管に、3-ヒドロキシ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.101 g, 494.55 μmol)、1-ブロモ-

2-(2-メトキシエトキシ)エタン (0.157 g, 857.72 μmol)、炭酸ナトリウム (0.266 g, 1.92 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) を入れた。反応混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で攪拌し、ACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.112 g (収率73.92%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 307 [M+1]^+$ 。

【0521】

工程2. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (82)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLフラスコに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.106 g, 224.44 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)、3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.118 g, 385.17 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.015 g, 21.25 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.006 g, 31.50 μmol)、トリエチルアミン (0.057 g, 563.30 μmol) を添加した。反応混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で14時間攪拌した。反応を水 (10 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-80-100% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 34.008-35.510分)。この結果、0.026 g (収率17.80%) の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (82) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 651 [M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.09 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 5.86 (s, 1H), 5.14 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.64 - 3.59 (m, 2H), 3.50 - 3.45 (m, 2H), 3.29 (s, 10H), 3.25 (s, 3H), 2.75 (d, $J = 4.2$ Hz, 3H), 2.18 (s, 3H)。

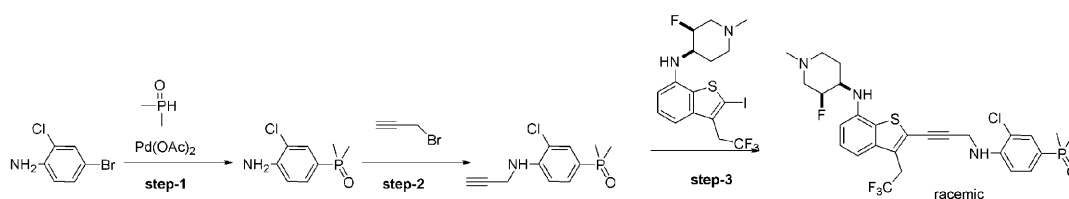
【0522】

実施例83

(3-クロロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (83)

反応スキーム

【化135】



【0523】

実験詳細

工程1. (4-アミノ-3-クロロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気中でパージし維持した40 mLの反応バイアルに、4-ブロモ-2-クロロアニリン (4.18 g, 20.25 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.25 g, 1.150 mmol)

ol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (1.34 g、2.32 mmol)、DIEA (4.29 g、33.21 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。混合物を110℃で5分間撹拌した後、THF(5 mL)中のジメチルホスフィンオキシド (1.174 g、15.04 mmol) を110℃で反応物に添加した。得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 50 mL) で抽出した。水層を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、(4-アミノ-3-クロロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド3.50 g (収率84.99%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 204 [M+1]⁺

【0524】

工程2. (3-クロロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド、

10

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(4-アミノ-3-クロロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (3.12 g、15.30 mmol)、K₂CO₃ (7.38 g、53.42 mmol)、KI (4.63 g、27.91 mmol)、DMF (10 mL)、3-ブロモプロパ-1-イン (6.12 g、51.45 mmol) を入れた。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、(3-クロロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして121.00 mg (収率3.27%) 得られた。LCMS: m/z = 242 [M+1]⁺

【0525】

20

工程3. (3-クロロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (83)。

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの3つ首瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (81.00 mg、0.17 mmol)、(3-クロロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (133.00 mg、0.55 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (22.00 mg、0.032 mmol)、CuI (29.00 mg、0.15 mmol)、DMSO (5 mL)、DIEA (133.00 mg、1.03 mmol)。反応混合物を室温で3時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた粗生成物を、MeOH/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム)、流速：70 mL/分；グラジエント：55-80-100%B (2-30-60分)；266 nm；室温：32.660-34.730) で精製した。この結果、(3-クロロ-4-((7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (83) が白色固体として26.00 mg (収率25.86%) 得られた。LCMS: m/z = 586 [M+1]⁺

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.42 (m, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.13 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 5.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 - 3.70 (m, 2H), 3.56 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 2.97 - 2.92 (m, 1H), 2.70 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.23 - 2.05 (m, 4H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.88 - 1.81 (m, 1H), 1.67 - 1.60 (m, 1H), 1.55 - 1.45 (m, 6H)。

40

【0526】

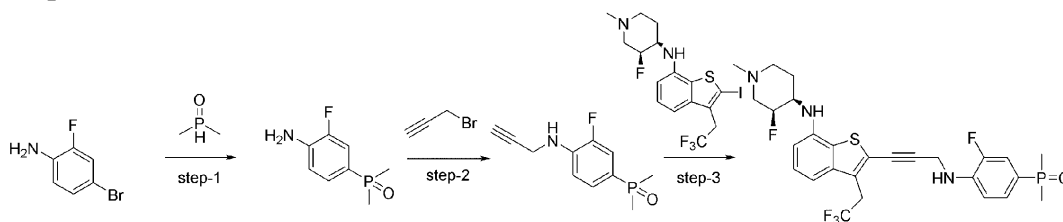
実施例84

(3-フルオロ-4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (84)

反応スキーム：

50

【化 1 3 6】



【0527】

実験詳細：

工程 1. (4-アミノ-3-フルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

40 mLバイアルに 4-ブromo-2-フルオロアニリン (2.10 g, 11.03 mmol)、酢酸パラジウム (0.47 g, 2.09 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (1.22 g, 2.10 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.83 g, 37.36 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。窒素雰囲気下、130℃で0.5時間攪拌した。ジメチルホスフィンオキシド (2.52 g, 32.33 mmol) を混合物にゆっくり加えた。反応物を窒素下130℃で1時間攪拌した。残渣をACN/水 (V/V = 1/4) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的の生成物を得た。その結果、3.528 g (粗) の(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシドが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 188 [M+1]^+$.

【0528】

工程 2. (3-フルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

100 mL丸底フラスコに、メチル(4-アミノ-3-フルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (3.54 g, 18.90 mmol)、3-ブromopropan-1-イン (1.82 g, 15.33 mmol)、 K_2CO_3 (5.29 g, 38.25 mmol)、NaI (1.53 g, 10.21 mmol) およびDMF (30 mL) を入れた。反応物を50℃で一晩攪拌した。残渣をACN/水 (V/V = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的の生成物を得た。その結果、0.892 g (20.95%収率) の(3-フルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 226 [M+1]^+$.

【0529】

工程 3. (3-フルオロ-4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (84).

20 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.21 g, 0.45 mmol)、(3-フルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.14 g, 0.62 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.06 g, 0.09 mmol)、CuI (0.03 g, 0.13 mmol)、DIEA (0.21 g, 1.61 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。窒素雰囲気下、60℃で3時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 15-40-60%B (2-30-40分); 266 nm; 室温: 36.23-36.95分) により精製し、目的物を得た。この結果、0.046 g (収率17.91%) の(3-フルオロ-4-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (84) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: $m/z = 570 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.42 (t, $J = 9.9$ Hz, 2H), 7.32 - 7.16 (m,

10

20

30

40

50

2H), 7.08 - 6.99 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.62 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 29.2$ Hz, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.78 - 1.66 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

【0530】

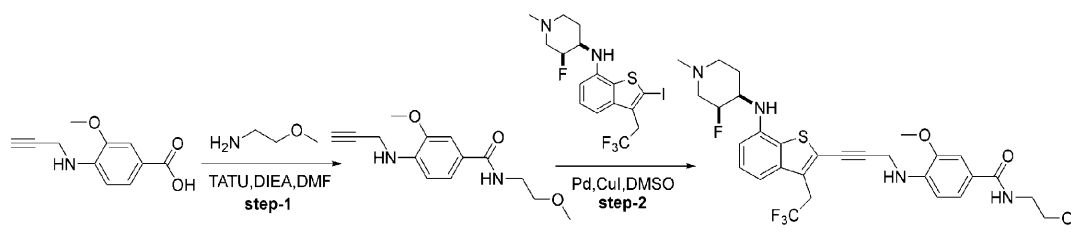
実施例 85

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (85)

10

反応スキーム

【化137】



20

【0531】

実験詳細

工程 1. N-シクロプロピル-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.328 g, 1.59 mmol)、2-メトキシエタン-1-アミン (0.180 g, 2.39 mmol)、DIEA (0.222 g, 3.8883 mmol)、TATU (1.300 g, 3.41 mmol)、DMF (5 mL)を入れた。反応混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/3)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.446 g (収率106.37%)を褐色油として得た。LCMS: $m/z = 263$ [$M+1$]⁺.

30

【0532】

工程 2. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (85)

10 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.278 g, 1.05 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.082 g, 173.62 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.030 g, 42.49 μ mol)、CuI (0.025 g, 131.26 μ mol)、DIEA (0.089 g, 688.62 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-100%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 33.158-34.443)で精製し、目的物を得た。この結果、0.039 g (収率37.02%)の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (85)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 607$ [$M+1$]⁺.

40

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.12 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 - 7.36 (m, 1H), 7.29 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.68 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 5.94 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.06 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.26 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.73 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.35 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.33 - 3.29 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.18 (s, 3H), 2.94 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.99 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.81 (m, 1H), 1.68 - 1.58 (m, 1H).

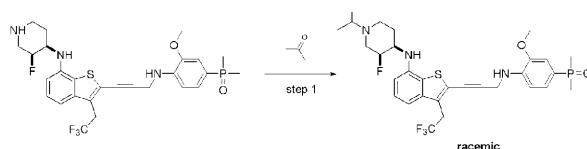
【0533】

実施例 86

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (86)

反応スキーム

【化138】



【0534】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (86)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した4 mLの密閉チューブに、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.041 g、956.25 μmol)、酢酸 (0.1 mL)、(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.062 g、109.24 μmol)、アセトン (1 mL) を加えた。反応混合物を50 $^{\circ}\text{C}$ で15時間攪拌した。反応を水 (5 mL) の添加によりクエンチし、EA (2 x 5 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-65-85% B (2-30-60分; 266 nm; 室温: 34.273-36.349分)。この結果、0.043 g (収率64.57%) の(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-イソプロピルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (86) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 610 $[\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.76 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.32 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.83 (s, 5H), 1.58 (s, 5H), 1.54 (s, 5H), 0.97 - 0.92 (m, 10H).

【0535】

実施例 87

(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (87)

反応スキーム:

10

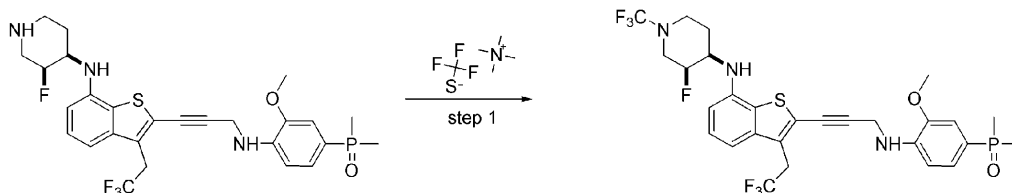
20

30

40

50

【化 1 3 9】



【0 5 3 6】

実験詳細

工程 1. (Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (87) の合成

4 mLのバイアル瓶に、(4-((3-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキサイド (0.089 g, 156.81 μmol)、MeCN (1 mL)、テトラメチルアンモニウムトリフルオロメタンチオレート (0.072 g, 410.92 μmol) を加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。この結果、(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (87) が白色固体として0.100 g (収率16.96%) 得られた。LCMS: m/z = 636 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (q, J = 8.7, 8.3 Hz, 1H), 7.21 (ddd, J = 11.6, 7.1, 2.2 Hz, 2H), 7.17 - 7.06 (m, 1H), 6.88 - 6.79 (m, 2H), 6.06 (s, 1H), 5.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.85 (s, 0H), 4.34 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 1H), 3.87 - 3.73 (m, 5H), 3.51 (dd, J = 13.0, 10.1 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.95 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.84 - 2.74 (m, 1H), 2.06 - 1.92 (m, 1H), 1.83 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

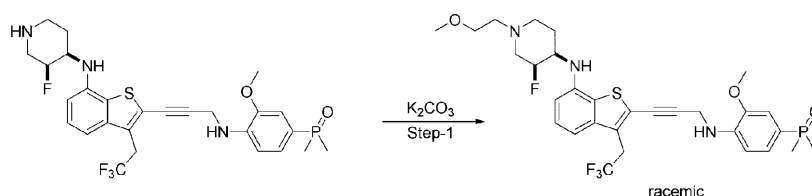
【0 5 3 7】

実施例 8 8

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキサイド (ラセミ体) (88)

反応スキーム

【化 1 4 0】



【0 5 3 8】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキサイド (ラセミ体) (88).

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフ

インオキシド（ラセミ体）（0.111 g, 0.19 mmol）、1-ブロモ-2-メトキシエタン（0.134 g, 0.94 mmol）、 K_2CO_3 （0.123 g, 0.89 mmol）、DMA（2 mL）を加えた。反応混合物を50℃で16時間攪拌し、得られた溶液を水（30 mL）に加えた。得られた溶液をEA（2 x 15 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した（移動相A：水（10 mmol/L水酸化アンモニウム）、移動相B：ACN；流速：40 mL/分；グラジエント：40-65-65%B（2-30-60分）；266 nm；室温：24.424-26.063分）で精製した。この結果、0.049 g（収率40.05%）の(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(2-メトキシエチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド（ラセミ体）（88）がオフホワイト固体として得られた。LC MS: $m/z = 626 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.24 - 7.00 (m, 4H), 6.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 6.69 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.96 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.03 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.70 (d, $J = 49.4$ Hz, 1H), 4.25 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.47 (m, 1H), 3.34 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.15 (s, 3H), 3.05 (t, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.32 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.23 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.12 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 1H), 1.63 (d, $J = 10.3$ Hz, 1H), 1.51 (s, 3H), 1.48 (s, 3H).

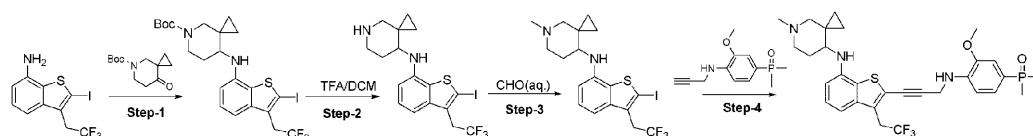
【0539】

実施例 89

(3-メトキシ-4-((3-(7-((5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド（89）

反応スキーム：

【化141】



【0540】

実験詳細

工程1. tert-ブチル 3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート.

氷冷した8 mLベールに2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン（0.504 g, 1.41 mmol）、tert-ブチル 8-オキソ-5-アザスピロ[2.5]オクタン-5-カルボキシレート（0.662 g, 2.94 mmol）、TMS-Cl（1.516 g, 13.95 mmol）、DMF（3 mL）を入れた。反応物を0-5-カルボキシ3-THF（3 mL）で1時間攪拌した。反応はさらに2時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応をMeOH（10 mL）でクエンチし、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、n-ヘプタン/EA（v/v = 1/3）で溶出し、tert-ブチル 3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート（0.316 g, 557.89 μ mol, 39.53%収率）をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 567 [M+1]^+$.

【0541】

工程2. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン.

25 mLフラスコに3-フルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベン

ズアミド)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (0.312 g, 550.83 μmol)、TFA (0.2 mL)、DCM (1 mL)を入れた。反応物を室温で0.5時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO_3 aq.でクエンチし、溶液を水 (5 mL)で希釈し、EA (2 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL)およびブライン (2 mL)で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮して、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン (0.215 g, 461.07 μmol , 収率83.71%)をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 467 [M+1]^+$

【0542】

工程3. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン.

4 mLのベールにN-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン (0.204 g, 437.48 μmol)、ホルムアルデヒド (0.059 g, 687.74 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.121 g, 2.82 mmol)、MeOH (1 mL)、酢酸 (0.01 mL)を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、MeOH/DCM ($v/v = 1/10$)で溶出し、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン (0.096 g, 199.86 μmol , 45.68%収率)を淡黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 481 [M-1]^+$

【0543】

工程4. (3-メトキシ-4-((3-(7-((5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (89)。

窒素雰囲気にてパージして維持した25 mLフラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-アミン (0.096 g, 199.86 μmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.162 g, 682.87 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.041 g, 58.08 μmol)、CuI (0.019 g, 99.76 μmol)、TEA (0.124 g, 1.23 mmol)、DMF (1 mL)を加え、室温で3時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水 (4 mL)でクエンチし、EA (3 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水 (4 mL)およびブライン (4 mL)で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をSilica-gelカラムで予備精製し、DCM/MeOH ($v/v = 3/1$)で溶出し、C18カラムで再精製し、CAN/水 ($v/v = 1:1$)で溶出して、(3-メトキシ-4-(3-(7-((5-メチル-5-アザスピロ[2.5]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (89) (0.020 g, 33.92 μmol , 収率16.97%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 590 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.31 - 7.08 (m, 4H), 6.92 - 6.80 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 36.1$ Hz, 5H), 3.51 (s, 1H), 2.30 - 2.11 (m, 5H), 1.81 (d, $J = 57.5$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 0.65 (s, 1H), 0.25 (d, $J = 44.1$ Hz, 3H)。

【0544】

実施例90

4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル (90)

反応スキーム:

10

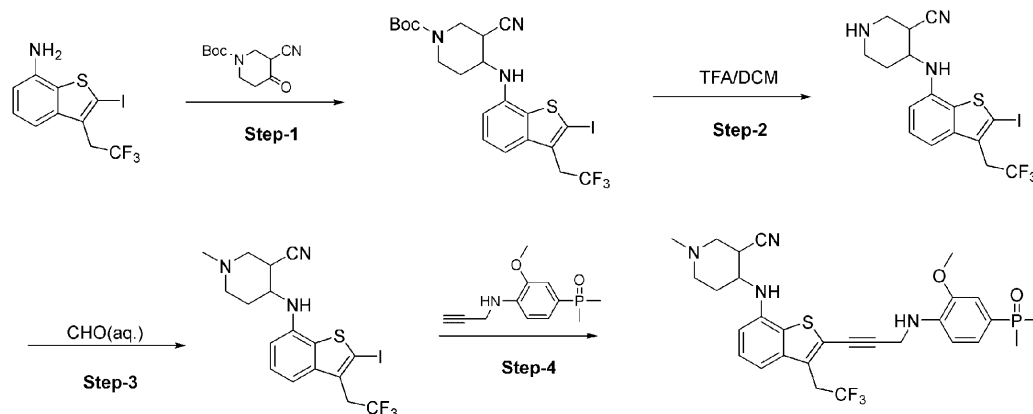
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

【0 5 4 5】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 3-シアノ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート.

40 mL 容缶に tert-ブチル 3-シアノ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (1.264 g, 5.64 mmol)、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (1.004 g, 2.81 mmol) を入れた。反応物を 150℃ に加熱し、30 分間撹拌した後、自然に室温まで冷却した。LCMS で中間体は完全に変換された。反応物をシリカゲルカラムで精製し、DCM/MeOH (v/v = 10/1) で溶出した。氷冷した 40 mL のペールに、純粋な中間体、BH₃-THF (3 mL)、DCM (5 mL) を入れた。反応物を室温で 40 分間撹拌した。LCMS は反応が完了したことをモニターした。反応を MeOH でクエンチし、シリカゲルカラム (DCM/MeOH v/v = 10/1) で精製し、tert-ブチル 3-シアノ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.153 g, 270.61 μmol, 収率 9.63%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 566 [M+1]⁺.

20

【0 5 4 6】

工程 2. 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-3-カルボニトリル.

4 mL フラスコに tert-ブチル 3-シアノ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.149 g, 263.53 μmol)、TFA (0.2 mL)、DCM (1 mL) を入れた。反応物を室温で 1 時間撹拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO₃ aq. でクエンチし、溶液を水 (2 mL) で希釈し、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮して、粗 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-3-カルボニトリル (0.153 g, 328.84 μmol, 収率 124.78%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 466 [M+1]⁺

30

40

【0 5 4 7】

工程 3. 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル

4 mL のペールに、4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-3-カルボニトリル (0.058 g, 124.66 μmol)、ホルムアルデヒド (0.032 g, 351.70 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.057 g, 1.33 mmol)、MeOH (1 mL)、酢酸 (0.01 mL) を加えた。反応物を室温で 1.5 時間撹拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。残渣を C18 カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 2/3) で溶出し、4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル (0.038 g, 79.28

50

μmol , 収率63.60%)を淡黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 480 [M-1]^-$
【0548】

工程4. 4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル(90)。

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアル瓶に、4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル(0.032 g, 68.78 μmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド(0.036 g, 151.75 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.012 g, 17.00 μmol)、 CuI (0.004 g, 21.00 μmol)、TEA(0.027 g, 266.83 μmol)、DMF(1 mL)を加え、室温で1.5時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水(2 mL)でクエンチし、EA(2 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水(2 mL)およびブライン(2 mL)で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した(移動相A: 水(ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-70-95% B(2-30-60分); 266 nm; 室温: 32.353-34.117分)を用いて、4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル(90)(0.017 g, 28.88 μmol , 41.99%収率)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 589 [M+1]^+$.
 ^1H NMR(400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.32 - 7.11 (m, 4H), 6.88 - 6.72 (m, 2H), 6.06 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.66 (d, $J = 6.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 16.2$ Hz, 5H), 3.62 (s, 1H), 3.50 (s, 1H), 2.98 - 2.83 (m, 2H), 2.22 (s, 4H), 2.11 - 1.91 (m, 2H), 1.82 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

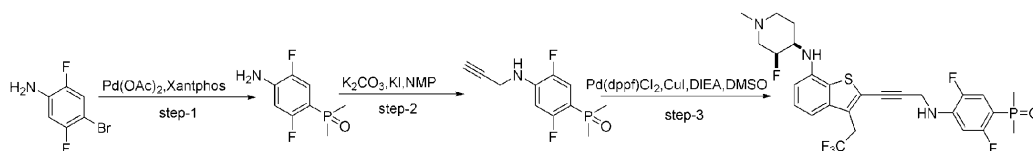
【0549】

実施例91

(2,5-ジフルオロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド(ラセミ体)(91)

反応スキーム:

【化143】



【0550】

実験詳細:

工程1. (4-アミノ-2,5-ジフルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気にてパージされ、維持された20 mLの密閉チューブに、4-ブロモ-2,5-ジフルオロアニリン(1.16 g, 5.58 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0.25 g, 1.11 mmol)、キサントホス(0.67 g, 1.16 mmol)、DIEA(1.93 g, 14.93 mmol)、DMF(10 mL)を入れた。反応混合物を130°Cで10分間撹拌し、メチルホスフィノイルメタン(1.03 g, 13.20 mmol)を加えた。混合物を130°Cで30分間撹拌した。混合物をACN/水($v/v = 1/4$)で溶出したC18カラムで精製し、(4-アミノ-2,5-ジフルオロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド1.238 g(粗)を小黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 206 [M+1]^+$.

【0551】

工程2. (2,5-ジフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

10

20

30

40

50

20 mLの密閉容器に(4-アミノ-2,5-ジフルオロphenyl)ジメチルホスフィンオキシド (1.157 g, 5.64 mmol)、3-ブロモプロピン (1.007 g, 8.47 mmol)、Cs₂CO₃ (1.383 g, 10.01 mmol)、KI (1.047 g, 6.31 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。混合物をACN/水 (v/v = 1/4) で溶出したC18カラムで精製し、0.063 g (4.59%) の(2,5-ジフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドを黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 244 [M+1]⁺.

【0552】

工程3. (2,5-ジフルオロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (91)

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された8 mLの密閉チューブに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.066 g, 0.14 mmol)、(2,5-ジフルオロ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.063 g, 0.26 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.016 g, 0.02 mmol)、CuI (0.017 g, 0.09 mmol)、DIEA (0.060 g, 0.46 mmol)、DMSO (1 mL)。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-55-55% B (2-30-60分); 250 nm; 室温: 28.975-30.590分) により、(2,5-ジフルオロ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (91) (0.025 g、収率26.52%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 564 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.38 - 7.27 (m, 2H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.75 (m, 2H), 4.88 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.79 - 3.65 (m, 3H), 3.25 - 3.11 (m, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 1H), 2.40 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 2.30 (d, J = 8.0 Hz, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.76 (s, 3H).

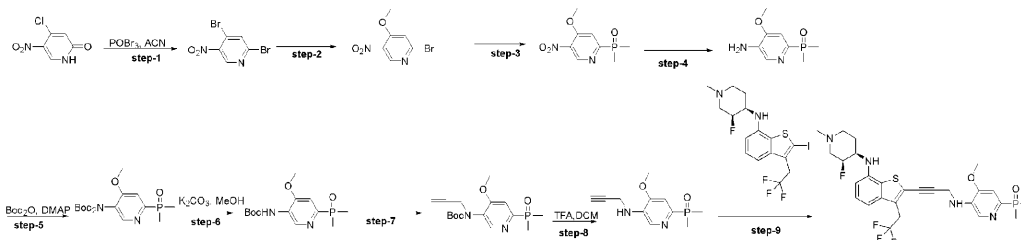
【0553】

実施例92

(5-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (92)

反応スキーム

【化144】



【0554】

実験詳細

工程1. 2,4-ジブロモ-5-ニトロピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、4-クロロ-5-ニトロピリジン-2(1H)-オン (1.85 g, 10.61 mmol)、POBr₃ (3.50 g, 12.21 mmol)、MeCN (20 mL)を入れた。反応混合物を0℃で3時間攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮し、水 (50 mL) に注いだ。得られた溶液をEA (2 x 100 mL) で抽出し

た。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン ($v:v = 1:1$) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2,4-ジブromo-5-ニトロピリジン2.20 g (収率73.51%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 281 [M+1]^+$

【0555】

工程2. 2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロピリジン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、2,4-ジブromo-5-ニトロピリジン (1.90 g, 6.74 mmol)、DMSO (15 mL)、MeOH (10 mL) を入れ、0°Cで攪拌し、MeOH (10 mL) 中ナトリウムメタノール酸塩 (1.07 g, 19.91 mmol) を滴下添加した。混合物を50°Cで4時間攪拌した。得られた溶液を水 (60 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/ H_2O (0.01% TFA) ($v:v = 1:1$) で溶出したシリカゲルカラムに適用した: 流速: 100 mL/分。その結果、2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロピリジン1.10 g (収率69.96%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 233 [M+1]^+$

10

【0556】

工程3. (4-メトキシ-5-ニトロピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロピリジン (1.10 g, 4.71 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (235.00 mg, 1.05 mmol)、キサントホス (671.00 mg, 1.16 mmol)、DIEA (1.46 g, 11.35 mmol)、DMF (15 mL) を加え、110°Cで5時間攪拌した後、DMF (5 mL) 中のホスフィンオキシド (1.22 g, 15.73 mmol) を滴下添加した。得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をACN/ H_2O (0.01% TFA) ($v:v = 1:1$) で溶出したC18カラムにかけた: 流速: 100 mL/分。その結果、(4-メトキシ-5-ニトロピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド1.00 g (収率92.12%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 231 [M+1]^+$

20

【0557】

工程4. (5-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(4-メトキシ-5-ニトロピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (1.05 g, 4.56 mmol)、Fe (839 mg, 15.02 mmol)、 NH_4Cl (1.08 g, 20.26 mmol)、EtOH (10 mL)、 H_2O (2 mL) を入れた。反応混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (20 mL) で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/ H_2O (0.01% TFA) ($v:v = 1:1$) で溶出したC18カラムに適用した: 流速: 100 mL/分。その結果、(5-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド857.00 mg (収率93.84%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 201 [M+1]^+$

30

【0558】

工程5. tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-3-ピリジル)カルバメート.

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した40 mLの反応バイアルに、(5-アミノ-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (811.00 mg, 4.05 mmol)、DCM (10 mL)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.04 g, 13.96 mmol)、DMAP (320.00 mg, 2.62 mmol)、DIEA (3.17 g, 24.52 mmol) を入れた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、真空下で濃縮した。残渣をDCM/MeOH ($v:v = 10:1$) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-3-ピリジル)カルバメートが850.00 mg (収率53.39%) 得られた。LCMS: $m/z = 401 [M+1]^+$

40

【0559】

工程6. tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)カルバメート.

50

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、N-tert-ブチル-N-(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシ-3-ピリジル)カルバメート (800.00 mg、1.99 mmol)、 K_2CO_3 (1.02 g、7.43 mmol)、MeOH (10 mL)を入れた。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをACN (10 mL)で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)カルバメートが857.00 mg (収率93.84%)黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 301 [M+1]^+$

【0560】

工程7. tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した100 mLの三首瓶に、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)カルバメート (410.00 mg、1.36 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応混合物を0℃に冷却した。NaH (175.00 mg、4.37 mmol)を加え、10℃~20℃で30分間攪拌した。DMF (3 mL)中の3-ブロモプロパ-1-イン (725.00 mg、6.09 mmol)を0℃で反応物に添加した。得られた溶液を H_2O (50 mL)でクエンチし、EA (2 x 60 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色固体として450.00 mg (収率97.41%)得られた。LCMS: $m/z = 339 [M+1]^+$

【0561】

工程8. (4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した50 mLの三首瓶に、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (400.00 g、1.18 mmol)、TFA (2 mL)およびDCM (10 mL)を入れた。反応混合物を室温で3時間攪拌し、得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をC18カラムでACN/ H_2O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)を溶出した。その結果、(4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド300.00 mg (収率72.03%)を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 239 [M+1]^+$

【0562】

工程9. (5-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (92).

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された40 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (112.00 mg、0.23 mmol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (37.00 mg、0.052 mmol)、DIEA (292.00 mg、2.26 mmol)、CuI (59.00 mg、0.31 mmol)、DMSO (5 mL)、(4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (228.00 mg、0.64 mmol)を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をC18カラムに適用し、ACN/ H_2O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)を溶出した。残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/ H_2O (0.1% 水酸化アンモニウム)、流速:70 mL/分;グラジエント:30-66-66%B (2-30-32分);264 nm;室温:26.97-29.11)。その結果、(5-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (92)を白色固体として73.00 mg (収率52.83%)得た。LCMS: $m/z = 583 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (s, 1H), 7.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7

10

20

30

40

50

.33 - 7.17 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.19- 6.10 (m, 1H), 5.14 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.6$ Hz, 1H), 4.40 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.78- 3.70 (m, 3H), 3.03 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.79- 2.70 (m, 1H), 2.32- 2.26 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 10.4$ Hz, 3H), 2.12- 2.16 (m, 1H), 1.98- 1.90 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.4$ Hz, 6H).

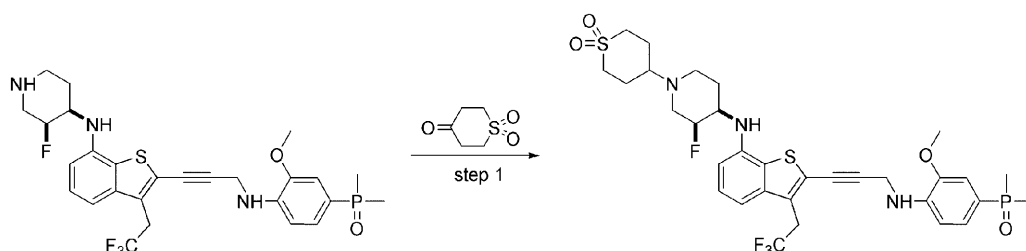
【0563】

実施例 9 3

(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-アミン (93)

反応スキーム：

【化145】



【0564】

実験詳細

工程 1. (Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-3-フルオロピペリジン-4-アミン (93) の合成

4 mL のバイアル瓶に、(4-((3-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.099 g, 174.43 μ mol)、テトラヒドロ-4H-チオピラン-4-オン1,1-ジオキソド (0.035 g, 236.20 μ mol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.033 g, 769.66 μ mol)、EtOH (2 mL)、AcOH (触媒) を加えた。混合物を60℃で一晩攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) ($v/v = 1/1$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。この結果、(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-(1,1-ジオキソチアン-4-イル)-3-フルオロ-ピペリジン-4-アミン (93) が白色固体として0.100 g (収率16.96%) 得られた。LCMS: $m/z = 700$ [$M+1$]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (q, $J = 6.6$, 5.5 Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.1$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.2$, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 0H), 4.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.76 (dd, $J = 23.4$, 12.1 Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 16.1$ Hz, 4H), 2.84 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.58 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.00 - 1.96 (m, 4H), 1.93 - 1.83 (m, 1H), 1.76 (dd, $J = 12.2$, 5.0 Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

【0565】

実施例 9 4

N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド

反応スキーム

10

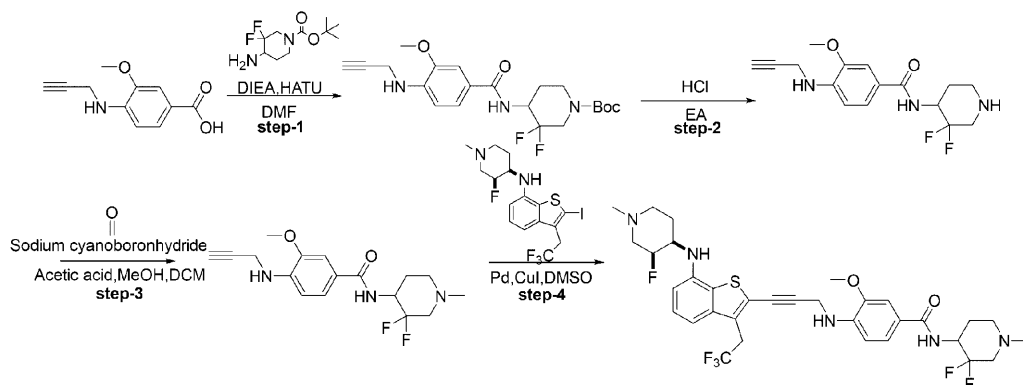
20

30

40

50

【化 1 4 6】



10

【0566】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート.

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した25 mL丸底フラスコに、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.349 g, 1.70 mmol)、tert-ブチル 4-アミノ-3,3-ジフルオロピペリジン-1-カルボキシレート (0.408 g, 1.72 mmol)、DIEA (0.683 g, 5.28 mmol)、TATU (0.801 g, 2.10 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を室温で3時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/1) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.629 g (収率87.34%) をかすかな黄色固体として得た。LCMS: m/z = 424 [M+1]⁺.

20

【0567】

工程 2. N-(3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気にてパージされ、維持された25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 3,3-ジフルオロ-4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.62 g, 1.46 mmol)、酢酸エチル (5 mL) およびHCl 含有EA溶液 (5 mL, 4 M) を入れた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌し、混合物を濃縮して粗生成物を得た。その結果、N-(3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 0.495 g (収率104.55%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 324 [M+1]⁺.

30

【0568】

工程 3. N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気にてパージされ、維持された25 mLの三首瓶に、N-(3,3-ジフルオロピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.433 g, 1.33 mmol)、ホルムアルデヒド (0.091 g, 3.03 mmol)、酢酸 (0.2 mL)、MeOH (3 mL)、DCM (3 mL) を入れた。シアノホウ素無水物ナトリウム (0.664 g, 15.4866 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 0.225 g (収率49.80%) をかすかな黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 338 [M+1]⁺.

40

【0569】

50

工程 4. N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (94)

10 mL丸底フラスコに、N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.081 g, 240.09 μmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.215 g, 455.23 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.031 g, 43.91 μmol)、CuI (0.018 g, 94.51 μmol)、DIEA (0.091 g, 704.10 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 30-60-85%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 39.091-40.870) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(3,3-ジフルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシベンズアミド (94) が白色固体として0.061 g (収率 37.26%) 得られた。LCMS: m/z = 682 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.09 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.33 - 7.17 (m, 2H), 6.83 - 6.69 (m, 2H), 6.08 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.35 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.84 (d, J = 21.6 Hz, 5H), 3.64 (d, J = 29.4 Hz, 1H), 3.04 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.81 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.42 - 2.01 (m, 10H), 1.95 - 1.90 (m, 2H), 1.71 (d, J = 11.3 Hz, 2H).

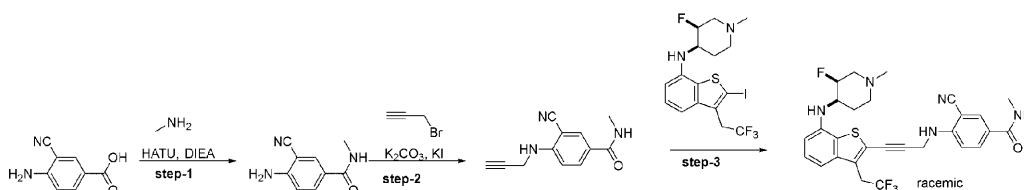
【0570】

実施例 95

3-シアノ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (95)

反応スキーム

【化147】



【0571】

実験詳細

工程 1. 4-アミノ-3-シアノ-N-メチルベンズアミド.

40 mLのトレクシオンバイアルに4-アミノ-3-シアノ安息香酸 (353.00 mg, 2.17 mmol)、塩酸メチルアミン (495.00 mg, 7.33 mmol)、HATU (1.21 g, 3.18 mmol)、DIEA (1.41 g, 10.96 mmol)、DMF (10 mL) を入れ、窒素の不活性雰囲気にした。反応混合物を室温で2時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v: v = 1: 1) で溶出したC18カラムにかけた。その結果、4-アミノ-3-シアノ-N-メチルベンズアミド 362.00 mg (収率94.91%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: m/z = 176 [M+1]⁺

【0572】

工程 2. 3-シアノ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、4-アミノ-3-シアノ-N-メチルベンズアミド (345.00 mg, 1.97 mmol)、K₂CO₃ (825.00 mg

、6.69 mmol)、KI (388.00 mg、2.33 mmol)、DMF (5 mL)、3-ブロモプロパ-1-イン (1.36 g、11.45 mmol) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをMeOH (20 mL) で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムにアプライした。その結果、3-シアノ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド190.00 mg (収率45.24%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 214 [M+1]⁺

【0573】

工程3. 3-シアノ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (95).

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された40 mLの三首瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (50.00 mg、0.11 mmol)、3-シアノ-N-メチル-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (130.00 mg、0.61 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23.00 mg、0.33 mmol)、CuI (27.00 mg、0.14 mmol)、DMSO (3 mL)、DIEA (62.00 mg、0.48 mmol) を添加した。得られた溶液をH₂O (30 mL) に加え、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム)、流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-65-85% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 32.153-34.242)。これにより、3-シアノ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (95) を白色固体として13.00 mg (収率22.02%) 得た。LCMS: m/z = 558 [M+1]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.21 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.28 - 7.09 (m, 3H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.72 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, J = 47.8 Hz, 1H), 4.36 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.60 (m, 3H), 3.27 (s, 2H), 3.10 (s, 2H), 2.75 - 2.57 (m, 4H), 2.54 (d, J = 40.3 Hz, 2H), 2.00 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 1.81 (s, 1H).

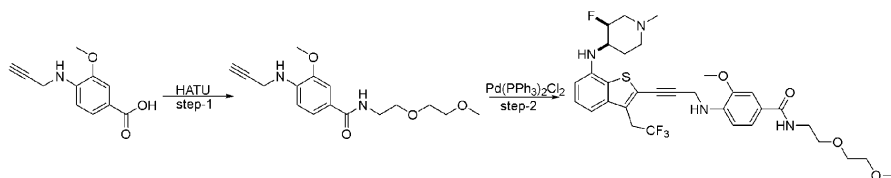
【0574】

実施例96

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ベンズアミド (ラセミ体) (96)

反応スキーム

【化148】



【0575】

実験詳細

工程1. 3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.61 g、2.97 mmol)、2-(2-メトキシエトキシ)エタン-1-アミン (0.49 g、4.11 mmol)、HATU (1.41 g、3.71 mmol)、DIEA (0.90 g、6.96 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応混合物を25℃で16

時間攪拌した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.867 g (収率95.21%) を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 307 [M+1]⁺。

【0576】

工程2. 4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ベンズアミド (ラセミ体) (96)。

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.126 g, 0.41 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.108 g, 0.23 mmol)、CuI (0.018 g, 0.10 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.064 g, 0.09 mmol)、DIEA (0.117 g, 0.91 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 35-70-70% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 30.375-34.583分) で精製した。この結果、0.021 g (収率14.11%) の4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-(2-(2-メトキシエトキシ)エチル)ベンズアミド (ラセミ体) (96) をオフ白色固体として得た。LCMS: m/z = 651 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.20 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.84 - 6.72 (m, 2H), 6.04 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 7.3 Hz, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.58 (m, 1H), 3.56 - 3.48 (m, 4H), 3.47 - 3.41 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 2H), 3.23 (s, 3H), 3.02 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.07 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (d, J = 10.9 Hz, 1H)。

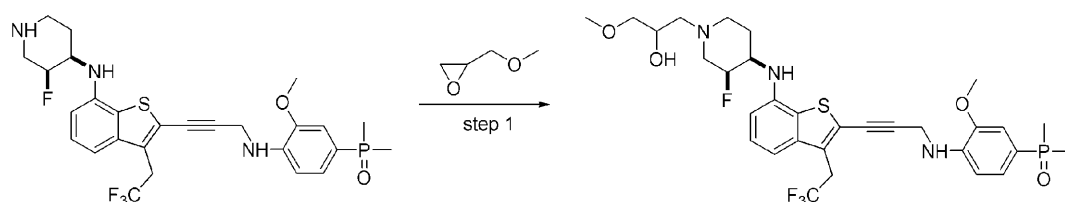
【0577】

実施例97

1-[(Z)-4-[[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]-3-フルオロ-1-ピペリジル]-3-メトキシプロパン-2-オール (97)

反応スキーム

【化149】



【0578】

工程1. 1-[(Z)-4-[[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]-3-フルオロ-1-ピペリジル]-3-メトキシプロパン-2-オール (97) の合成

4 mLのバイアル瓶に、4-((3-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニルジメチルホスフィンオキシド (0.078 g, 137.43 μmol)、M

eOH (1 mL)、2-(メトキシメチル)オキシラン (0.054 g, 612.90 μmol) を加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) ($v/v = 1/1$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。その結果、1-[(Z)-4-[[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]-3-フルオロ-1-ピペリジル]-3-メトキシ-プロパン-2-オール (97) を白色固体として0.063 g (収率69.92%) 得た。LCMS: $m/z = 656 [M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J = 11.2, 8.0$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J = 11.8, 1.6$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.0, 2.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.84 (s, 0H), 4.72 (s, 1H), 4.53 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.72 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.35 - 3.27 (m, 1H), 3.25 - 3.19 (m, 1H), 3.13 (dd, $J = 21.9, 11.0$ Hz, 1H), 2.97 - 2.85 (m, 1H), 2.46 - 2.19 (m, 4H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 12.9$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H)。

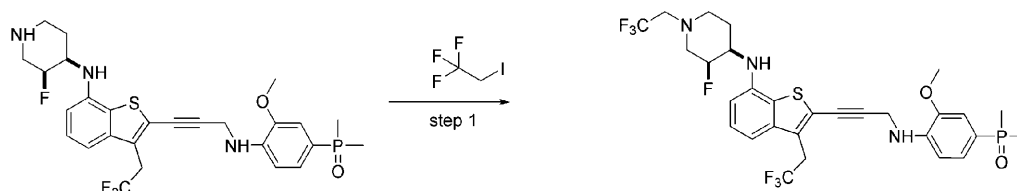
【0579】

実施例 98

(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (98)

反応スキーム：

【化150】



【0580】

実験詳細

工程 1. (Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (98) の合成

4 mLのバイアル瓶に、(4-((3-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.102 g, 179.71 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.170 g, 1.32 mmol)、アメ2,2,2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (0.087 g, 374.84 μmol) を加えた。混合物を50℃で一晩攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) ($v/v = 1/1$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。その結果、(Z)-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-3-フルオロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピペリジン-4-アミン (98) を白色固体として0.052 g (収率44.54%) 得た。LCMS: $m/z = 650 [M+1]^+$ 。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.26 (q, $J = 6.2, 4.5$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.14 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 6.84 (dd, $J = 8.6, 2.8$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (q, $J = 10.8$ Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.25 (d, $J = 10.5$ Hz, 1H), 3.20 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.96 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.78 (dd, $J = 38.6, 13.3$ Hz,

1H), 2.63 (t, $J = 12.5$ Hz, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (d, $J = 12.5$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

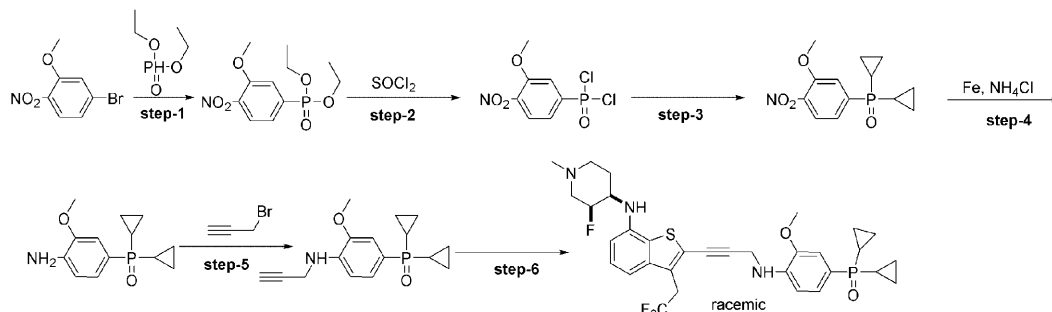
【0581】

実施例 99

ジシクロプロピル(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (99)

反応スキーム

【化151】



10

【0582】

実験詳細

工程 1. ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネート.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した250 mLの三首瓶に、4-ブロモ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (15.12 g, 65.16 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.59 g, 7.08 mmol)、キサントホス (7.63 g, 13.18 mmol)、DIEA (25.42 g, 196.68 mmol)、DMF (60 mL) を加え、110℃で5分間攪拌した後、DMF (5 mL) 中のジエチルホスホネート (12.90 g, 93.41 mmol) を加えた。反応混合物を110℃で2時間攪拌した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネートが褐色オイルとして16.48 g (収率87.44%) 得られた。LC MS: $m/z = 290$ [M+1]⁺

20

30

【0583】

工程 2. (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネート (1.09 g, 3.76 mmol)、DMF (0.33 g, 4.51 mmol)、SOCl₂ (12.86 g, 108.09 mmol) を入れた。得られた溶液を真空下で濃縮した。その結果、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド1.16 g (収率13.99%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 270$ [M+1]⁺

【0584】

工程 3. ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した250 mLの三首瓶に、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド (7.02 g, 25.99 mmol)、THF (50 mL) を入れた。反応混合物を-70℃に冷却した。シクロプロピルマグネシウムブロミド (THF中1 M、50 mL、50 mmol) を加え、-50℃~-20℃で30分間攪拌した。得られた溶液をH₂O (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド1.50 g (収率20.51%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 281$ [M+1]⁺

40

【0585】

50

工程 4. (4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジシクロプロピルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気中に保たれた100 mLの三つ首瓶に、ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド (1.83 g, 6.50 mmol)、Fe (2.20 g, 39.39 mmol)、NH₄Cl (2.15 g, 40.19 mmol)、EtOH (30 mL)、H₂O (5 mL)を入れた。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (20 mL) で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01 %TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジシクロプロピルホスフィンオキシド1.40 g (収率85.63%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 252 [M+1]⁺

【0586】

10

工程 5. ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した50 mLの三つ首瓶に、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジシクロプロピルホスフィンオキシド (1.32 g, 5.25 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (2.32 g, 19.50 mmol)、DIEA (3.15 g, 24.37 mmol)、MeCN (20 mL)を入れた。反応混合物を80℃で5時間撹拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01 %TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド1.01 g (収率66.32%) が褐色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 290 [M+1]⁺

20

【0587】

工程 6. ジシクロプロピル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (99) .

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された50 mLの3つ首瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (165.00 mg, 0.35 mmol)、ジシクロプロピル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (367.00 mg, 1.26 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (60.00 mg, 0.085 mmol)、CuI (73.00 mg, 0.38 mmol)、DIEA (314.00 mg, 2.43 mmol)、DMSO (8 mL)。反応混合物を50℃で3時間撹拌した。残渣をACN/H₂O (0.01 %TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1 %水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：35-70-95 %B (2-30-60分)；266 nm；室温：33.703-37.730) で精製した。これにより、ジシクロプロピル(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (ラセミ体) (99) をオフホワイト固体として107.00 mg (収率48.33%) 得た。LCMS: m/z = 634 [M+1]⁺

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.30-7.20 (m, 3H), 7.15 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 6.89-3.83 (m, 1H), 6.77 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.74 (m, 6H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.29 - 2.05 (m, 5H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H), 1.28 - 1.10 (m, 2H), 0.79 - 0.59 (m, 7H).

40

【0588】

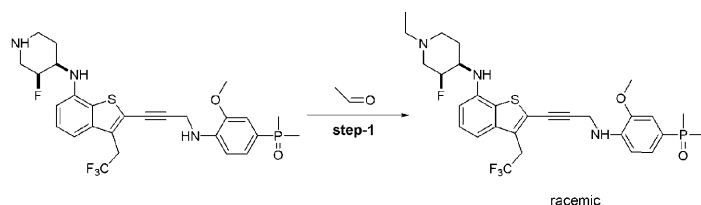
実施例 100

(4-((3-(7-((Z)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (100)

反応スキーム

50

【化 1 5 2】



【0 5 8 9】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-((Z)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (100)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した 4 mL の密閉チューブに、アセトアルデヒド (0.16 g、3.63 mmol)、メタノール (1 mL)、(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.061 g、107.47 μ mol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.025 g、583.08 μ mol) を加えた。反応混合物を 50°C で攪拌した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-65-85% B (2-30-60 分); 264 nm; 室温: 33.120-34.960 分)。この結果、0.184 g (収率 83.89%) の (4-((3-(7-((Z)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (100) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 596 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 6.84 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, $J = 10.3$ Hz, 2H), 2.41 - 2.32 (m, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 1.94 - 1.87 (m, 1H), 1.75 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 0.99 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H).

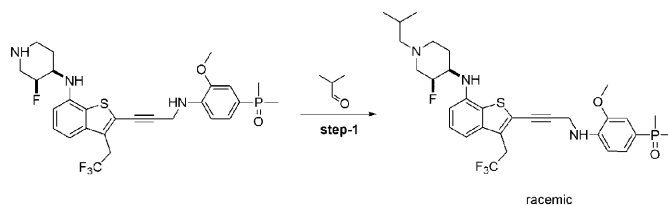
【0 5 9 0】

実施例 101

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (101)

反応スキーム

【化 1 5 3】



【0 5 9 1】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (101)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した 8 mL の密閉チューブに、イソブチルアルデヒド (0.014 g、194.16 μ mol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.048 g、1.12

mmol)、メタノール(2 mL)、酢酸(0.1 mL)、(4-((3-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(0.103 g, 181.47 μ mol)を加えた。反応混合物を50°Cで22時間攪拌した。反応を水(5 mL)の添加によりクエンチし、EA(2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A:水(10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B:ACN;流速:70 mL/分;グラジエント:40-65-90%B(2-30-60分);266 nm;室温:50.313-54.108分)。この結果、0.028 g(収率24.74%)の(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-イソブチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(ラセミ体)(101)を白色固体として得た。LCMS: m/z = 624 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO) δ 7.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 5.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.85 (s, 4H), 3.80 (s, 1H), 3.78 (s, 1H), 2.06 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 6H).

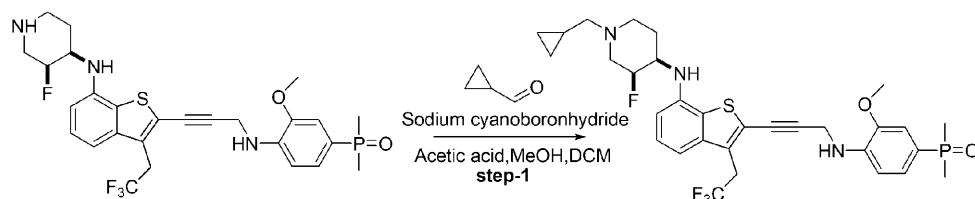
【0592】

実施例102

(4-((3-(7-(((Z)-1-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(102)

反応スキーム

【化154】



【0593】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-(((Z)-1-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(102)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた8 mLの密閉チューブに、(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(0.051 g, 89.85 μ mol)、シクロプロパンカルバルデヒド(0.034 g, 485.09 μ mol)、酢酸(0.2 mL)、メタノール(0.5 mL)、DCM(0.5 mL)。次にシアノホウ素無水物ナトリウム(0.062 g, 1.44 mmol)を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN(3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O(v/v = 1/2)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。0.029 g、(収率51.91%)の(4-((3-(7-(((Z)-1-(シクロプロピルメチル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド(102)を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 622 [M+1]⁺.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 - 7.10 (m, 4H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.05 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 29.1 Hz, 6H), 3.22 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.99 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.41 - 2.10 (m, 4H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 0.87 - 0.77 (m, 1H), 0.46 (dt, J = 8.4, 2.8 Hz, 2H), 0.06 (t, J = 4.7 Hz, 2H).

【0594】

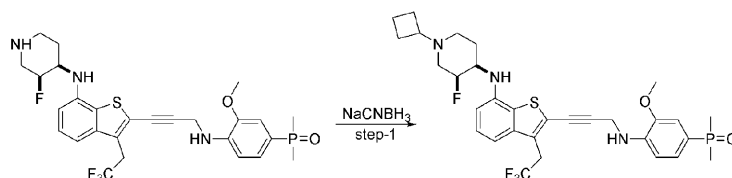
実施例 103

(4-((3-(7-((Z)-1-シクロブチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (103)

10

反応スキーム

【化155】



【0595】

20

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-((Z)-1-シクロブチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (103).

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.097 g、0.17 mmol)、シクロブタノン (0.110 g、1.57 mmol)、NaCNBH₃ (0.186 g、4.34 mmol)、MeOH (5 mL)を加えた。得られた溶液を水 (300 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-65-90% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 36.378-39.062分)で精製した。この結果、0.035 g (収率32.94%)の(4-((3-(7-((Z)-1-シクロブチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (103)をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 622 [$M+1$]⁺.

30

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.10 (m, 4H), 6.91 - 6.71 (m, 2H), 6.05 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.11 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.01 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.86 - 2.69 (m, 2H), 2.12 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.06 - 1.86 (m, 4H), 1.85 - 1.61 (m, 5H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

40

【0596】

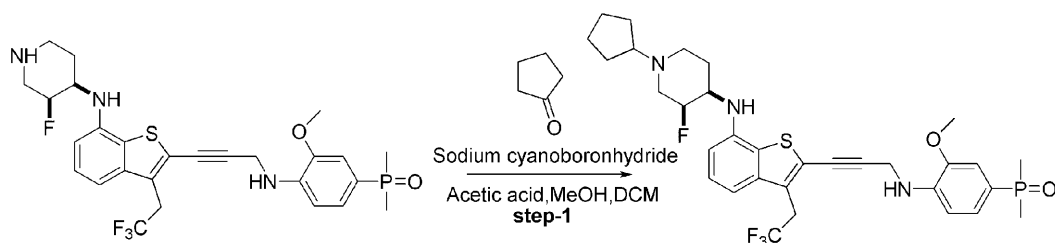
実施例 104

(4-((3-(7-((Z)-1-シクロペンチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (104)

反応スキーム

50

【化 1 5 6】



【0 5 9 7】

工程 1. (4-((3-(7-((Z)-1-シクロペンチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (104)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた 8 mL の密閉チューブに、(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.051 g, 89.85 μmol)、シクロペンタノン (0.034 g, 404.20 μmol)、酢酸 (0.2 mL)、メタノール (0.5 mL)、DCM (0.5 mL)、次いでシアノホウ素無水物ナトリウム (0.064 g, 1.49 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを ACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 1/2) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。0.018 g、(収率 31.51%) の 4-((3-(7-((Z)-1-シクロペンチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (104) 黄色固体を得た。LCMS: $m/z = 636 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.20 - 7.17 (m, 4H), 6.91 - 6.73 (m, 2H), 6.08 - 6.05 (m, 1H), 5.08 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.90 - 4.66 (m, 1H), 4.33 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.83 - 3.79 (m, 6H), 3.15 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.91 (d, $J = 9.5$ Hz, 1H), 2.33 - 2.04 (m, 2H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.63 - 1.41 (m, 10H), 1.40 - 1.20 (m, 3H).

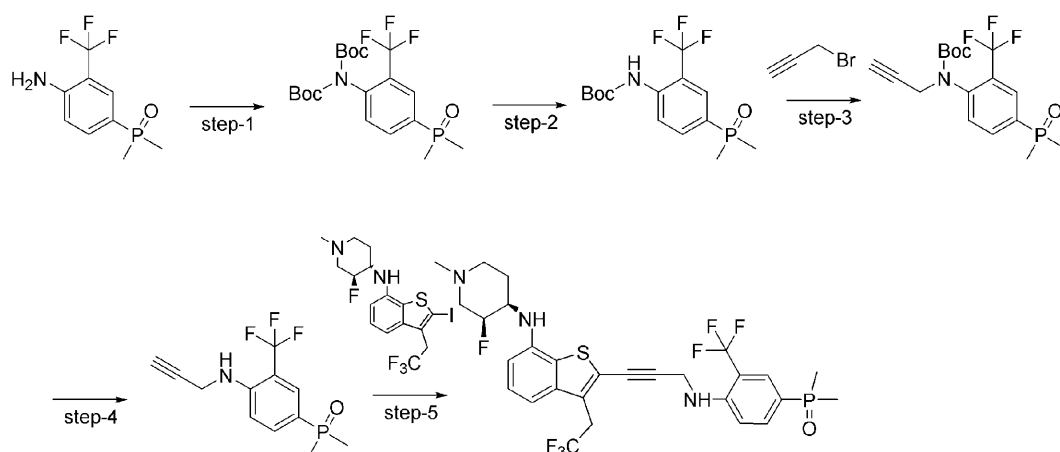
【0 5 9 8】

実施例 105

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (105)

反応スキーム:

【化 1 5 7】



【0 5 9 9】

10

20

30

40

50

実験詳細：

工程 1. *tert*-ブチル *N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*N*-[4-ジメチルホスホリル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバメート.

20 mLバイアル瓶に(4-アミノ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.21 g, 0.87 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (0.23 g, 1.03 mmol)、*N*-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.27 g, 2.18 mmol)、1,4-ジオキサン (5 mL)を入れた。反応物を110℃で一晩撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。その結果、0.316 g (収率83.17 %)の*N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*N*-[4-ジメチルホスホリル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバメートがオフホワイトの固体として得られた。LCMS: $m/z = 438 [M+1]^+$.

10

【0600】

工程 2. *tert*-ブチル (4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート.

40 mLバイアル瓶に*tert*-ブチル *N*-*tert*-ブトキシカルボニル-*N*-[4-ジメチルホスホリル-2-(トリフルオロメチル)フェニル]カルバメート (0.26 g, 0.60 mmol)、 K_2CO_3 (0.70 g, 5.08 mmol)、MeOH (5 mL)を入れた。反応を70℃で1時間撹拌し、水 (3 mL) でクエンチした。混合物をACN/水 (V/V = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。その結果、*tert*-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート0.169 (収率83.02%)が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 338 [M+1]^+$.

20

【0601】

工程 3. *tert*-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

50 mL丸底フラスコに*tert*-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)カルバメート (0.17 g, 0.49 mmol)、THF (5 mL)を入れた。反応物を0℃で撹拌した。NaH (0.02 g, 0.67 mmol)を0℃でゆっくりと反応物に加え、0.5時間撹拌した。3-ブロモプロパ-1-イネ (0.49 g, 4.14 mmol)を反応物に加え、60℃で一晩撹拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。混合物をACN/水 (V/V = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。この結果、*tert*-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色オイルとして0.101 g (収率43.74%)得られた。LCMS: $m/z = 376 [M+1]^+$.

30

【0602】

工程 4. ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ホスフィンオキシド.

50 mLの丸底フラスコに、*tert*-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-2-(トリフルオロメチル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.10 g, 0.26 mmol)、TFA (1 mL)、DCM (5 mL)を入れた。反応物を真空下で濃縮した。混合物をACN/水 (V/V = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。この結果、0.095 g (粗)のジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ホスフィンオキシドがオフホワイトの固体として得られた。LCMS: $m/z = 276 [M+1]^+$.

40

【0603】

工程 5. (4-((3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (105).

40 mLバイアル瓶に、(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.15 g, 0.32 mmol)、ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ホスフィンオキシド (0.09 g, 0.33 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラ

50

ジウム (II) クロリド (0.04 g, 53.83 μmol)、CuI (0.01 g, 42.01 μmol)、DIEA (0.15 g, 1.19 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応物を窒素下、60°Cで1時間攪拌した。反応を水(20 mL)でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (V/V = 2/3) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 15-60-65% B (2-30-40分); 266 nm; 室温: 36.17-36.91分)で精製し、目的物を得た。この結果、0.0507 g (25.76 %収率) の(4-((3-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (105) が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 620 [M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.81 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 3H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.65 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.4$ Hz, 1H), 4.46 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.72 - 3.56 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.12 - 1.89 (m, 2H), 1.78 - 1.67 (m, 1H), 1.61 (m, 6H).

10

【0604】

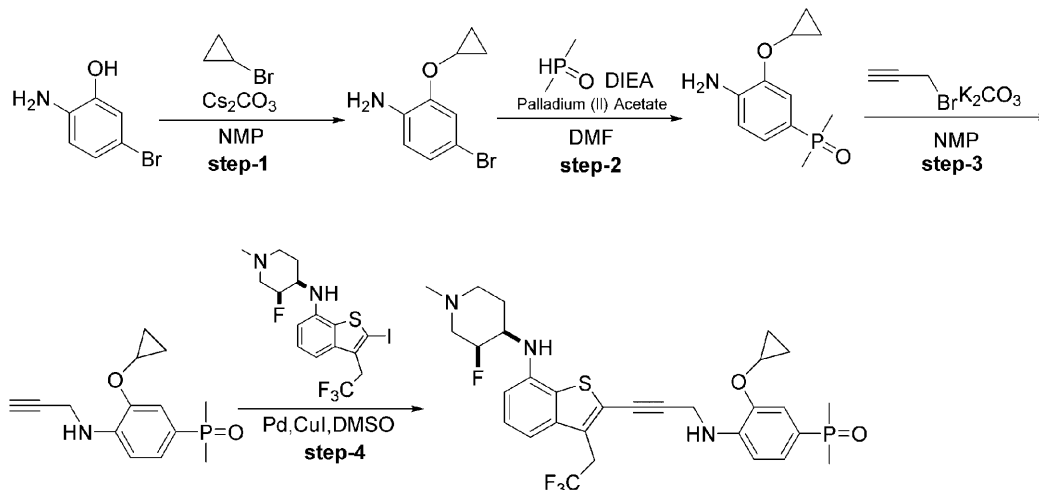
実施例106

20

(3-シクロプロポキシ-4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (106)

反応スキーム:

【化158】



30

【0605】

40

実験詳細:

工程1. 4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン

40 mLの密閉管に2-アミノ-5-ブromoフェノール (2.068 g, 10.23 mmol)、ブromoシクロプロパン (2.293 g, 18.95 mmol)、Cs₂CO₃ (7.317 g, 22.45 mmol)、NMP (20 mL) を入れた。反応物を150°Cで16時間攪拌した。得られた溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/4) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、4-ブromo-2-シクロプロポキシアニリン0.554 g (収率23.73%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: LCMS: $m/z = 228 [M+1]^+$

【0606】

50

工程 2. (4-アミノ-3-シクロプロポキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに4-ブromo-2-シクロプロポキシアニリン (0.505 g, 2.21 mmol)、酢酸パラジウム (0.119 g, 530.04 μ mol)、キサントホス (0.195 g, 337.01 μ mol)、DIEA (0.844 g, 6.53 mmol)、DMF (5 mL) を入れて窒素雰囲気下、130°Cで0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (1 mL) を130°Cで加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(4-アミノ-3-シクロプロポキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.354 g (収率70.98%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 226 [M+1]⁺.

10

【0607】

工程 3. (3-シクロプロポキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに、(4-アミノ-3-シクロプロポキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.336 g, 1.49 mmol)、3-ブromopropan-1-イン (0.401 g, 3.37 mmol)、K₂CO₃ (0.214 g, 1.54 mmol)、KI (0.290 g, 1.74 mmol) NMP (5 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、80°Cで4時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.128 g、(収率32.58%) の(3-シクロプロポキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 264 [M+1]⁺.

20

【0608】

工程 4. (3-シクロプロポキシ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (106)

10 mL丸底フラスコに、(3-シクロプロポキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.127 g、482.39 μ mol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.089 g, 188.44 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.031 g, 43.91 μ mol)、CuI (0.019 g, 99.76 μ mol)、DIEA (0.100 g, 773.73 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをCAN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-95%B(2-30-60分); 266 nm; 室温: 32.162-34.002) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0303 g (収率26.46%) の(3-シクロプロポキシ-4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (106) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 608 [M+1]⁺.

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 3H), 6.91 - 6.71 (m, 2H), 5.94 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.57 (m, 4H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.07 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 1H), 1.71 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 0.83 - 0.66 (m, 4H).

【0609】

実施例 107 および 133

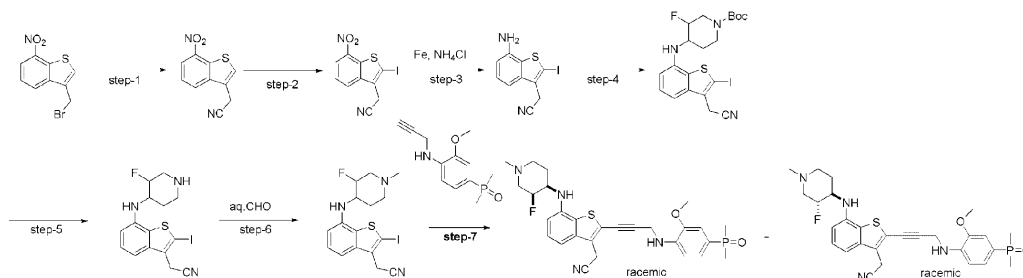
2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-

50

イル)アセトニトリル (ラセミ体) (107) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (ラセミ体) (133)

反応スキーム

【化159】



10

実験詳細

工程1. 2-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル.

窒素の不活性雰囲気中でパージし維持した250 mLの三口フラスコに、3-(ブロモメチル)-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン (5.11 g, 18.77 mmol)、シアノトリメチルシラン (5.03 g, 50.70 mmol)、K₂CO₃ (8.19 g, 59.25 mmol)、MeCN (100 mL)を入れた。得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル4.13 g (収率100.77%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 219 [M+1]⁺

20

【0610】

工程2. 2-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した500 mLの三首瓶に、2-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (4.25 g, 19.47 mmol)、NIS (10.65 g, 47.33 mmol)、トリフルオロメタンスルホン酸 (5 mL)、酢酸 (50 mL)を入れた。反応混合物を室温で5時間攪拌した。得られた溶液を水 (200 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル5.50 (収率82.06%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 345 [M+1]⁺.

30

【0611】

工程3. 2-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル.

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された500 mLの3首ボトルに、2-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (5.56 g、16.15 mmol)、N H₄Cl (5.29 g、98.89 mmol)、Fe (4.93 g、88.28 mmol)、EtOH (100 mL) およびH₂O (20 mL)を入れた。得られた溶液をセライトパッドでろ過し、ろ液をEA (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v/v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル5.12 g (収率100.87%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 315 [M+1]⁺

40

【0612】

工程4. tert-ブチル4-((3-(シアノメチル)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート.

50

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された250 mLの三首瓶に、2-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (5.08 g, 16.17 mmol)、tert-ブチル3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (7.07 g, 32.54 mmol)、DMF (100 mL) を入れた。反応混合物を0℃に冷却し、クロロトリメチルシラン (18.92 g, 174.15 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した後、BH₃ (THF中1 M, 50 mL, 50 mmol) を加えた。得られた溶液を水 (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、tert-ブチル4-((3-(シアノメチル)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート7.70 g (収率92.39%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 516 [M+1]⁺

10

【0613】

工程5. 2-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル.

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された250 mLの3首ボトルに、tert-ブチル4-((3-(シアノメチル)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (5.03 g, 9.75 mmol)、TFA (10 mL)、DCM (50 mL) を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を真空下で濃縮し、aq. NaHCO₃ (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 3:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル4.00 g (収率98.69%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 416 [M+1]⁺

20

【0614】

工程6. 2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-iodoベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル.

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された100 mLの三首瓶に、2-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (1.08 g, 2.60 mmol)、ホルムアルデヒド (H₂O中37%, 240.00 mg, 29.57 μmol)、MeOH (15 mL)、酢酸 (1 mL) を入れた。反応混合物を室温で2時間攪拌した後、シアノホウ素無水物ナトリウム (361.00 mg, 8.42 mmol) を加えた。反応混合物を室温でさらに12時間攪拌した。得られた溶液を水 (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 3:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリルが黄色固体として1.07 g (収率95.74%) 得られた。LCMS: m/z = 430 [M+1]⁺

30

【0615】

工程7. 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (ラセミ体) (107) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (ラセミ体) (133).

40

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40 mLの3首ボトルに、2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (206.00 mg, 0.48 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (375.00 mg, 1.58 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl (36 mg, 0.051 mmol)、CuI (93.00 mg, 0.49 mmol)、DIEA (324.00

50

mg, 2.51 mmol)、DMSO (5 mL)。残渣をACN/H₂O (0.01%TFA) (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物をMeOH/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：45-80-80%B (2-30-60 分)；266 nm；室温：28.4 88-30.210/30.307-31.548分)。その結果、42.00 mg (収率16.25%) の2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (ラセミ体) (107) をオフ白色固体として得た。LCMS: m/z = 539 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29- 7.20 (m, 2H), 7.19 - 7.08 (m, 2H), 6.96- 6.86 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.10 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.64 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.65- 4.60 (m, 1H), 4.33 (t, J = 21.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.00 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.71 - 3.49 (m, 1H), 3.16 - 3.01 (m, 1H), 2.69 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.21 (d, J = 18.8 Hz, 3H), 2.12 - 1.86 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

10

【0616】

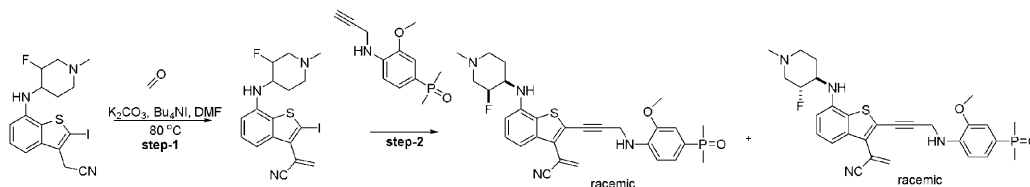
実施例108および201

2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (108) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (201)

20

反応スキーム

【化160】



30

【0617】

実験詳細

工程1. 2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル。

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (320 mg、0.74 mmol)、ホルムアルデヒド (129.00 mg, 4.29 mmol)、K₂CO₃ (334.00 mg, 2.41 mmol)、ヨウ化テトラブチルアンモニウム (123.00 mg, 0.33 mmol)、DMF (10 mL) を加えた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。残留物を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01%TFA) (V:V = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリルが褐色固体として302.00 mg (収率91.80%) 得られた。LCMS: m/z = 442 [M+1]⁺

40

【0618】

工程2. 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (108) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((E)-3-フルオロ-1-

50

メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (201)。

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された40 mLの3首ボトルに、2-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (301.00 mg, 0.68 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (425.00 mg, 1.79 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl (97.00 mg, 0.013 mmol)、CuI (83.00 mg, 0.43 mmol)、DIEA (545.00 mg, 4.21 mmol)、DMSO (5 mL)。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：45-83-87%B (2-30-36分)；264 nm；室温：30.80-32.30/33.70-34.98分)。これにより、2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (108) をオフホワイト固体として122.00 mg (収率32.48%) 得た。LCMS: m/z = 551 [M+1]⁺

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.26-7.20 (m, 1H), 7.18-7.10 (m, 2H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 1H), 4.38-4.30 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.29 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.98-1.93 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

20

【0619】

そして2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (ラセミ体) (201) を白色固体として32.00 mg (収率8.52%) s 得た。LCMS: m/z = 551 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 6.89 - 6.77 (m, 2H), 6.60 (s, 1H), 6.39 (s, 1H), 6.07 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.70 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.72 - 4.51 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.61 (s, 1H), 3.15 - 3.05 (m, 1H), 2.69 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.10 - 1.90 (m, 4H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).

30

【0620】

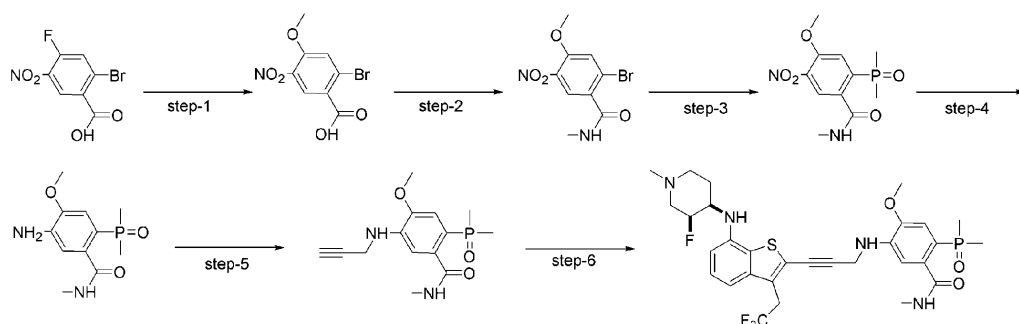
実施例 109

2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ)]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (109)

反応スキーム：

【化161】

40



【0621】

50

実験詳細

工程 1. 2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロ-安息香酸の合成

250 mLの丸底フラスコに2-ブromo-4-フルオロ-5-ニトロ安息香酸 (5.740 g、21.74 mmol)、メタノール (70 mL) を入れた。混合物を0℃に冷却した後、メタノール酸ナトリウム (2.551 g、47.22 mmol) をゆっくりと加えた。その後、混合物を10℃で4時間攪拌した。得られた反応物をジオキサン中の塩酸 (4 M) でpH~3に調整し、濃縮した。残渣を水 (100 mL) で溶解し、EA (100 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。この結果、2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 5.79 g (収率96.47%) が得られた。LCMS: m/z = 274 [M-1]⁻。

【0622】

10

工程 2. 2-ブromo-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミドの合成

250 mL丸底フラスコに、2-ブromo-4-メトキシ-5-ニトロ安息香酸 (5.642 g、20.36 mmol)、塩酸メチルアミン (1.574 g、23.31 mmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (8.795 g、23.13 mmol)、DMF (50 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.999 g、46.42 mmol) を加えた。混合物を20℃で4時間攪拌した。得られた反応物を水 (100 mL) で希釈し、EA (100 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 1/2) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-ブromo-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド 2.00 g (収率33.97%) が得られた。LCMS: m/z = 287 [M-1]⁻。

【0623】

20

工程 3. 2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミドの合成

40 mLバイアル瓶に、2-ブromo-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド (1.735 g、6.00 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、酢酸パラジウム (II) (0.248 g、1.10 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン、(1.084 g、1.87 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.342 g、33.59 mmol)。混合物を窒素雰囲気下、130℃で4時間攪拌した。得られた反応物をACN/水 (v/v = 1/2) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド 0.897 g (収率52.22%) が得られた。LCMS: m/z = 285 [M-1]⁻。

【0624】

30

工程 4. 5-アミノ-2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチルベンズアミドの合成

40 mLバイアル瓶に、2-ブromo-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド (1.735 g、6.00 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL)、酢酸パラジウム (II) (0.248 g、1.10 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン、(1.084 g、1.87 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (4.342 g、33.59 mmol)。混合物を窒素雰囲気下、130℃で4時間攪拌した。得られた反応物をACN/水 (v/v = 1/2) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-ニトロ-ベンズアミド 0.897 g (収率52.22%) が得られた。LCMS: m/z = 255 [M-1]⁻。

【0625】

40

工程 5. 2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イニルアミノ)ベンズアミドの合成

8 mLバイアル瓶に5-アミノ-2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-ベンズアミド (0.332 g、1.29 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.554 g、4.28 mmol)、ヨウ化ナトリウム (0.045 g、300.21 μmol)、3-ブromopropylene (0.255 g、2.14 mmol) を入れた。混合物を50℃で一晩攪拌した。得られた反応物をACN/水 (v/v = 1/8) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イニルアミノ)ベンズアミド 0.10 g (収率26.22%) が得られた。LCMS:

50

$m/z = 295 [M+1]^+$.

【0626】

工程6. 2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-[(*Z*)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (109) の合成

4 mLバイアル瓶に、2-ジメチルホスホリル-4-メトキシ-N-メチル-5-(プロパ-2-イニルアミノ)ベンズアミド (0.046 g, 156.31 μmol)、(*Z*)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.071 g, 150.33 μmol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.016 g, 22.67 μmol)、ヨウ化銅(I) (0.008 g, 42.01 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.068 g, 526.14 μmol)、メチルスルホキシド (1 mL) を加えた。混合物を50°Cで3時間攪拌した。得られた反応物を水 (30 mL) で希釈し、EA (10 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。粗生成物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、粗生成物を得た。次に、粗生成物を濃縮し、ACN/水 (0.1%ギ酸) (v/v = 1/1) で溶出するC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。その結果、2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-[(*Z*)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (109) を白色固体として0.038 g (収率39.58%) 得た。LCMS: $m/z = 639 [M+1]^+$. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.41 (d, *J* = 4.7 Hz, 1H), 7.46 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 6.96 (d, *J* = 4.4 Hz, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 6.23 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.15 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.73 (s, 0H), 4.37 (d, *J* = 6.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.80 (t, *J* = 11.1 Hz, 2H), 3.03 (t, *J* = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 2.75 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 2.26 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (t, *J* = 11.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.66 (d, *J* = 13.9 Hz, 6H).

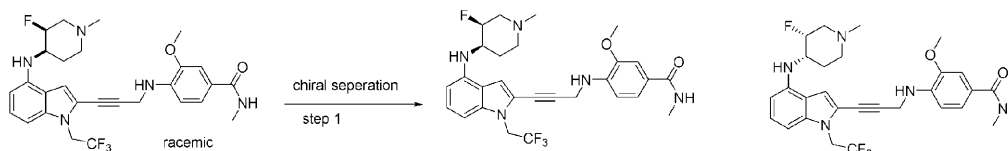
【0627】

実施例110および111

4-((3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (110) および4-((3-(4-(((3*R*,4*S*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (111)

反応スキーム

【化162】



【0628】

実験詳細

工程1. 4-((3-(4-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (110) および4-((3-(4-(((3*R*,4*S*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1*H*-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (111).

ラセミ体試料4-((3-(4-(((*Z*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2

, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (300.00 mg、0.55 mmol) をプレキラルHPLC (カラム: SC、移動相A: HeX (0.2%IPA, M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A: B (v: v = 60: 40); 220 nm; 室温: 8.287分) で分離し、107.00 mg (収率 35.66%) の4-((3-(4-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (111) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 546 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.04 - 6.92 (m, 1H), 6.77-6.73 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.99 - 5.96 (m, 1H), 5.48 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.89 - 4.85 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.71 - 3.39 (m, 1H), 3.02 - 2.98 (m, 1H), 2.79 - 2.76 (m, 4H), 2.32 - 2.01 (m, 5H), 1.99 - 1.86 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H).

10

【0629】

ラセミ体試料4-((3-(4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (300.00 mg、0.55 mmol) をプレキラルHPLC (カラム: SC、移動相A: HeX (0.2%IPA, M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A: B (v: v = 60: 40); 220 nm; 室温: 9.396分) で分離し、105.00 mg (35.00% 収率) の4-((3-(4-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (110) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 546 [M+1]^+$

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.09 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.02 - 6.98 (m, 1H), 6.76 - 7.72 (m, 2H), 6.24 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.99 - 5.94 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.48 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.89 - 4.84 (m, 3H), 4.31 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.60 - 3.56 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 10.6$ Hz, 1H), 2.88 - 2.65 (m, 4H), 2.32 - 2.03 (m, 5H), 2.01 - 1.86 (m, 1H), 1.69 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H).

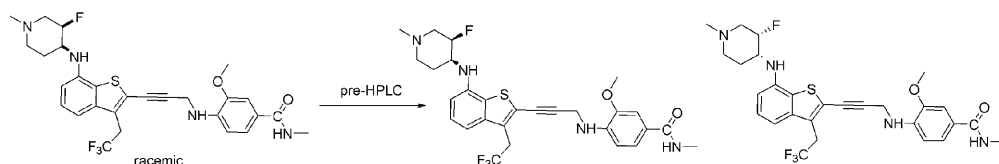
30

【0630】

実施例112および113

反応スキーム

【化163】



【0631】

40

実験詳細

工程1. 4-((3-(7-(((3R, 4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (112) および4-((3-(7-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (113)

4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (0.31 g, 550.99 μmol) をキラルHPLCで精

50

製した (Column: IG、移動相 A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M)、移動相 B: EtOH、流速: 20 mL/分、A: B (V/V=60/40)、220 nm; 室温: 5.427分) で精製し、0.167 g (収率 53.87%) の 4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (112) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 563 [M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.7$ Hz, 2H), 6.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.90 - 4.71 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 1H), 3.73 - 3.56 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.86 - 2.77 (m, 1H), 2.75 (d, $J = 4.3$ Hz, 3H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.24 (s, 1H).

【0632】

4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (ラセミ体) (0.31 g, 550.99 μmol) をキラル HPLC で精製した (Column: IG、移動相 A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M)、移動相 B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A: B (V/V = 60/40); 220 nm; 室温: 6.637) で精製し、0.165 g (収率 53.22%) の 4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ-N-メチルベンズアミド (113) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 563 [M+1]^+$.

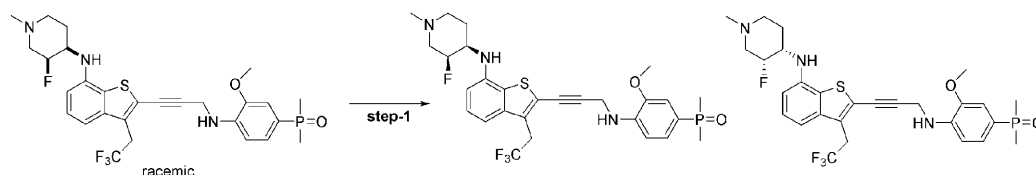
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 8.10 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.00 (t, $J = 6.1$ Hz, 1H), 5.14 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.90 - 4.70 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.75 (d, $J = 4.0$ Hz, 3H), 2.35 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.08 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 2.01 - 1.88 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).

【0633】

実施例 114 および 115

反応スキーム

【化164】



【0634】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (114) および (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (115).

ラセミ体試料 (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(

2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.326 g, 560.51 μ mol) をプレパラートキラルHPLC (Column: IG、移動相A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M)、移動相B: EtOH、流速: 20 mL/分、(HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M): EtOH (v/v = 50:50)、波長: 220 nm; 室温: 6.982分) で分離し、0.160 g (収率49.07%) (4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (114) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 582 $[M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.74 (m, 2H), 6.04 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 29.7 Hz, 6H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

【0635】

ラセミ試料(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.326 g, 560.51 μ mol) をプレキラルHPLC (カラム: IG、移動相A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA.M): EtOH (v/v = 50:50); 220 nm; 室温: 9.197分) で分離し、0.144 g (収率44.17%) (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (115) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 582 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 - 7.11 (m, 4H), 6.89 - 6.72 (m, 2H), 6.04 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J = 29.6 Hz, 6H), 3.04 (t, J = 11.6 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.28 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.11 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.96 (td, J = 12.2, 3.6 Hz, 1H), 1.72 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

【0636】

実施例116および134

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (116) および(4-((3-(7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (134)

反応スキーム

10

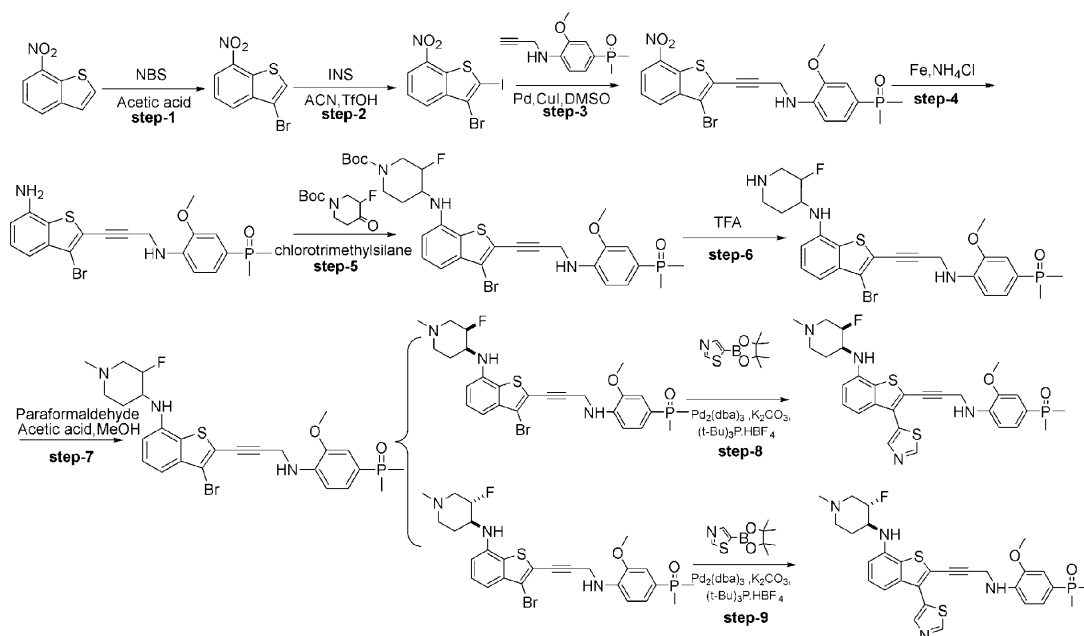
20

30

40

50

【化 1 6 5】



10

【0 6 3 7】

実験詳細

20

工程 1. 3-ブromo-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 50 mL の三首瓶に、7-ニトロベンゾ[b]チオフェン (1.019 g、5.68 mmol) と酢酸 (10 mL) を入れた。反応混合物を 0℃ で攪拌した。次に NBS (1.601 g、8.99 mmol) を加えた。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。粗生成物を HEX/EA (v/v = 9/1) で洗浄することにより精製した。その結果、3-ブromo-7-ニトロベンゾ[b]チオフェンが黄色固体として 0.762 g (収率 51.92%) 得られた。LCMS: $m/z = 258 [M+1]^+$

【0 6 3 8】

工程 2. 3-ブromo-2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 50 mL の三首瓶に、3-ブromo-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン (0.751 g、2.90 mmol) と ACN (5 mL) を入れた。反応混合物を 0℃ で攪拌した。次に NIS (1.30 g、5.377 mmol) を加えた。混合物を 80℃ で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を HEX/EA (v/v = 7/1) で洗浄することにより精製した。その結果、3-ブromo-2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン 0.408 g (収率 36.51%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 384 [M+1]^+$

30

【0 6 3 9】

工程 3. (4-((3-(3-ブromo-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気に保たれた 50 mL の三口ビンに、3-ブromo-2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン (0.401 g、1.04 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.558 g、2.35 mmol)、CuI (0.071 g、372.80 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.140 g、198.32 μmol)、DIEA (0.877 g、6.78 mmol) および DMSO (5 mL) を入れた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを ACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を ACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(4-((3-ブromo-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド 0.727 g、(収率 141.11%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 493 [M+1]^+$.

40

【0 6 4 0】

50

工程 4. (4-((3-(7-アミノ-3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mLの3つ口フラスコに、(4-((3-ブロモ-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.547 g, 1.10 mmol)、鉄 (0.643 g, 11.51 mmol)、NH₄Cl (0.787 g, 14.71 mmol)、EtOH (10 mL)、水 (2 mL) を入れた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをメタノール (2 x 30 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、生成物を得た。この結果、0.599 g (収率116.59%) の(4-((3-(7-アミノ-3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 463 [M+1]⁺.

10

【0641】

工程 5. tert-ブチル 4-((3-ブロモ-2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート.

25 mLの3つ首瓶に入れ、窒素の不活性雰囲気中に保ち、(4-((3-(7-アミノ-3-ブロモベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.550 g, 1.20 mmol)、tert-ブチル 3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.761 g, 3.50 mmol)、クロロトリメチルシラン (1.24 g, 11.42 mmol)、DMF (2 mL) を加えた。反応物を窒素雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (3.5 mL) を加えた。反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 2/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル 4-((3-ブロモ-2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート 0.36 g (収率45.63%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 664 [M+1]⁺.

20

【0642】

工程 6. (4-((3-(3-ブロモ-7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、tert-ブチル 4-((3-ブロモ-2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (0.35 g, 526.66 μmol)、DCM (10 mL) およびTFA (2 mL) を入れた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) に加え、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。この結果、0.30 g (収率100.91%) の(4-((3-ブロモ-7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドを黄色固体として得た。LCMS: m/z = 564 [M+1]⁺.

30

【0643】

工程 7. (4-((3-(3-ブロモ-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) および(4-((3-(3-ブロモ-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体)

25 mL丸底フラスコに(4-((3-ブロモ-7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.298 g, 527.94 μmol)、パラホルムアルデヒド (0.033 g, 1.09 mmol)、酢酸 (0.2 mL)、メチルアルコール (3 mL) 反応混合物を室温で3時間攪拌し、NaBH₃CN (0.329 g, 7.67 mmol) を加えた。反応混合物をセライト

40

50

パッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮し、0.141 g, (収率46.16%) の(4-((3-ブromo-7-((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) を黄色固体として、0.076 g, (収率24.88%) の4-((3-ブromo-7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) を得た。LCMS: m/z = 578 [M+1]⁺.

【0644】

工程8. (4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (116)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた25 mLの三首瓶に、(4-((3-ブromo-7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.0200 g, 34.57 μmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール (0.0420 g, 198.96 μmol)、Pd₂(dba)₃ (0.0090 g, 9.82 μmol)、(t-Bu)₃P.HBF₄ (0.0061 g, 21.02 μmol)、K₂CO₃ (0.0392 g, 120.31 μmol)、ジオキサン (0.4 mL) およびH₂O (0.08 mL) を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。得られた溶液を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-50%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 24.725-25.667) で精製し、目的物を得た。この結果、5.10 mg (収率25.31%) の(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (116) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺.

【0645】

工程9. ((4-((3-(7-((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (134)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた25 mLの三首瓶に、(4-((3-ブromo-7-((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.0201 g, 34.74 μmol)、5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)チアゾール (0.0480 g, 193.28 μmol)、Pd₂(dba)₃ (0.0087 g, 9.50 μmol)、(t-Bu)₃P.HBF₄ (0.0047 g, 19.19 μmol)、K₂CO₃ (0.0381 g, 116.93 μmol)、ジオキサン (0.4 mL) およびH₂O (0.08 mL) を添加した。反応混合物を80℃で3時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。得られた溶液を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-55-55%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 19.566-20.582) で精製し、目的物を得た。この結果、4.1000 mg (収率20.25%) の(4-((3-(7-((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(チアゾール-5-イル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (134) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.22 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.36 - 7.09 (

10

20

30

40

50

m, 4H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.05 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.71 (s, 1H), 3.02 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.96 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.73 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

【0646】

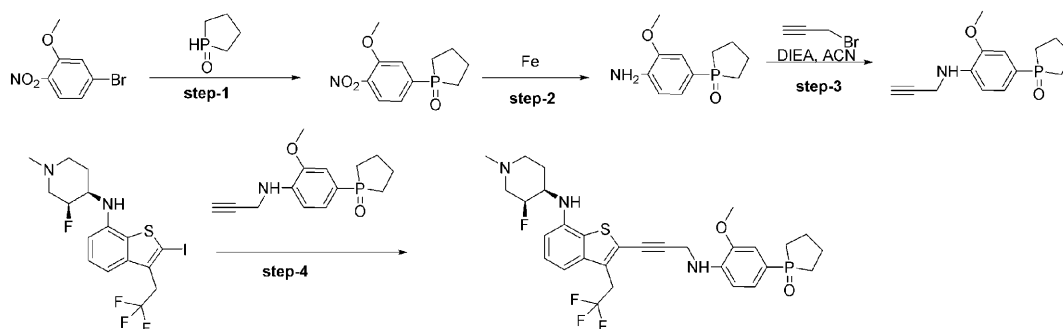
実施例 117

1-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド (117)

10

反応スキーム

【化166】



20

【0647】

実験詳細

工程 1. 1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホラン1-オキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (1.11 g, 4.78 mmol)、酢酸パラジウム(II) (129.00 mg, 0.57 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィンオキサンテン (559.00 mg, 0.97 mmol)、DIEA (1.89 g, 14.62 mmol)、DMF (15 mL)を入れた。混合物を110°Cで5分間攪拌した。次に、ホスホラン1-オキシド (492 mg, 4.72 mmol)を加えた。反応混合物をろ過した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)で溶出したC18カラムに適用した:流速:100 mL/分。その結果、1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホラン1-オキシド1.13 g (収率92.64%)が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 256 [M+1]^+$

30

【0648】

工程 2. 1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、1-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホラン1-オキシド (1.00 g, 3.91 mmol)、Fe (790.00 mg, 14.14 mmol)、NH₄Cl (92.00 mg, 17.20 mmol)、EtOH (25 mL)、H₂O (5 mL)を入れた。反応混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (20 mL)で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)で溶出したC18カラムに適用した:流速:100 mL/分。その結果、1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド750.00 mg (収率84.98%)が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 226 [M+1]^+$

40

【0649】

工程 3. 1-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスホラン1-オキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された50 mLの三首瓶に、1-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド (770.00 mg, 3.41 mmol)、3-ブromoプロパ-1-イン (1.07 g, 8.99 mmol)、DIEA (2.01 g, 15.55 mmol)、MeCN (20 mL

50

を入れた。反応混合物を80℃で5時間攪拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、1-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスホラン1-オキシドが褐色油として428.00 mg (収率47.55%) 得られた。LCMS: m/z = 264 [M+1]⁺

【0650】

工程4. 1-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド (117) .

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された40 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (340.00 mg, 0.64 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (64.00 mg, 0.091 mmol)、DIEA (377.00 mg, 2.91 mmol)、CuI (50.00 mg, 0.26 mmol)、DMSO (5 mL)、1-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスホラン-1-オキシド (327.00 mg, 1.24 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：35-70-74% B (2-30-60分)；266 nm；室温：30.06-35.97)。この結果、126.00 mg (収率32.21%) の1-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスホラン1-オキシド (117) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 608 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 - 7.24 (m, 1H), 7.23 - 7.15 (m, 2H), 7.09 - 7.01 (m, 1H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.17 - 6.12 (m 1H), 5.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 10.9 Hz, 2H), 3.90 - 3.74 (m, 5H), 3.64 (d, J = 27.1 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.08 - 2.01 (m, 1H), 2.02 - 1.84 (m, 7H), 1.82 - 1.67 (m, 3H).

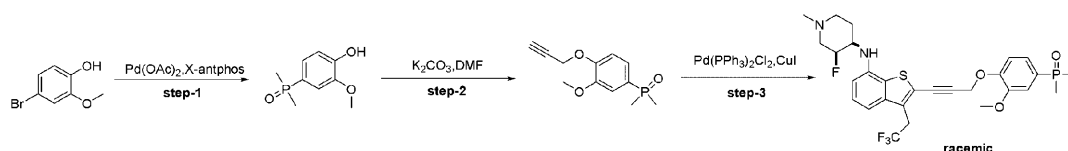
【0651】

実施例 123

(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (123)

反応スキーム

【化167】



【0652】

実験詳細

工程1. (4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した25 mLの三首瓶に、4-ブロモ-2-メトキシフェノール (0.506 g、2.49 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.101 g、449.87 μmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.281 g、485.64 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。反応混合物を130℃で攪拌した。次に、メチルホスフィノイルメタン (0.476 g、6.10 mmol) を加えた。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/3) で溶

出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.47 g (収率94.21%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 201 [M+1]^+$ 。

【0653】

工程2. (3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した10 mLの三首瓶に、(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.239 g、1.19 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)、炭酸カリウム (0.658 g、4.76 mmol)、3-ブロモプロピレン (0.283 g、2.38 mmol)を入れた。反応混合物を40℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。残渣を真空下で濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 1/5)で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.22 g (収率77.35%)が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 239 [M+1]^+$ 。

10

【0654】

工程3. (4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (123)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLの三首瓶に、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.059 g、247.67 μ mol)、ヨウ化第一銅 (0.005 g、26.25 μ mol)、トリエチルアミン (0.027 g、266.83 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (116.9704 mg、247.67 μ mol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.025 g、35.41 μ mol)を加えた。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。反応を水 (10 mL)の添加によりクエンチし、EA (2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-55-55%B (2-30-60分; 260 nm; 室温: 23.718-25.705分)。この結果、0.027 g (収率18.71%)の(4-((3-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (123)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 583 [M+1]^+$ 。

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.38 - 7.23 (m, 5H), 6.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.27 (d, J = 9.0 Hz, 3H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.91 - 3.87 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.73 - 3.60 (m, 1H), 3.07 - 2.99 (m, 1H), 2.80 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.73 (s, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H)。

40

【0655】

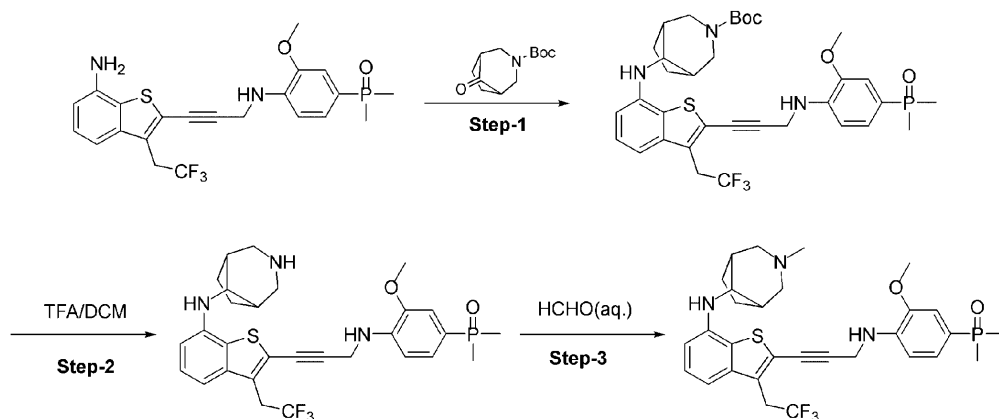
実施例124

(3-メトキシ-4-((3-(7-((3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (124)

反応スキーム:

50

【化 1 6 8】



10

【0 6 5 6】

実験詳細

工程 1. *tert*-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート。

4 mL のベールに (4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.099 g, 212.24 μ mol)、*tert*-ブチル 8-オキソ-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.059 g, 261.89 μ mol)、PhSiH₃ (0.163 g, 1.51 mmol)、ジブチルスズジクロリド (0.695 g, 2.29 mmol)、THF (1 mL) を添加した。反応物を室温で 3 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことをモニターした。反応を MeOH でクエンチし、C18 カラム (ACN/水 v/v = 10/1) で精製して、*tert*-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.123 g, 182.02 μ mol, 85.76% 収率) を淡褐色固体として得た。LCMS: m/z = 676 [M+1]⁺。

20

【0 6 5 7】

工程 2. (4-((3-(7-((3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

4 mL のフラスコに、*tert*-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.120 g, 177.58 μ mol)、TFA (0.3 mL)、DCM (1.5 mL)。反応物を室温で 1.5 時間攪拌した。LCMS は反応が完了したことを示した。反応を飽和 NaHCO₃ (aq.) でクエンチした。溶液を水 (2 mL) で希釈し、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離し、そして真空中で濃縮して、粗製 (4-((3-(7-((3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.153 g, 328.84 μ mol, 収率 124.78%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 576 [M+1]⁺。

40

【0 6 5 8】

工程 3. (3-メトキシ-4-((3-(7-((3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (124)

4 mL のベールに、(4-((3-(7-(3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミ

50

ノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.121 g, 210.21 μmol)、ホルムアルデヒド (0.026 g, 303.07 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.072 g, 1.68 mmol)、MeOH (1 mL)、酢酸 (0.01 mL) を添加した。反応物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 60-85-100% B (2-30-50分); 266 nm; 室温: 39.038-41.792分) で精製し、(3-メトキシ-4-((7-((3-メチル-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (124) (0.030 g, 50.88 μmol , 収率24.20%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 590[M-1]^+$

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 - 7.12 (m, 4H), 6.89 - 6.81 (m, 1H), 6.71 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.91 - 3.74 (m, 5H), 3.54 - 3.44 (m, 1H), 2.43 (d, $J = 10.4$ Hz, 2H), 2.31 (d, $J = 18.9$ Hz, 4H), 2.13 (s, 3H), 1.72 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

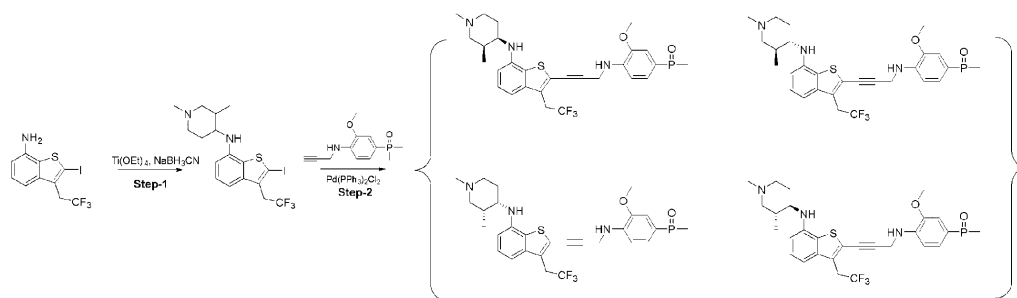
【0659】

実施例125および126および127および128

(4-((3-(7-((3S,4R)-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (126); (4-((3-(7-((3R,4S)-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (125); (4-((3-(7-((3S,4S)-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (127); (4-((3-(7-((3R,4R)-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (128)

反応スキーム:

【化169】



【0660】

実験詳細

工程1. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3-ジメチルピペリジン-4-アミン。

40 mLのボールに2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (1.050 g, 2.94 mmol)、1,3-ジメチルピペリジン-4-オン (0.725 g, 5.70 mmol)、チタンエトキシド (1.300 g, 5.70 mmol) を入れた。反応物を130℃に3時間加熱した。その後、反応物を自然に室温まで冷却し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.12 g, 18.11 mmol)、MeOH (5 mL)、酢酸 (0.01 mL) を加えた。反応は一晩攪拌し続けた。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を水 (10 mL) でクエンチし、EA (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) およびブライン

(10 mL) で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、*n*-ヘプタン/EA (*v/v* = 1/2) で溶出し、*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3-ジメチルピペリジン-4-アミン (1.120 g, 2.39 mmol, 81.34% 収率) を淡黄色固体として得た。LCMS: *m/z* = 469 [*M*+1]⁺.

【0661】

工程2. (4-((3-(7-(((3*S*,4*R*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (126); (4-((3-(7-(((3*R*,4*S*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (125); (4-((3-(7-(((3*S*,4*S*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (127); (4-((3-(7-(((3*R*,4*R*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (128).

窒素雰囲気にてパージして維持した25 mLフラスコに、*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3-ジメチルピペリジン-4-アミン (0.050 g, 2.24 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.567 g, 2.39 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.164 g, 232.32 μmol)、CuI (0.044 g, 231.03 μmol)、TEA (0.399 g, 3.94 mmol)、DMF (5 mL) を加え、室温で3時間撹拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応を水(10 mL)でクエンチし、EA (5 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水(4 mL) およびブライン (4 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで予備精製し、DCM/MeOH (*v/v* = 3/1) で溶出した。その後、キラルHPLCで分離した(カラム: SA、移動相A: *n*-H-H): SA、移動相A: *n*-ヘキサン、移動相B: EtOH、流速: 20 mL/分、*v/v* = 60/40、200 nm; 室温: 6.293、7.226、8.826)、(4-((3-(7-(((*Z*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) を得た; (4-((3-(7-(((3*S*,4*S*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (127) (0.048 g, 83.10 μmol, 収率 3.71%) を白色固体として得た; LCMS: *m/z* = 578 [*M*+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.27 - 7.11 (m, 4H), 6.84 (dd, *J* = 8.0, 2.9 Hz, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 32.4 Hz, 5H), 3.59 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 2.66 (s, 2H), 2.29 - 1.95 (m, 7H), 1.92 - 1.80 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H).

【0662】

(4-((3-(7-(((3*R*,4*R*))-1,3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (128) (0.056 g, 96.95 μmol, 収率4.32%) を白色固体として得た。LCMS: *m/z* = 578 [*M*+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7.27 - 7.11 (m, 4H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.05 (t, *J* = 6.3 Hz, 1H), 5.02 (s, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.81 (d, *J* = 32.2 Hz, 5H), 3.59 (s, 1H), 2.67 (s, 2H), 2.37 - 1.97 (m, 7H), 1.92 - 1.81 (m, 1H), 1.58 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H), 0.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H).

【0663】

ラセミ体化合物をキラルHPLCで分離した（カラム：IG：IG、移動相A：n-ヘキサン、移動相B：EtOH、流速：20 mL/分、v/v = 50/50、200 nm；室温：8.091, 10.459）により、(4-((3-(7-(((3R, 4S)-1, 3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (125) (0.062 g、107.33 μ mol、収率4.79%) を白色固体として得た、LCMS: m/z = 578 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 - 7.09 (m, 4H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.73 - 6.63 (m, 1H), 6.05 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.25 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 25.5 Hz, 5H), 3.01 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 2.03 - 1.84 (m, 4H), 1.69 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 7H), 0.87 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

【0664】

(4-((3-(7-(((3S, 4R)-1, 3-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (126) (0.063 g、109.06 μ mol、収率4.86%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 578 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.25 - 7.07 (m, 4H), 6.84 (dd, J = 8.5, 2.8 Hz, 1H), 6.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.05 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.24 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.82 (d, J = 25.9 Hz, 5H), 3.05 - 2.96 (m, 1H), 2.75 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.15 (d, J = 7.9 Hz, 3H), 2.01 - 1.82 (m, 4H), 1.68 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 1.58 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H).

20

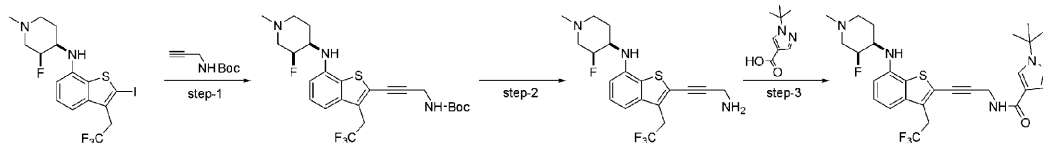
【0665】

実施例 129

1-(tert-ブチル)-N-(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (ラセミ体) (129)

反応スキーム：

【化170】



30

【0666】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (ラセミ体) の合成

20 mLバイアル瓶に、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.202 g、427.71 μ mol)、メチルスルホキシド (3 mL)、tert-ブチルプロパ-2-イン-1-イルカルバメート (0.135 g、869.88 μ mol)、塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (0.034 g、48.163 μ mol)、ヨウ化銅(I) (0.030 g、157.52 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.188 g、1.45 mmol) を添加した。混合物を窒素雰囲気下90℃で3時間攪拌した。得られた反応物を水 (30 mL) で希釈し、EA (10 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。この結果、0.385 g (粗) のtert-ブチル(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが得られた。LCMS: m/z = 500 [M+1]⁺.

40

50

【0667】

工程2. (Z)-N-(2-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) の合成

20 mLバイアル瓶にtert-ブチルN-[3-[7-[(3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニル]カルバメート (ラセミ体) (0.245 g, 490.43 μ mol)、ジクロロメタン (2 mL)、トリフルオロ酢酸 (400 μ L) を入れた。得られた反応物を濃縮した。残渣を水 (10 mL) で溶解した。次に、NaHCO₃ (aq) でPH $\sim$ 8に調整し、EA (10 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。この結果、0.134 g (粗) の(Z)-N-(2-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) が得られた。LCMS: m/z = 400 [M+1]⁺.

10

【0668】

工程3. 1-(tert-ブチル)-N-(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (ラセミ体) (129)

40 mLバイアル瓶に、(Z)-N-(2-(3-アミノプロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.065 g, 162.72 μ mol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.030 g, 178.37 μ mol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (0.073 g, 191.99 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.051 g, 394.61 μ mol) を加えた。混合物を20 $^{\circ}$ Cで4時間攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。この結果、1-(tert-ブチル)-N-(3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)-1H-ピラゾール-4-カルボキサミド (ラセミ体) (129) を白色固体として0.014 g (収率15.63%) 得た。LCMS: m/z = 550 [M+1]⁺.
1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.27 (dt, J = 16.3, 7.9 Hz, 2H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.37 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.02 - 1.88 (m, 1H), 1.73 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.53 (s, 9H).

20

30

【0669】

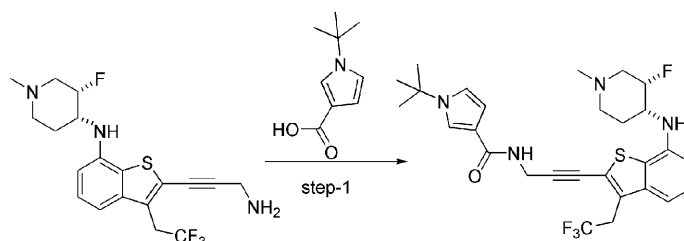
実施例130

1-tert-ブチル-N-[3-[7-[(Z)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニル]ピロール-3-カルボキサミド (ラセミ体) (130)

40

反応スキーム:

【化171】



50

【0670】

実験詳細

工程1. 1-tert-ブチル-N-[3-[7-[(Z)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニル]ピロール-3-カルボキサミド (ラセミ体) (130) の合成

40 mLバイアル瓶に、(Z)-N-(2-(3-アミノプロプ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.065 g, 162.72 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、1-(tert-ブチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0.059 g, 147.70 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、2-(7-アザ-1H-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ェート (0.069 g, 181.47 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.043 g, 332.71 μmol)、-(tert-ブチル)-1H-ピロール-3-カルボン酸 (0.031 g, 185.40 μmol) を加えた。混合物を20°Cで4時間攪拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水素アンモニウム) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。その結果、1-tert-ブチル-N-[3-[7-[(Z)-3-フルオロ-1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニル]ピロール-3-カルボキサミド (ラセミ体) (130) を白色固体として0.0029 g (収率3.58 %) 得た。LCMS: m/z = 549 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 12.3, 5.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 11.9, 5.0 Hz, 1H), 6.45 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.62 (s, 1H), 3.04 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.33 - 2.67 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.5 Hz, 6H).

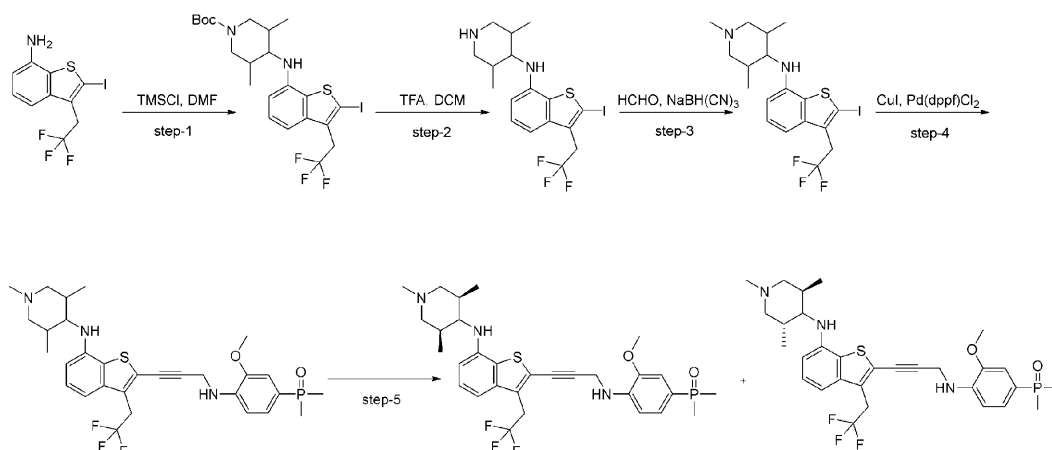
【0671】

実施例131および132

(3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((Z)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (131) および(3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((E)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (132)

反応スキーム:

【化172】



10

20

30

40

50

【0672】

実験詳細：

工程1. tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した40 mLの密閉管に、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.627 g, 1.76 mmol)、tert-ブチル 3,5-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.741 g, 3.26 mmol)、DMF (4 mL) を入れた。反応混合物を室温で10分間攪拌した。クロロトリメチルシランを0℃で添加し、反応混合物を室温で2時間攪拌した。ボラン (1 mol/L, 6 mL) を含むテトラヒドロフラン溶液を0℃で反応物に添加し、室温で1時間攪拌した。混合物をACN/水 (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製し、tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.733 g, 収率73.44%) を小さな固体として得た。LCMS: m/z = 569 [M+1]⁺

10

【0673】

工程2. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,5-diメチルピペリジン-4-アミン

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された8 mLの密閉チューブに、tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3,5-ジメチルピペリジン-1-カルボキシレート (0.455 g, 0.80 mmol)、DCM (3 mL) およびTFA (1 mL) を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を炭酸ナトリウム水溶液に加え、10分間攪拌した。得られた溶液をDCM (20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。その結果、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,5-ジメチルピペリジン-4-アミン (0.334 g, 89.09% 収率) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 469 [M+1]⁺

20

【0674】

工程3. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-アミン

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した4 mLの密閉チューブに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3,5-ジメチルピペリジン-4-アミン (0.099 g, 0.21 mmol)、ホルムアルデヒド (0.040 g, 0.17 mmol)、NaBH(CN)₃ (0.060 g, 1.39 mmol)、AcOH (1滴) およびEtOH (2 mL) を加えた。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を炭酸ナトリウム水溶液に加え、10分間攪拌した。得られた溶液をEA (10 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。その結果、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-アミン (0.117 g, 収率114.71%) をオイルとして得た。LCMS: m/z = 483 [M+1]⁺

30

【0675】

工程4. (3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mL密閉管に、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-アミン (0.106 g, 0.22 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.119 g, 0.50 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.015 g, 0.02 mmol)、CuI (0.013 g, 0.07 mmol)、TEA (0.050 g, 0.49 mmol)、DMSO (4 mL) を添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物をACN/水 (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製し、(3-メトキシ-4-((3-(2,2,2-トリフ

40

50

ルオロエチル)-7-((1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.150 g, 115.36 %収率) をオイルとして得た。LCMS: $m/z = 592 [M+1]^+$

【0676】

工程5. (3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((Z)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (131) および(3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((E)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (132)

10

(3-メトキシ-4-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) を分取HPLC(移動相A: 水(10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-95% B (2-30-45分) 269 nm; 室温: 39.83-41.45 /分; 42.31-44.16分) により、(3-メトキシ-4-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((Z)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (131) (室温: 39.83-41.45分) (0.020 g、収率13.33%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 592 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.17 (m, $J = 23.6, 13.4, 7.9$ Hz, 4H), 6.92 - 6.79 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.05 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.20 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (dd, $J = 21.9, 11.1$ Hz, 2H), 3.16 (s, 1H), 2.72 (t, $J = 15.9$ Hz, 1H), 2.62 - 2.53 (m, 1H), 2.11 (d, $J = 7.1$ Hz, 6H), 1.61 (dd, $J = 21.9, 12.5$ Hz, 6H), 1.23 (s, 1H), 0.90 (dd, $J = 13.0, 6.6$ Hz, 6H).

20

【0677】

そして(3-メトキシ-4-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((E)-1,3,5-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (132) (室温: 42.31-44.16 分) (0.019 g, 12.66 %収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 592 [M+1]^+$

30

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ 7.21 (m, $J = 25.7, 9.3$ Hz, 4H), 6.85 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 6.06 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 9.9$ Hz, 1H), 3.88 - 3.72 (m, 5H), 2.44 (d, $J = 9.4$ Hz, 2H), 2.20 (s, 2H), 1.94 (dd, $J = 28.7, 17.9$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H), 1.24 (s, 2H), 0.79 (t, $J = 19.5$ Hz, 6H).

【0678】

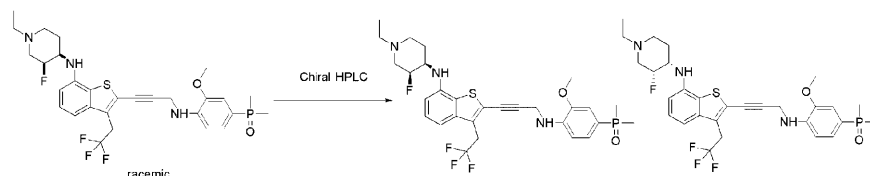
実施例135および136

(4-((3-(7-((3S,4R)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (135) および(4-((3-(7-((3R,4S)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (136)

40

反応スキーム

【化173】



50

【0679】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-(((3S,4R)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (135) および(4-((3-(7-(((3R,4S)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (136)

(4-((3-(7-(((Z)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.189 g, 317.31 μ mol) をキラルHPLC (カラム) で精製した: SC、移動相A: HeX (0.2%IPA.M)、移動相B: EtOH、流速: 20 mL/分、A/B (V/V = 60/40)、220 nm; 室温: 12.821分) で精製し、0.057 g (収率30.16%) の(4-((3-(((3S,4R)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (135) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 596 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.89 - 4.73 (m, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.76 (m, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.89 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.28 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 2.18 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.07 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 1.94 - 1.88 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 0.99 (t, J = 7.1 Hz, 3H).

【0680】

(4-((3-(7-(((Z)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.189 g, 317.31 μ mol) をキラルHPLC (カラム) で精製した: SC、移動相A: HeX (0.2%IPA.M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A/B (V/V = 60/40); 220 nm; 室温: 14.348 分) で精製し、0.064 g (収率33.86%) の(4-((3-(((3R,4S)-1-エチル-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (136) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 596 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.29 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.06 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.74 (m, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 1H), 2.89 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 2.40 - 2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.25 (m, 1H), 2.22 - 2.15 (m, 1H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 1.96 - 1.87 (m, 1H), 1.75 (s, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.27 - 1.22 (m, 1H).

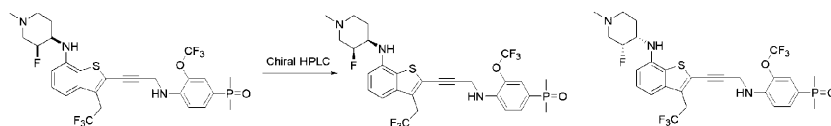
【0681】

実施例137および138

(4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (137) および(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (138)

反応スキーム

【化 1 7 4】



【0 6 8 2】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (137) および(4-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (138)

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.080 g, 125.87 μmol) をキラルHPLCで精製した (Column: IG、移動相A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2%IPA.M)、移動相B: EtOH、流速: 20 mL/分、A/B (V/V = 80/20)、220 nm; 室温: 6.029分) で精製し、0.032 g (収率43.00%) の(4-((3-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドを白色固体として得た。LCMS: $m/z = 636 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.57 (s, 2H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 6.90 - 6.76 (m, 2H), 5.17 (s, 1H), 4.90 - 4.71 (m, 1H), 4.40 (s, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.05 (s, 1H), 2.80 (s, 2H), 2.19 (d, $J = 8.1$ Hz, 3H), 2.11 - 1.87 (m, 3H), 1.72 (s, 1H), 1.65 - 1.54 (m, 5H), 1.25 (s, 2H).

【0 6 8 3】

(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.080 g, 125.87 μmol) をキラルHPLCで精製した (Column: IG、移動相A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2%IPA.M)、移動相B: EtOH、流速: 20 mL/分、A/B (V/V = 80/20)、220 nm; 室温: 6.926分) で精製し、0.035 g (43.75%収率) の(4-オキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドを得た。収率75%の(4-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドを白色固体として得た。LCMS: $m/z = 636 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.62 - 7.50 (m, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.10 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.23 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.40 (d, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.85 - 3.74 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 10.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.10 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 1.60 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H).

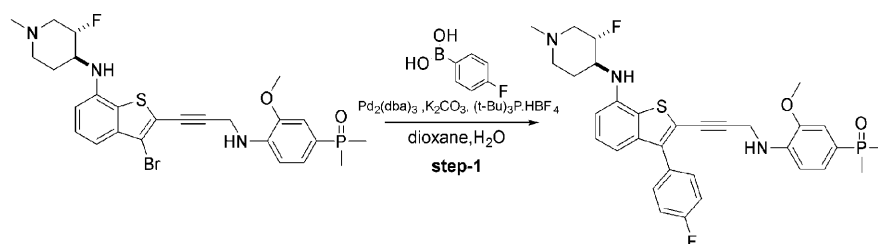
【0 6 8 4】

実施例 139

(4-((3-(7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (139)

反応スキーム

【化175】



10

【0685】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (139)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた25 mLの三首瓶に、(4-((3-ブromo-7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (30.84 mg, 53.31 μmol)、(4-フルオロフェニル) ボロン酸 (11.35 mg, 81.11 μmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (11.08 mg, 12.09 μmol)、 $(t\text{-Bu})_3\text{P.HBF}_4$ (3.49 mg, 12.02 μmol)、 Cs_2CO_3 (51.45 mg, 157.90 μmol)、ジオキサン (0.4 mL) および H_2O (0.08 mL) を添加した。反応混合物を80°Cで3時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをCAN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-60-60%B (2-30-60分); 262 nm; 室温: 28.022-29.057) で精製し、目的物を得た。この結果、9.42 mg (収率29.76%) の(4-((3-(7-(((E)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (139) が白色固体として得られた。LCMS: $m/z = 594 [M+1]^+$ 。

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.28 - 7.11 (m, 5H), 6.96 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.71 - 6.67 (m, 1H), 6.00 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 49.6$ Hz, 1H), 4.21 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.74 - 3.62 (m, 1H), 3.04 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.85 - 2.78 (m, 1H), 2.28 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.73 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H)。

30

【0686】

実施例140および141

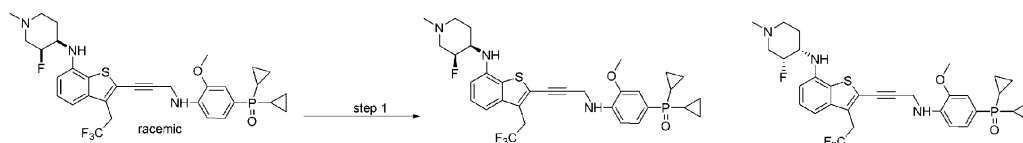
ジシクロプロピル(4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (140) およびジシクロプロピル(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (141)

40

反応スキーム

50

【化 1 7 6】



【0 6 8 7】

実験詳細

工程 1. ジシクロプロピル(4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (140) およびジシクロプロピル(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (141).

10

ラセミ試料ジシクロプロピル(4-(3-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (150 mg、0.23 mmol) を pre-CHIRAL-HPLC (カラム: IG、移動相 A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA, M)、移動相 B; A: B (V: V = 70:30)、流速: 20 mL/分、室温: 7.596 分) で分離し、69.00 mg (46.00% 収率) のジシクロプロピル(4-((3-(7-((3R,4S)-3-フル

20

オロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (140) をオフ白色固体として得た。LCMS: $m/z = 634 [M+1]^+$
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.32 - 7.19 (m, 3H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.83 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.84 (d, $J = 8.5$ Hz, 3H), 3.81 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 3.74 - 3.56 (m, 1H), 3.10 - 2.91 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 2.09 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 1.26 - 1.11 (m, 3H), 0.81-0.51 (m, 8H).

30

【0 6 8 8】

ラセミ試料ジシクロプロピル(4-(3-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (150 mg、0.23 mmol) を pre-CHIRAL-HPLC (カラム: IG、移動相 A: (HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA, M)、移動相 B; A: B = 70:30、流速: 20 mL/分、室温: 9.409 分) で分離し、69.00 mg (46.00% 収率) のジシクロプロピル(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (141) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 634 [M+1]^+$

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 - 7.17 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 11.3$ Hz, 1H), 6.89 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.09 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.18 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.94 - 3.75 (m, 5H), 3.65 (d, $J = 29.0$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.30 - 2.12 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.98 - 1.91 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 1.25 - 1.10 (m, 2H), 0.88 - 0.51 (m, 8H).

【0 6 8 9】

実施例 142

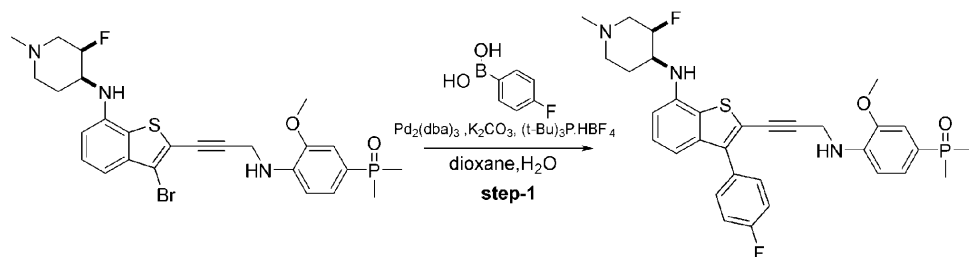
(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-フルオロフェ

50

ニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)
)ジメチルホスフィンオキシド (142)

反応スキーム

【化177】



10

【0690】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(4-フル
オロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシ
フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (142)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた25 mLの三首瓶に、(4-((3-ブromo-7-((Z)-3-フルオ
ロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-
イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (28.29 mg, 48.90
μmol)、(4-フルオロフェニル)ボロン酸 (10.16 mg, 72.61 μmol)、Pd₂(dba)₃
(8.42 mg, 8.41 μmol)、(t-Bu)₃P.HBF₄ (2.44 mg, 8.41 μmol)、Cs₂CO₃
(50.52 mg, 155.05 μmol)、ジオキサン (0.4 mL) およびH₂O (0.08 mL) を
添加した。反応混合物を80℃で3時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し
、セライトパッドをCAN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を
得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、
移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-60-85%B (2-30-60分); 2
62 nm; 室温: 31.932-32.737) で精製し、目的物を得た。この結果、5.07 mg (収
率17.46%) の(4-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(
4-フルオロフェニル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メ
トキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (142) を白色固体として得た。LCMS:
m/z = 594 [M+1]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.54 - 7.45 (m, 2H), 7.27 - 7.06 (m, 5H)
, 6.90 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.72 - 6.67 (m, 1H)
, 6.00 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.59 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.73 - 4.56 (m, 1H),
4.21 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.61 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 3.21 - 3
.15 (m, 1H), 2.70 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.14 - 1.89 (m, 3H)
, 1.60 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

30

【0691】

実施例143

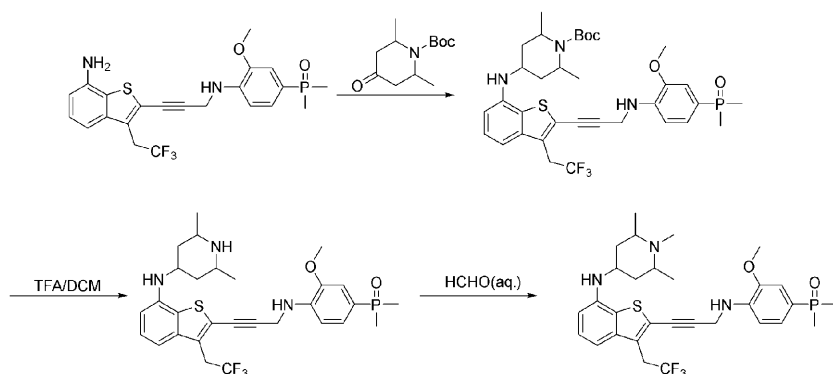
(3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((1,2,6-トリメチルピペリジン
-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)
ジメチルホスフィンオキシド (143)

反応スキーム:

40

50

【化 1 7 8】



10

【0 6 9 2】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート。

25 mLフラスコに、(4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.198 g, 424.48 μmol)、tert-ブチル 2,6-ジメチル-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.163 g, 717.12 μmol)、PhSiH₃ (0.116 g, 1.07 mmol)、ジブチルスズジクロリド (0.555 g, 1.83 mmol)、THF (3 mL) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応をMeOHでクエンチし、C18カラム (ACN/水 v/v = 1/1) で精製し、tert-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.429 g, 632.97 μmol , 149.12% 収率) を淡褐色固体として得た。LCMS: m/z = 678 [M+1]⁺。

20

【0 6 9 3】

工程 2. (4-((3-(7-((2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

4 mLのフラスコに、tert-ブチル 8-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-カルボキシレート (0.363 g, 535.59 μmol)、TFA (0.5 mL)、DCM (2.5 mL)。反応物を室温で0.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。反応を飽和NaHCO₃ aq.でクエンチし、溶液を水 (2 mL) で希釈し、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮して、粗製(4-((3-(7-((2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.275 g, 476.08 μmol , 88.89% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: m/z = 578 [M+1]⁺。

30

40

【0 6 9 4】

工程 3. (3-メトキシ-4-((3-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((1,2,6-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (143)

4 mLのベールに、(4-((3-(7-((2,6-ジメチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.192 g, 332.39 μmol)、ホルムア

50

ルデヒド (0.038 g, 442.95 μmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.099 g, 2.31 mmol)、MeOH (1 mL)、酢酸 (0.01 mL) を加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 25-45-45% B (2-30-60分); 262 nm; 室温: 27.501-29.585分) により、(3-メトキシ-4-((3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7-((1,2,6-トリメチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (143) (0.030 g, 50.70 μmol 、収率11.40%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 592 [M-1]^+$

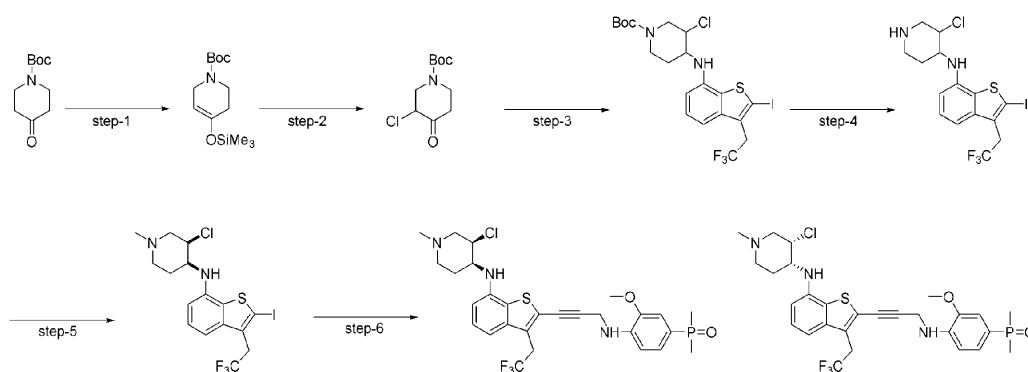
^1H NMR (600 MHz, DMSO- d_6) δ 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 6.85 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.27 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 1H), 2.15 (s, 5H), 1.87 (dd, $J = 12.3, 3.6$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H), 1.31 - 1.25 (m, 2H), 1.06 (d, $J = 6.1$ Hz, 6H).

【0695】

実施例144および158

反応スキーム:

【化179】



【0696】

実験詳細

工程1. tert-ブチル 4-トリメチルシリルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレートの合成

500 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (20.09 g, 100.83 mmol)、トルエン (250 mL)、トリエチルアミン (30.63 g, 302.70 mmol)、クロロトリメチルシラン (19.29 g, 177.55 mmol) を入れた。混合物を窒素雰囲気下、100℃で3d攪拌した。得られた反応物を濃縮し、カルド生成物を得た。次に、粗製物をn-Hept/DCM (v/v = 1/2) で溶出したシリカゲルクロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル 4-トリメチルシリルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボキシレート16.84 g (収率30.77%) が得られた。LCMS: $m/z = 272 [M+1]^+$.

【0697】

工程2. tert-ブチル 3-クロロ-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

250 mLの丸底フラスコに4-トリメチルシリルオキシ-3,6-ジヒドロ-2H-ピリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (7.02 g, 25.86 mmol)、アセトン (60 mL)、水 (15 mL) を入れた。次に、混合物を0℃に冷却した後、1-クロロ-2,5-ピペリジンジオン (6.87 g, 51.45 mmol) をゆっくりと加えた。その後、混合物を25℃まで温め、この温度で一晩攪拌した。得られた反応物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をACN/水 (v/v = 1/2) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、3-クロロ-4-

オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル3.00 g (収率49.64%) が得られた。LCMS: $m/z = 234 [M+1]^+$.

【0698】

工程3. tert-ブチル3-クロロ-4-[[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

100 mLの丸底フラスコに3-クロロ-4-オキソ-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (2.94 g、12.58 mmol)、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-アミン (2.95 g、8.26 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (30 mL) を入れた。次に、クロロトリメチルシラン (9.00 g、82.84 mmol) を、混合物を0℃に冷却した後、ゆっくりと加えた。混合物を25℃まで温め、この温度で2時間撹拌した。次に、ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1 M、16 mL) を、混合物を0℃に冷却した後、滴下添加し、この温度でさらに1時間撹拌した。得られた反応をMeOH (16 mL) でクエンチし、濃縮した。残渣を水 (100 mL) で希釈し、EA (100 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。この結果、tert-ブチル3-クロロ-4-[[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート 5.89 g (粗) が得られた。LCMS: $m/z = 575 [M+1]^+$.

10

【0699】

工程4. 3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]ピペリジン-4-アミンの合成

250 mLの丸底フラスコにtert-ブチル3-クロロ-4-[[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (4.13 g、7.19 mmol)、ジクロロメタン (40 mL)、トリフルオロ酢酸 (10 mL) を入れた。その後、混合物を25℃で2時間撹拌した。得られた反応物をNaHCO₃ (aq) でpH~8に調整し、EA (100 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。この結果、4.92 g (粗) の3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]ピペリジン-4-アミンが得られた。LCMS: $m/z = 475 [M+1]^+$.

20

【0700】

工程5. (Z)-3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミンの合成

250 mLの丸底フラスコに、(Z)-3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]ピペリジン-4-アミン (4.80 g、10.11 mmol)、エタノール (50 mL)、シアノホウ素無水物ナトリウム (1.83 g、42.68 mmol)、ホルムアルデヒド (1.06 g、水中33%) を入れた。混合物を50℃で2時間撹拌した。得られた反応物を水 (200 mL) で希釈し、EA (100 mL x 3) で抽出した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濃縮した。この結果、4.25 g (粗) の(Z)-3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチル-ピペリジン-4-アミンが得られた。LCMS: $m/z = 489 [M+1]^+$.

30

【0701】

工程6. (3R,4S)-3-クロロ-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン (144) および(3S,4R)-3-クロロ-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチルピペリジン-4-アミン (158) の合成

40

40 mLバイアル瓶に、(Z)-3-クロロ-N-[2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチル-ピペリジン-4-アミン (3.258 g、6.67 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (1.841 g、7.76 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.475 g、672.87 μmol)、ヨウ化銅(I) (0.185 g、973.68 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.681 g、28.48 mmol)、メチルスルホキシド (30 mL) を加えた。混合物を50℃で3時間撹拌した。得られた反応物をACN/水 (0.1%炭酸水

50

素アンモニウム) ($v/v = 1/2$) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製し、ラセミ体を得た。ラセミ体をプレキラルHPLC (カラム: SC、移動相A: HeX (0.2% IPA.M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A:B ($v:v = 60:40$); 220 nm; 室温: 5.891分) で分離し、0.149 g (収率37.25%) の(3R,4S)-3-クロロ-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチル-ピペリジン-4-アミン (144) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 598 [M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (dq, $J = 15.9, 7.9$ Hz, 3H), 7.14 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.88 - 6.77 (m, 2H), 6.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.00 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.88 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (d, $J = 11.3$ Hz, 3H), 2.94 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.47 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.67 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.58 (dd, $J = 13.2, 1.4$ Hz, 6H). [0702]

ラセミ体をプレキラルHPLC (カラム: SC、移動相A: HeX (0.2% IPA.M)、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A:B ($v:v = 60:40$; 220 nm; 室温: 7.875分) で分離し、0.114g (収率28.00%) の(3S,4R)-3-クロロ-N-[2-[3-(4-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-アニリノ)プロパ-1-イニル]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-7-イル]-1-メチル-ピペリジン-4-アミン (158) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 598 [M+1]^+$.

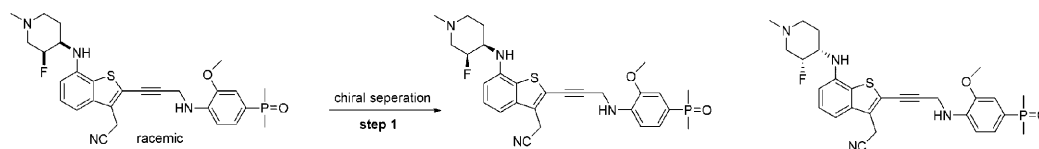
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 (t, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.12 (dd, $J = 11.7, 5.7$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 14.3, 6.8$ Hz, 2H), 6.04 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 5.10 - 4.81 (m, 0H), 4.57 (s, 1H), 4.32 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.83 (d, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.79 (s, 2H), 2.92 (s, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.50 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 2.18 (d, $J = 5.9$ Hz, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.97 (s, 1H), 1.66 (s, 1H), 1.56 (dd, $J = 13.2, 5.9$ Hz, 6H).

[0703]

実施例145および146

反応スキーム

[化180]



[0704]

実験詳細

工程1. 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (145) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (146).

ラセミ試料2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (192 mg、0.35 mmol) をプレCHIRAL-HPLC (カラム: SC、移動相A: HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA. M); 移動相B: EtOH; A:B ($V:V = 50:50$); 220 nm; 流速: 20 mL/分; 室温: 10.612分) で分離し、52.00 mg (27.08% 収率) の2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (146) をオフホワイト固

体として得た。LCMS: $m/z = 539 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 - 7.28 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.92 - 6.86 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 50.2$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 29.6$ Hz, 1H), 3.04 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 10.2$ Hz, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.09 (t, $J = 11.7$ Hz, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

【0705】

ラセミ試料2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (192 mg、0.35 mmol) をプレCHIRAL-HPLC (カラム: SC、移動相A: HeX: DCM = 3:1) (0.2% IPA, M); 移動相B: EtOH; A: B (V: V A = 50:50); 220 nm; 流速: 20 mL/分; 室温: 13.619分) で分離し、46.00 mg (収率23.95%) の2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アセトニトリル (145) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 539 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 - 7.27 (m, 3H), 7.15 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 6.92 - 6.89 (m, 1H), 6.81 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.28 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.9$ Hz, 1H), 4.36 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.66 (d, $J = 29.5$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 10.7$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.28 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.92 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

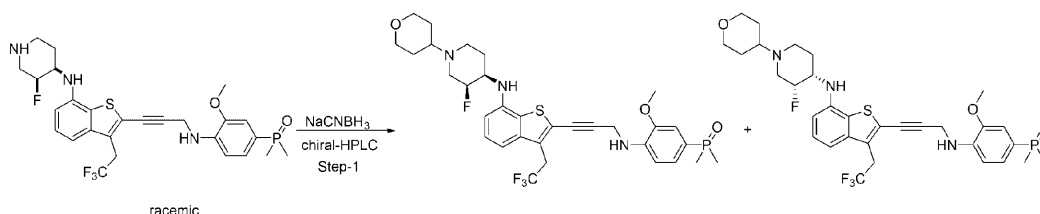
【0706】

実施例147および148

(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (147) および (4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (148)。

反応スキーム

【化181】



【0707】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (147) および (4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (148)。

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.152 g、0.27 mmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.152 g、1.52 mmol)、NaCNBH₃ (0.208 g、4.85 mmol)、MeOH (5 mL) を加えた。反応混合物を50℃で6時間攪拌し、ACN/H₂O (V/V = 4/6) で溶出したC18カラムで精製した。ラセミ試料(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド)をプレパラートキラルHPLC (Column: IG、移動相A: n-ヘキサン、移動相B: DCM; 流速: 20 mL/分; EtOH = 50:50; 220 nm; 室温: 8.90 4分) を用いて、0.040 g (収率22.92%) の(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (147) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 652 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.19 (dd, J = 8.1, 4.5 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 8.1, 3.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.77 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.98 (dd, J = 11.3, 3.5 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.76 - 3.59 (m, 3H), 3.37 (dd, J = 23.5, 11.9 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 2.60 - 2.48 (m, 2H), 2.46 - 2.32 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.65 - 1.47 (m, 2H).

【0708】

ラセミ試料(4-((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド)をプレパラートキラルHPLC (カラム: IG、移動相A: n-ヘキサン、移動相B: DCM; 流速: 20 mL/分; EtOH = 50:50; 220 nm; 室温: 10.397分) を用いて、0.053 g (収率30.37%) の(4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (148) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 652 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.39 - 7.07 (m, 4H), 6.91 - 6.69 (m, 2H), 6.05 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.79 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.84 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 3.79 - 3.55 (m, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.26 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 3.12 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.89 (s, 1H), 2.37 - 2.21 (m, 1H), 1.99 - 1.70 (m, 3H), 1.61 - 1.50 (m, 6H), 1.48 - 1.32 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

【0709】

実施例 149

反応スキーム

10

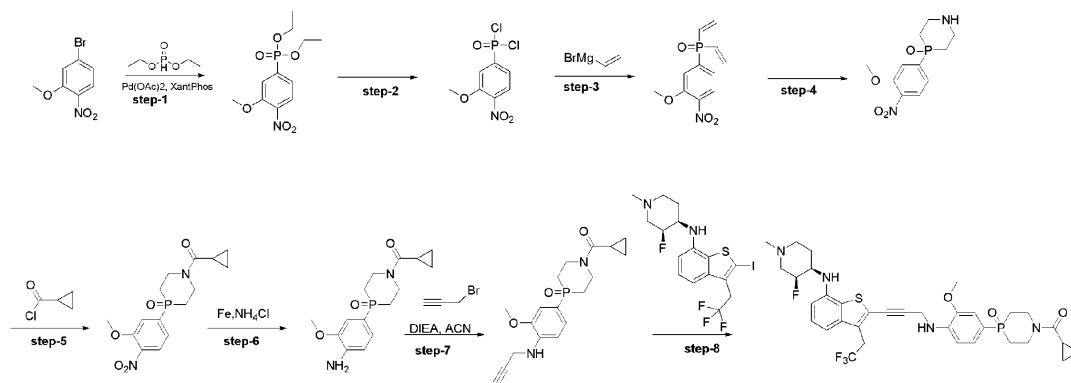
20

30

40

50

【化 182】



10

【0710】

実験詳細

工程 1. ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネート.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した250 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (5.12 g, 65.16 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.59 g, 7.08 mmol)、キサントホス (7.63 g, 13.18 mmol)、DIEA (25.42 g, 196.68 mmol)、DMF (60 mL) を加え、110℃で5分間攪拌した後、DMF (5 mL) 中のジエチルホスホネート (12.90 g, 93.41 mmol) を加えた。反応混合物を110℃で2時間攪拌した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネートが褐色オイルとして16.48 g (収率87.44%) 得られた。LCMS: m/z = 290 [M+1]⁺

20

【0711】

工程 2. (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、ジエチル(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホネート (1.09 g, 3.76 mmol)、DMF (0.33 g, 4.51 mmol)、SOCl₂ (12.86 g, 108.09 mmol) を入れた。得られた溶液を真空下で濃縮した。その結果、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド1.16 g (収率113.99%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 270 [M+1]⁺

30

【0712】

工程 3. (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ジビニルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された250 mLの三首瓶に、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ホスホン酸ジクロリド (10.52 g, 38.95 mmol)、THF (100 mL) を入れた。反応混合物を-50℃に冷却し、ビニルマグネシウムブロミド (THF中1 M、60 mL、60 mmol) を加え、-50℃~-20℃で3時間攪拌した。得られた溶液を水 (100 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、8.92 g (収率90.46%) の(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ジビニルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 254 [M+1]⁺

40

【0713】

工程 4. 4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1,4-アザホスフィナン 4-オキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの反応バイアルに、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ジビニルホスフィンオキシド (4.18 g, 16.52 mmol)、THF (30 mL)、NH₃ (MeOH中7 M、10 mL) を入れた。反応混合物を100℃で3時間攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% NH₃OH) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムにかけた：流速：100 mL/分。その結果、4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1,4-アザホスフィナン 4-オキシドが褐色オイルとして522.00 mg

50

(収率11.69%)得られた。LCMS: $m/z = 271 [M+1]^+$

【0714】

工程5. シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された250 mLの三首瓶に、4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1,4-アザホスフィナン4-オキシド (480.00 mg, 1.77 mmol)、DIEA (1.17 g, 9.09 mmol)、DCM (1 mL)を入れた。反応混合物を0°Cに冷却した後、塩化シクロプロパンカルボニル (509.00 mg, 4.86 mmol)を加えた。得られた溶液を水 (50 mL)でクエンチし、EA (2 x 100 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノンが褐色油として550.00 mg (収率91.52%)得られた。LCMS: $m/z = 339 [M+1]^+$

10

【0715】

工程6. (4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン (500.00 mg, 1.47 mmol)、Fe (510.00 mg, 9.13 mmol)、NH₄Cl (518.00 mg, 9.68 mmol)、EtOH (10 mL)、H₂O (2 mL)を入れた。反応混合物を80°Cで2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (20 mL)で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)で溶出したC18カラムに適用した:流速:100 mL/分。その結果、454.00 mg (収率99.63%)の(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)(シクロプロピル)メタノンが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 309 [M+1]^+$

20

【0716】

工程7. シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン.

30

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの三首瓶に、(4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)(シクロプロピル)メタノン (41.011 mg, 1.33 mmol)、3-プロモプロパ-1-イン (522.00 mg, 4.38 mmol)、DIEA (504.00 mg, 3.90 mmol)、MeCN (10 mL)を入れた。反応混合物を80°Cで5時間攪拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1)で溶出したC18カラムに適用した:流速:80 mL/分。その結果、シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノンが褐色オイルとして287.00 mg (収率62.31%)得られた。LCMS: $m/z = 347 [M+1]^+$

【0717】

40

工程8. シクロプロピル(4-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン (149) .

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (106 mg, 0.22 mmol)、シクロプロピル(4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン (226.00 mg, 0.65 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (23.00 mg, 0.032 mmol)、CuI (25.00 mg, 0.13 mmol)、DIEA (109.00 mg, 0.84 mmol)、D

50

MSO (8 mL) を添加した。反応混合物を 50℃ で 3 時間攪拌した。残渣を ACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出した C18 カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) を用いたプレ HPLC でさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：35-70-90% B (2-30-60 分)；268 nm；室温：29.238-31.270)。これにより、49.00 mg (収率 31.60%) のシクロプロピル(4-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-4-オキシド-1,4-アザホスフィナン-1-イル)メタノン (149) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 691 [M+1]⁺

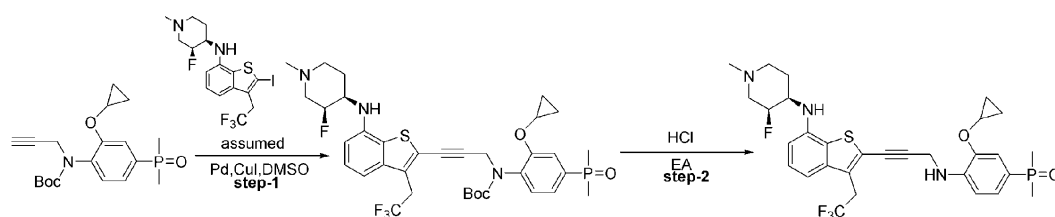
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.32 - 7.25 (m, 2H), 7.23 - 7.13 (m, 2H), 6.90 - 6.87 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.21 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.89 - 4.70 (m, 1H), 4.39 - 4.32 (m, 2H), 4.25 - 4.11 (m, 2H), 4.00 - 3.74 (m, 6H), 3.68 - 3.61 (m, 1H), 3.48 - 3.41 (m, 1H), 3.10 - 2.95 (m, 1H), 2.80 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.36 - 2.00 (m, 8H), 1.99 - 1.65 (m, 4H), 0.89 - 0.77 (m, 4H).

【0718】

実施例 150

反応スキーム：

【化183】



【0719】

実験詳細：

工程 1 tert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

10 mL 丸底フラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.606 g, 1.28 mmol)、tert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.642 g, 1.76 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.184 g, 260.65 μmol)、CuI (0.069 g, 362.29 μmol)、DIEA (0.635 g, 4.91 mmol)、メチルスルホキシド (8 mL) を添加した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを ACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を ACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。(収率 29%) の tert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートを黄色固体として得た。LCMS: m/z = 708 [M+1]⁺.

【0720】

工程 2. (3-シクロプロポキシ-4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (150)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した 10 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-

メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.812 g, 1.14 mmol)、酢酸エチル (5 mL) およびHCl含有EA溶液 (5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-70-70%B (2-30-35分); 264 nm; 29.50-33.77) で精製し、目的物を得た。この結果、0.578 g (収率82.92%) の(3-シクロプロポキシ-4-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (150) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 608 [M+1]^+$.

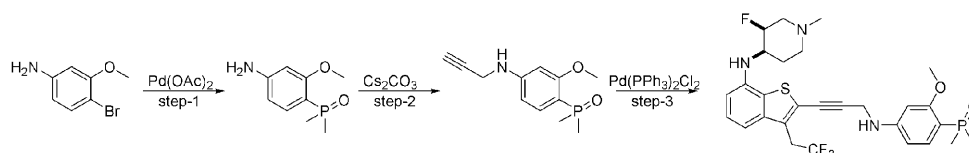
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.43 (d, $J = 11.9$ Hz, 1H), 7.37 - 7.13 (m, 3H), 6.81 - 6.78 (m, 2H), 5.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.13 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.4$ Hz, 1H), 4.32 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.01 - 3.55 (m, 4H), 3.03 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.30 - 1.89 (m, 6H), 1.71 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H), 0.89 - 0.65 (m, 4H).

【0721】

実施例151

反応スキーム

【化184】



【0722】

実験詳細

工程1. (4-アミノ-2-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した100 mLの三首瓶に、4-ブromo-3-メトキシアニリン (4.03 g, 19.94 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.95 g, 4.23 mmol)、キサントホス (1.26 g, 2.18 mmol)、DIEA (3.05 g, 23.60 mmol) およびDMF (20 mL) を入れた。反応混合物を130°Cで0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (3.58 g, 45.87 mmol) を加えた。反応混合物を130°Cでさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド2.31 g (収率58.14%) が赤色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 200 [M+1]^+$.

【0723】

工程2. (2-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mLフラスコに(4-アミノ-2-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.960 g, 4.82 mmol)、3-ブromoプロピレン (0.712 g, 5.98 mmol)、K₂CO₃ (2.032 g, 6.24 mmol)、KI (0.402 g, 2.42 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を80°Cで4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 4/6) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(2-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.263 g (収率23.01%) を赤色固体として得た。LCMS: $m/z = 238 [M+1]^+$.

【0724】

工程3. (4-(((3-(7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2-メ

トキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (151)。

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、(2-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.104 g, 0.44 mmol)、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (ラセミ体) (0.099 g, 0.21 mmol)、CuI (0.042 g, 0.22 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.081 g, 0.11 mmol)、DIEA (0.095 g, 0.74 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 40-65-65% B (2-30-60分); 260 nm; 室温: 28.885-31.049 分) で精製した。この結果、0.025 g (収率20.51%) の(4-((3-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (151) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 582 [M+1]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.52 - 7.36 (m, 1H), 7.36 - 7.16 (m, 2H), 6.87 - 6.67 (m, 2H), 6.51 - 6.31 (m, 2H), 5.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.75 - 3.55 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 2.34 - 2.23 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.07 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 1.55 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

10

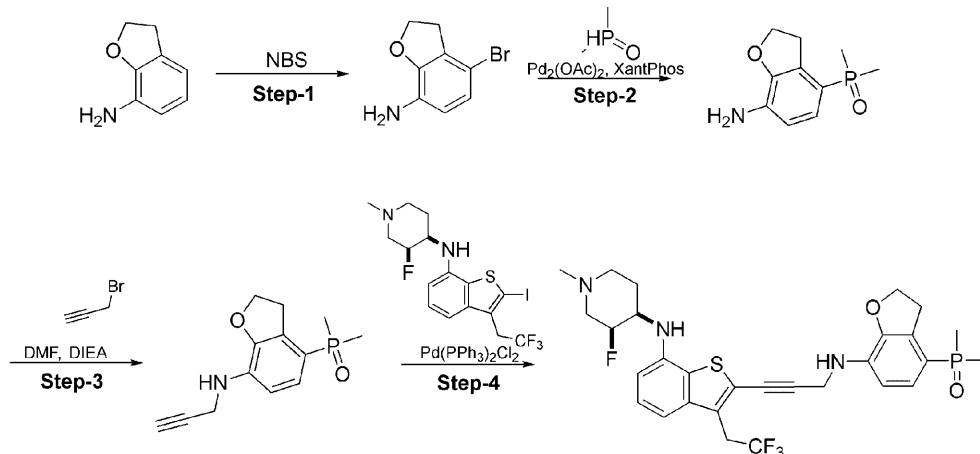
20

【0725】

実施例152

反応スキーム:

【化185】



30

40

【0726】

実験詳細

工程1. 4-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン。

500 mLフラスコに2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (9.969 g, 73.76 mmol)、ACN (250 mL) を入れた。反応液を-20°Cに冷却し、攪拌した。NBS (13.784 g, 77.45 mmol) をゆっくりと溶液に加え、自然に室温まで温めた。溶液を一晩攪拌した。反応を水10 mLでクエンチし、全量を100 mLまで濃縮した。濃縮溶液に水100 mLを加え、沈殿を形成し始めた。個体をろ過した。フィルターケーキを水100 mLで洗浄し、希Na₂S₂O₄水溶液で攪拌した。スラリー溶液を再度ろ過し、水100 mLで洗浄した。フィルターケーキをろ過し、4-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (14.16 g, 66.15 mmol, 89.69% 収率) を褐色固体として得た。LCMS: m/z = 214 [M+1]⁺.

【0727】

50

工程 2. (7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素パージした500 mLフラスコに、4-ブロモ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-アミン (14.08 g, 65.78 mmol)、酢酸パラジウム(II) (1.47 g, 6.55 mmol)、キサントホス (7.87 g, 13.60 mmol)、DIEA (17.30 g, 133.86 mmol)、DMF (150 mL)を入れた。反応液を120℃に加熱し、DMF (10 mL)中のジメチルホスフィンオキシド (8.07 g, 103.40 mmol)を攪拌しながら溶液に加えた。溶液を1時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、水250 mLに注いだ。固体をろ過し、ろ過ケーキを水50 mLで洗浄した。ろ過を真空下で濃縮し、C18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 3/10)で溶出し、(7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (9.13 g, 43.23 mmol, 粗)をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 212 [M+1]^+$

10

【0728】

工程 3. ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド

250 mLフラスコに(7-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.192 g, 332.39 μmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (3.44 g, 28.92 mmol)、DIEA (4.83 g, 37.37 mmol)、DMF (50 mL)を入れた。反応物を80℃で一晩攪拌した。反応物をC18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 1/3)で溶出し、ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド (1.782 g, 7.15 mmol, 収率29.90%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 250 [M-1]^+$

20

【0729】

工程 4. (7-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (152)

窒素雰囲気のパージして維持した4 mLバイアルに、(Z)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.050 g, 105.87 μmol)、ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド (0.038 g, 152.46 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.010 g, 14.17 μmol)、CuI (0.007 g, 36.76 μmol)、TEA (0.025 g, 247.06 μmol)、DMF (1 mL)を加え、50 ghで一晩攪拌した。反応物を水 (2 mL)で希釈し、EA (2 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL)およびブライン (2 mL)で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (ギ酸)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-63-65%B (2-30-34分); 266 nm; 室温: 30.28-32.23)を用いて、(7-((3-(7-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (152) (0.013 g, 21.90 μmol , 収率20.69%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 594 [M+1]^+$.

30

【0730】

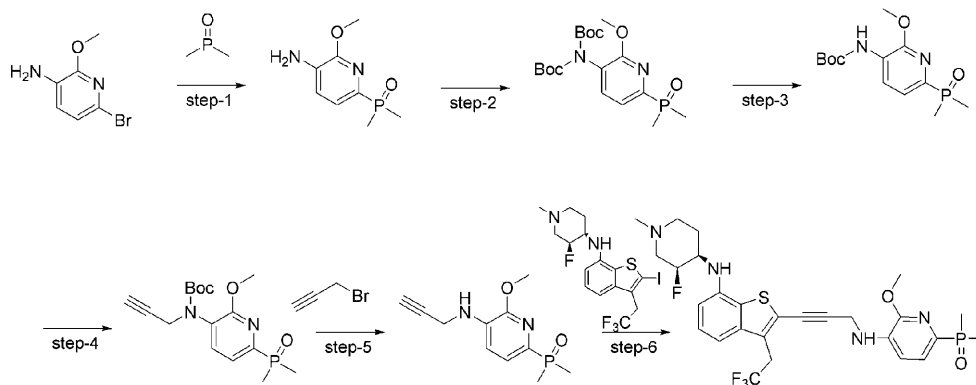
40

実施例 153

(5-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (153)

反応スキーム:

【化 1 8 6】



10

【0 7 3 1】

実験詳細：

工程 1. (5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

500 mL の三口フラスコに、6-ブロモ-2-メトキシピリジン-3-アミン (21.86 g, 107.66 mmol)、酢酸パラジウム (3.94 g, 17.56 mmol)、ジメチルビスフェニルホスフィノキサンテン (11.22 g, 19.40 mmol)、DIEA (39.70 g, 307.19 mmol)、DMF (150 mL) を入れた。反応物を窒素下で130℃に加熱した。ジメチルホスフィンオキシド (22.08 g, 282.90 mmol) を反応物にゆっくり加えた。残渣をACN/水 (V/V = 1/9) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、(5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド14.14 g (収率65.75%) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: $m/z = 201 [M+1]^+$.

20

【0 7 3 2】

工程 2. tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-3-ピリジル)カルバメート.

500 mLの丸底フラスコに(5-アミノ-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (14.13g, 70.59 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (54.46 g, 249.53 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (1.05 g, 8.59 mmol)、1,4-ジオキサン (150 mL) を入れた。混合物を真空下で濃縮した。その結果、30.45 g (粗)のtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-3-ピリジル)カルバメートが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 401 [M+1]^+$.

30

【0 7 3 3】

工程 3. tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)カルバメート.

500 mLの丸底フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(6-ジメチルホスホリル-2-メトキシ-3-ピリジル)カルバメート (30.12 g, 75.22 mmol)、 K_2CO_3 (47.21 g, 341.59 mmol)、MeOH (150 mL) を入れた。混合物を真空下で濃縮した。反応を水 (300 mL) でクエンチし、EA (2 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)カルバメート17.74 g (収率78.53%) が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 301 [M+1]^+$.

40

【0 7 3 4】

工程 4. tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

500 mL丸底フラスコにtert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)カルバメート (17.50 g, 58.28 mmol)、THF (180 mL) を入れた。反応物を0℃で攪拌した。NaH (11.94 g, 497.55 mmol) を0℃でゆっくりと反応物に加え、0.5時間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イネ (64.07 g, 538.59 mmol) を反応物に

50

加え、60℃で一晩撹拌した。反応を水(300 mL)でクエンチし、EA(2 x 300 mL)で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。混合物をACN/水(v/v = 3/7)で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして11.66 g(収率59.14%)得られた。LCMS: m/z = 339 [M+1]⁺.

【0735】

工程5. (6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

500 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(6-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート(11.66 g、34.46 mmol)、TFA(30 mL)、DCM(100 mL)を入れた。反応物を真空下で濃縮した。残渣をACN/水(v/v = 3/7)で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、6.23 g(粗)の(6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 239 [M+1]⁺.

【0736】

工程6. (5-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド(153).

500 mLの丸底フラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン(6.01 g、12.72 mmol)、(6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィン(3.51 g、14.73 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド(1.41 g、1.99 mmol)、CuI(0.13 g、0.70 mmol)、DIEA(5.10 g、39.44 mmol)、メチルスルホキシド(100 mL)を加えた。反応物を窒素雰囲気下、60℃で6時間撹拌した。反応を水(300 mL)でクエンチし、EA(2 x 200 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(2 x 500 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水(V/V = 1/4)で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水(10 mmol/L NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-68-68%B(2-30-35分); 266 nm; 室温: 29.45-33.32分)で精製し、目的物を得た。この結果、3.1254 g(収率42.17%)の(5-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド(153)が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺.

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.42 - 7.36(m, 1H), 7.31 - 7.19(m, 2H), 7.10 - 7.04(m, 1H), 6.78(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.42(t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.20(d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80(d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.35(d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.93(s, 3H), 3.87 - 3.75(m, 2H), 3.65(d, J = 28.9 Hz, 1H), 3.03(t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.79(d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.18(m, 4H), 2.12 - 2.03(m, 1H), 2.02 - 1.89(m, 1H), 1.71(d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.57(d, J = 13.4 Hz, 6H).

【0737】

実施例154

(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド(154)

反応スキーム:

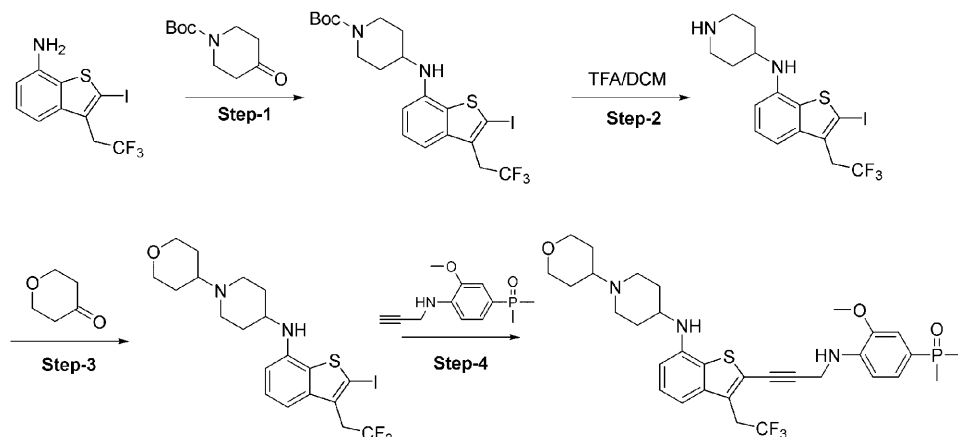
10

20

30

40

【化 1 8 7】



10

【0 7 3 8】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート.

40 mL 容缶に4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル (1.740 g, 8.73 mmol)、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (1.004 g, 2.81 mmol) を入れた。反応液を120℃に加熱し、30分間攪拌した後、室温まで自然冷却した。シアノホウ素無水物ナトリウム、(0.736 g, 11.90 mmol)、EtOH (10 mL)、酢酸 (0.01 mL) を溶液に加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことをモニターした。反応物を水で希釈し、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮し、粗 tert-ブチル4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.153 g, 270.61 μmol, 収率9.63%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 541[M+1]^+$.

20

【0 7 3 9】

工程 2. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン.

4 mL フラスコにtert-ブチル4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.643 g, 1.19 mmol)、TFA (2 mL)、DCM (10 mL) を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応を飽和NaHCO₃ (aq.) でクエンチした。溶液を水 (20 mL) で希釈し、DCM (10 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) およびブライン (10 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮して、粗N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.153 g, 328.84 μmol, 収率124.78%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 441[M+1]^+$

30

【0 7 4 0】

工程 3. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン

8 mL のベールにN-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.401 g, 910.82 μmol)、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (0.242 g, 2.42 mmol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.288 g, 6.72 mmol)、EtOH (2 mL)、酢酸 (0.01 mL) を加えた。反応物を50℃で一晩攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 2/3) で溶出し、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.150 g, 286.05 μmol, 収率31.41%) を淡黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 525[M-1]^+$

40

50

【0741】

工程4. (3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (154).

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアル瓶に、4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル (0.051 g, 97.26 μmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.040 g, 168.61 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.009 g, 12.75 μmol)、 CuI (0.004 g, 21.00 μmol)、TEA (0.017 g, 168.00 μmol)、DMF (1 mL)を加え、50°Cで1.5時間撹拌した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離した後、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (NH_4OH)、移動相B: MeOH; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 45-75-81%B (2-30-39分); 266 nm; 室温: 33.63-36.50分) により、(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (154) (0.009 g, 14.20 μmol 、収率14.60%)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 634 [\text{M}+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.28 - 7.11 (m, 4H), 6.84 (dd, $J = 8.1, 2.9$ Hz, 1H), 6.66 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.29 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.93 - 3.73 (m, 7H), 3.27 (t, $J = 11.5$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.41 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 2.22 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 1.91 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.67 (d, $J = 12.5$ Hz, 2H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H), 1.52 - 1.37 (m, 4H).

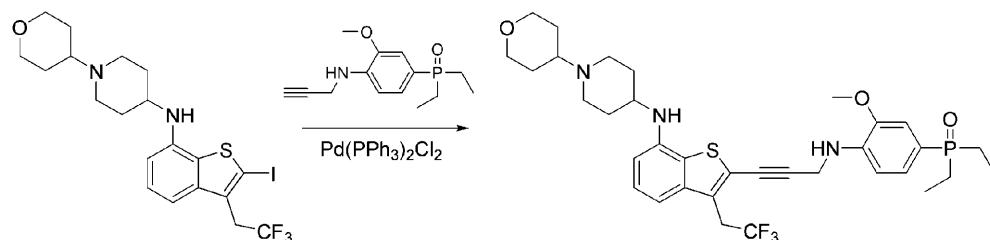
【0742】

実施例155

ジエチル(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (155)

反応スキーム:

【化188】



【0743】

実験詳細

工程1. ジエチル(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (155).

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアル瓶に、4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-1-メチルピペリジン-3-カルボニトリル (0.063 g, 120.14 μmol)、ジエチル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.046 g, 173.40 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.012 g, 17.00 μmol)、 CuI (0.010 g, 52.51 μmol)、TEA (0.027 g, 266.83 μmol)、DMF (0.5 mL)を加え、50°Cで一晩撹拌した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブ

イン (2 mL) で順次洗浄し、分離した後、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 45-70-82%B (2-30-46分); 266 nm; 室温: 39.43-44.79分) を用いて、ジエチル(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (155) (0.025 g, 37.78 μmol, 収率 31.44%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 662 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.29 - 7.05 (m, 4H), 6.91 - 6.82 (m, 1H), 6.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.69 (m, 7H), 3.27 (t, J = 11.5 Hz, 2H), 2.89 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 2.44 (s, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.00 - 1.74 (m, 6H), 1.67 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 1.58 - 1.33 (m, 4H), 1.02 - 0.79 (m, 6H).

10

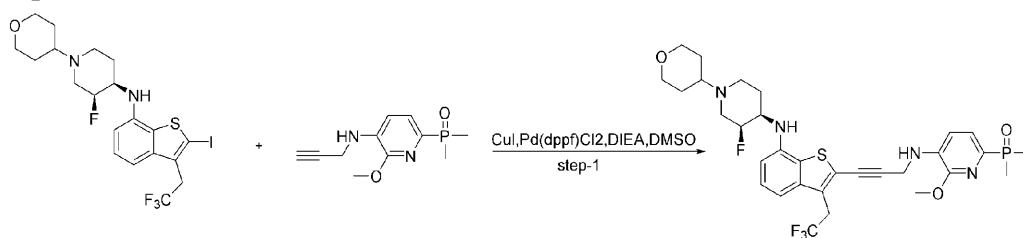
【0744】

実施例 156

ジエチル(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (156)

反応スキーム:

【化189】



20

【0745】

実験詳細:

工程 1. ジエチル(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (156)

30

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLの密閉管に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.109 g, 0.20 mmol)、ジエチル(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.112 g, 0.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.021 g, 0.03 mmol)、CuI (0.038 g, 0.20 mmol)、DIEA (0.128 g, 0.99 mmol)、DMSO (3 mL)。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-70-70%B (2-32-60分) 260 nm; 室温: 31.40-33.96分) を用いて、ジエチル(4-((3-(7-(3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ホスフィンオキシド (156) (0.0674 g, 49.34%収率) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 680 [M+1]⁺

40

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60 - 7.43 (m, 1H), 7.37 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.36 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 4.18 - 4.01 (m, 2H), 3.99 (s, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.88 - 3.74 (m, 1H), 3.66 - 3.52 (m, 2H), 3.48 - 3.36 (m, 3H), 3.34 - 3.11 (m, 2H), 2.27 - 1.79 (m, 8H), 1.76

50

- 1.41 (m, 4H), 1.26 - 1.03 (m, 6H).

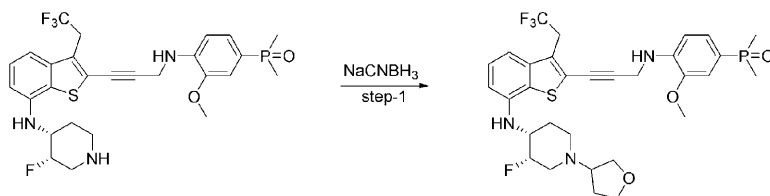
【0746】

実施例157

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (157)

反応スキーム

【化190】



10

【0747】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (157).

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.052 g, 0.092 mmol)、ジヒドロフラン-3(2H)-オン (0.153 g, 1.78 mmol)、NaCNBH₃ (0.132 g, 3.08 mmol) およびMeOH (10 mL) を添加した。得られた溶液を水 (30 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 45-75-75% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 29.14-31.27 分) で精製した。この結果、0.060 g (収率86.57%) の(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロフラン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (157) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 638 [M+1]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.10 (m, 4H), 6.85 (dd, J = 8.0, 2.8 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.81 (dd, J = 49.4, 7.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.81 - 3.58 (m, 5H), 3.48 (dd, J = 16.4, 9.0 Hz, 1H), 3.13 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.87 (m, 2H), 2.74 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.46 - 2.14 (m, 2H), 2.02 - 1.84 (m, 2H), 1.82 - 1.66 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

30

40

【0748】

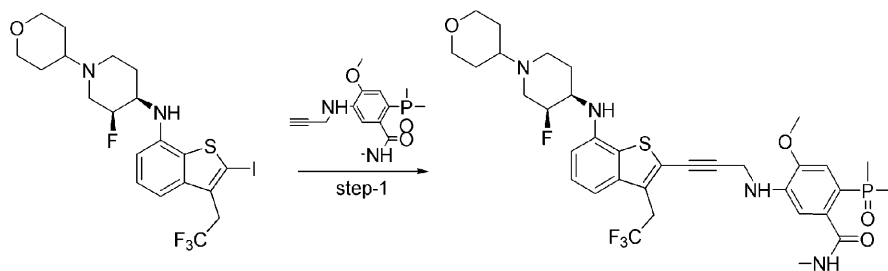
実施例160

2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル]アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド (160)

反応スキーム:

50

【化 1 9 1】



【0 7 4 9】

10

実験詳細

工程 1. 2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-[(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル]アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-*N*-メチルベンズアミド (160) の合成

8 mL バイアル瓶に、(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.108 g, 199.13 μ mol)、2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシ-*N*-メチル-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.105 g, 356.80 μ mol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.022 g, 31.16 μ mol)、ヨウ化銅(I) (0.015 g, 78.76 μ mol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (0.096 g, 742.79 μ mol)、メチルスルホキシド (10 mL) を加えた。混合物を 60°C で 1 時間攪拌した。得られた反応物を水 (20 mL) で希釈し、EA (10 mL $\times$ 3) で抽出した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。得られた反応物を ACN/水 (0.1% 炭酸水素アンモニウム) ($v/v = 1/2$) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製し、生成物を得た。その結果、2-ジメチルホスホリル-5-[3-[7-[(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-テトラヒドロピラン-4-イル-4-ピペリジル]アミノ]-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾチオフェン-2-イル]プロパ-2-イニルアミノ]-4-メトキシ-*N*-メチル-ベンズアミド (160) を白色固体として 10.7 mg (収率 7.58%) 得た。LCMS: $m/z = 709$ [$M + 1$]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.42 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 7.25 (dt, $J = 15.0, 7.9$ Hz, 3H), 6.96 (d, $J = 4.3$ Hz, 1H), 6.79 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 6.23 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.11 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.87 (s, 1H), 4.75 (s, 1H), 4.37 (d, $J = 6.2$ Hz, 3H), 3.90 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.27 (dd, $J = 12.9, 10.2$ Hz, 3H), 3.13 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.90 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 2.75 (d, $J = 4.5$ Hz, 4H), 2.44 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.30 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 1.87 (q, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.75 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 1.66 (d, $J = 13.9$ Hz, 6H), 1.66 (s, 2H), 1.49 - 1.36 (m, 2H).

30

【0 7 5 0】

実施例 161

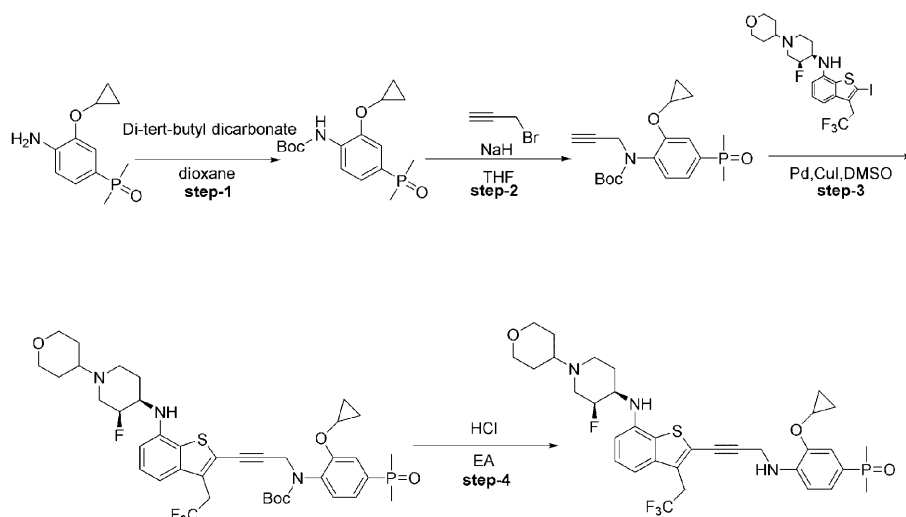
40

(3-シクロプロポキシ-4-((3-(7-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (161)

反応スキーム：

50

【化 1 9 2】



10

【0751】

実験詳細：

工程 1. *tert*-ブチル (2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)カルバメート

20

25 mL 3つ口フラスコに(4-アミノ-3-シクロプロポキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (2.67 g, 11.85 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (11.26 g, 51.59 mmol)、ジオキサン (30 mL) を入れた。粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、*tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)カルバメートが白色固体として2.32 g (収率60.15%) 得られた。LCMS: $m/z = 326 [M+1]^+$ 。

【0752】

工程 2. *tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

30

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した25 mLの三首瓶に、*tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)カルバメート (0.231 g、710.02 μ mol) とTHF (3 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次にNaH (0.117 g, 4.87 mmol) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。3-ブromoプロパ-1-イン (0.594 g, 4.99 mmol) を0℃で反応物に添加した。反応混合物を70℃で3時間攪拌した。得られた溶液をMeOH (1 mL) に加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、*tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色固体として0.104 g (収率40.30%) 得られた。LCMS: $m/z = 364 [M+1]^+$ 。

40

【0753】

工程 3. *tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

10 mL 丸底フラスコに(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.094 g, 197.31 μ mol)、*tert*-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.098 g、269.68 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.034 g、48.16 μ mol)、CuI (0.014 g、73.51 μ mol)

50

)、DIEA (0.084 g、649.94 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。(収率50%)のtert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートを黄色固体として得た。LCMS: m/z = 778 [M+1]⁺。

【0754】

工程4 (3-シクロプロポキシ-4-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (161)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した10 mL丸底フラスコに、tert-ブチル(2-シクロプロポキシ-4-(ジメチルホスホリル)フェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.087 g、111.84 μmol)、酢酸エチル (1 mL) およびHCl含有EA溶液 (1 mL、4 M) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-72%B (2-30-34分); 266 nm; 31.69-33.41)で精製し、目的物を得た。この結果、52.1 mg (収率67.50%)の(3-シクロプロポキシ-4-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (161) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 678 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 - 7.41 (m, 1H), 7.31 - 7.14 (m, 3H), 6.88 - 6.75 (m, 2H), 5.95 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.32 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.98 - 3.61 (m, 6H), 3.27 (t, J = 11.6 Hz, 2H), 3.13 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.54 (s, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.31 (t, J = 11.2 Hz, 1H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.60 (t, J = 12.1 Hz, 8H), 1.44 (td, J = 12.0, 4.3 Hz, 2H), 0.86 - 0.68 (m, 4H)。

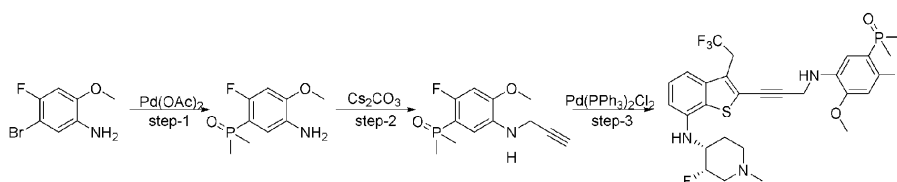
【0755】

実施例162

(2-フルオロ-5-(((3-(7-(((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (162)

反応スキーム

【化193】



【0756】

実験詳細

工程1. (5-アミノ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した100 mLの三首瓶に、5-ブromo-4-フルオロ

10

20

30

40

50

-2-メトキシアニリン (3.00 g, 13.63 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.45 g, 6.46 mmol)、キサントホス (1.32 g, 2.28 mmol)、DIEA (2.15 g, 16.63 mmol) および DMF (20 mL) を入れた。反応混合物を130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (1.55 g, 19.86 mmol) を加えた。反応混合物を130℃でさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(5-アミノ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド2.06 g (収率69.26%) が赤色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 218 [M+1]⁺.

【0757】

工程2. (2-フルオロ-4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mLフラスコに、(5-アミノ-2-フルオロ-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.606 g, 2.79 mmol)、3-ブromopropylene (0.392 g, 3.29 mmol)、Cs₂CO₃ (0.999 g, 3.07 mmol)、KI (0.225 g, 1.36 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、(2-フルオロ-4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.075 g (収率10.53%) を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 256 [M+1]⁺.

【0758】

工程3. (2-フルオロ-5-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (162).

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-82,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.093 g, 0.19 mmol)、(2-フルオロ-4-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.078 g, 0.31 mmol)、CuI (0.034 g, 0.18 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.066 g, 0.93 mmol)、DIEA (0.079 g, 0.61 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-50%B (2-30-60分); 260 nm; 室温: 25.38-30.64分) で精製した。この結果、0.019 g (収率16.09%) の(2-フルオロ-5-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (162) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 600 [M+1]⁺.
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.31 - 7.16 (m, 2H), 7.03 (dd, J = 12.6, 6.4 Hz, 1H), 6.93 (dd, J = 11.2, 4.5 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.9 Hz, 1H), 4.29 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.82 - 3.73 (m, 2H), 3.72 - 3.57 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.9 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.17 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 2.08 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

【0759】

実施例163

(7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (163)

反応スキーム

10

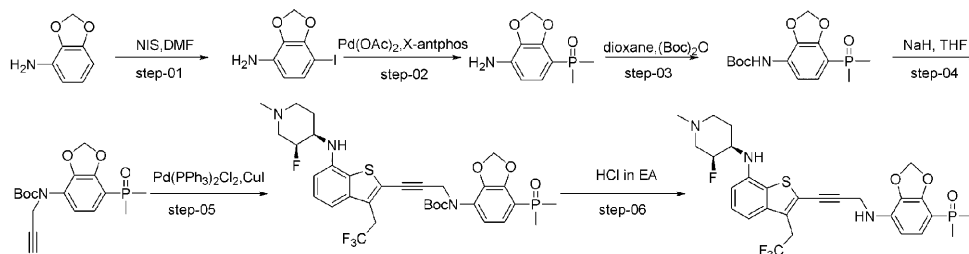
20

30

40

50

【化 1 9 4】



【0760】

10

実験詳細

工程 1. 7-ヨードベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン (2.000 g, 14.58 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を入れた。反応混合物を-40℃に冷却した。次に、N-ヨードスクシンイミド (3.604 g, 16.02 mmol) を加え、同じ温度で15時間攪拌した。得られた溶液を重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、7-ヨードベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン3.59 g (収率93.59%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 264 [M+1]⁺。

20

【0761】

工程 2. (7-アミノベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、7-ヨードベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン (3.58 g, 13.61 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.49 g, 2.18 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (1.17 g, 2.02 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.57 g, 27.62 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を加えた。反応混合物を80℃に加熱した。次に、メチルホスフィニルメタン (4.01 g, 51.38 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/10) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(7-アミノベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド2.71 g (収率93.03%) を褐色固体として得た。LCMS: m/z = 701 [M+1]⁺。

30

【0762】

工程 3. tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、(7-アミノベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.64 g, 3.00 mmol)、tert-ブチルジカーボネート (1.09 g, 4.99 mmol)、1,4-ジオキサン (20 mL) を入れた。反応混合物を110℃で17時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメート0.82 g (収率87.18%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: m/z = 314 [M+1]⁺。

40

【0763】

工程 4. tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメート (0.81 g, 2.59 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次に

50

水素化ナトリウム (0.51 g, 21.25 mmol) を加えた。混合物を 20℃ で 1.0 時間攪拌した。次いで、3-ブロモプロピレン (2.937 g, 24.69 mmol) を -10℃ で反応物に添加した。得られた溶液を水 (10 mL) に加えた。得られた溶液を EA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を ACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして 0.60 g (収率 66.06%) 得られた。LCMS: m/z = 352 [M+1]⁺.

【0764】

工程 5. tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した 50 mL の三首瓶に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.074 g, 104.83 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.013 g, 68.26 μmol)、トリエチルアミン (0.320 g, 3.16 mmol)、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン (0.301 g, 637.33 μmol)、メチルスルホキシド (20 mL) を加えた。反応混合物を 80℃ で 10 時間攪拌した。次に、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.292 g, 831.12 μmol) を加え、同温度で 1 時間攪拌した。得られた溶液を水 (200 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣を ACN/H₂O (v/v = 2/5) で溶出した C18 クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、0.33 g (収率 74.42%) の tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 696 [M+1]⁺.

【0765】

工程 6. (7-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (163)

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した 20 mL の丸底フラスコに、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.32 g, 459.97 μmol)、酢酸エチル (5 mL) および HCl 含有 EA 溶液 (5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で 0.5 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を pH = 7~8 まで混合物に添加した。得られた溶液を EA (2 x 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-66-66 %B (2-30-33/分; 262 nm; 室温: 29.31-32.14 分)。この結果、0.170 g (収率 62.06%) の (7-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (163) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 596 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.07 - 7.01 (m, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.34 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.05 (s, 2H), 5.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.86-4.69 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.88 - 3.74 (m, 2H), 3.73 -

3.56 (m, 1H), 3.07 - 2.98 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 9.5$ Hz, 3H), 2.08 (t, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.67 (m, 1H), 1.60 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

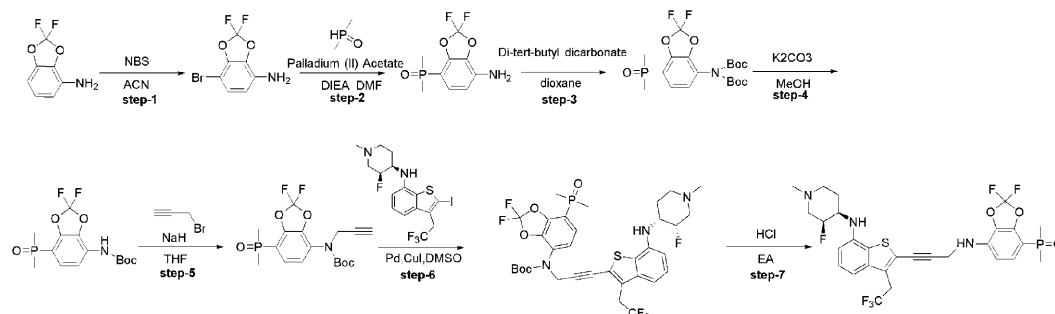
【0766】

実施例 164

(2,2-ジフルオロ-7-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (164)

反応スキーム：

【化195】



【0767】

実験詳細：

工程 1 7-ブromo-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン

50 mlの3つ口フラスコに、2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン (1.086 g, 6.27 mmol)、NBS (1.189 g, 6.68 mmol)、ACN (10 mL) を入れた。反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。得られた溶液を水 (20 mL) に加えた。得られた溶液をEA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/4) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、7-ブromo-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン1.21 g (収率76.53%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 252 [M+1]^+$.

【0768】

工程 2 (7-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド

25 mLの3つ口フラスコに7-ブromo-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-アミン (1.23 g, 4.88 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.238 g, 1.06 mmol)、キサントホス (0.529 g, 914.24 μ mol)、DIEA (1.93 g, 14.93 mmol)、DMF (10 mL) 窒素雰囲気下、130°Cで0.5時間撹拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/9) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(7-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド1.173 g、(収率96.46%)を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 250 [M+1]^+$.

【0769】

工程 3 tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(7-ジメチルホスホリル-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)カルバメート

25 mlの3つ口フラスコに、(7-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.450 g, 1.80 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.34 g, 10.72 mmol)、ジオキサン (5 mL) を入れた。粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(7-ジメチルホスホリル-2,2-ジフル

10

20

30

40

50

オロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.460 g、(収率56.67%)得られた。LCMS: $m/z = 450 [M+1]^+$ 。

【0770】

工程4 tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメート

25 ml 3つ口フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(7-ジメチルホスホリル-2,2-ジフルオロ-1,3-ベンゾジオキソール-4-イル)カルバメート (0.449 g, 999.14 μmol)、 K_2CO_3 (0.634 g, 4.58 mmol)、MeOH (5 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、60°Cで2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。

10

【0771】

粗生成物をメタノール/ジクロロメタン ($v/v = 1/8$)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.288 g、(収率82.52%)得られた。LCMS: $m/z = 350 [M+1]^+$ 。

【0772】

工程5 tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された25 mLの三首瓶に、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)カルバメート (0.159 g, 455.24 μmol)とTHF (3 mL)を入れた。反応混合物を0°Cで攪拌した。次にNaH (0.052 g, 2.16 mmol)を加えた。混合物を0°Cで1時間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イン (0.281 g, 2.36 mmol)を0°Cで反応物に添加した。反応混合物を室温で4時間攪拌した。得られた溶液をMeOH (1 mL)に加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。

20

【0773】

粗生成物をメタノール/ジクロロメタン ($v/v = 1/9$)で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、0.126 g (収率71.46%)のt-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 388 [M+1]^+$ 。

30

【0774】

工程6 tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

10 mL丸底フラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.102 g, 215.97 μmol)、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.122 g, 314.98 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.034 g, 48.16 μmol)、CuI (0.030 g, 157.52 μmol)、DIEA (0.093 g, 719.57 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をACN/ H_2O ($v/v = 2/3$)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。(収率66%)のtert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートを黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 732 [M+1]^+$ 。

40

【0775】

50

工程 7 (2,2-ジフルオロ-7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (164)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した10 mL丸底フラスコに、tert-ブチル(7-(ジメチルホスホリル)-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)(3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.108 g, 147.60 μ mol)、酢酸エチル (2 mL) およびHCl含有EA溶液 (2 mL, 4 M)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-55-57%B (2-30-33分); 260 nm; 30.91-33.01) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0564 g (収率60.50%)の(2,2-ジフルオロ-7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d][1,3]ジオキソール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (164) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 632 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 - 7.20 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 5.21 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.41 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.89 - 3.74 (m, 2H), 3.68 (s, 1H), 3.03 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.80 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.06 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.02 - 1.89 (m, 1H), 1.80 (s, 1H), 1.66 (d, $J = 13.5$ Hz, 6H).

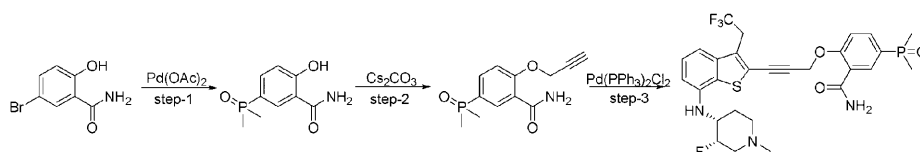
【0776】

実施例 165

5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)ベンズアミド (165)

反応スキーム

【化196】



【0777】

実験詳細

工程 1. 5-(ジメチルホスホリル)-2-ヒドロキシベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した100 mLの三首瓶に、5-ブromo-2-ヒドロキシベンズアミド (3.04 g, 14.07 mmol)、Pd(OAc)₂ (1.34 g, 5.97 mmol)、キサントホス (1.40 g, 2.42 mmol)、DIEA (2.04 g, 15.78 mmol) およびDMF (20 mL)を入れた。反応混合物を130°Cで0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (2.53 g, 32.42 mmol)を加えた。反応混合物を130°Cでさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-ヒドロキシベンズアミド2.38 g (収率79.34%)が赤色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 214 [M+1]^+$.

【0778】

工程 2. 5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ベンズアミド.

50 mLフラスコに5-(ジメチルホスホリル)-2-ヒドロキシベンズアミド (1.043 g, 4

.75 mmol)、3-ブロモプロピレン (2.583 g, 21.71 mmol)、DIEA (2.593 g, 20.06 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ベンズアミド0.633 g (収率53.02%) を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 252 [M+1]⁺.

【0779】

工程3. 5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)ベンズアミド (165) .

10

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.105 g, 0.22 mmol)、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルオキシ)ベンズアミド (0.177 g, 0.71 mmol)、CuI (0.177 g, 0.93 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.068 g, 0.93 mmol)、DIEA (0.226 g, 1.75 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-100% B (2-30-60分); 262 nm; 室温: 20.583-22.420分) で精製した。この結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)オキシ)ベンズアミド (165) をオフホワイト固体として0.055 g (収率41.53%) 得た。LCMS: m/z = 596 [M+1]⁺.

20

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.13 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 7.93 - 7.82 (m, 1H), 7.72 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 2H), 6.81 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.28 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 3.99 - 3.82 (m, 2H), 3.77 - 3.57 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.03 - 1.89 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.66 (s, 3H), 1.63 (s, 3H).

30

【0780】

実施例169および170

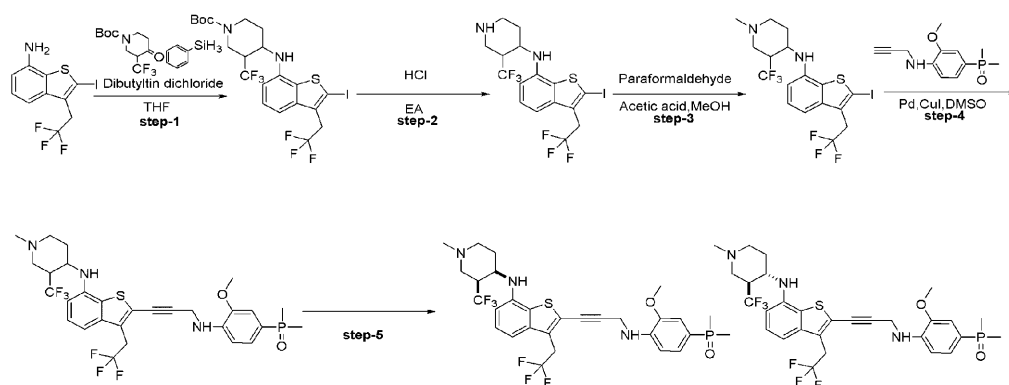
(3-メトキシ-4-((3-(7-((Z)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (169) および(3-メトキシ-4-((3-(7-((E)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (170)

反応スキーム

40

50

【化 1 9 7】



10

【0781】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート。

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した50 mLの三首瓶に、2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-アミン (0.520 g, 1.45 mmol)、tert-ブチル 4-オキソ-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.310 g, 1.16 mmol)、ジブチルスズジクロリド (0.070 g, 230.38 μ mol) およびTHF (4 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した後、フェニルシラン (0.631 g, 5.83 mmol) を加えた。混合物を60℃で16時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 4/1) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート 0.247 g、(収率35.00%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 609 [M+1]⁺。

20

【0782】

工程 2. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン。

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル 4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.243 g, 399.42 μ mol)、酢酸エチル (2 mL) およびHCl含有EA溶液 (3 mL, 4 M) を入れた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) に溶解した。得られた溶液をEA (3 x 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。その結果、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン 0.220 g (収率108.36%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 509 [M+1]⁺。

30

【0783】

工程 3. N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン。

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された25 mLの三首瓶に、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (0.212 g, 417.10 μ mol)、パラホルムアルデヒド (0.081 g, 2.69 mmol)、酢酸 (0.2 mL)、MeOH (2 mL) を入れた。混合物を室温で2時間攪拌し、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.189 g, 4.40 mmol) を加えた。得られた溶液をEA (3 x 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物を得た。その

40

50

結果、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン 0.173 g (収率79.41%) を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 523 [M+1]^+$.

【0784】

工程4. (3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

10 mL丸底フラスコに、N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-アミン (0.162 g, 310.17 μmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.330 g, 1.39 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.055 g, 77.91 μmol)、 CuI (0.026 g, 136.51 μmol)、 DIEA (0.194 g, 1.50 mmol)、メチルスルホキシド (3 mL) を添加した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-70-90%B (2-30-60分); 260 nm; 室温: 32.948-36.438) で精製し、目的物を得た。この結果、(3-メトキシ-4-((3-(7-((1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドを白色固体として0.120 g (収率62.51%) 得た。LCMS: $m/z = 632 [M+1]^+$.

【0785】

工程5. (3-メトキシ-4-((3-(7-((Z)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (169) および(3-メトキシ-4-((3-(7-((E)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (170)

試料(3-メトキシ-4-((3-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.120 g, 189.87 μmol) を、プレキラル (カラム: SA、移動相A: n-ヘキサン、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; EtOH = 50:50; 220nm; 室温: 6.987分) して、0.044 g (収率22.45%) の(3-メトキシ-4-((3-(7-((Z)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (169) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 632 [M+1]^+$

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.35 - 7.11 (m, 4H), 6.91 - 6.76 (m, 2H), 6.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.16 - 5.04 (m, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 24.5$ Hz, 5H), 2.87 (d, $J = 53.5$ Hz, 2H), 2.50 - 2.36 (m, 2H), 2.43 - 2.33 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

【0786】

試料(3-メトキシ-4-((3-(1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.120 g, 189.87 μmol) を、プレキラル (カラム: SA、移動相A: n-ヘキサン、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; EtOH = 50:50; 220nm; 室温: 8.065分) して、0.040 g (収率20.41%) の(3-メトキシ-4-((3-(7-((E)-1-メチル-3-(トリフルオロメチル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)

アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (170) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 632 [M+1]^+$.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.41 - 7.12 (m, 4H), 6.90 - 6.78 (m, 2H), 6.09 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.09 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 4.07 (s, 1H), 3.82 (d, $J = 24.8$ Hz, 5H), 2.97 - 2.70 (m, 2H), 2.55 - 2.51 (s, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.89 (d, $J = 14.8$ Hz, 1H), 1.75 - 1.72 (m, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

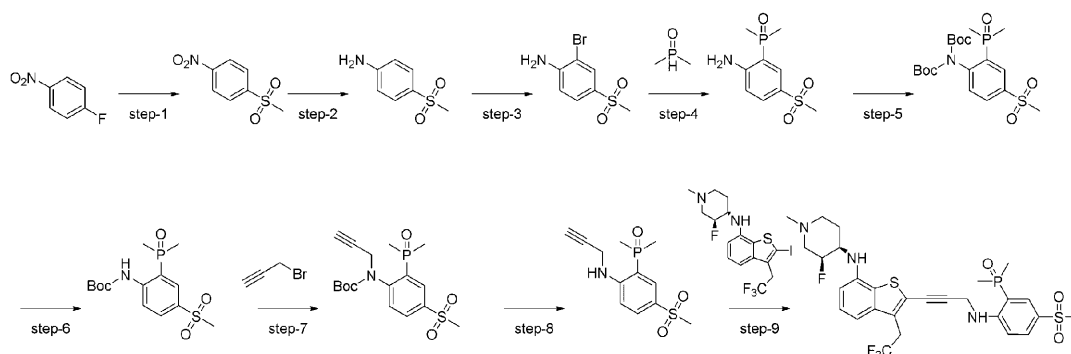
【0787】

実施例 171

(2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (171)

反応スキーム：

【化198】



【0788】

実験詳細：

工程 1. 1-(メチルスルホニル)-4-ニトロベンゼン.

50 mL 丸底フラスコに1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (2.01 g, 14.26 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (1.80 g, 17.61 mmol)、DMA (15 mL) を入れた。反応物を100℃で4時間攪拌した。反応物に水をゆっくりと加え、室温で1時間攪拌した。混合物をろ過し、フィルターケーキをオープン乾燥した。その結果、1-(メチルスルホニル)-4-ニトロベンゼン 2.565 g (収率89.40%) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 202 [M+1]^+$.

【0789】

工程 2. 4-(メチルスルホニル)アニリン.

50 mL 丸底フラスコに1-(メチルスルホニル)-4-ニトロベンゼン (2.49 g, 12.39 mmol)、 NH_4Cl (6.73 g, 125.89 mmol)、鉄 (3.58 g, 64.12 mmol)、EtOH (20 mL)、水 (10 mL) を入れた。混合物を80℃で3時間攪拌し、ブライン (200 mL) を加え、DCM/MeOH = 5 : 1 (200 mL x 2) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、1.960 g (粗) の4-(メチルスルホニル)アニリンが黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 172 [M+1]^+$.

【0790】

工程 3. 2-ブromo-4-(メチルスルホニル)アニリン.

50 mL 丸底フラスコに4-(メチルスルホニル)アニリン (1.00 g, 5.81 mmol)、NBs (0.99 g, 5.56 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応物を20℃で一晩攪拌した。残渣をACN/水 ($v/v = 3/7$) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、2-ブromo-4-(メチルスルホニル)アニリン 1.055 g (収率72.58%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 250 [M+1]^+$.

【0791】

工程 4. (2-アミノ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

10

20

30

40

50

50 mL 三口丸底フラスコに、2-ブロモ-4-(メチルスルホニル)アニリン (0.52 g, 2.08 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.09 g, 0.38 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.25 g, 0.43 mmol)、DIEA (1.31 g, 10.16 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応物を窒素下で130℃に加熱した。ジメチルホスフィンオキシド (0.50 g, 6.44 mmol) を反応液にゆっくり加えた。混合物を130℃で1時間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v=1/9) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、(2-アミノ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド 0.343 g (収率66.60%) が淡黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 248 [M+1]^+$.

10

【0792】

工程5. tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ジメチルホスホリル-4-メチルスルホニル-フェニル)カルバメート.

8 mLバイアル瓶に(2-アミノ-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.30 g, 1.20 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.84 g, 3.85 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.54 g, 4.38 mmol)、1,4-ジオキサン (6 mL) を入れた。混合物を真空下で濃縮した。その結果、0.56 g (粗) のtert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ジメチルホスホリル-4-メチルスルホニル-フェニル)カルバメートが半固形物として得られた。LCMS: $m/z = 448 [M+1]^+$.

20

【0793】

工程6. tert-ブチル (2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート.

50 mLの丸底フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-ジメチルホスホリル-4-メチルスルホニル-フェニル)カルバミン酸tert-ブチル (0.54 g, 1.21 mmol)、 K_2CO_3 (0.45 g, 3.26 mmol)、MeOH (10 mL) を入れた。混合物を真空下で濃縮した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、tert-ブチル (2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメートが0.271 g (収率64.65%) オフホワイト固体として得られた。LCMS: $m/z = 348 [M+1]^+$.

30

【0794】

工程7. tert-ブチル (2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

50 mLの丸底フラスコにtert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)カルバメート (0.27 g, 0.78 mmol)、THF (10 mL) を入れた。反応物を0℃で攪拌した。NaH (0.09 g, 3.92 mmol) を0℃でゆっくりと反応物に加え、0.5時間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イネ (1.00 g, 8.44 mmol) を反応物に加え、60℃で一晩攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (2 x 30 mL) で抽出した。有機層を真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート0.959 g (粗) が褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 386 [M+1]^+$.

40

【0795】

工程8. ジメチル(5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド.

50 mL丸底フラスコにtert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-(メチルスルホニル)フェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.96 g, 2.49 mmol)、TFA (2 mL)、DCM (10 mL) を入れた。反応物を真空下で濃縮した。混合物をACN/水 (v/v = 1/4) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。この結果、ジメチル(

50

5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド 0.098 g (収率13.81%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 286 [M+1]^+$.

【0796】

工程9. (2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (171).

8 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.13 g, 0.28 mmol)、ジメチル(5-(メチルスルホニル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.10 g, 0.33 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.04 g, 58.08 μ mol)、CuI (0.02 g, 0.12 mmol)、DIEA (0.12 g, 0.90 mmol)、メチルスルホキシド (6 mL) を加えた。反応物を窒素雰囲気下、60°Cで1時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-69-69 %B (2-30-35分); 266 nm; 室温: 30.65-32.80分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.121 g (68.75%収率) の(2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (171) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: $m/z = 630 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.55 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 2H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.06 - 7.00 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.65 (d, J = 28.9 Hz, 1H), 3.14 (s, 3H), 3.03 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.79 (d, J = 13.5 Hz, 6H), 1.72 (d, J = 12.6 Hz, 1H).

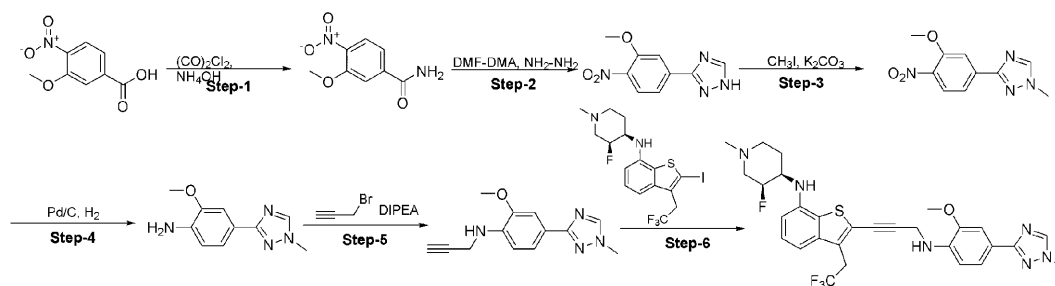
【0797】

実施例172

(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (172)

反応スキーム:

【化199】



【0798】

実験詳細

工程1. 3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド

氷冷した250 mLフラスコに3-メトキシ-4-ニトロ安息香酸 (10.03 g, 50.88 mmol)、塩化オキサリル (7.70 g, 60.67 mmol)、DCM (50 mL)、DMF (1 mL) を入れ、0xで2時間攪拌した。反応を水酸化アンモニウム (10 mL) でクエンチし、濃縮した。残渣を水 (50 mL) で0.5時間スラリー化、cis-ラリー溶液をろ過し、ろ過ケー

キを水 (10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥して、3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド (13.03 g, 66.43 mmol, 粗) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 197[M+1]^+$.

【0799】

工程2. 3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール

50 mLフラスコに3-メトキシ-4-ニトロベンズアミド (3.18 g, 16.21 mmol)、DMF-DMA (15 mL) を入れ、120°Cで1時間撹拌した。反応物を室温まで冷却し、濃縮した。残渣をHOAc (10 mL) に溶解し、水酸化ヒドラジニウム水溶液 (0.5 mL) を加えた。反応液を90°Cで4時間撹拌し、濃縮した。残渣を水 (50 mL) に溶解し、2 M塩酸 (aq.) で中和し、EA (20 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を濃縮し、3-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (2.520 g, 11.44 mmol, 粗) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 221[M+1]^+$.

10

【0800】

工程3. 3-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-1-メチル-1H-1,2,4-triazole

50 mLフラスコに3-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-1H-1,2,4-トリアゾール (2.468 g, 11.21 mmol)、メチルヨードル (1.933 g, 13.62 mmol)、 K_2CO_3 (2.323 g, 16.81 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応物を室温で1時間撹拌した。反応をMeOH (2 mL) でクエンチし、濃縮した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、3-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1,2,4-トリアゾール (0.515 g, 2.20 mmol, 19.62%収率) を淡黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 235[M+1]^+$

20

【0801】

工程4. 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン

50 mLフラスコに3-(3-メトキシ-4-ニトロ-フェニル)-1-メチル-1,2,4-トリアゾール (0.499 g, 2.13 mmol)、Pd/C (0.221 g, 2.08 mmol)、MeOH (5 mL) を入れた。反応物を水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。反応物をろ過し、フィルターケーキをMeOH (5 mL x 2) で洗浄した。ろ液を濃縮し、2-メトキシ-4-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン (0.511 g, 2.50 mmol, 粗) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 205[M+1]^+$

【0802】

30

工程5. 2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン

50 mLフラスコに2-メトキシ-4-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)アニリン (0.446 g, 2.19 mmol)、3-プロモプロパ-1-イン (0.288 g, 2.42 mmol)、DIEA (0.499 g, 3.86 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応物を50°Cで一晩撹拌した。反応物をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、2-メトキシ-4-(1-メチル-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-プロパ-2-イニル-アニリン (0.335 g, 1.38 mmol, 収率63.32%) を薄茶色の固体として得た。LCMS: $m/z = 243[M+1]^+$

【0803】

工程6. (3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (172)

40

窒素雰囲気下で維持した4 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-1-メチル-N-(3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.099 g, 209.62 μ mol)、2-メトキシ-4-(1-メチル-1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.078 g, 321.95 μ mol)、 $Pd(PPh_3)_2 Cl_2$ (0.015 g, 21.25 μ mol)、CuI (0.015 g, 78.76 μ mol)、TEA (0.033 g, 326.1211 μ mol)、DMF (1 mL) を加え、室温で2時間撹拌した。反応を水 (4 mL) でクエンチし、EA (3 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 mL) およびブライン (4 mL) で順次洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精

50

製した（移動相A：水（水酸化アンモニウム）、移動相B：ACN；流速：70 mL/分；グラジエント：35-70-95%B（2-30-60分）；270 nm；室温：35.218-37.222分）を用いて、(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-N-(2-(3-((2-メトキシ-4-(1-メチル-1*H*-1,2,4-トリアゾール-3-イル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン（172）（0.077 g, 131.25 μ mol, 62.62%収率）を白色固体として得た。LCMS: m/z = 587 $[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.40 (s, 1H), 7.55 - 7.50 (m, 1H), 7.43 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.30 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.86 - 6.73 (m, 2H), 5.82 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.38 - 4.29 (m, 2H), 3.87 (d, J = 8.2 Hz, 5H), 3.83 - 3.76 (m, 2H), 3.72 - 3.55 (m, 2H), 3.02 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (d, J = 12.3 Hz, 1H).

10

【0804】

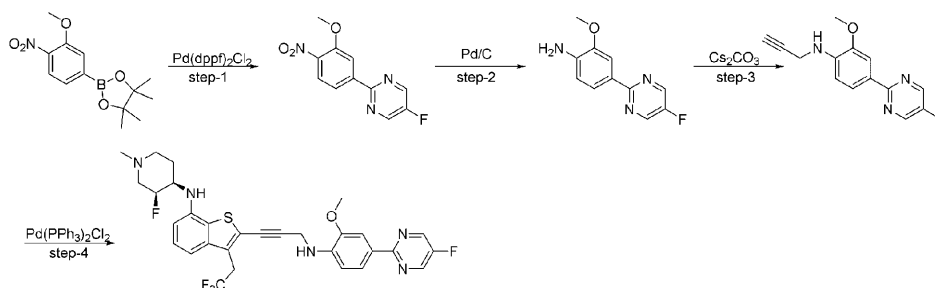
実施例173

(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-N-(2-(3-((4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン（173）

反応スキーム

【化200】

20



【0805】

30

実験詳細

工程1. 5-フルオロ-2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリミジン.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン（1.188 g, 4.26 mmol）、2-ブロモ-5-フルオロピリミジン（1.018 g, 5.75 mmol）、Pd(dppf)₂Cl₂（0.537 g, 0.73 mmol）、Na₂CO₃（1.226 g, 11.57 mmol）、Diox（10 mL）、H₂O（2 mL）を入れた。得られた溶液を水（30 mL）に加えた。得られた溶液をEA（2 x 15 mL）で抽出した。有機層を合わせ、ブライン（20 mL）で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。HEX/EA（v/v = 20/1）で洗浄して精製した粗生成物を得た。その結果、5-フルオロ-2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリミジン0.967 g（収率91.16%）を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 250 $[M+1]^+$.

40

【0806】

工程2. 4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン.

100 mLの三首瓶に5-フルオロ-2-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)ピリミジン（1.153 g, 4.63 mmol）、Pd/C（0.849 g, 7.98 mmol）、MeOH（20 mL）を入れた。反応液をろ過し、ろ液を集め、真空下で濃縮した。その結果、4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン0.76 g（収率74.93%）を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 220 $[M+1]^+$.

【0807】

工程3. 4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-N-(プロパ-2-イン-1-イル)ア

50

ニリン.

50 mLフラスコに、4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシアニリン (0.299 g, 1.36 mmol)、3-ブロモプロピレン (0.243 g, 2.04 mmol)、 Cs_2CO_3 (0.517 g, 1.59 mmol)、KI (0.225 g, 1.36 mmol)、DMF (5 mL)を入れた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/ H_2O (v/v = 2/8)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリンが赤色固体として0.057 g (収率16.24%)得られた。LCMS: $m/z = 258$ $[\text{M}+1]^+$.

【0808】

工程4. (3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (173).

10

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.062 g, 0.13 mmol)、4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシ-N-(プロパ-2-イン-1-イル)アニリン (0.066 g, 0.26 mmol)、CuI (0.012 g, 0.063 mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.020 g, 0.028 mmol)、DIEA (0.104 g, 0.81 mmol) およびDMSO (5 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-75-75% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 52.053-53.667分)で精製した。この結果、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-(3-((4-(5-フルオロピリミジン-2-イル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (173) がオフホワイト固体として0.027 g (収率34.19%)得られた。LCMS: $m/z = 602$ $[\text{M}+1]^+$.

20

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.85 (d, $J = 4.9$ Hz, 2H), 7.93 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.19 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.87 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.13 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.16 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.3$ Hz, 1H), 4.38 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.10 (d, $J = 6.6$ Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 3.73 - 3.52 (m, 1H), 3.02 (t, $J = 10.5$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.36 - 2.22 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 1.99 - 1.85 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H).

30

【0809】

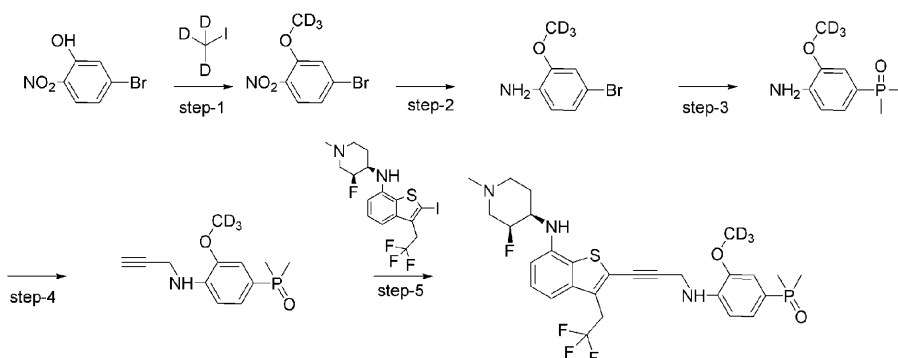
実施例174

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (174)

反応スキーム:

【化201】

40



50

【0810】

実験詳細；

工程1. 4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)-1-ニトロベンゼン.

250 mL丸底フラスコに5-ブロモ-2-ニトロフェノール (4.68 g, 21.47 mmol)、ヨードメタン- d_3 (6.17 g, 42.56 mmol)、DIEA (3.93 g, 30.41 mmol)、DMF (50 mL)を入れた。反応物を50℃で一晩攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、EA (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 500 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をEA/ヘキサン (V/V = 1:4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。その結果、4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)-1-ニトロベンゼンが黄色固体として4.62 g (収率92.56%) 得られた。LCMS: $m/z = 235 [M+1]^+$.

10

【0811】

工程2. 4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)アニリン.

250 mLの丸底フラスコに、4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)-1-ニトロベンゼン (3.24 g, 13.77 mmol)、鉄 (4.21 g, 75.44 mmol)、 NH_4Cl (7.90 g, 147.70 mmol)、EtOH (60 mL)、水 (30 mL)を入れた。反応物を水 (200 mL) でクエンチし、EA (3 x 200 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 200 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をEA/ヘキサン (v/v = 3:7) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、所望の生成物を得た。その結果、4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)アニリンが褐色固体として1.52 g (収率53.82%) 得られた。LCMS: $m/z = 205 [M+1]^+$.

20

【0812】

工程3. (4-アミノ-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

40 mLバイアル瓶に4-ブロモ-2-(メトキシ- d_3)アニリン (1.49 g, 7.29 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.42 g, 1.87 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.92 g, 1.59 mmol)、 N,N -ジイソプロピルエチルアミン (2.20 g, 17.00 mmol)、DMF (15 mL)を入れた。窒素雰囲気下、120℃で0.5時間攪拌した。ジメチルホスフィンオキシド (1.86 g, 23.86 mmol) を混合物にゆっくり加えた。反応物を窒素下120℃で1時間攪拌した。残渣をACN/水 (v/v = 1/9) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、(4-アミノ-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.967 g (収率65.64%) が黄色の半固形物として得られた。LCMS: $m/z = 203 [M+1]^+$.

30

【0813】

工程4. (3-(メトキシ- d_3)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

100 mLの丸底フラスコに、メチル(4-アミノ-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.50 g, 2.46 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.36 g, 3.05 mmol)、DIEA (0.60 g, 4.60 mmol) およびNMP (30 mL)を入れた。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、(3-(メトキシ- d_3)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.274 g (46.4%収率) が黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 241 [M+1]^+$.

40

【0814】

工程5. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (174).

8 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.12 g, 0.25 mmol)、(3-(メトキシ- d_3)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.08 g, 0.34 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.03 g, 45.33 μ mol)、CuI (0.01 g, 57.76 μ mol)、DIEA (0.14 g,

50

1.08 mmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応物を窒素下、60℃で1時間攪拌した。反応を水 (20 mL) でクエンチし、EA (3 x 30 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 20-45-45% B (2-30-34分); 266 nm; 室温: 28.10-33.71分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0447 g (収率30.86%) の(4-((3-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ-d₃)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (174) を淡黄色固体として得た。LCMS: m/z = 585 [M+1]⁺.

10

¹H NMR (400 MHz, , メタノール-d₄) δ 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.21 - 7.15 (m, 2H), 6.96 - 6.90 (m, 1H), 6.76 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.77 - 3.59 (m, 3H), 3.18 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.91 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 2.38 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.98 - 1.89 (m, 2H), 1.73 (d, J = 13.3 Hz, 6H).

【0815】

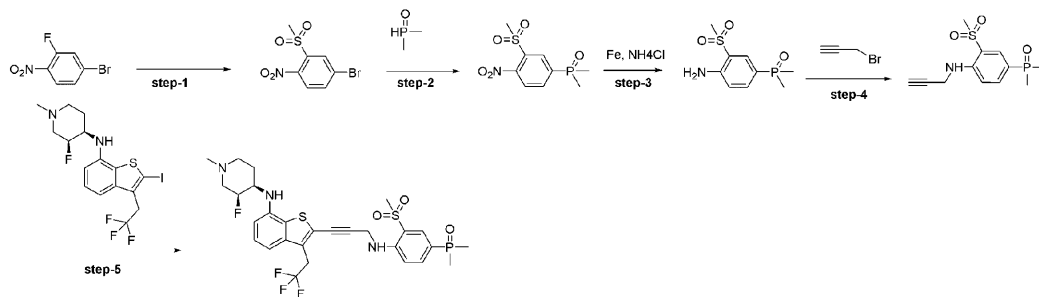
実施例 175

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (175)

20

反応スキーム

【化202】



30

【0816】

実験詳細

工程 1. 4-ブromo-2-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン.

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した100 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-フルオロ-1-ニトロベンゼン (2.18 g, 9.91 mmol)、メタンスルフィン酸ナトリウム (3.17 g, 31.05 mmol)、DMSO (200 mL) を入れた。得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、4-ブromo-2-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン2.50 g (収率90.07%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 280 [M+1]⁺

40

【0817】

工程 2. ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、4-ブromo-2-(メチルスルホニル)-1-ニトロベンゼン (1.27 g, 4.55 mmol)、Pd(OAc)₂ (141.00 mg, 0.63 mmol)、キサントホス (534.00 mg, 0.93 mmol)、DIEA (1.57 g, 12.17 mmol)、DMF (15 mL) を加え、110℃で5分間攪拌した後、DMF (5 mL) 中のホスフィンオキシド (651.00 mg, 7.18 mmol) を加えた。得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラ

50

ムにかけた：流速：100 mL/分。その結果、ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド1.14 g (収率90.26%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 278 [M+1]^+$

【0818】

工程3. (4-アミノ-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-ニトロフェニル)ホスフィンオキシド (1.01 g, 3.64 mmol)、Fe (850.00 mg, 15.22 mmol)、NH₄Cl (830.00 mg, 15.51 mmol)、EtOH (20 mL)、H₂O (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (20 mL) で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、(4-アミノ-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド800.00 mg (収率88.81%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 248 [M+1]^+$

10

【0819】

工程4. ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの三首瓶に、(4-アミノ-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (1.03 g, 4.16 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (740.00 mg, 6.22 mmol)、Cs₂CO₃ (4.54 g, 13.94 mmol)、NaI (337.00 mg, 2.28 mmol)、ACN (50 mL) を入れた。反応混合物をろ過し、フィルターケーキをACN (20 mL) で洗浄した。残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシドが褐色固体として275.00 mg (収率23.16%) 得られた。LCMS: $m/z = 286 [M+1]^+$

20

【0820】

工程5. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (175) .

30

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (83.00 mg, 0.17 mmol)、ジメチル(3-(メチルスルホニル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (225.00 mg, 0.78 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (36.00 mg, 0.051 mmol)、CuI (31.00 mg, 0.16 mmol)、DIEA (227.00 mg, 1.75 mmol)、DMSO (8 mL) 。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：30-65-65%B (2-30-34分)；262 nm；室温：29.68-31.312)。この結果、36.00 mg (収率32.53%) の(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルスルホニル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (175) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 630 [M+1]^+$

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.08 - 8.00 (m, 1H), 7.90 - 7.85 (m, 1H), 7.30 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 2H), 7.03 - 6.95 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.20 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 - 3.83 (m, 2H), 3.65 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 3.20 (s, 3H), 3.07 - 3.00 (m, 1H), 2.80 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.30 - 2.14 (m, 4H), 2.10 - 2.02 (m, 1H), 2.01 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.66 (m, 1H),

50

1.62 (d, J = 13.4 Hz, 6H).

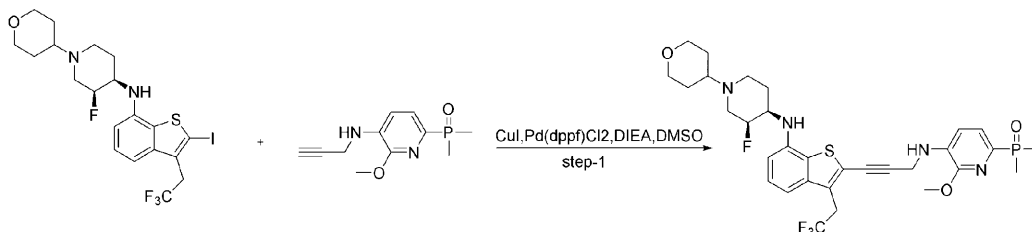
【 0 8 2 1 】

实施例 179

(5-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (179)

反応スキーム：

【化 2 0 3】



10

【 0 8 2 2 】

実験詳細：

工程 1. (5-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (179)

20

窒素の不活性雰囲気下でパージされ維持された8 mLの密閉チューブに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.100 g, 0.18 mmol)、(6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.060 g, 0.25 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.018 g, 0.03 mmol)、CuI (0.012 g, 0.06 mmol)、DIEA (0.078 g, 0.60 mmol)、DMSO (1 mL)。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A：水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B：MeCN；流速：70 mL/分；グラジエント：35-70-70%B (2-32-60分) 264 nm；室温：29.07-30.60分) を用いて、(5-((3-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (179) (0.0435 g, 収率36.15%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 653 [M+1]⁺

30

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 7.51 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.96 - 4.90 (m, 1H), 4.39 (s, 2H), 4.02 (d, J = 11.8 Hz, 4H), 4.00 (s, 1H), 3.81 - 3.63 (m, 3H), 3.48 - 3.37 (m, 2H), 3.11 - 3.02 (m, 1H), 2.66 - 2.52 (m, 2H), 2.52 - 2.35 (m, 2H), 2.02 - 1.90 (m, 2H), 1.89 - 1.78 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.66 - 1.52 (m, 2H).

40

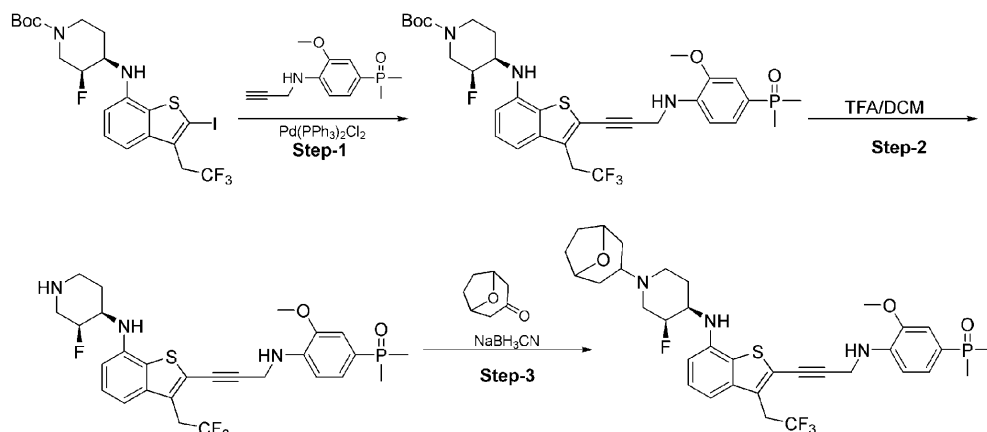
【 0 8 2 3 】

实施例 180

(4-((3-(7-(((3S,4R)-1-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (180)

反応スキーム：

【化 2 0 4】



10

【0 8 2 4】

実験詳細

工程 1. tert-ブチル(3*S*,4*R*)-4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気にてパージして維持した 4 mL バイアルに、tert-ブチル(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.836 g, 1.50 mmol)、ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド (0.509 g, 2.15 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.098 g, 138.82 μmol)、CuI (0.032 g, 168.02 μmol)、TEA (0.283 g, 2.780 mmol)、DMF (4 mL)。反応物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水 (4 mL) で希釈し、EA (4 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (4 mL) およびブライン (4 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣を C18 カラムで精製し、CAN/水 (v/v = 3/2) で溶出し、(7-((3-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.450 g, 673.96 μmol, 38.07% 収率) を淡黄色固体として得た。LCMS: *m/z* = 668 [M+1]⁺. (Hz, 6H).

20

30

【0 8 2 5】

工程 2. (4-((3-(7-((3*S*,4*R*)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

50 mL のフラスコに、tert-ブチル(3*S*,4*R*)-4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (0.450 g, 673.96 μmol)、TFA (2 mL)、DCM (6 mL) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応を飽和 NaHCO₃ (aq.) でクエンチし、溶液を水 (10 mL) で希釈し、EA (5 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (5 mL) およびブライン (5 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣を C18 カラムで精製し、ACN/水 (0.1% TFA) (v/v = 1/3) で溶出し、(4-((3-(7-((3*S*,4*R*)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.233 g, 410.52 μmol, 60.91% 収率) を褐色油として得た。LCMS: *m/z* = 568 [M+1]⁺

40

【0 8 2 6】

工程 3. (4-((3-(7-((3*S*,4*R*)-1-(8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-

50

2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (180)

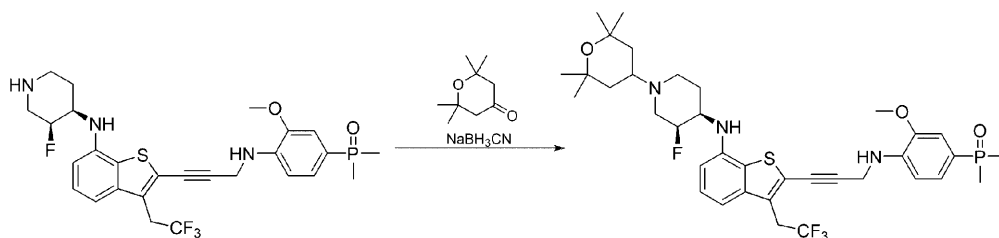
8 mLフラスコに(4-((3-(((3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.077 g, 135.66 μmol)、8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン-3-オン (0.036 g, 285.37 μmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.045 g, 1.05 mmol)、酢酸 (0.01 μmol)、エタノール (1 mL)を加え、50aで一晩攪拌した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、prep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-82-85%B (2-30-36分); 266 nm; 室温: 34.15-35.80) で精製し、4-[3-[4-[(1-メチル-4-ピペリジル)アミノ]-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)インドール-6-イル]プロパ-2-イニルアミノ]ベンゼンスルホンアミド (180) (27 mg, 51.96 μmol , 61.36%収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 678[M+1]^+$. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.30 - 7.09 (m, 4H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.0$ Hz, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.78 (t, $J = 11.1$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 29.4$ Hz, 1H), 3.10 (t, $J = 11.4$ Hz, 1H), 2.87 (d, $J = 11.1$ Hz, 1H), 2.77 - 2.65 (m, 1H), 2.37 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.24 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 1.90 - 1.63 (m, 6H), 1.62 - 1.43 (m, 10H). 【0827】

実施例 181

(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(2,2,6,6-tetraメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (181)

反応スキーム:

【化205】



【0828】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(2,2,6,6-tetraメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (181)

8 mLフラスコに(4-((3-(((3S,4R)-3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.076 g, 133.90 μmol)、2,2,6,6-テトラメチル-2H-3,5,6-トリヒドロピラン-4-オン (0.032 g, 204.84 μmol)、水素化シアノホウ素ナトリウム (0.041 g, 0.96 mmol)、酢酸 (0.01 μmol)、エタノール (1 mL)を加え、50aで一晩攪拌した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、prep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 55-85-91%B (2-30-39分); 266 nm; 室温: 35.56-37.11) により、(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(2,2,6,6-テトラメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ

エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (181) を得た。LCMS: $m/z = 708 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.29 - 7.09 (m, 4H), 6.84 (dd, $J = 8.1$, 3.0 Hz, 1H), 6.77 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.81 (d, $J = 49.7$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.89 - 3.75 (m, 5H), 3.66 (d, $J = 29.0$ Hz, 1H), 3.12 (t, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.98 - 2.84 (m, 2H), 2.57 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 2.36 (t, $J = 11.0$ Hz, 1H), 1.88 (q, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.74 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 8H), 1.20 (s, 8H), 1.12 (s, 6H).

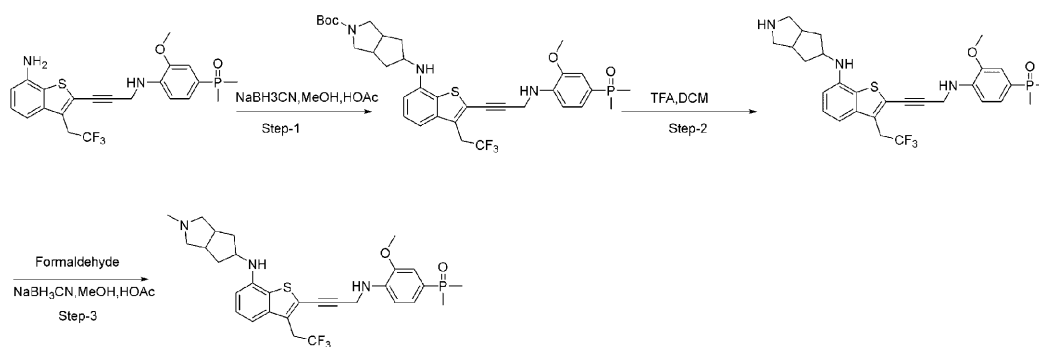
【0829】

実施例 182

5-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (182)

反応スキーム：

【化206】



【0830】

実験詳細：

工程 1. tert-ブチル 5-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート

20 mLの密閉管に、(4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.141 g, 0.30 mmol)、tert-ブチル 5-オキソヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (0.154 g, 0.68 mmol)、MeOH (10 mL)、HOAc (0.02 mL)、 NaBH_3CN (0.114 g, 2.66 mmol) を30分後に加え、反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物をACN/水 ($v/v = 2/1$) で溶出したC18カラムで精製し、0.131 g (64.13%) のtert-ブチル5-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレートを黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 676 [M+1]^+$.

【0831】

工程 2. (3-メトキシ-4-((3-(7-((オクタヒドロシクロペンタ[c]ピロール-5-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

20 mLの密閉容器に、tert-ブチル5-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ヘキサヒドロシクロペンタ[c]ピロール-2(1H)-カルボキシレート (0.128 g, 0.19 mmol)、TFA (0.5 mL)、DCM (2 mL) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を NaHCO_3 (aq) でpH9に調整した。水層を酢酸エ

チル (50 mL x 2) で抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。この結果、0.127 g (粗) の(3-メトキシ-4-((3-(7-((オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが油として得られた。LCMS: m/z = 576 [M+1]⁺。

【0832】

工程3. 5-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (182)

20 mLの密閉チューブに、(3-メトキシ-4-((3-(7-((オクタヒドロシクロペンタ [c] ピロール-5-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.149 g, 0.26 mmol)、ホルムアルデヒド (0.017 g, 0.57 mmol)、MeOH (3 mL)、HOAc (0.02 mL)、NaBH₃CN (0.045 g, 1.05 mmol) を30分後に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-100% B (2-30-45分) 266 nm; 室温: 40.06-42.49分) により、5-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシ-N-メチルピコリンアミド (182) (0.0427 g、収率27.98%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 590 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.07 (m, 2H), 6.92 - 6.81 (m, 1H), 6.76 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.72 - 6.60 (m, 1H), 6.07 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 4.33 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.88 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 2.69 - 2.58 (m, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 1H), 2.33 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 2.26 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 3H), 1.83 - 1.68 (m, 1H), 1.59 - 1.48 (m, 6H), 1.52 (s, 1H), 1.31 - 1.12 (m, 1H)。

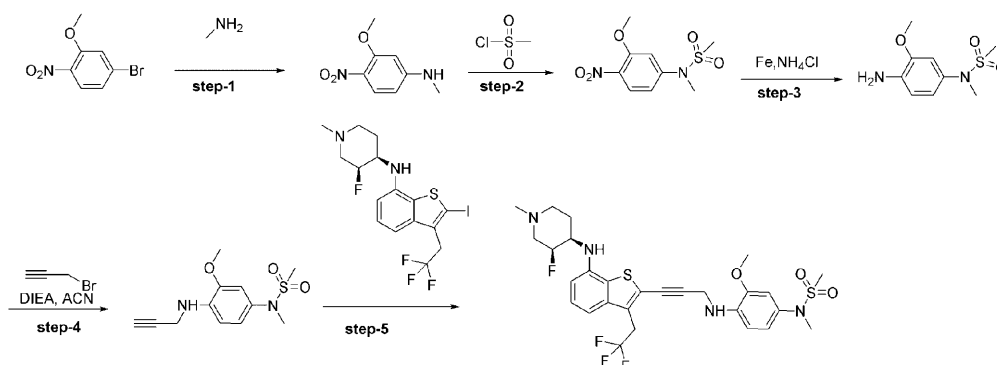
【0833】

実施例183

N-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (183)

反応スキーム

【化207】



【0834】

実験詳細

工程1. 3-メトキシ-N-メチル-4-ニトロアニリン。

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した500 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (5.09 g、21.93 mmol)、Cu (620.00 g、9.75 mmol)、Ac

OH (3 mL)、メタナミン (H₂O中30%、50 mL) およびH₂O (50 mL) を入れた。反応混合物を100℃で3時間攪拌し、得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、3.37 g (収率84.32%) の3-メトキシ-N-メチル-4-ニトロアニリンが黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 183 [M+1]⁺

【0835】

工程2. N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド。

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した100 mLの三首瓶に、3-メトキシ-N-メチル-4-ニトロアニリン (1.04 g, 5.70 mmol)、TEA (1.66 g, 16.40 mmol) およびDCM (20 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌し、MsCl (1.04 g, 9.04 mmol) を加えた。得られた溶液を水 (50 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド1.04 g (収率69.99%) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 261 [M+1]⁺。

【0836】

工程3. N-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド。

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、N-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (1.05 g, 4.03 mmol)、Fe (1.03 g, 18.44 mmol)、NH₄Cl (860.00 mg, 16.07 mmol)、EtOH (20 mL) およびH₂O (5 mL) を入れた。得られた溶液をセライトパッドでろ過した。残留物を真空下で濃縮した。残渣をEA:ヘキサン (v:v = 1:1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、N-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド903.00 mg (収率97.19%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 231 [M+1]⁺

【0837】

工程4. N-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド。

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの三首瓶に、N-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (1.02 g, 4.42 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (1.22 g, 10.25 mmol)、DIEA (3.03 g, 23.44 mmol)、MeCN (20 mL) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した: 流速: 100 mL/分。その結果、N-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミドが褐色固体として520.00 mg (収率43.75%) 得られた。LCMS: m/z = 269 [M+1]⁺

【0838】

工程5. N-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (183)。

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (105.00 mg, 0.22 mmol)、N-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (151.00 mg, 0.56 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (26.00 mg, 0.036 mmol)、CuI (52.00 mg, 0.27 mmol)、DIEA (131.00 mg, 1.01 mmol)、DMSO (8 mL)。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した: 残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸

10

20

30

40

50

化アンモニウム)を用いたプレHPLCでさらに精製した: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-80%B (2-30-40分); 262nm; 室温: 35.52-37.07). この結果、32.00 mg (収率23.49%) のN-(4-((3-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)-N-メチルメタンスルホンアミド (183) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 613 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.33 - 7.16 (m, 2H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.90 - 6.85 (m, 1H), 6.80 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 6.69 - 6.65 (m, 1H), 5.13 - 5.10 (m, 1H), 5.02 (s, 2H), 4.80 (d, $J = 50.0$ Hz, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.95 - 3.86 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 28.1$ Hz, 1H), 3.14 (d, $J = 18.7$ Hz, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.82 - 2.73 (m, 6H), 2.32 - 2.15 (m, 4H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.75 - 1.68 (m, 1H).

10

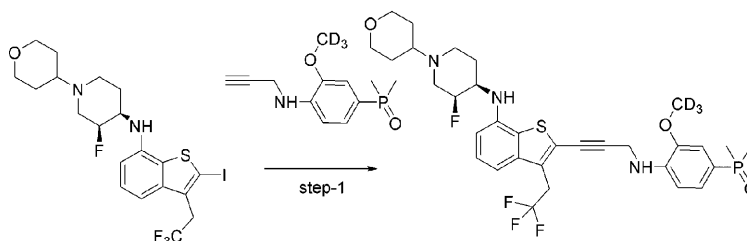
【0839】

実施例184

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (184)

反応スキーム

【化208】



20

【0840】

実験詳細:

工程1. (4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (184).

30

8 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-アミン (0.07 g, 0.28 mmol)、(3-(メトキシ- d_3)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.16 g, 0.30 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.037 g, 52.41 μmol)、CuI (0.01 g, 25.51 μmol)、DIEA (0.14 g, 1.07 mmol)、メチルスルホキシド (3 mL)を加えた。反応物を窒素下、60°Cで1時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 20-45-45%B (2-30-34分); 266 nm; 室温: 28.10-33.71分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0475 g (24.59%収率) の(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メトキシ- d_3)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (184) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: $m/z = 585 [M+1]^+$.

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.24 (m, 8.3 Hz, 3H), 7.16 - 7.10 (m, 1H), 6.87 - 6.82 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 6.4$ Hz, 1

50

H), 5.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 49.7 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.67 (d, J = 29.3 Hz, 2H), 3.31 - 3.08 (m, 4H), 2.90 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 10.8 Hz, 1H), 1.95 - 1.82 (m, 1H), 1.74 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 1.64 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 1.58 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 1.49 - 1.37 (m, 2H).

【0841】

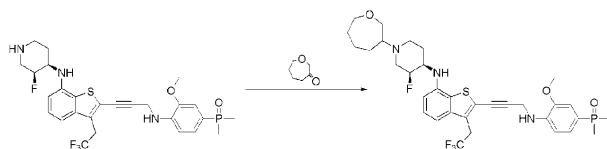
実施例 185

(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセパン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (185)

10

反応スキーム

【化209】



【0842】

実験詳細

工程 1. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセパン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (185)

20

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLの密閉チューブに、-オキセパノン (0.078 g、683.36 μ mol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.038 g、886.28 μ mol)、メタノール (2 mL)、酢酸 (0.1 mL)、(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセパン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.074 g、130.38 μ mol) . 反応混合物を50℃で18時間攪拌した。有機層を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 37-70-72% B (2-30-33分; 266 nm; 室温: 31.28-33.25分)。この結果、0.053 g (収率61.06%) の(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(オキセパン-3-イル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (185) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 666 [M+1]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.26 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.17 - 7.11 (m, 1H), 6.88 - 6.82 (m, 1H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.07 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 4.33 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 3H), 3.54 - 3.44 (m, 2H), 3.06 - 2.97 (m, 1H), 2.77 (s, 1H), 2.70 - 2.56 (m, 2H), 2.44 - 2.30 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 1H), 1.81 - 1.67 (m, 4H), 1.59 (s, 3H), 1.57 - 1.50 (m, 5H).

40

【0843】

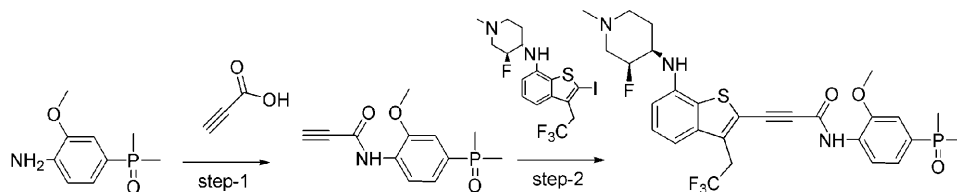
実施例 186

N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)-3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロピオールアミド (186)

反応スキーム

50

【化 2 1 0】



【0 8 4 4】

実験詳細：

工程 1. N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)プロピオールアミド.

100 mLの丸底フラスコにプロピオール酸 (1.28 g, 18.32 mmol)、DCM (50 mL) を入れ、0℃で撹拌した。DCC (3.42 g, 16.58 mmol) を0℃でゆっくりと加え、0℃で2時間撹拌した。(4-アミノ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.30 g, 1.50 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.18 g, 1.51 mmol) を混合物に加え、1時間撹拌した。反応をブライン (200 mL) でクエンチし、DCM (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v=1/9) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)プロピオールアミド 0.301 g (収率79.82%) が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 252 [M+1]^+$.

【0 8 4 5】

工程 2. N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)-3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロピオールアミド (186).

20 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.12 g, 0.26 mmol)、N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)プロピオールアミド (0.20 g, 0.81 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.06 g, 82.16 μmol)、CuI (0.02 g, 94.51 μmol)、DIEA (0.17 g, 1.34 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応物を窒素下、60℃で1時間撹拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-68-68%B (2-30-32分); 262 nm; 室温: 29.06-30.92分) で精製し、目的物を得た。この結果、N-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)-3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロピオールアミド (186) が黄色固体として0.0349 g (収率22.50%) 得られた。LCMS: $m/z = 596 [M+1]^+$.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.46 (s, 1H), 7.96 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.47 - 7.30 (m, 4H), 6.88 (t, J = 4.7 Hz, 1H), 5.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.83 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.25 - 4.12 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.69 (d, J = 29.6 Hz, 1H), 3.05 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 2.82 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 2.33 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 1.93 (m, 2H), 1.75 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 1.67 (d, J = 13.3 Hz, 6H).

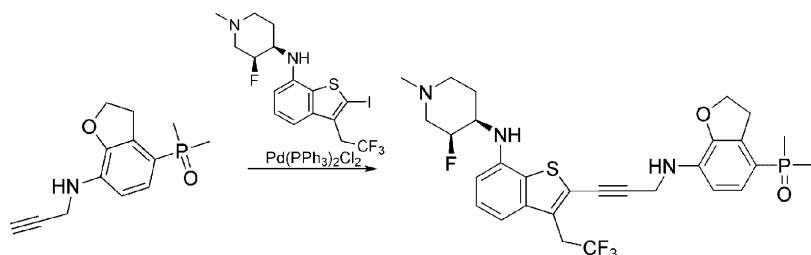
【0 8 4 6】

実施例 187

(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (187)

反応スキーム：

【化 2 1 1】



【0 8 4 7】

10

実験詳細

工程 1. (7-((3-(7-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (1 8 7)

窒素雰囲気にてパージして維持した 4 mL バイアル瓶に、(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.129 g, 517.56 μmol)、ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド (0.107 g, 226.56 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.018 g, 25.50 μmol)、 CuI (0.014 g, 73.51 μmol)、TEA (0.043 g, 424.95 μmol)、DMF (1 mL) を加え、50 g/h で一晩撹拌した。反応物を水 (2 mL) で希釈し、EA (2 mL $\times$ 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣を prep-HPLC で精製した (移動相 A: 水 (NH_4OH)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-70% B (2-30-32 分); 266 nm; 室温: 28.87-31.37) を用いて、(7-((3-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (1 8 7) (29 mg, 48.85 μmol , 13.59% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 594 [\text{M}+1]^+$.

20

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.33 - 7.17 (m, 2H), 7.09 - 6.98 (m, 1H), 6.81 - 6.67 (m, 2H), 5.99 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.19 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.80 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.56 (t, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.31 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.79 (q, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.64 (d, $J = 29.0$ Hz, 1H), 3.39 (s, 2H), 3.03 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.26 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.07 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 12.6$ Hz, 1H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

30

【0 8 4 8】

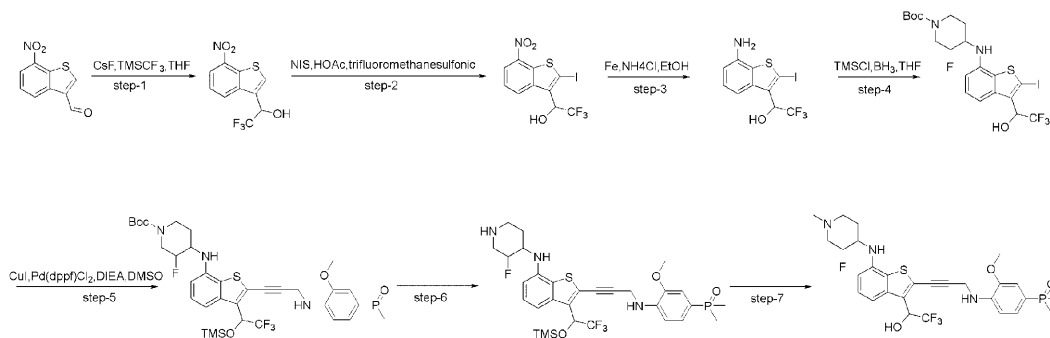
実施例 1 8 8

(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (1 8 8)

40

反応スキーム;

【化 2 1 2】



10

【0 8 4 9】

実験詳細；

工程 1. 2,2,2-トリフルオロ-1-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体)

20 mLの密閉チューブに7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-カルバルデヒド (0.200 g, 0.97 mmol)、フッ化セシウム (0.495 g, 3.26 mmol)、THF (3 mL)、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン (0.478 g, 3.36 mmol)を入れた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌し、混合物をEA/H₂O (50 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 1/9)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2,2,2-トリフルオロ-1-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体)が黄色固体として0.150 g (収率56.06%)得られた。

20

【0 8 5 0】

工程 2. 2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体)

20 mLの密閉チューブに2,2,2-トリフルオロ-1-(7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体) (0.424 g, 1.53 mmol)、HOAc (5 mL)、トリフルオロメタンスルホン酸 (1 mL)を入れた。反応混合物を室温で12時間攪拌した。混合物をEA/H₂O (50 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 1/10)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体)が黄色固体として0.401 g (収率65.04%)得られた。

30

【0 8 5 1】

工程 3. 1-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (ラセミ体)

20 mLの密閉チューブに、2,2,2-トリフルオロ-1-(2-ヨード-7-ニトロベンゾ[b]チオフェン-3-イル)エタン-1-オール (ラセミ体) (0.392 g, 0.97 mmol)、鉄 (0.575 g, 10.30 mmol)、NH₄Cl (0.642 g, 12.00 mmol)、EtOH (5 mL) および H₂O (1 mL)を入れた。反応混合物を70℃で1時間攪拌した。混合物をEA/H₂O (50 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をEA/ヘキサン (v/v = 1/3)で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、1-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (ラセミ体)が黄色固体として0.232 g (収率63.94%)得られた。LCMS: m/z = 374 [M+1]⁺。

40

【0 8 5 2】

工程 4. tert-ブチル 3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)

50

1-(7-アミノ-2-ヨードベンゾ[b]チオフェン-3-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール (ラセミ体) (0.188 g, 0.50 mmol)、tert-ブチル3-フルオロ-4-オキソピペリジン-1-カルボキシレート (0.192 g, 0.88 mmol)、およびDMF (4 mL) 中のTMSCl (1 mL) を脱気し、N₂ (g) でパージした後、BH₃-g)、およびth₂ mL) を加えた。混合物をN₂ 雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。反応混合物を0℃で水 (20 mL) でクエンチし、EA (40 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層をブライン (30 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、EA/ヘキサン (v/v = 1/5) で溶出し、tert-ブチル3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.046 g, 収率15.90%) をオイルとして得た。LCMS: m/z = 575 [M+1]⁺

10

【0853】

工程5. tert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した8 mL密閉管に、tert-ブチル3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.046 g, 0.08 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.043 g, 0.18 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.004 g, 0.01 mmol)、CuI (0.006 g, 0.03 mmol)、DIEA (0.032 g, 0.25 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物をACN/水 (v/v = 1/5) で溶出したC18カラムで精製し、0.042 g (76.74%) のtert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) をオイルとして得た。LCMS: m/z = 756 [M+1]⁺

20

【0854】

工程6. (4-((3-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体)

30

8 mLの密閉チューブに、tert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体) (0.038 g, 0.06 mmol)、TFA (0.3 mL)、DCM (1 mL) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃(aq)でpH9に調整した。水層を酢酸エチル (50 mL x 2) で抽出し、有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.034 g (粗) (4-((3-(7-(3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 656 [M+1]⁺

40

【0855】

工程7. (4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (188)

8 mLの密閉チューブに、(4-((3-(7-((3-フルオロピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-((トリメチルシリル)オキシ)エチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (0.032 g, 0.05 mmol)、ホルムアルデヒド (0.004 g, 0.06 mmol)、

50

MeOH (3 mL)、HOAc (0.02 mL)、NaBH₃CN (0.020 g, 0.47 mmol) を30分後に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、TBAF (1 M, 1 mL) を加えた。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-100% B (2-30-45分) 266 nm; 室温: 35.06-36.49分) により、(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロ-1-ヒドロキシエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (ラセミ体) (188) (0.003 g、収率10.07%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 598 [M+1]⁺

【0856】

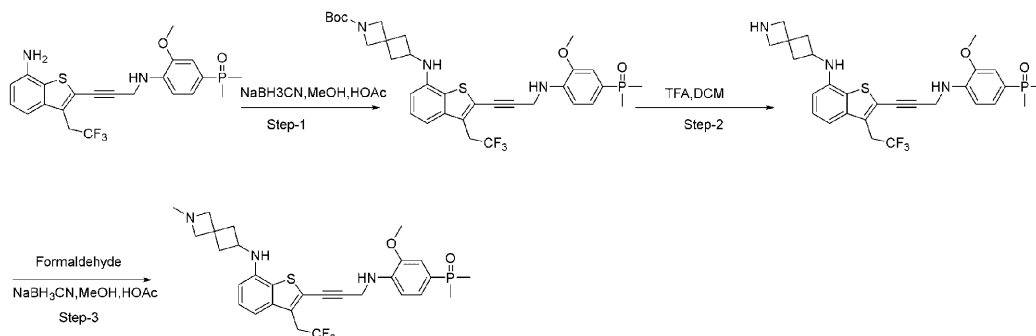
10

実施例 189

(3-メトキシ-4-((3-(7-((2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (189)

反応スキーム:

【化213】



20

【0857】

実験詳細:

工程1. tert-ブチル6-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート

30

20 mLの密閉管に、(4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.198 g, 0.42 mmol)、tert-ブチル6-オキソ-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.216 g, 1.02 mmol)、MeOH (5 mL)、HOAc (0.02 mL)、NaBH₃CN (0.150 g, 3.50 mmol) を30分後に加え、反応混合物を50℃で12時間攪拌した。混合物をACN/水 (v/v = 2/1) で溶出したC18カラムで精製し、0.160 g (59.96%) のtert-ブチル6-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレートを黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 662 [M+1]⁺.

40

【0858】

工程2. (4-((3-(7-((2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

20 mLの密閉容器にtert-ブチル6-((2-(3-(4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-カルボキシレート (0.127 g, 0.19 mmol)、TFA (0.5 mL)、DCM (2 mL) を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をNaHCO₃ (aq) でpH9に調整した。水層を酢酸エチル (50 mL x 2)

50

で抽出し、有機層を合わせ、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.127 g (粗) の(4-((3-(7-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドを黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 562 [M+1]^+$ 。

【0859】

工程3. (3-メトキシ-4-((3-(7-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (189)

20 mLの密閉チューブに、(4-((3-(7-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.127 g, 0.26 mmol)、ホルムアルデヒド (0.008 g, 0.27 mmol)、MeOH (5 mL)、HOAc (0.02 mL)、 NaBH_3CN (0.058 g, 1.35 mmol) を30分後に加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 50-85-100% B (2-30-45分) 266 nm; 室温: 40.06-42.49分) により、(3-メトキシ-4-(7-(2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (189) (0.0481 g, 43.54% 収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 576 [M+1]^+$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.28 - 7.18 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 2H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.47 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.83 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 - 3.65 (m, 3H), 3.21 (s, 2H), 3.09 (s, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.17 (d, $J = 11.6$ Hz, 3H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.23 (s, 1H)。

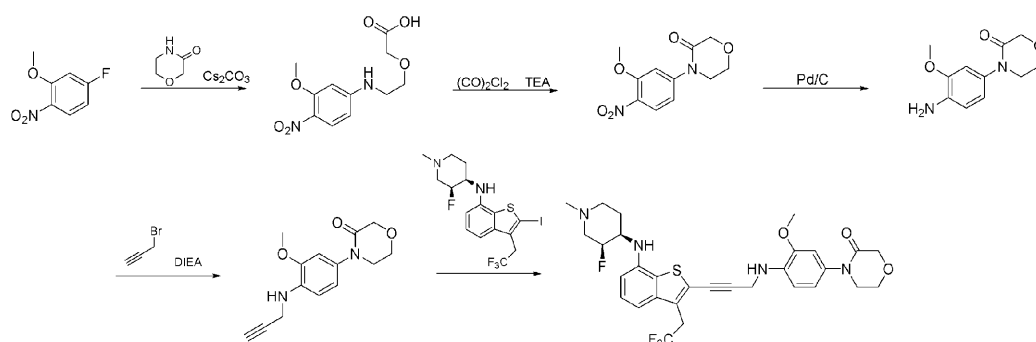
【0860】

実施例192

4-(4-((3-(7-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン (192)

反応スキーム:

【化214】



【0861】

実験詳細

工程1. 2-(2-((3-メトキシ-4-ニトロフェニル)アミノ)エトキシ)酢酸

100 mLフラスコに4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (2.030 g, 11.86 mmol)、モルフォリン3-オン (1.423 g, 14.07 mmol)、 Cs_2CO_3 (5.693 g, 17.47 mmol)、DMF (10 mL) を入れた。反応物を120°Cで6時間攪拌した。反応物を5 M塩酸 (aq.) で中和し、水 (100 mL) で希釈し、EA (50 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) で洗浄し、濃縮して2-[2-(3-メトキシ-4-ニトロアニリノ

)エトキシ]酢酸 (3.25 g, 12.03 mmol, 粗) を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 271[M+1]^+$.

【0862】

工程2. 4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)モルフォリン3-オン

氷冷した250 mLフラスコに、2-[2-(3-メトキシ-4-ニトロアニリノ)エトキシ]酢酸 (3.312 g, 12.26 mmol)、塩化オキサリル (1.509 g, 11.89 mmol)、DCM (10 mL)、DMF (1 mL) を入れた。反応物をオキサリルc (1.419 g, 14.02 mmol) で2時間攪拌し、溶液に添加し、さらに2時間攪拌した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)モルフォリン3-オン (0.659 g, 2.61 mmol, 21.32% 収率) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 253[M+1]^+$.

10

【0863】

工程3. 4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン

50 mLフラスコに4-(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)モルフォリン3-オン (0.655 g, 2.60 mmol)、Pd/C (0.350 g, 3.29 mmol)、MeOH (3 mL) を入れた。反応物を水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。反応物をろ過し、フィルターケーキをMeOH (5 mL x 2) で洗浄した。ろ液を濃縮し、4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン (0.088 g, 395.97 μ mol, 収率15.25%) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 223[M+1]^+$

【0864】

20

工程4. 4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)モルフォリン3-オン

50 mLフラスコに4-(4-アミノ-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン (0.105 g, 472.46 μ mol)、3-プロモプロパ-1-イン (0.073 g, 613.65 μ mol)、DIEA (0.097 g, 750.53 μ mol)、DMF (1 mL) を入れた。反応物を50°Cで5時間攪拌した。反応物をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/3$) で溶出し、4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)モルフォリン3-オン (0.031 g, 119.10 μ mol, 25.21% 収率) を薄茶色固体として得た。LCMS: $m/z = 261[M+1]^+$

【0865】

工程5. 4-(4-((3-(7-((3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン (192)

30

窒素雰囲気にパージして維持した4 mLバイアルに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.057 g, 120.69 μ mol)、4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)モルフォリン3-オン (0.028 g, 107.57 μ mol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.012 g, 17.00 μ mol)、CuI (0.011 g, 57.76 μ mol)、TEA (0.039 g, 385.42 μ mol)、DMF (1 mL) を加え、50°Cで2時間攪拌した。反応を水 (2 mL) でクエンチし、EA (2 mL x 2) で抽出した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離した後、真空中で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-90%B (2-30-60分); 270 nm; 室温: 32.698-34.423分) を用いて、4-(4-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)モルフォリン3-オン (192) (0.051 g, 84.35 μ mol, 収率69.89%) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 605[M+1]^+$.

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 - 7.14 (m, 2H), 6.93 - 6.84 (m, 1H), 6.82 - 6.67 (m, 3H), 5.67 - 5.55 (m, 1H), 5.14 (t, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.89 - 4.67 (m, 1H), 4.37 - 4.24 (m, 2H), 4.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 4.00 - 3.91 (m, 2H), 3.85 - 3.72 (m, 5H), 3.68 - 3.61 (m, 2H), 3.01 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.78 (s, 1H), 2.31 - 1.83 (m, 7H), 1.77 - 1.62 (m, 1H).

50

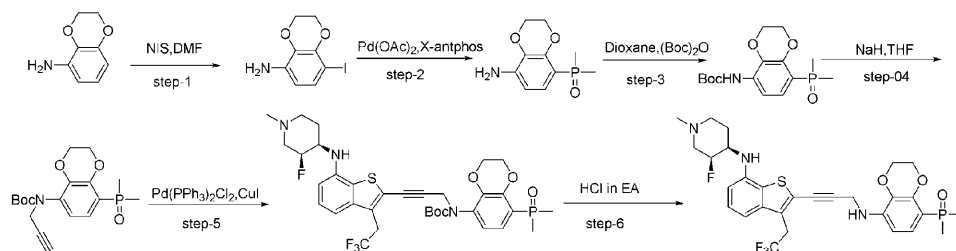
【0866】

実施例193

(8-((3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド (193)

反応スキーム

【化215】



10

【0867】

実験詳細

工程1. 8-ヨード-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-アミン

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した100 mLの三首瓶に、2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-アミン (2.004 g, 13.26 mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) を入れた。反応混合物を-40℃に冷却した。次に、*N*-ヨードスクシンイミド (3.132 g, 13.92 mmol) を加え、同じ温度で15時間攪拌した。得られた溶液を重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、8-ヨード-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-アミン3.35 g (収率91.21%) が褐色固体として得られた。LCMS: *m/z* = 278 [*M*+1]⁺.

20

【0868】

工程2. (8-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した100 mLの三首瓶に、8-ヨード-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-アミン (3.198 g, 11.5427 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.402 g, 1.79 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (1.118 g, 1.93 mmol)、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (3.184 g, 24.64 mmol)、*N,N*-ジメチルホルムアミド (20 mL) を入れた。反応混合物を80℃に加熱した。次に、メチルホスフィノイルメタン (4.01 g, 51.38 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/10) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(8-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド2.22 g (収率84.65%) を黄色固体として得た。LCMS: *m/z* = 228 [*M*+1]⁺.

30

40

【0869】

工程3. *tert*-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した100 mLの三首瓶に、*N*-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.39 g, 3.1924 mmol)、(8-アミノ-2,3-ジヒドロベンゾ[*b*][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド (2.21 g, 9.73 mmol)、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート (8.84 g, 40.50 mmol)、1,4-ジオキサン (20 mL) を入れた。反応混合物を110℃で17時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 3/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精

50

製した。その結果、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)カルバメートが黄色固体として1.96 g (収率61.57%) 得られた。LCMS: $m/z = 328 [M+1]^+$ 。

【0870】

工程4. tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した25 mLの三首瓶に、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)カルバメート (0.501 g, 1.53 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) を入れた。反応混合物を0℃で撹拌した。次に水素化ナトリウム (0.362 g, 15.09 mmol) を加えた。次に3-ブロモプロピレン (1.952 g, 16.41 mmol) を-10℃で反応物に添加した。得られた溶液を水 (10 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.47 g (収率84.04%) 得られた。LCMS: $m/z = 366 [M+1]^+$ 。

【0871】

工程5. tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLの三首瓶に、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.046 g, 65.16 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.008 g, 42.01 μmol)、トリエチルアミン (0.049 g, 484.24 μmol)、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1

-メチルピペリジン-4-アミン (0.141 g, 385.92 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)。反応混合物を80℃で10分間撹拌した。次に、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.141 g, 385.92 μmol) を加え、同温度で1時間撹拌した。得られた溶液を水 (200 mL) でクエンチし、EA (2 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色固体として0.10 g (収率36.51%) 得られた。LCMS: $m/z = 709 [M+1]^+$ 。

【0872】

工程6. (8-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド (193)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した4 mL丸底フラスコに、tert-ブチル(8-(ジメチルホスホリル)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.099 g, 139.49 μmol)、酢酸エチル (0.5 mL) および酢酸エチル溶液中の塩酸 (0.5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で0.5時間撹拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH = 7~8まで混合物に加えた。得られた溶

液をEA (2 x 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (40 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-71-75%B (2-30-34/分; 262 nm; 室温: 29.90-31.70分)。この結果、0.024 g (収率23.24%) の(8-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-2,3-ジヒドロベンゾ[b][1,4]ジオキシン-5-イル)ジメチルホスフィンオキシド (193) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 610 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.27 (s, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.16 - 7.11 (m, 1H), 6.79 - 6.76 (m, 1H), 6.53 - 6.50 (m, 1H), 6.02 - 5.99 (m, 1H), 5.17 - 5.13 (m, 1H), 4.88 - 4.83 (m, 1H), 4.75 - 4.72 (m, 1H), 4.32 (s, 1H), 4.30 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.06 - 3.00 (m, 3H), 2.82 - 2.77 (m, 2H), 2.33 (s, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.55 (s, 3H), 1.24 (s, 2H).

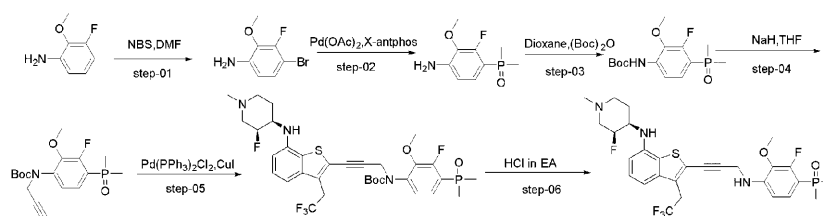
【0873】

実施例 194

(2-フルオロ-4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (194)

反応スキーム

【化216】



【0874】

実験詳細

工程 1. 4-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシアニリン

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、3-フルオロ-2-メトキシアニリン (1.078 g、7.64 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。反応混合物を-40℃に冷却した。次に、N-ブromosuccinimide (1.472 g、8.27 mmol) を加え、同じ温度で1時間攪拌した。得られた溶液を重亜硫酸ナトリウム水溶液 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 15 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、4-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシアニリンが褐色固体として1.31 g (収率77.95%) 得られた。LCMS: m/z = 221 [M+1]⁺.

【0875】

工程 2. (4-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した50 mLの三首瓶に、4-ブromo-3-フルオロ-2-メトキシアニリン (0.515 g、2.34 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.110 g、489.96 μmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィンオキシド (0.251 g、433.79 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.709 g、5.49 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。反応混合物を130℃に加熱した。次に、メチルホスフィンイルメタン (0.750 g、9.61 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(4-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド0.32 g (収率62.96%) を白色固体として得た。LCMS:

$m/z = 218 [M+1]^+$.

【0876】

工程3. tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mLの三首瓶に、(4-アミノ-2-フルオロ-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.295 g, 1.36 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (1.372 g, 6.29 mmol)、1,4-ジオキサン (4 mL) を入れた。反応混合物を110℃で24時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 1/3) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)カルバメートが0.47 g (収率109.05%) 黄色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 318 [M+1]^+$.

10

【0877】

工程4. tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した25 mLの三首瓶に、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)カルバメート (0.468 g, 1.48 mmol)、テトラヒドロフラン (5 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次に水素化ナトリウム (0.301 g, 12.54 mmol) を加えた。混合物を20℃で1.0時間攪拌した。次いで、3-プロモプロピレン (1.770 g, 14.88 mmol) を-10℃で反応物に添加した。得られた溶液を水 (5 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.279 g (収率53.23%) 得られた。LCMS: $m/z = 356 [M+1]^+$.

20

【0878】

工程5. tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

30

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した8 mL三首瓶に、トリエチルアミン (0.298 g, 2.95 mmol)、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.122 g, 343.33 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.006 g, 31.50 μmol)、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-

-メチルピペリジン-4-アミン (0.119 g, 251.97 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.022 g, 31.16 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)。反応混合物を80℃で1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水 (20 mL) でクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 2/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色オイルとして0.185 g (収率104.93%) 得られた。LCMS: $m/z = 700 [M+1]^+$.

40

【0879】

工程6. (2-フルオロ-4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (194)

50

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した2 mL丸底フラスコに、tert-ブチル(4-(ジメチルホスホリル)-3-フルオロ-2-メトキシフェニル)(3-(7-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.183 g、261.54 μmol)、酢酸エチル (5 mL) およびHClの酢酸エチル溶液 (5 mL、4 M)を加えた。反応混合物を室温で0.5時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH = 7~8になるまで加えた。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-75-75% B (2-30-32分; 260nm; 室温: 27.98-30.10分)。この結果、0.074 g (収率47.19%) の(2-フルオロ-4-((3-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (194) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 600 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.32 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 6.61 (t, $J = 6.3$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.87 - 4.71 (m, 1H), 4.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 10.6$ Hz, 1H), 3.79 - 3.74 (m, 4H), 3.72 - 3.58 (m, 1H), 3.03 (t, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 10.4$ Hz, 1H), 2.32 - 2.24 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 10.7$ Hz, 1H), 1.64 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

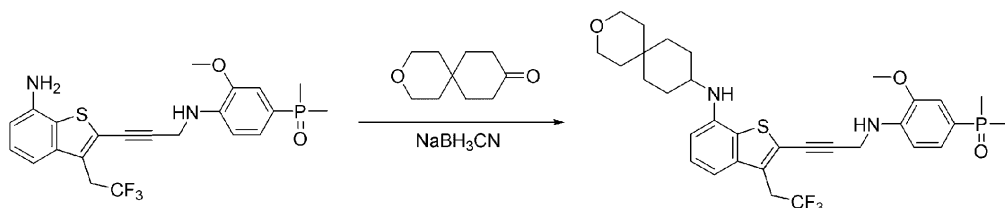
【0880】

実施例195

(4-((3-(7-((3)-オキサスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (195)

反応スキーム:

【化217】



【0881】

実験詳細

工程1. (4-((3-(7-((3)-オキサスピロ[5.5]ウンデカン-9-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (195)

開栓した4 mLフラスコに、(4-((3-(7-アミノ-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.048 g, 102.90 μmol)、4-(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)モルフォリン3-オン (0.039 g, 231.82 μmol)を加え、120 iで2時間攪拌した。反応物を室温まで冷却した。NaBH₃CN (4.4121 mg, 102.90 μmol)、EtOH (1 mL)、酢酸 (0.01 mL)を反応物に加え、50°Cでさらに0.5時間攪拌した。合わせた有機層を水 (2 mL) およびブライン (2 mL) で順次洗浄し、分離した後、真空下で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した (移動相A: 水 (水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-80-90% B (2-30-38分); 264nm; 室温: 35.49-36.97分)で精製し、(4-(7-(3-オキサスピロ[5.5]

ウンデカン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (195) (0.027 g, 43.64 μmol , 42.41%収率)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 619 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 7.30 - 7.09 (m, 4H), 6.89 - 6.80 (m, 1H), 6.65 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.06 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.24 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.80 (d, $J = 36.0$ Hz, 5H), 3.54 (t, $J = 5.3$ Hz, 4H), 1.76 (d, $J = 11.5$ Hz, 4H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H), 1.54 - 1.41 (m, 4H), 1.36 - 1.15 (m, 5H).

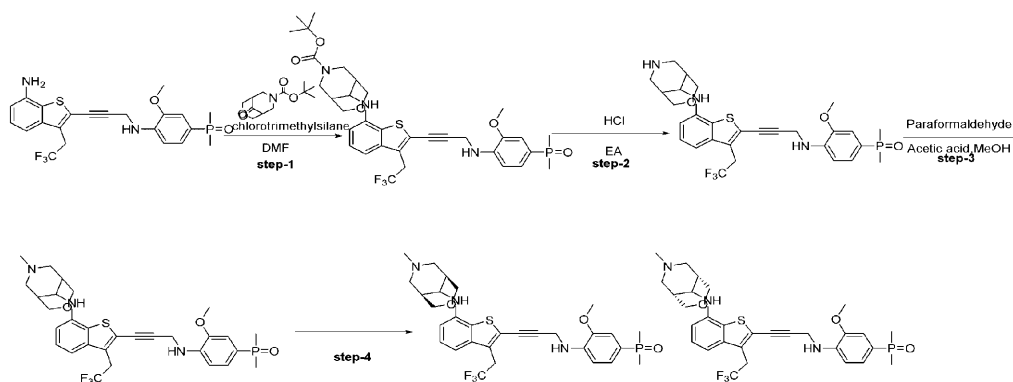
【0882】

実施例196および197

(3-メトキシ-4-((3-(7-((1S,5R)-7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (196) および(3-メトキシ-4-((3-(7-((1R,5S)-7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (197)

反応スキーム

【化218】



【0883】

実験詳細

工程1. tert-ブチル 9-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボキシレート.

25 mLの三口ビンに入れ、窒素の不活性雰囲気下、(4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.213 g, 456.63 μmol)、tert-ブチル 9-オキソ-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボキシレート (0.246 g, 1.01 mmol)、クロロトリメチルシラン (0.711 g, 6.54 mmol)、DMF (2 mL)を加えた。反応物を窒素雰囲気下、0℃で1時間攪拌した。ボラン-テトラヒドロフラン錯体 (1.5 mL)を加えた。残渣をMoOH (2 mL)に溶解した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 3/2)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。(収率69%)のtert-ブチル 9-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-カルボキシレートを黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 692 [M+1]^+$.

【0884】

工程2. (4-((3-(7-((3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-

10

20

30

40

50

3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル9-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-オキサ-7-アザビシクロ [3.3.1]ノナン-7-カルボキシレート (0.262 g, 378.75 μ mol)、酢酸エチル (3 mL) およびHCl含有EA溶液 (3 mL, 4 M)。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。残渣を飽和NaHCO₃水溶液 (20 mL) に溶解した。得られた溶液をEA (3 x 30 mL) で抽出し、有機層を合わせ、ブライン (2 x 20 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、減圧下で濃縮して所望の生成物を得た。この結果、0.220 g (収率108.36%) の(4-((3-(7-(3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドを黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 592 [M+1]⁺。

10

【0885】

工程3。(3-メトキシ-4-((3-(7-((7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド。

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した25 mLの三首瓶に、(4-((3-(7-(3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.152 g, 256.92 μ mol)、パラホルムアルデヒド (0.050 g, .66 mmol)、酢酸 (0.2 mL)、MeOH (2 mL) を加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.092 g, 2.14 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 30-50-50 %B (2-30-34分); 262 nm; 室温: 25.38-34.00) で精製し、目的の生成物を得た。この結果、0.096 g (収率69.69%) の(3-メトキシ-4-((3-(7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドを黄色固体として得た。LCMS: m/z = 606 [M+1]⁺。

20

30

【0886】

工程5。(3-メトキシ-4-((3-(7-(((1S,5R)-7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (196) および(3-メトキシ-4-((3-(7-(((1R,5S)-7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (197)。

試料(3-メトキシ-4-((3-(7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド(0.085 g, 140.31 μ mol)をプレキラル (カラム: IG, 移動相A: n-ヘキサン, 移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; (HeX: DCM = 3:1): EtOH (V/V = 50:50); 220 nm; 室温: 6.626分) を用いて、0.047 g (収率55.29%) の(3-メトキシ-4-((3-(7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (196) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 606 [M+1]⁺。

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.14 - 7.11 (m, 1H), 6.85 - 6.81 (m, 1H), 6.74 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.08 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.91 - 3.69 (m, 10H),

50

2.68 - 2.53 (m, 4H), 2.10 (s, 3H), 1.97 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).
【0887】

試料(3-メトキシ-4-((3-(7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.085 g, 140.31 μ mol) をプレキラル (Column: IG、移動相A: n-ヘキサン、移動相B: EtOH; 流速: 20 mL/分; (Hex: DCM = 3:1): EtOH (V/V = 50:50); 220 nm; 室温: 7.871分) で分離し、0.046 g (収率54.11%) (3-メトキシ-4-((3-(7-メチル-3-オキサ-7-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (197) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 606$ $[M+1]^+$.

10

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.25 - 7.22 (m, 3H), 7.16 - 7.13 (m, 1H), 6.86 - 6.82 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.08 (t, $J = 6.4$ Hz, 1H), 5.41 (d, $J = 3.8$ Hz, 1H), 4.34 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.98 (d, $J = 11.3$ Hz, 2H), 3.82 (d, $J = 25.1$ Hz, 5H), 3.54 - 3.51 (m, 3H), 2.98 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 2.37 (d, $J = 10.9$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 2H), 1.58 (d, $J = 13.1$ Hz, 6H).

【0888】

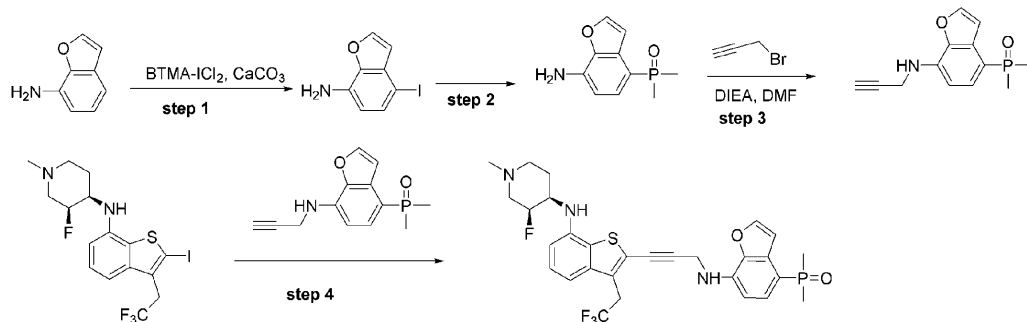
実施例 198

(7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (198)

20

反応スキーム

【化219】



30

【0889】

実験詳細

工程 1. 4-ヨードベンゾフラン-7-アミン.

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、ベンゾフラン-7-アミン (1.03 g, 7.72 mmol)、DCM (5 mL)、 CaCO_3 (1.50 g, 14.69 mmol)、MeOH (5 mL) を入れた。反応混合物を50°Cで攪拌した。次に、ベンジルトリメチルアンモニウムジクロロヨウ素酸塩 (3.25 g, 135.43 mmol) を加えた。得られた溶液を水 (100 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 150 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/ H_2O (0.01% TFA) ($v:v = 1:1$) で溶出したC18カラムに適用した: 流速: 80 mL/分。その結果、4-ヨードベンゾフラン-7-アミン804.00 mg (収率40.16%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 260$ $[M+1]^+$

40

【0890】

工程 2. (7-アミノベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した40 mLの反応バイアルに、4-ヨードベンゾフラン-7-アミン (738.00 mg, 2.84 mmol)、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (84.00 mg, 0.37 mmol)、キサントホス (313.00 mg, 0.54 mmol)、DIEA (706.00 mg, 5.46 mmol)

50

l) およびDMF (10 mL) を110℃で5分間攪拌した後、DMF (2 mL) 中のジメチルホスフィンオキシド (528.00 mg, 6.76 mmol) を加えた。得られた溶液を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01%TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：80 mL/分。その結果、(7-アミノベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド500.00 mg (収率83.90%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 210 [M+1]⁺

【0891】

工程3. ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気でパージし維持した250 mLの三首瓶に、(7-アミノベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (500.00 mg, 2.39 mmol)、NMP (10 mL)、3-プロモプロパ-1-イン (1.12 g, 9.43 mmol)、DIEA (1.23 g, 9.56 mmol) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01%TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムにかけた：流速：80 mL/分。その結果、ジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド300.00 mg (収率50.76%) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 248 [M+1]⁺

【0892】

工程4. (7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (198) .

窒素の不活性雰囲気に保たれた50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (114.00 mg, 0.24 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (29.00 mg, 0.041 mmol)、DIEA (120.00 mg, 0.93 mmol)、CuI (42.00 mg, 0.22 mmol)、DMSO (6 mL) およびジメチル(7-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾフラン-4-イル)ホスフィンオキシド (130.00 mg, 0.52 mmol) を添加した。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01%TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1%水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した：70 mL/分；グラジエント：35-68-71%B (2-30-33分)；268 nm；室温：30.35-32.77)。この結果、70.00 mg (収率49.02%) の(7-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾフラン-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (198) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 592 [M+1]⁺

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.06 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.31 - 7.23 (m, 2H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 6.95 - 6.86 (m, 1H), 6.83 - 6.75 (m, 2H), 5.13 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 - 3.75 (m, 2H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 3.10 - 2.90 (m, 1H), 2.79 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.15 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.00 - 1.86 (m, 1H), 1.76 - 1.70 (m, 1H), 1.66 (d, J = 13.1 Hz, 6H).

【0893】

実施例199

5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (199)

反応スキーム

10

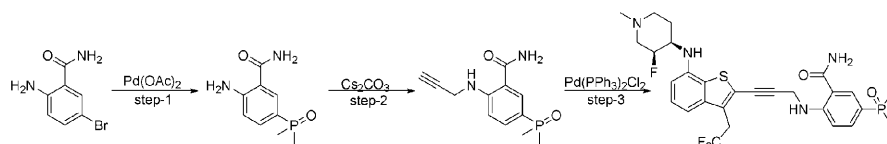
20

30

40

50

【化 2 2 0】



【0 8 9 4】

実験詳細

工程 1. 2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンズアミド.

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、2-アミノ-5-プロモベンズアミド (4.96 g, 23.06 mmol)、Pd(OAc)₂ (2.70 g, 3.82 mmol)、キサントホス (3.03 g, 3.72 mmol)、DIEA (5.57 g, 43.10 mmol) およびDMF (20 mL) を入れた。反応混合物を130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (5.57 g, 71.36 mmol) を加えた。反応混合物を130℃でさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンズアミド2.21 g (収率49.48%) が赤色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 213 [M+1]⁺.

10

【0 8 9 5】

工程 2. 5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

50 mLフラスコに、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンズアミド (1.59 g, 7.49 mmol)、3-プロモプロピレン (1.43 g, 12.04 mmol)、Cs₂CO₃ (2.75 g, 8.44 mmol)、KI (1.37 g, 8.25 mmol)、DMF (5 mL) を入れた。反応混合物を80℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.546 g (収率29.12%) を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 251 [M+1]⁺.

20

【0 8 9 6】

工程 3. 5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (199).

窒素の不活性雰囲気に保たれた50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.087 g, 0.18 mmol)、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.087 g, 0.35 mmol)、CuI (0.040 g, 0.21 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.061 g, 0.086 mmol)、DIEA (0.126 g, 0.97 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 35-66-66 %B (2-30-60分); 262 nm; 室温: 23.84-25.12分) で精製した。この結果、0.035 g (収率31.95%) の5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (199) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 595 [M+1]⁺.

30

40

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.74 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.93 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 - 7.17 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.84 (q, J = 11.1 Hz, 2H), 3.74 - 3.57 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.6 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J =

50

11.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 1.62 (s, 3H), 1.59 (s, 3H).

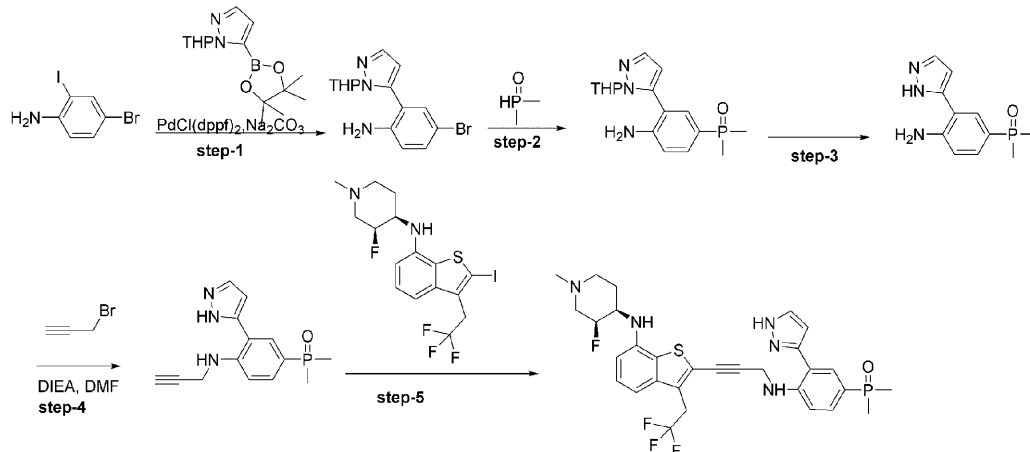
【0897】

実施例200

(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (200)

反応スキーム

【化221】



10

20

【0898】

実験詳細

工程1. 4-ブromo-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリン.

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した500 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-ヨードアニリン (10.05 g, 33.73 mmol)、1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピラゾール (11.04 g, 39.69 mmol)、PdCl₂(dppf)₂ (3.03 g, 4.14 mmol)、Na₂CO₃ (15.64 g, 147.56 mmol)、1,4-ジオキサン (150 mL) およびH₂O (30 mL)を入れた。反応混合物を100°Cで1.5時間攪拌し、得られた溶液を水 (300 mL) に加えた。得られた溶液をEA (2 x 300 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (100 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をEA：ヘキサン (v : v = 3 : 1) で溶出したシリカゲルカラムにかけた。その結果、4-ブromo-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリンが褐色油として6.00 g (収率55.20%) 得られた。LCMS: $m/z = 322 [M+1]^+$

30

【0899】

工程2. (4-アミノ-3-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

40

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した250 mLの三首瓶に、4-ブromo-2-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)アニリン (6.11 g, 18.96 mmol)、酢酸パラジウム(II) (1.00 mg, 4.47 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィンオキシド (3.27 g, 5.65 mmol)、DIEA (12.32 g, 95.31 mmol)、DMF (100 mL)を入れた。混合物を110°Cで5分間攪拌した。次に、ジメチルホスフィンオキシド (10.34 g, 132.49 mmol)を加えた。反応混合物をろ過した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v : v = 1 : 1) で溶出したC18カラムに適用した：流速：100 mL/分。その結果、(4-アミノ-3-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド3.5 g (収率57.78%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 320 [M+1]^+$

50

【0900】

工程3. (4-アミノ-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した500 mLの三首瓶に、(4-アミノ-3-(1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (3.025 g、9.47 mmol)、MeOH (30 mL) およびHCl (60 mL) を入れた。反応混合物を室温で12時間攪拌し、得られた溶液を真空下で濃縮した。その結果、(4-アミノ-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド2.50 g (収率97.14%) が黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 236 [M+1]^+$

【0901】

工程4. ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ホスフィンオキシド.

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した250 mLの三首瓶に、(4-アミノ-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (1.00 g、4.26 mmol)、3-プロモプロパ-1-イン (1.05 g、8.81 mmol)、DIEA (3.75 g、29.03 mmol)、MeCN (20 mL) を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した: 流速: 100 mL/分。その結果、ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ホスフィンオキシドが褐色固体として300.00 mg (収率25.74%) 得られた。LCMS: $m/z = 274 [M+1]^+$

【0902】

工程5. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (200) .

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (228.00 mg、0.48 mmol)、ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル)ホスフィンオキシド (303.00 mg、1.10 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (70.00 mg、0.099 mmol)、CuI (133.00 mg、0.70 mmol)、DIEA (457.00 mg、3.53 mmol)、DMSO (8 mL)。反応混合物を50℃で3時間攪拌した。残渣をACN/H₂O (0.01% TFA) (v:v = 1:1) で溶出したC18カラムに適用した: 残渣を真空下で濃縮した。得られた粗生成物を、ACN/H₂O (0.1% 水酸化アンモニウム) を用いたプレHPLCでさらに精製した: 70 mL/分; グラジエント: 35-67-67%B (2-30-33分); 268 nm; 室温: 29.55-31.48)。この結果、(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1H-ピラゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (200) が黄色固体として74.00 mg (収率24.81%) 得られた。LCMS: $m/z = 618 [M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.05 (s, 1H), 8.53 - 8.45 (m, 1H), 7.93 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.07 - 7.02 (m, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.78 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.8 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.65 (d, J = 29.5 Hz, 1H), 3.08 - 2.98 (m, 1H), 2.79 (d, J = 11.5 Hz, 1H), 2.33 - 2.15 (m, 4H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.90 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

【0903】

実施例202および203

2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)acrylonitrile (202) および2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペ

10

20

30

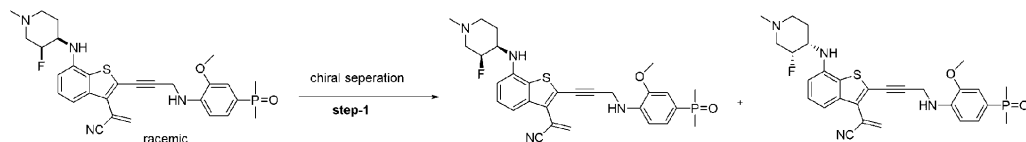
40

50

リジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)acrylonitrile (203)

反応スキーム

【化222】



【0904】

実験詳細

工程1. 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)acrylonitrile (202) および 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)acrylonitrile (203).

ラセミ体試料 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (122.00 mg, 0.22 mmol) を、プレキラルHPLC (カラム: IG、移動相A: (HeX: DCM = 3:1) (0.1%IPA, M)、移動相B: EtOH; A: B (V: V = 50:50); 220 nm; 流速: 20 mL/分; 室温: 9.331分) で分離し、12.00 mg (収率9.83%) の 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (203) をオフ白色固体として得た。LCMS: $m/z = 551 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 - 7.29 (m, 1H), 7.29 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 7.10 (m, 2H), 6.83 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.09 - 6.04 (m, 1H), 5.39 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 4.83 (d, $J = 49.3$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.87 - 3.79 (m, 3H), 3.69 (d, $J = 28.5$ Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 2.86 (s, 1H), 2.29 (d, $J = 31.8$ Hz, 5H), 2.30 - 2.15 (m, 1H), 2.05 - 1.90 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

【0905】

ラセミ体試料 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (122.00 mg, 0.22 mmol) をプレキラルHPLC (カラム: IG、移動相A: (HeX: DC = 3:1) (0.1%IPA, M)、移動相B: EtOH; A: B (V: V = 50:50); 220 nm; 流速: 20 mL/分; 室温: 10.966分) で分離し、17.00 mg (収率13.93%) の 2-(2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)ベンゾ[b]チオフェン-3-イル)アクリロニトリル (202) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 551 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.35 - 7.28 (m, 1H), 7.26 - 7.20 (m, 1H), 7.19 - 7.13 (m, 2H), 6.90 - 6.73 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.40 (s, 1H), 6.09 - 6.01 (m, 1H), 5.35 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.91 - 4.70 (m, 1H), 4.34 - 4.20 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H), 2.81 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.65 (m, 1H), 1.59 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H).

【0906】

実施例204

(5-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1H-ピ

10

20

30

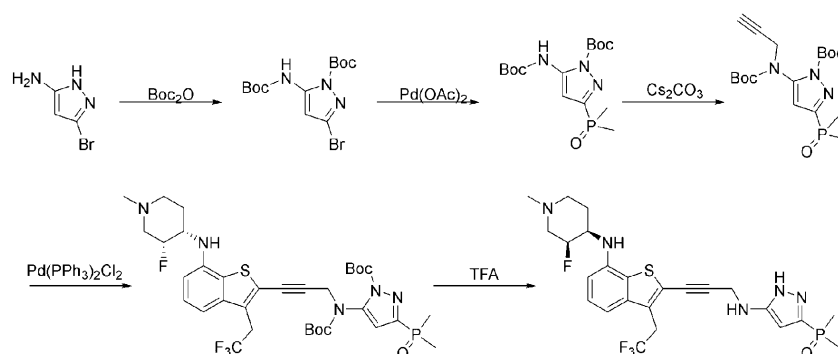
40

50

ラゾール-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (204)

反応スキーム

【化223】



10

【0907】

実験詳細

工程1. *tert*-ブチル 3-ブromo-5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート.

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、3-ブromo-1*H*-ピラゾール-5-アミン (0.804 g, 4.96 mmol)、Boc₂O (2.185 g, 10.01 mmol)、TEA (1.015 g, 10.03 mmol)、DMAP (0.072 g, 0.59 mmol)、DCM (20 mL)を入れた。反応混合物を25℃で16時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。得られた溶液を水 (30 mL)に加えた。得られた溶液をDCM (2 x 30 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。HEX/EA (v/v = 1/1)で洗浄し、粗生成物を精製した。その結果、*tert*-ブチル 3-ブromo-5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート 1.106 g (収率61.52%)が白色固体として得られた。LCMS: *m/z* = 362 [M+1]⁺.

20

【0908】

工程2. *tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート.

窒素の不活性雰囲気でパージされ維持された100 mLの三首瓶に、*tert*-ブチル 3-ブromo-5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート (0.922 g, 2.55 mmol)、Pd(OAc)₂ (0.621 g, 2.77 mmol)、キサントホス (0.519 g, 0.89 mmol)、DIEA (0.882 g, 6.82 mmol) およびDMF (20 mL)を添加した。反応混合物を130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (0.891 g, 11.42 mmol)を加えた。反応混合物を130℃でさらに1時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート 0.69 g (収率75.43%)を赤色固体として得た。LCMS: *m/z* = 360 [M+1]⁺.

30

40

【0909】

工程3. *tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート.

50 mLのフラスコに、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート (0.471 g, 1.31 mmol)、3-ブromoプロピレン (0.464 g, 3.90 mmol)、Cs₂CO₃ (0.470 g, 1.44 mmol)、KI (0.224 g, 1.35 mmol)、DMF (5 mL)を入れた。反応混合物を80℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 2/8)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カル

50

ボキシレート 0.036 g (収率 9.40%) を赤色固体として得た。LCMS: $m/z = 398 [M+1]^+$.

【0910】

工程 4. *tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(3-(7-(((3*R*,4*S*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート.

窒素の不活性雰囲気中に保たれた 50 mL の三つ首瓶に、(3*R*,4*S*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.035 g, 0.074 mmol)、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート (0.036 g, 0.091 mmol)、CuI (0.025 g, 0.13 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.024 g, 0.030 mmol)、DIEA (0.026 g, 0.21 mmol) および DMSO (2 mL) を添加した。反応混合物を室温で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 4/6) で溶出した C18 カラムで精製した。その結果、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(3-(7-(((3*R*,4*S*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート 0.033 g (収率 60.03%) を赤色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 742 [M+1]^+$.

【0911】

工程 5. (5-(((3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (204).

50 mL のフラスコに、*tert*-ブチル 5-((*tert*-ブトキシカルボニル)(3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-1*H*-ピラゾール-1-カルボキシレート (0.045 g, 0.061 mmol)、DCM (2 mL)、TFA (1 mL) を加えた。混合物を 20°C で 1 時間攪拌した。LCMS は、反応が完了したことを示した。得られた溶液を炭酸ナトリウム水溶液 (50 mL) に加え、EA (3 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 20-50-54% B (2-30-60 分); 262 nm; 室温: 22.89-23.64 分) で精製した。これにより、1.45 mg (収率 4.41%) の (5-(((3-(7-(((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-1*H*-ピラゾール-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (204) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 542 [M+1]^+$.

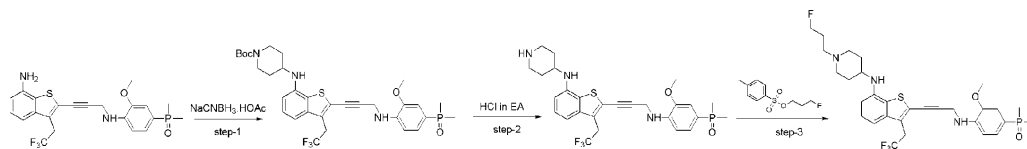
【0912】

実施例 205

(4-(((3-(7-((1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (205)

反応スキーム

【化 224】



10

20

30

40

50

【0913】

実験詳細

工程1. tert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの密閉チューブに、N-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン (0.259 g, 1.30 mmol)、(4-((3-(7-アミノ-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.202 g, 433.05 μ mol)、シアノホウ素無水物ナトリウム (0.085 g, 1.98 mmol)、メタノール (10 mL)、酢酸 (0.1 mL) を入れた。反応混合物を50 l)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシドオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート)-結合で攪拌し、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (0.05% TFA) (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート0.200 g (収率71.08%) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 650 [M+1]⁺.

10

【0914】

工程2. (3-メトキシ-4-((3-(7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した20 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (0.208 g, 320.15 μ mol)、酢酸エチル (5 mL) および酢酸エチル溶液中の塩酸 (5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で1.0時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH = 7~8になるまで加えた。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。この結果、0.216 g (収率122.76%) の(3-メトキシ-4-((3-(7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (粗) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 550 [M+1]⁺.

20

30

【0915】

工程3. (4-((3-(7-((1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (205)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した4 mLの密閉チューブに、3-フルオロプロピル 4-メチルベンゼンスルホネート (0.047 g, 202.35 μ mol)、(3-メトキシ-4-((3-(7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.101 g, 183.77 μ mol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.076 g, 588.04 μ mol) を入れた。反応混合物を70 l)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドエニル)ジメチルホスフィンオキシドプロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィン無水Na₂SO₄上で攪拌し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; ; グラジエント: 35-72-85%B (2-30-43/分; 266 nm; 室温: 37.78-40.92分)。この結果、41.18 mg (収率36.75%) の(4-((3-(7-(1-(3-フルオロプロピル)ピペリジン-4-

40

50

イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (205) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 610 [M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.29 - 7.18 (m, 2H), 7.14 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H), 6.88 - 6.81 (m, 1H), 6.66 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.07 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.32 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 4.54 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 4.42 (t, $J = 5.9$ Hz, 1H), 4.33 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 2.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.08 - 1.95 (m, 2H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.86 - 1.74 (m, 2H), 1.60 (s, 3H), 1.56 (s, 3H), 1.55 - 1.47 (m, 2H), 1.23 (s, 1H).

10

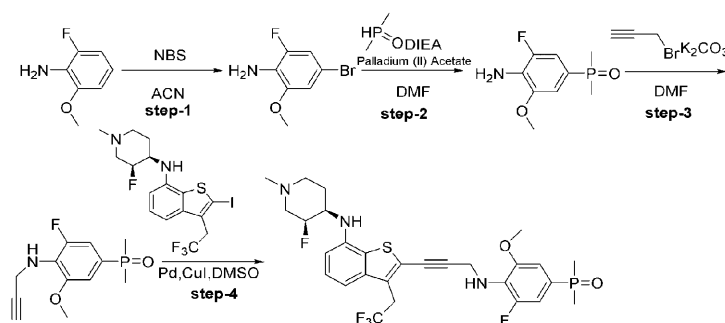
【0916】

実施例 206

(3-フルオロ-4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (206)

反応スキーム：

【化225】



20

【0917】

実験詳細；

工程 1 4-ブromo-2-フルオロ-6-メトキシアニリン

50 ml 3つ口フラスコに2-フルオロ-6-メトキシアニリン (3.12 g, 22.10 mmol)、NBS (4.18 g, 23.48 mmol)、DMF (30 mL) を入れた。反応混合物を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。得られた溶液を水 (50 mL) に加えた。得られた溶液をEA (3 x 100 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/4) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、4-ブromo-2-フルオロ-6-メトキシアニリンが黄色固体として4.412 g (収率90.70%) 得られた。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$.

30

【0918】

工程 2 (4-アミノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに4-ブromo-2-フルオロ-6-メトキシアニリン (1.525 g, 6.93 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.321 g, 1.42 mmol)、ザントホス (0.744 g, 1.28 mmol)、DIEA (2.722 g, 21.06 mmol)、DMF (15 mL) を入れ、窒素雰囲気下、130°Cで0.5時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 1/7) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(4-アミノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド1.278 g (収率84.90%) が褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 218 [M+1]^+$.

40

【0919】

工程 3 (3-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに、(4-アミノ-3-フルオロ-5-メトキシフェニル)ジメチルホス

50

フィンオキシド (1.136 g, 5.23 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (2.385 g, 20.04 mmol)、 K_2CO_3 (1.492 g, 10.79 mmol)、KI (1.054 g, 6.34 mmol)、DMF (20 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、80℃で7時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/4) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。この結果、0.339 g、(収率25.39%) の(3-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: $m/z = 256 [M+1]^+$ 。

【0920】

工程4 (3-フルオロ-4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (206)

10 mL丸底フラスコに(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.087 g, 184.21 μ mol)、(3-フルオロ-5-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.107 g, 419.23 μ mol)、 $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ (0.028 g, 39.66 μ mol)、CuI (0.026 g, 136.51 μ mol)、DIEA (0.091 g, 704.02 μ mol)、メチルスルホキシド (2 mL)。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物を分取HPLCで精製した(移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-68-72%B (2-30-34分); 262 nm; 室温: 30.32-32.47) で精製し、目的物を得た。この結果、0.080 g (収率72.42%) の(3-フルオロ-4-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (206) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 600 [M+1]^+$ 。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.31 - 7.08 (m, 4H), 6.77 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.72 - 5.69 (m, 1H), 5.13 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.62 - 6.59 (m, 3H), 3.03 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.07 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 1.95 - 1.92 (m, 1H), 1.77 - 1.69 (m, 1H), 1.62 (d, J = 13.4 Hz, 6H)。

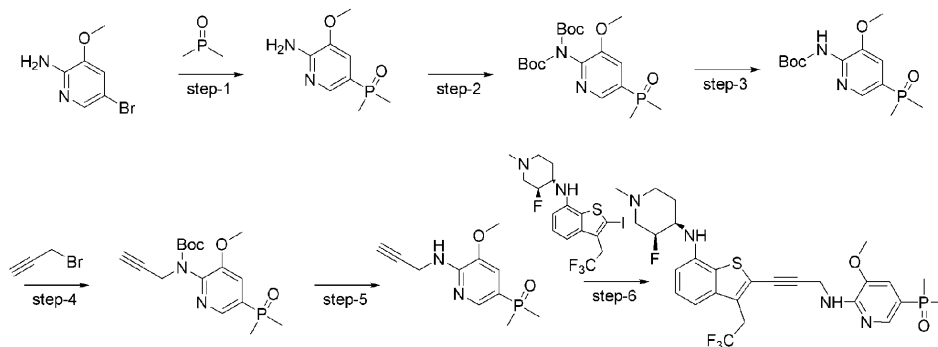
【0921】

実施例207

(6-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (207)

反応スキーム:

【化226】



【0922】

実験詳細;

工程 1. (6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mLの三口丸底フラスコに、5-ブromo-3-メトキシピリジン-2-アミン (1.02 g, 5.01 mmol)、酢酸パラジウム (0.21 g, 0.93 mmol)、ジメチルビスフェニルホスフィノキサンテン (0.64 g, 1.11 mmol)、DIEA (2.03 g, 15.67 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応物を窒素下で130℃に加熱した。ジメチルホスフィンオキシド (1.17 g, 14.99 mmol)を反応液にゆっくり加えた。残渣をACN/水 (V/V = 1/9)で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド0.580 g (収率57.85%)が淡黄色固体として得られた。LCMS: $m/z = 201 [M+1]^+$.

【0923】

工程 2. tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-2-ピリジル)カルバメート.

100 mL丸底フラスコに(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.58 g, 2.87 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (2.48 g, 11.35 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.20 g, 1.63 mmol)、1,4-ジオキサン (30 mL)を入れた。反応物を110℃で一晩撹拌した。混合物を真空下で濃縮した。その結果、1.016 g (粗)のN-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-2-ピリジル)カルバミン酸tert-ブチルが油として得られた。LCMS: $m/z = 401 [M+1]^+$.

【0924】

工程 3. tert-ブチル (5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)カルバメート.

250 mLの丸底フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-2-ピリジル)カルバメート (3.85 g, 9.62 mmol)、 K_2CO_3 (4.18 g, 30.24 mmol)、MeOH (50 mL)を入れた。混合物を真空下で濃縮した。反応を水 (100 mL)でクエンチし、EA (2 x 50 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 100 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7)で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)カルバメート1.275 g (収率44.16%)が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 301 [M+1]^+$.

【0925】

工程 4. tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

250 mL丸底フラスコにtert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)カルバメート (1.21 g, 4.04 mmol)、THF (50 mL)を入れた。反応物を0℃で撹拌した。NaH (0.91 g, 38.00 mmol)を0℃でゆっくりと反応物に添加し、0.5時間撹拌した。3-ブromoプロパ-1-イネ (9.45 g, 79.42 mmol)を反応物に添加し、60℃で2時間撹拌した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7)で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色固体として0.994 g (収率72.79%)得られた。LCMS: $m/z = 339 [M+1]^+$.

【0926】

工程 5. (5-メトキシ-6-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

50 mL丸底フラスコにtert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピリジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート(5-メトキシ-6-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 239 [M+1]^+$.

【0927】

工程 6. (6-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2

10

20

30

40

50

, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (207) .

20 mLバイアル瓶に、(3S, 4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.15 g, 0.32 mmol)、(5-メトキシ-6-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.09 g, 0.36 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.05 g, 75.09 μ mol)、CuI (0.02 g, 78.76 μ mol)、DIEA (0.35 g, 2.67 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応物を窒素下、60 $^{\circ}$ Cで3時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 30-62-66% B (2-30-34分); 266 nm; 室温: 25.55-27.69分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0083 g (収率4.46%) の(6-((3-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (207) が黄色固体として得られた。LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.03 - 7.96 (m, 1H), 7.30 - 7.16 (m, 4H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (m, 5H), 3.65 (d, J = 28.5 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.18 (m, 4H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 2.01 - 1.89 (m, 1H), 1.72 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.3 Hz, 6H).

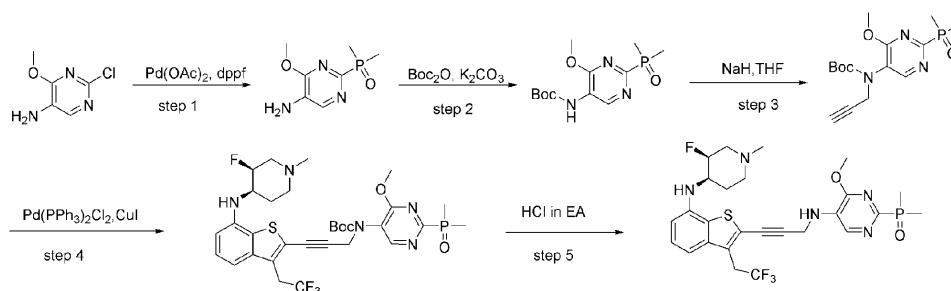
【0928】

実施例 208

(5-((3-(7-((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (208)

反応スキーム;

【化227】



【0929】

実験詳細

工程 1. (5-アミノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド

N₂でパージし維持した100 mLフラスコに、2-クロロ-4-メトキシピリミジン-5-アミン (1.055 g, 6.61 mmol)、酢酸パラジウム (II) (0.141 g, 628.04 μ mol)、dppf (1.276 g, 2.26 mmol)、DIPEA (0.351 g, 2.72 mmol)、DMF (40 mL) を入れた。反応液を1201Hに加熱し、DMF (2 mL) 中のジメチルホスフィンオキシド (0.678 g, 8.69 mmol) を攪拌しながら溶液に添加した。溶液を2時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、水20 mLに注いだ。固体をろ過し、ろ過ケーキを水5 mLで洗浄した。ろ過を真空下で濃縮し、C18カラムで精製し、CAN/水 (v/v = 1/4) で溶出し、(5-アミノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシドを得た。LCMS: m/z = 202 [M+1]⁺.

【0930】

工程2. tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)カルバメート

25 mLフラスコに(5-アミノ-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.197 g, 979.31 μmol)、 Boc_2O (0.558 g, 2.56 mmol)、DCM (3 mL)を入れた。反応物を室温で一晩攪拌した。反応物を濃縮した。残渣をMeOH (2 mL)で溶解し、 K_2CO_3 (0.053 g, 383.49 μmol)を溶液に加えた。反応物を室温で1.5時間攪拌した後、濃縮した。残渣をC18カラムで精製し、ACN/水 ($v/v = 1/1$)で溶出し、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)カルバメート (0.279 g, 926.05 μmol , 94.56%収率)をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 302 [M+1]^+$.

10

【0931】

工程3. tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した20 mLの三首瓶に、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)カルバメート (0.206 g, 683.75 μmol)、テトラヒドロフラン (5 mL)を入れた。反応混合物を0°Cで攪拌した。次に水素化ナトリウム (0.193 g, 8.04 mmol)を加えた。混合物を20°Cで1.0時間攪拌した。次いで、3-プロモプロピレン (0.902 g, 7.58 mmol)を-10°Cで反応物に添加した。得られた溶液を水 (5 mL)に加えた。得られた溶液をEA (2 x 10 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL)で洗浄し、無水 Na_2SO_4 上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/ H_2O ($v/v = 2/5$)で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.071 g (収率30.60%)得られた。LCMS: $m/z = 340 [M+1]^+$.

20

【0932】

工程4. tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された4 mLの三首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.080 g, 169.39 μmol)、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.058 g, 170.93 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.020 g, 28.33 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.002 g, 10.50 μmol)、T-トリエチルアミン (0.033 g, 326.12 μmol)、メチルスルホキシド (1 mL)。反応混合物を50°Cで3時間攪拌した。残渣をACN/ H_2O ($v/v = 4/5$)で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色オイルとして0.045 g (収率38.86%)得られた。LCMS: $m/z = 684 [M+1]^+$.

30

40

【0933】

工程5. (5-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (208)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した25 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(2-(ジメチルホスホリル)-4-メトキシピリミジン-5-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.045 g, 65.82 μmol)、酢酸

50

エチル (4 mL) および酢酸エチル溶液中の塩酸 (5 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で1.0時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。次に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液をpH = 7~8になるまで加えた。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 20-52-52% B (2-30-31/分; 262 nm; 室温: 27.13-27.86分)。この結果、0.010 g (収率26.03%) の(5-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-4-メトキシピリミジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (208) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 584 [M+1]⁺.

10

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.11 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.56 (t, J = 6.2 Hz, 1H), 5.21 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.90 - 4.72 (m, 1H), 4.40 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.11 - 2.99 (m, 1H), 2.79 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.17 (d, J = 10.0 Hz, 3H), 2.11 - 2.04 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.63 (m, 6H).

【0934】

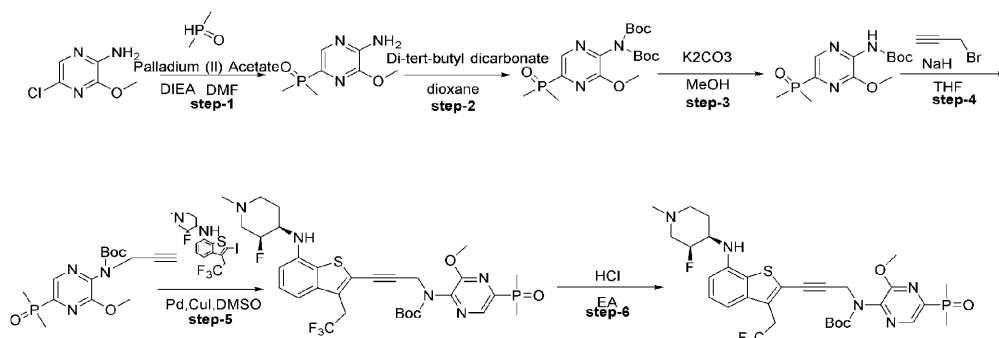
実施例209

(5-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピラジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (209)

20

反応スキーム:

【化228】



30

【0935】

実験詳細;

工程1 (5-アミノ-6-メトキシピラジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド.

25 ml 3つ口フラスコに、5-クロロ-3-メトキシピラジン-2-アミン (0.943 g, 5.90 mmol)、酢酸パラジウム (0.28 g, 1.26 mmol)、DPPF (0.625 g, 1.15 mmol)、DIEA (2.703 g, 20.91 mmol)、DMF (10 mL) 窒素雰囲気下、130°Cで0.5時間攪拌した後、130°Cでジメチルホスフィンオキシド (1.429 g, 18.30 mmol) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/7) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(7-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド 0.571 g、(収率48.03%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 202 [M+1]⁺.

40

【0936】

工程2 tert-ブチル N-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-ピラジン-2-イル)カルバメート

25 mlの3つ口フラスコに、(7-アミノ-2,2-ジフルオロベンゾ[d][1,3]ジオキサール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.300 g, 1.49 mmol)、ジ-tert-ブチルジカ

50

ーボネート (1.649 g, 7.55 mmol)、ジオキサン (5 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、100℃で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、N-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-ピラジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチルが黄色オイルとして0.419 g、 $\text{LCMS: } m/z = 402 [M+1]^+$ 、 $\text{LCMS: } m/z = 402 [M+1]^+$ (収率69.99%) 得られた。

【0937】

工程3 tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)カルバメート 25 mLの3つ口フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(5-ジメチルホスホリル-3-メトキシ-ピラジン-2-イル)カルバミン酸tert-ブチル (0.399 g, 994.03 μmol)、 K_2CO_3 (0.436 g, 3.15 mmol)、MeOH (5 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、60℃で2時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。

10

【0938】

粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/5) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.215 g (収率71.79%) 得られた。 $\text{LCMS: } m/z = 302 [M+1]^+$ 。

【0939】

工程4 tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

20

窒素の不活性雰囲気中でパージされ維持された25 mLの三首瓶に、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)カルバメート (0.129 g, 428.17 μmol) とTHF (3 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次にNaH (0.098 g, 4.08 mmol) を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イン (0.400 g, 3.36 mmol) を0℃で反応物に添加した。反応混合物を70℃で10時間攪拌した。得られた溶液をMeOH (1 mL) に加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をメタノール/ジクロロメタン (v/v = 1/9) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが黄色オイルとして0.081 g (収率55.75%) 得られた。 $\text{LCMS: } m/z = 340 [M+1]^+$ 。

30

【0940】

工程5 tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート

10 mL丸底フラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.050 g, 105.86 μmol)、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.069 g, 203.34 μmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.023 g, 32.58 μmol)、CuI (0.014 g, 73.51 μmol)、DIEA (0.060 g, 464.24 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをCAN (3 x 20 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 2/3) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。(収率36%) のtert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートを黄色固体として得た。 $\text{LCMS: } m/z = 684 [M+1]^+$ 。

40

【0941】

工程6 (5-(((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,

50

2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピラジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (209)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した10 mLの丸底フラスコに、tert-ブチル(5-(ジメチルホスホリル)-3-メトキシピラジン-2-イル)(3-(7-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.041 g, 59.96 μ mol)、酢酸エチル (1 mL) およびHCl含有EA溶液 (1 mL, 4 M) を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を濃縮して粗生成物を得た。粗生成物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 20-44-48%B (2-28-34分); 262 nm; 31.77-33.23) で精製し、目的物を得た。この結果、0.025 g (収率71.43%) の(5-((3-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-6-メトキシピラジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (209) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 584 $[M+1]^+$.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.03 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.88 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.31 - 7.18 (m, 2H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.88 - 4.73 (m, 1H), 4.46 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.84 - 3.81 (m, 2H), 3.65 (d, J = 29.0 Hz, 1H), 3.03 (t, J = 11.1 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.4 Hz, 1H), 1.95 - 1.91 (m, 1H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 1.60 (d, J = 13.2 Hz, 6H).

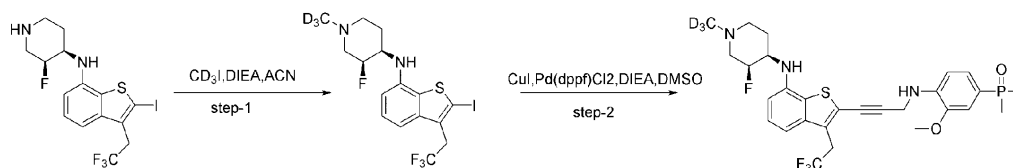
【0942】

実施例 210

(4-((3-(7-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-(メチル- d_3)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (210)

反応スキーム;

【化229】



【0943】

実験詳細:

工程1. (3S, 4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(メチル- d_3)ピペリジン-4-アミン

窒素の不活性雰囲気でパージされ、維持された8 mLの密閉チューブに、(3S, 4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.110 g, 0.24 mmol)、ヨウ化トリデウテロメチル (0.040 g, 0.27)、DIEA (0.086 g, 0.67 mmol)、ACN (5 mL) を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。混合物をACN/水 (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製し、(3S, 4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-(メチル- d_3)ピペリジン-4-アミン (0.083 g, 収率72.75%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 476 $[M+1]^+$

【0944】

工程2. (4-((3-(7-(((3S, 4R)-3-フルオロ-1-(メチル- d_3)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (210)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した 8 mL 密閉管に、(3*S*,4*R*)-3-フルオロ-*N*-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-7-イル)-1-(メチル-*d*₃)ピペリジン-4-アミン (0.101 g、0.21 mmol)、(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.76 g、0.32 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.024 g、0.03 mmol)、CuI (0.020 g、0.11 mmol)、DIEA (0.124 g、0.96 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を 50℃ で 1 時間攪拌した。混合物を分取 HPLC (移動相 A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相 B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-75-95% B (2-32-60 分) 260 nm; 室温: 31.40-33.96 分) を用いて、(4-((3-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-(メチル-*d*₃)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (210) (0.0561 g, 60.01% 収率) を白色固体として得た。LCMS: *m/z* = 585 [*M*+1]⁺ ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.30 - 7.18 (m, 3H), 7.14 (d, *J* = 11.9 Hz, 1H), 6.90 - 6.80 (m, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 6.10 - 5.99 (m, 1H), 5.16 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.79 (d, *J* = 49.5 Hz, 1H), 4.34 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.64 (d, *J* = 28.0 Hz, 1H), 3.06 - 2.99 (m, 1H), 2.79 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 2.30 - 2.13 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 10.9 Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.56 (s, 3H).

10

20

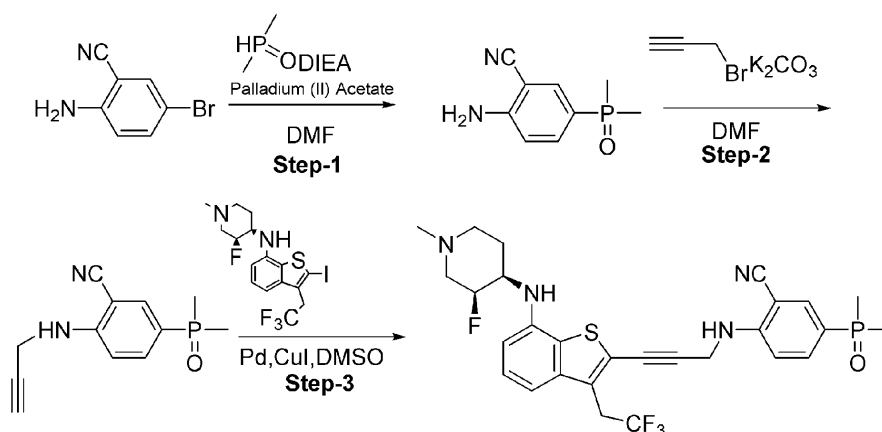
【0945】

実施例 211

5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3*S*,4*R*)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾニトリル (211)

反応スキーム:

【化230】



30

【0946】

実験詳細:

40

工程 1 2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾニトリル.

25 mL 3つ口フラスコに、2-アミノ-5-ブロモベンゾニトリル (2.075 g, 10.53 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.372 g, 1.65 mmol)、ザントホス (0.891 g, 1.53 mmol)、DIEA (4.012 g, 31.04 mmol)、DMF (20 mL) 窒素雰囲気下、130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (2.98 g, 38.18 mmol) を130℃で加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物をACN/H₂O (v/v = 1/7) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾニトリル 1.802 g (収率 88.12%) が褐色オイルとして得られた。LCMS: *m/z* = 195 [*M*+1]⁺.

50

【0947】

工程2 5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾニトリル

25 mLの3つ口フラスコに、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾニトリル (0.560 g, 2.88 mmol)、3-ブロモプロパ-1-イン (0.700 g, 5.88 mmol)、DIEA (0.506 g, 3.91 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/4)で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、0.106 g、(収率15.82%)の5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾニトリルを褐色油として得た。LCMS: m/z = 233 [M+1]⁺。

【0948】

工程3 5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾニトリル (211)

10 mL丸底フラスコに(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.080 g, 169.39 μmol)、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾニトリル (0.096 g, 413.40 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.028 g, 39.66 μmol)、CuI (0.015 g, 78.76 μmol)、DIEA (0.115 g, 889.80 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL)で洗浄した。粗生成物を分取HPLC (移動相A: 水 (0.1%水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-69-69%B (2-30-35分); 266 nm; 室温: 27.27-29.29)で精製し、目的物を得た。この結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾニトリル (211)を白色固体として0.060 g (収率61.43%)得た。LCMS: m/z = 577 [M+1]⁺。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.97 - 7.76 (m, 2H), 7.26 - 7.30 (m, 3H), 7.11 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.16 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.83 - 3.80 (m, 2H), 3.74 - 3.58 (m, 1H), 3.03 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.31 - 1.90 (m, 6H), 1.78 - 1.68 (m, 1H), 1.61 (d, J = 13.3 Hz, 6H)。

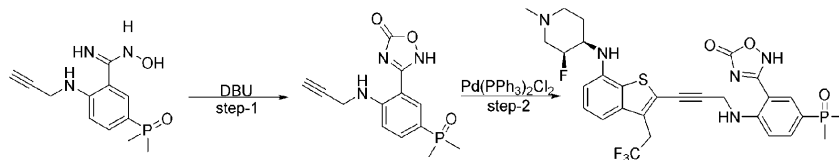
【0949】

実施例212

3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (212)

反応スキーム

【化231】



【0950】

実験詳細

工程1 3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン。

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの三首瓶に、5-(ジメチルホスホリル)-N-ヒドロキシ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズイミダミド (0.269 g, 1.01 mmol)、CDI (0.512 g, 3.16 mmol)、DBU (0.354 g, 2.33 mmol)

、DMF (3 mL)を入れた。反応混合物を100℃で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (v/v = 1/10)で溶出したC18カラムで精製した。その結果、3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オンを赤色固体として0.049 g (収率16.59%)得た。LCMS: m/z = 292 [M+1]⁺。

【0951】

工程2. 3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (212)

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの3つ首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.059 g、0.12 mmol)、3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (0.044 g、0.15 mmol)、CuI (0.070 g、0.37 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.021 g、0.030 mmol)、DIEA (0.070 g、0.54 mmol) およびDMSO (2 mL)を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 35-69-69%B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 6.45-7.91分)で精製した。この結果、0.019 g (収率24.00%)の3-(5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)-1,2,4-オキサジアゾール-5(2H)-オン (212)をオフ白色固体として得た。LCMS: m/z = 636 [M+1]⁺。

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (dd, J = 12.0, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 10.4, 8.3 Hz, 1H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (dd, J = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.40 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 4.95 (d, J = 48.3 Hz, 1H), 4.58 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.92 - 3.75 (m, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.12 (s, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.05 (t, J = 12.5 Hz, 1H), 1.85 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 1.61 (d, J = 13.1 Hz, 6H), 1.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H)。

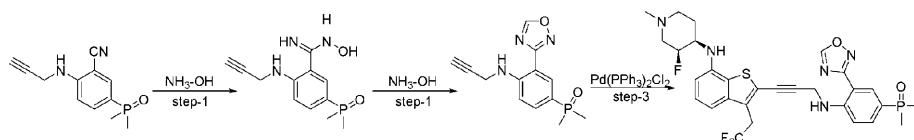
【0952】

実施例213

(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (213)

反応スキーム

【化232】



【0953】

実験詳細

工程1. 5-(ジメチルホスホリル)-N-ヒドロキシ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズイミドアミド。

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3首ボトルに、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズイミド (0.88 g、3.79 mmol)、NH₃-OH (水中50%、10 mL)、EtOH (10 mL)を入れた。反応混合物を25℃で4時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。反応混合物をACN/H₂O (

v/v = 1/10) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-N-ヒドロキシ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズイミダミド0.982 g (収率97.89%) を赤色固体として得た。LCMS: m/z = 266 [M+1]⁺.

【0954】

工程2. (3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド.

100 mLの三つ首瓶に5-(ジメチルホスホリル)-N-ヒドロキシ-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズイミダミド (0.366 g, 1.38 mmol)、トリメトキシメタン (1 mL)、AcOH (0.1 mL) を入れた。反応混合物を25℃で16時間攪拌し、ACN/H₂O (v/v = 4/6) で溶出したC18カラムで精製した。その結果、0.109 g (収率28.70%) の(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが赤色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 276 [M+1]⁺.

10

【0955】

工程3. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (213).

窒素の不活性雰囲気中に保たれた50 mLの三つ首瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.058 g, 0.12 mmol)、(3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.097 g, 0.35 mmol)、CuI (0.114 g, 0.60 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.035 g, 0.050 mmol)、DIEA (0.114 g, 0.88 mmol) およびDMSO (5 mL) を添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 35-70-70% B (2-30-60分); 266 nm; 室温: 32.26-33.93分) で精製した。この結果、0.027 g (収率35.48%) の(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (213) がオフホワイト固体として得られた。LCMS: m/z = 620 [M+1]⁺.

20

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.78 (s, 1H), 8.42 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.78 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 7.33 - 7.16 (m, 3H), 6.79 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.79 (d, J = 49.6 Hz, 1H), 4.67 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.93 - 3.76 (m, 2H), 3.74 - 3.55 (m, 1H), 3.03 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.79 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.27 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.71 (d, J = 11.7 Hz, 1H), 1.65 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

【0956】

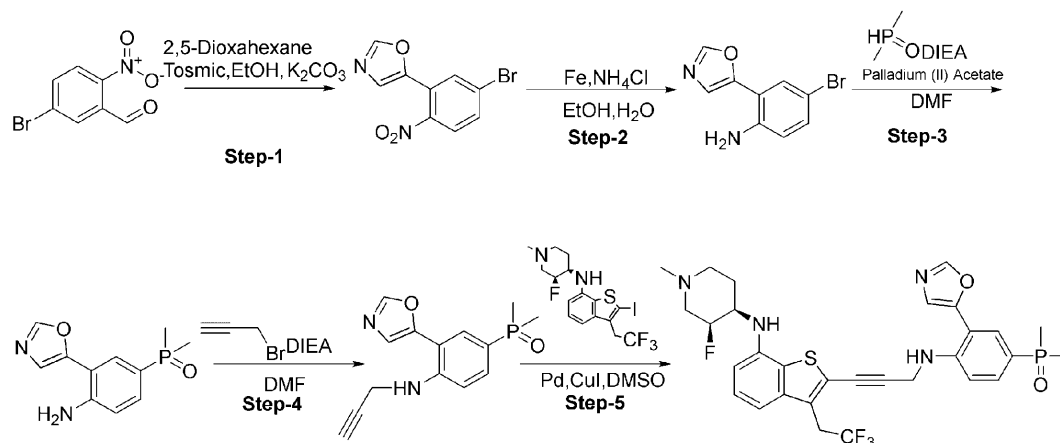
実施例214

(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (214)

40

反応スキーム:

【化 2 3 3】



10

【0957】

実験詳細：

工程 1 5-(5-ブromo-2-ニトロフェニル)オキサゾール

100 mLの3つ口フラスコに、5-ブromo-2-ニトロベンズアルデヒド (5.15 g、22.38 mmol)、トシルメチルイソシアニド (6.57 g、33.65 mmol)、 K_2CO_3 (10.05 g、72.71 mmol)、2,5-ジオキサヘキサン (15 mL)、EtOH、(30 mL)を加えた。反応を100 rで1時間攪拌した。反応を水 (50 mL) でクエンチした。得られた溶液をEA (3 x 100 mL) で抽出し、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/3) で溶出したシリカゲルカラムで精製し、5-(5-ブromo-2-ニトロフェニル)オキサゾール3.34 g (収率55.44%)を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 269 [M+1]^+$ 。

20

【0958】

工程 3 4-ブromo-2-(オキサゾール-5-イル)アニリン

100 ml 3つ口フラスコに4-ブromo-2-(フルオロメトキシ)-1-ニトロベンゼン (3.30 g、12.26 mmol)、鉄 (6.80 g、121.76 mmol)、 NH_4Cl (6.73 g、125.81 mmol)、EtOH (30 mL)、水 (6 mL)を入れた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをメタノール (2 x 30 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 2/1) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、4-ブromo-2-(オキサゾール-5-イル)アニリンが黄色固体として1.665 g (収率56.78%)得られた。LCMS: $m/z = 239 [M+1]^+$ 。

30

【0959】

工程 4 ジメチル(3-(オキサゾール-5-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに(4-アミノ-3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.556 g、2.35 mmol)、3-ブromoprop-1-イン (0.506 g、4.25 mmol)、DIEA (0.214 g、1.65 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応混合物を窒素下、60℃で6時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをACN (3 x 20 mL) で洗浄した。反応混合物をACN/ H_2O (v/v = 1/6) で溶出したC18カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、ジメチル(3-(オキサゾール-5-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド0.078 g、(収率12.08%)を褐色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 275 [M+1]^+$ 。

40

【0960】

工程 5 (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(オキサゾール-5-イル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (214)

10 mL丸底フラスコに(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエ

50

チル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.079 g, 167.27 μmol)、ジメチル(3-(オキサゾール-5-イル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ホスフィンオキシド (0.059 g, 215.12 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.022 g, 31.16 μmol)、 CuI (0.015 g, 78.76 μmol)、 DIEA (0.102 g, 789.21 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を添加した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをCAN (3 x 20 mL) で洗浄した。粗生成物を分取HPLC (移動相A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-67-67% B (2-30-33分); 264 nm; 室温: 27.40-29.39) で精製し、目的物を得た。この結果、(4-((3-(7-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(フルオロメトキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (214) を白色固体として0.064 g (収率61.84%) 得た。LCMS: $m/z = 619 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.49 (s, 1H), 7.79 (d, $J = 11.5$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 9.6$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.24 - 7.19 (m, 2H), 7.11 - 7.07 (m, 1H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.29 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.5$ Hz, 1H), 4.44 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.82 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, $J = 29.1$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 11.3$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.18 (s, 4H), 2.08 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 1.99 - 1.88 (m, 1H), 1.71 (d, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.61 (d, $J = 13.2$ Hz, 6H)。

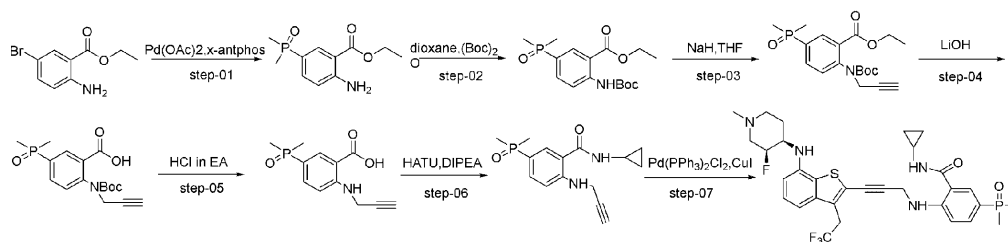
【0961】

実施例 215

N-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (215)

反応スキーム

【化234】



【0962】

実験詳細

工程 1. エチル 2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾエート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、2-アミノ-5-ブロモ安息香酸エチル (5.006 g, 20.51 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.773 g, 3.44 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (1.896 g, 3.28 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.712 g, 44.20 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を加えた。反応混合物を130℃に加熱した。次に、メチルホスフィノイルメタン (6.639 g, 85.06 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/3) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸エチルが黄色オイルとして3.53 g (収率71.35%) 得られた。LCMS: $m/z = 242 [M+1]^+$ 。

【0963】

工程 2. エチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾエート

窒素の不活性雰囲気下でパージして維持した100 mLの三首瓶に、2-アミノ-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸エチル (3.49 g, 14.47 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネ

ート (10.33 g, 47.33 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.42 g, 3.44 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (9.58 g, 74.12 mmol)、1,4-ジオキサン (50 mL) を加えた。反応混合物を110℃で3時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸エチルが白色固体として0.97 g (収率19.64%) 得られた。LCMS: m/z = 342 [M+1]⁺。

【0964】

工程3. エチル2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾエート

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した25 mLの三首瓶に、2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸チル (1.002 g, 2.94 mmol)、テトラヒドロフラン (10 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次に水素化ナトリウム (0.677 g, 28.21 mmol) を加えた。混合物を20℃で1.0時間攪拌した。次いで、3-ブモプロピレン (3.683 g, 30.96 mmol) を-10℃で反応物に添加した。反応混合物を室温で1時間攪拌した。酢酸 (5 mL) の添加により反応をクエンチした。得られた溶液をEA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。残渣をACN/H₂O (v/v = 1/1) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸エチルが黄色オイルとして1.082 g (収率97.15%) 得られた。LCMS: m/z = 380 [M+1]⁺。

【0965】

工程4. 2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸

50 mLの3つ首瓶に、窒素の不活性雰囲気に保ちながら、水酸化リチウム (0.348 g, 14.53 mmol)、エチル2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ベンゾエート (1.022 g, 2.69 mmol)、メタノール (15 mL)、水 (5 mL) を入れた。反応混合物を50℃で2時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。次に、飽和塩酸水溶液をpH = 4~5になるまで混合物に加え、CHCl₃/IPA (v/v = 3/1, 2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、残渣を真空下で濃縮した。その結果、2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸0.78 g (収率82.42%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 352 [M+1]⁺。

【0966】

工程5. 5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した50 mLの丸底フラスコに、2-((tert-ブトキシカルボニル)(プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)安息香酸 (0.77 g, 2.19 mmol)、酢酸エチル (10 mL) およびHClの酢酸エチル溶液 (5 mL, 4 M) を入れた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSは、反応が完了したことを示した。次にDCM (2 x 10 mL) を加え、真空下で濃縮した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸(塩酸塩)0.85 g (収率154.38%) が黄色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 252 [M+1]⁺。

【0967】

工程6. N-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気にパージして維持した4 mL丸底フラスコに、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸(塩酸塩) (0.062 g, 246.80 μmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート (0.118 g, 310.34 μmol)、シクロプロピルアミン (0.037 g, 648.05 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.241 g, 1.86 mmol)

10

20

30

40

50

ol)、N,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) を加えた。

【0968】

反応混合物を室温で1時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をACN/H₂O (v/v = 1/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、N-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 0.60 g (収率83.75%) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 291 [M+1]⁺.

【0969】

工程7. N-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (215)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mLフラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.062 g, 131.28 μmol)、N-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.041 g, 141.23 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.017 g, 24.08 μmol)、ヨウ化第一銅 (0.001 g, 5.25 μmol)、トリエチルアミン (0.044 g, 434.83 μmol)、メチルスルホキシド (1 mL) を加えた。反応混合物を50℃で24時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を水 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 25-57-57%B (2-30-32/分; 266 nm; 室温: 26.06-26.98分)。この結果、0.006 g (収率7.20%) のN-シクロプロピル-5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンズアミド (215) を白色固体として得た。LCMS: m/z = 635 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.53 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.80 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.70 - 7.61 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 4.88 - 4.72 (m, 1H), 4.47 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.89 - 3.78 (m, 2H), 3.65 (d, J = 29.8 Hz, 2H), 3.03 (s, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.58 (s, 3H), 1.23 (s, 2H), 0.71 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 0.59 (s, 2H).

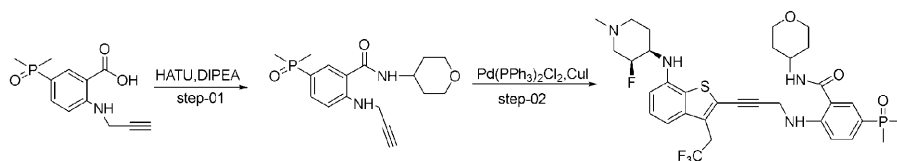
【0970】

実施例216

5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド (216)

反応スキーム

【化235】



【0971】

実験詳細

工程1. 5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド

窒素の不活性雰囲気のパージして維持した8 mL丸底フラスコに、5-(ジメチルホスホ

リル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸(塩酸塩)(0.102 g, 406.02 μmol)、4-アミノテトラヒドロピラン(0.081 g, 800.81 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.172 g, 1.33 mmol)、2-(7-アザ-1H-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ェート(0.500 g, 1.32 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)を加えた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。LCMSは反応が完了したことを示した。残渣をACN/H₂O (v/v = 1/3)で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド0.094 g(収率69.24%)を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 335 [M+1]⁺.

【0972】

工程2. 5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド(216)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した4 mLフラスコに、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン(0.060 g, 127.04 μmol)、5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド(0.063 g, 188.43 μmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.026 g, 36.83 μmol)、ヨウ化第一銅(0.004 g, 21.00 μmol)、トリエチルアミン(0.077 g, 760.95 μmol)、メチルスルホキシド(1 mL)。反応混合物を50°Cで25時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を水(10 mL)でクエンチし、EA(2 x 20 mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブライン(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した(移動相A:水(10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B:ACN;流速:40 mL/分;グラジエント:20-50-54%B(2-30-34/分;266 nm;室温:30.80-31.96分)。この結果、0.028 g(収率32.47%)の5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ベンズアミド(216)を白色固体として得た。LCMS: m/z = 679 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.41 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.86 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.62 (m, 1H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 7.02 - 6.96 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.14 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.88 - 4.70 (m, 1H), 4.46 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.93 - 3.75 (m, 5H), 3.03 (s, 2H), 2.78 (s, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (s, 1H), 1.95 (s, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 3H), 1.63 (s, 3H), 1.60 (s, 3H).

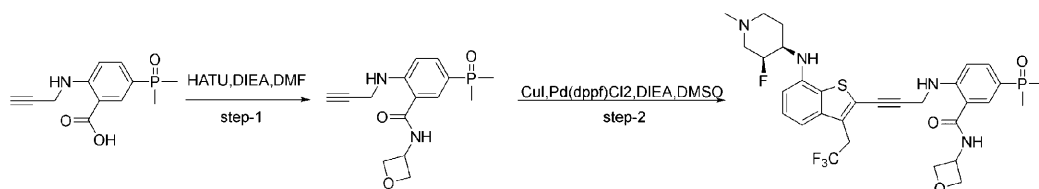
【0973】

実施例217

5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド(217)

反応スキーム:

【化236】



【0974】

10

20

30

40

50

実験詳細：

工程 1. 5-(ジメチルホスホリル)-N-(オキセタン-3-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド

8 mLの密閉チューブに5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.110 g, 0.46 mmol)、オキセタン-3-アミン (0.063 g, 0.86 mmol)、HATU (0.189 g, 0.50 mmol)、DIEA (0.184 g, 1.42 mmol)、DMF (1 mL)を入れた。混合物をACN/水 (v/v = 1/1) で溶出したC18カラムで精製し、5-(ジメチルホスホリル)-N-(オキセタン-3-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.069 g, 48.79%収率) を黄色オイルとして得た。LCMS: $m/z = 307 [M+1]^+$ [0975]

工程 2. 5-(ジメチルホスホリル)-2-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-N-(オキセタン-3-イル)ベンズアミド (217)

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mL密閉管に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.095 g, 0.20 mmol)、5-(ジメチルホスホリル)-N-(オキセタン-3-イル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.066 g, 0.22 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.019 g, 0.03 mmol)、CuI (0.006 g, 0.03 mmol)、DIEA (0.079 g, 0.60 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を50°Cで1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-75-950%B (2-32-60分) 260 nm; 室温: 31.40-33.96分) を用いて、(4-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-(メチル-d₃)ピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (217) (0.0545 g, 41.64%収率) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 651 [M+1]^+$

¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 8.00 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 7.76 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 1H), 7.22 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.12 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 6.81 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.21 - 5.07 (m, 1H), 5.04 - 4.90 (m, 3H), 4.81 - 4.69 (m, 2H), 4.45 (s, 2H), 3.80 - 3.62 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.05 - 2.90 (m, 1H), 2.51 - 2.37 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.31 - 2.19 (m, 1H), 2.05 - 1.91 (m, 2H), 1.79 (s, 3H), 1.78 (s, 3H).

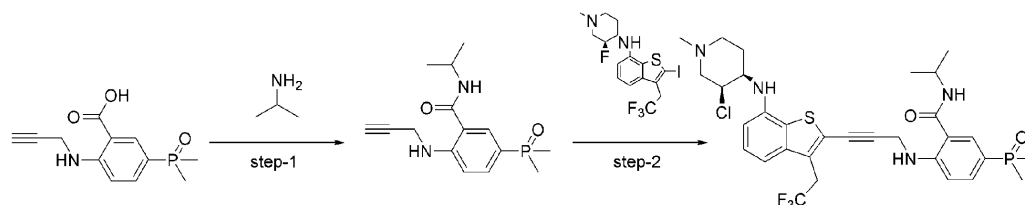
[0976]

実施例 218

2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N,N-dimethylbenzamide (218)

反応スキーム：

[化237]



[0977]

実験詳細：

工程 1. 5-(ジメチルホスホリル)-N,N-ジメチル-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

8 mLバイアル瓶に5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香

酸 (0.10 g, 0.41 mmol), プロパン-2-アミン (0.06 g, 0.96 mmol), HATU (0.22 g, 0.59 mmol), DIEA (0.17 g, 1.31 mmol), DMF (1 mL) を入れた。反応物を窒素下、室温で2時間攪拌した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、5-(ジメチルホスホリル)-N,N-ジメチル-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド 0.077 g (収率64.88%) を褐色固体として得た。LCMS: $m/z = 279 [M+1]^+$.

【0978】

工程2. 2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N,N-ジメチルベンズアミド (218).

20 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.10 g, 0.21 mmol)、5-(ジメチルホスホリル)-N,N-ジメチル-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.08 g, 0.26 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.03 g, 46.75 μ mol)、CuI (0.01 g, 52.51 μ mol)、DIEA (0.10 g, 0.77 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を添加した。反応物を窒素下、60°Cで2時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-71-71 %B (2-33-34分); 264 nm; 室温: 31.48-33.20分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0503 g (36.94 %収率) の2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N,N-ジメチルベンズアミド (218) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 639 [M+1]^+$.

^1H NMR (600 MHz, DMSO) δ 8.36 - 8.27 (m, 2H), 7.85 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.65 (t, $J = 9.5$ Hz, 1H), 7.31 - 7.25 (m, 1H), 7.25 - 7.19 (m, 1H), 7.01 - 6.97 (m, 1H), 6.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.17 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.87 - 4.72 (m, 1H), 4.47 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.16 - 4.07 (m, 1H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, $J = 28.4$ Hz, 1H), 3.09 - 2.99 (m, 1H), 2.80 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.77 - 1.68 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H).

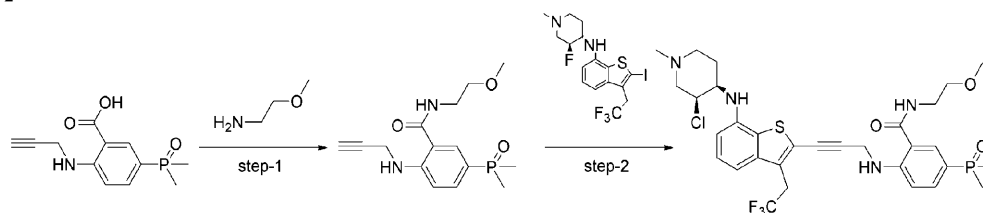
【0979】

実施例219

2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (219)

反応スキーム:

【化238】



【0980】

実験詳細:

工程1. 5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド.

8 mLバイアル瓶に5-(ジメチルホスホリル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)安息香酸 (0.10 g, 0.41 mmol)、2-メトキシエタン-1-アミン (0.05 g, 0.65 mmol)、HATU (0.20 g, 0.53 mmol)、DIEA (0.21 g, 1.62 mmol)、DMF (1 mL)を入れた。反応物を窒素下、室温で2時間攪拌した。残渣をACN/水 (v/v = 3/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。この結果、5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド0.079 g (61.89 %収率) が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 309 [M+1]^+$.

【0981】

工程2. 2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (219).

20 mLバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.10 g, 0.21 mmol)、5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)-2-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンズアミド (0.08 g, 0.26 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.03 g, 39.66 μ mol)、CuI (0.01 g, 36.75 μ mol)、DIEA (0.11 g, 0.83 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL)を加えた。反応物を窒素下、60°Cで2時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L NH₄OH)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-68-68 %B (2-30-32分); 264 nm; 室温: 27.57-29.25分) で精製し、目的物を得た。この結果、0.0595 g (43.49%収率) の2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (219) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 669 [M+1]^+$.

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 7.72 - 7.63 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05 - 6.98 (m, 1H), 6.79 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.17 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, J = 28.8 Hz, 1H), 3.47 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 3H), 3.08 - 3.00 (m, 1H), 2.80 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.76 - 1.68 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

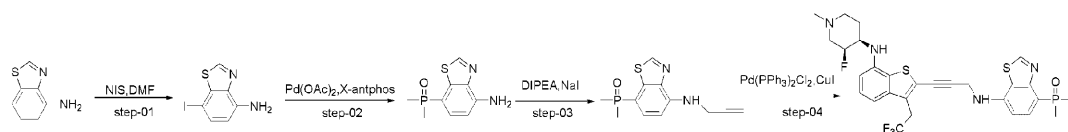
【0982】

実施例220

(7-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (220)

反応スキーム

【化239】



【0983】

実験詳細

工程1. 7-ヨードベンゾ[d]チアゾール-4-アミン

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した25 mLの三首瓶に、ベンゾ[d]チアゾール-

4-アミン (1.000 g、6.66 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。反応混合物を-40℃に冷却した。次に、N-ヨードスクシンイミド (1.302 g、5.79 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。得られた溶液を重亜硫酸ナトリウム水溶液 (5 mL) でクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。室温でH₂O (10 mL) で1時間スラリー化し、7-ヨードベンゾ[d]チアゾール-4-アミン1.757 g (収率95.58%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 277 [M+1]⁺.

【0984】

工程2. (4-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ジメチルホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した25 mL三首瓶に、7-ヨードベンゾ[d]チアゾール-4-アミン (1.000 g、3.62 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.198 g、881.93 μmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィノキサンテン (0.382 g、660.19 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.086 g、8.40 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を加えた。反応混合物を80℃に加熱した。次に、メチルホスフィノイルメタン (0.879 g、11.26 mmol) を加え、同温度で1.0時間攪拌した。残渣をろ過し、ACN/H₂O (0.05% NH₄HCO₃) (v/v = 1/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、(4-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ジメチルホスフィンオキシド0.83 g (収率101.29%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 227 [M+1]⁺.

【0985】

工程3. ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ホスフィンオキシド

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した25 mL三首瓶に、(4-アミノベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.209 g、923.82 μmol)、3-プロモプロピレン (0.171 g、1437.46 μmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.357 mg、2762.30 μmol)、ヨウ化ナトリウム (0.132 mg、0.946 μmol)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を加えた。得られた溶液を濃縮し、ACN/H₂O (v/v = 1/5) で溶出したC18クロマトグラフィーカラムで精製した。その結果、ジメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ホスフィンオキシド0.106 g (収率43.42%) を黄色固体として得た。LCMS: m/z = 328 [M+1]⁺.

【0986】

工程4. (7-((3-((7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (220)

窒素の不活性雰囲気にてパージして維持した8 mL三首瓶に、ヨウ化第一銅 (0.005 g、26.25 μmol)、トリエチルアミン (0.063 g、622.59 μmol)、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.080 g、169.39 μmol)、イメチル(4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ベンゾ[d]チアゾール-7-イル)ホスフィンオキシド (0.052 g、196.76 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL)。反応混合物を50℃で18時間攪拌した。LCMSの結果、反応は完了した。得られた溶液を水 (10 mL) でクエンチし、EA (2 x 10 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (10 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 40 mL/分; グラジエント: 20-55-55%B (2-30-32分; 260 nm; 室温: 28.59-30.06分)。この結果、0.013 g (収率12.61%) の(7-((3-((7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ベンゾ[d]チアゾール-4-イル)ジメチルホスフィンオキシド (220) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 609 [M+1]⁺.

¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.26 (s, 1H), 7.65 - 7.58 (m, 1H), 7.30 - 7.

10

20

30

40

50

2.2 (m, 2H), 7.20 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 6.92 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 5.12 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 4.88 - 4.71 (m, 1H), 4.53 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.84 - 3.74 (m, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 2H), 3.03 (s, 1H), 2.79 (d, $J = 11.0$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.6$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 11.8$ Hz, 1H), 1.99 - 1.90 (m, 1H), 1.70 (s, 3H), 1.67 (s, 3H).

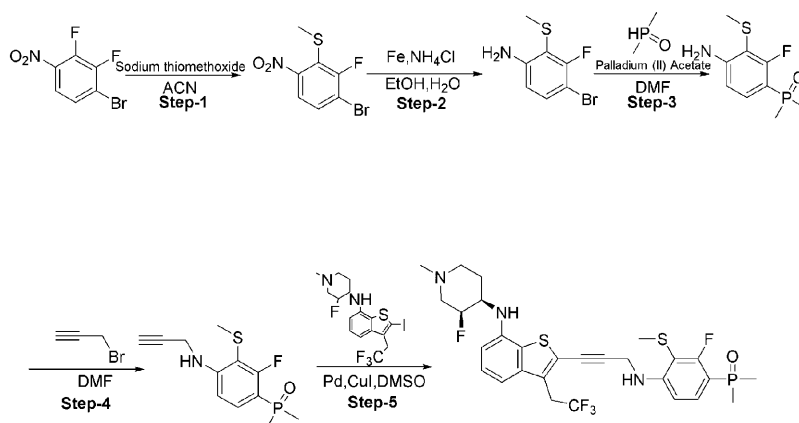
【0987】

実施例 221

(2-フルオロ-4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[*b*]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (221)

反応スキーム：

【化240】



【0988】

実験詳細：

工程 1 (3-ブromo-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)(メチル)スルファン

窒素の不活性雰囲気下でパージし維持した100 mLの三首瓶に、1-ブromo-2,3-ジフルオロ-4-ニトロベンゼン (1.534 g, 6.44 mmol) とACN (15 mL) を入れた。反応混合物を0℃で攪拌した。次にナトリウムチオメトキシド (0.476 g, 6.79 mmol) を加えた。得られた溶液を水 (50 mL) に加えた。得られた溶液をEA (3 x 80 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥し、残渣を真空下で濃縮した。粗生成物。この結果、(3-ブromo-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)(メチル)スルファン1.694 g (収率98.76%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 266$ [M+1]⁺

【0989】

工程 2 4-ブromo-3-フルオロ-2-(メチルチオ)アニリン

100 mL 3つ口フラスコに(3-ブromo-2-フルオロ-6-ニトロフェニル)(メチル)スルファン (3.350 g, 59.98 mmol)、鉄 (3.350 g, 59.98 mmol)、NH₄Cl (3.469 g, 64.85 mmol)、EtOH (15 mL)、水 (3 mL) を入れた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドをメタノール (2 x 30 mL) で洗浄した。ろ液を減圧下濃縮し、生成物を得た。粗生成物をEA/ヘキサン (v/v = 1/5) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、4-ブromo-3-フルオロ-2-(メチルチオ)アニリン1.300 g (収率87.72%) を黄色固体として得た。LCMS: $m/z = 236$ [M+1]⁺。

【0990】

工程 3 (4-アミノ-2-フルオロ-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 mL 3つ口フラスコに、4-ブromo-3-フルオロ-2-(メチルチオ)アニリン (0.601 g, 2.54 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.119 g, 530.04 μmol)、キサントホス (0.287 g, 496.01 μmol)、DIEA (1.002 g, 7.75 mmol)、DMF (6 mL) 反応物を窒素雰囲気下、130℃で0.5時間攪拌した後、ジメチルホスフィンオキシド (0.6 m

10

20

30

40

50

L) を 130℃3w で加えた。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 1/4) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、(4-アミノ-2-フルオロ-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド 1.823 g、(収率 112.84%) が褐色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 234 [M+1]⁺.

【0991】

工程 4 (2-フルオロ-3-(メチルチオ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

25 ml 3つ口フラスコに、(4-アミノ-2-フルオロ-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.311 g, 1.33 mmol)、3-プロモプロパ-1-イン (0.847 g, 7.12 mmol)、DIEA (0.204 g, 1.57 mmol)、KI (0.280 g, 1.68 mmol)、DMF (4 mL) を入れた。反応混合物を窒素下、60℃で16時間攪拌した。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを ACN (3 x 20 mL) で洗浄した。反応混合物を ACN/H₂O (v/v = 1/2) で溶出した C18 カラムで精製し、ろ過し、真空下で濃縮した。この結果、0.064 g、(収率 17.69%) の(2-フルオロ-3-(メチルチオ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシドが褐色オイルとして得られた。LCMS: m/z = 272 [M+1]⁺.

10

【0992】

工程 5 (2-フルオロ-4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (221)

20

10 mL 丸底フラスコに(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.073 g, 154.56 μmol)、(2-フルオロ-3-(メチルチオ)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (0.064 g, 235.90 μmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.028 g, 39.66 μmol)、CuI (0.014 g, 73.51 μmol)、DIEA (0.101 g, 781.47 μmol)、メチルスルホキシド (2 mL) を加えた。反応混合物をセライトパッドでろ過し、セライトパッドを CAN (3 x 20 mL) 洗浄した。粗生成物を分取 HPLC (移動相 A: 水 (0.1% 水酸化アンモニウム)、移動相 B: MeOH; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-83% B (-30-43分); 65 nm; 室温: 27.40-29.39) で精製し、目的物を得た。この結果、0.011 g (収率 11.55%) の(2-フルオロ-4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-(メチルチオ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (221) が白色固体として得られた。LCMS: m/z = 616 [M+1]⁺.

30

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.53 (m, 1H), 7.34 - 7.15 (m, 2H), 6.91 - 6.73 (m, 3H), 5.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.4 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 - 3.77 (m, 2H), 3.75 - 3.61 (m, 1H), 3.04 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 2.81 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10 (t, J = 11.7 Hz, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 2H), 1.72 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 1.63 (d, J = 13.5 Hz, 6H).

40

【0993】

実施例 222

2-((3S,4R)-4-((2-(3-((4-(ジメチルホスホリル)-2-メトキシフェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)-3-フルオロピペリジン-1-イル)-N-メチルアセトアミド (222)

反応スキーム:

50

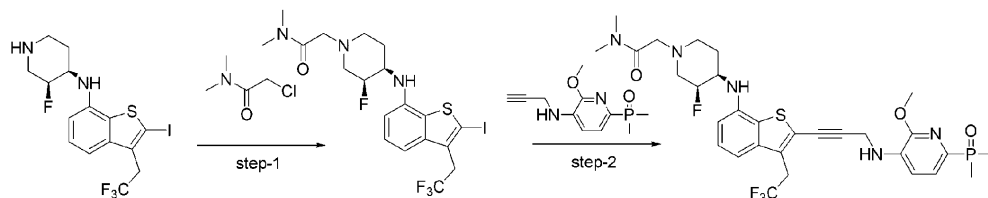
Chemical reaction scheme for the synthesis of compound 10:

Starting material: 2-(2-(2-fluoro-2-(trifluoromethyl)ethyl)-1H-inden-3-yl)-N-methylmethanamine reacts with N-chloro-N-methylacetamide in the presence of K_2CO_3 and DMF (step-1) to form an intermediate.

The intermediate then reacts with a phosphonamide derivative in the presence of CuI , $Pd(dppf)Cl_2$, $DIEA$, and $DMSO$ (step-2) to yield the final product 10.

反応スキーム：

【化 2 4 2】



【0997】

実験詳細：

工程 1. 2-((3S,4R)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド.

8 mLバイアル瓶に(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)ピペリジン-4-アミン (0.10 g, 0.22 mol)、2-クロロ-N,N-ジメチルアセトアミド (0.07 g, 0.57 mmol)、K₂CO₃ (0.12 g, 0.85 mmol)、DMF (2 mL)を入れた。残渣をACN/水 (v/v = 2/3) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、2-((3S,4R)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミドを黄色固体として0.095 g (収率79.33%) 得た。LCMS: m/z = 544 [M+1]⁺.

【0998】

工程 2. 2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (223).

20 mLバイアル瓶に、2-((3S,4R)-3-フルオロ-4-((2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)アミノ)ピペリジン-1-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド (0.09 g, 0.17 mmol)、(6-メトキシ-5-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピリジン-2-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.08 g, 0.32 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド (0.03 g, 46.75 μmol)、CuI (0.01 g, 42.01 μmol)、DIEA (0.32 g, 2.45 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL)を加えた。反応物を窒素下、60℃で1時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取HPLCで精製した (移動相A: 水 (10 mmol/L水酸化アンモニウム)、移動相B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-70-72% B (2-25-27分); 266 nm; 室温: 24.73-26.01分) で精製し、目的物を得た。この結果、2-((3-(7-(((3S,4R)-3-クロロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-N-(2-メトキシエチル)ベンズアミド (223) を白色固体として0.0252 g (収率22.28%) 得た。LCMS: m/z = 654 [M+1]⁺.

¹H NMR (600 MHz, DMSO) δ 7.44 - 7.35 (m, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.10 - 7.02 (m, 1H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.40 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 5.27 - 5.12 (m, 1H), 4.94 - 4.73 (m, 1H), 4.35 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.87 - 3.76 (m, 2H), 3.76 - 3.61 (m, 1H), 3.29 - 3.05 (m, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.65 - 2.54 (m, 1H), 2.39 (s, 1H), 2.15 - 1.88 (m, 2H), 1.84 - 1.67 (m, 1H), 1.59 (s, 3H), 1.57 (s, 3H).

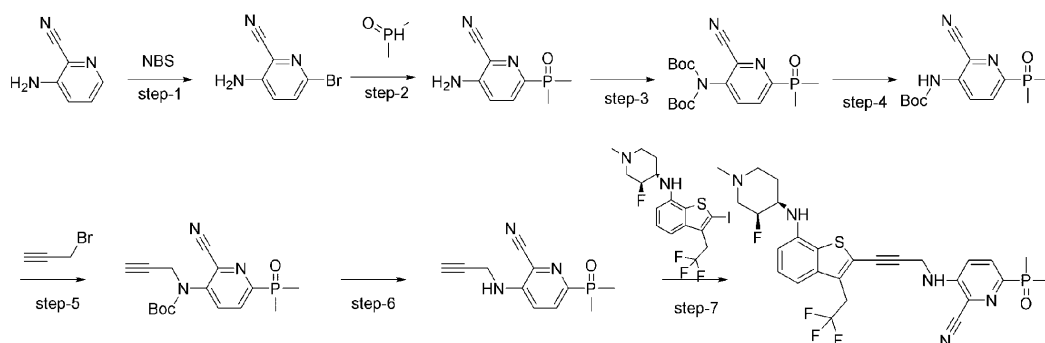
【0999】

実施例 224

6-(ジメチルホスホリル)-3-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ピコリノニトリル (224)

反応スキーム：

【化 2 4 3】



10

【1 0 0 0】

実験詳細：

工程 1．3-アミノ-6-bromoピコリノニトリル．

40 mLの密閉チューブに3-アミノピコリノニトリル (0.51 g, 4.29 mmol)、NBS (0.80 g, 4.51 mmol)、MeCN (10 mL)を入れた。反応物をEA/ヘキサン (v/v = 3/7) で溶出したシリカゲルカラムで精製した。その結果、3-アミノ-6-ブロモピコリノニトリルが褐色固体として0.521 g (収率61.33%) 得られた。LCMS: $m/z = 198 [M+1]^+$ 。

20

【1 0 0 1】

工程 2．3-アミノ-6-(ジメチルホスホリル)ピコリノニトリル．

50 mLの三口丸底フラスコに、3-アミノ-6-ブロモピコリノニトリル (0.50 g, 2.51 mmol)、酢酸パラジウム (0.12 g, 0.53 mmol)、ジメチルビスジフェニルホスフィンオキサンテン (0.33 g, 0.56 mmol)、DIEA (1.04 g, 8.07 mmol)、DMF (10 mL)を入れた。反応物を窒素下で130℃に加熱した。ジメチルホスフィンオキシド (0.59 g, 7.50 mmol)を反応液にゆっくり加えた。残渣をACN/水 (v/v = 1/4) で溶出したフラッシュC18で精製し、目的物を得た。その結果、3-アミノ-6-(ジメチルホスホリル)ピコリノニトリル0.608 g (粗) がオフホワイトの固体として得られた。LCMS: $m/z = 196 [M+1]^+$ 。

30

【1 0 0 2】

工程 3．tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-シアノ-6-ジメチルホスホリル-3-ピリジル)カルバメート．

100 mLの丸底フラスコに(6-アミノ-5-メトキシピリジン-3-イル)ジメチルホスフィンオキシド (0.55 g, 2.80 mmol)、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.06 g, 14.01 mmol)、N-(4-ピリジル)ジメチルアミン (0.13 g, 1.08 mmol)、1,4-ジオキサソ (10 mL)を入れた。混合物を真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチルN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-シアノ-6-ジメチルホスホリル-3-ピリジル)カルバメートが褐色オイルとして0.790 g (収率71.42%) 得られた。LCMS: $m/z = 396 [M+1]^+$ 。

【1 0 0 3】

工程 4．tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)カルバメート．

50 mLの丸底フラスコにN-tert-ブトキシカルボニル-N-(2-シアノ-6-ジメチルホスホリル-3-ピリジル)カルバミン酸tert-ブチル (0.78 g, 1.98 mmol)、 K_2CO_3 (1.00 g, 7.32 mmol)、MeOH (10 mL)を入れた。混合物を真空下で濃縮した。反応を水 (50 mL) でクエンチし、EA (2 x 50 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。その結果、tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)カルバメート0.346 g (収率59.17%) が褐色固体として得られた。LCMS: $m/z = 296 [M+1]^+$ 。

40

【1 0 0 4】

50

工程 5. tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート.

100 mL 丸底フラスコに tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)カルバメート (0.34 g, 1.15 mmol)、THF (20 mL) を入れた。反応物を 0°C で攪拌した。NaH (0.21 g, 8.75 mmol) を 0°C でゆっくりと反応物に加え、0.5 時間攪拌した。3-ブロモプロパ-1-イネ (0.799 g, 6.72 mmol) を反応物に加え、60°C で 2 時間攪拌した。残渣を ACN/水 (v/v = 1/4) で溶出したフラッシュ C18 で精製し、目的物を得た。その結果、tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメートが褐色オイルとして 0.238 g (収率 61.83%) 得られた。LCMS: m/z = 334 [M+1]⁺.

10

【1005】

工程 6. 6-(ジメチルホスホリル)-3-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリノニトリル.

50 mL 丸底フラスコに tert-ブチル(2-シアノ-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イル)(プロパ-2-イン-1-イル)カルバメート (0.24 g, 0.71 mmol)、TFA (3 mL)、DCM (10 mL) を入れた。反応物を真空下で濃縮した。残渣を ACN/水 (v/v = 1/9) で溶出したフラッシュ C18 で精製し、所望の生成物を得た。この結果、6-(ジメチルホスホリル)-3-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリノニトリル 0.101 g (60.66% 収率) が褐色固体として得られた。LCMS: m/z = 234 [M+1]⁺.

【1006】

工程 7. 6-(ジメチルホスホリル)-3-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ピコリノニトリル (224).

20

40 mL のバイアル瓶に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.12 g, 0.25 mmol)、6-(ジメチルホスホリル)-3-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)ピコリノニトリル (0.09 g, 0.39 mmol)、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) クロリド (0.06 g, 77.91 μmol)、CuI (0.01 g, 52.51 μmol)、DIEA (0.09 g, 0.70 mmol)、メチルスルホキシド (5 mL) を加えた。反応物を窒素下、60°C で 3 時間攪拌した。反応を水 (30 mL) でクエンチし、EA (2 x 20 mL) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (2 x 50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物を分取 HPLC で精製した (移動相 A: 水 (10 mmol/L NH₄OH)、移動相 B: ACN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 35-67-67% B (2-30-33 分); 270 nm; 室温: 28.86-29.72 分) で精製し、目的物を得た。この結果、6-(ジメチルホスホリル)-3-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)ピコリノニトリル (224) を白色固体として 0.0124 g (収率 8.59%) 得た。LCMS: m/z = 578 [M+1]⁺.

30

¹H NMR (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 - 7.95 (m, 1H), 7.65 - 7.61 (m, 1H), 7.54 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.19 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.80 (d, J = 49.5 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.89 - 3.80 (m, 2H), 3.66 (d, J = 29.0 Hz, 1H), 3.04 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 2.80 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 2.26 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.01 - 1.90 (m, 1H), 1.75 - 1.69 (m, 1H), 1.63 (s, 3H), 1.61 (s, 3H).

40

【1007】

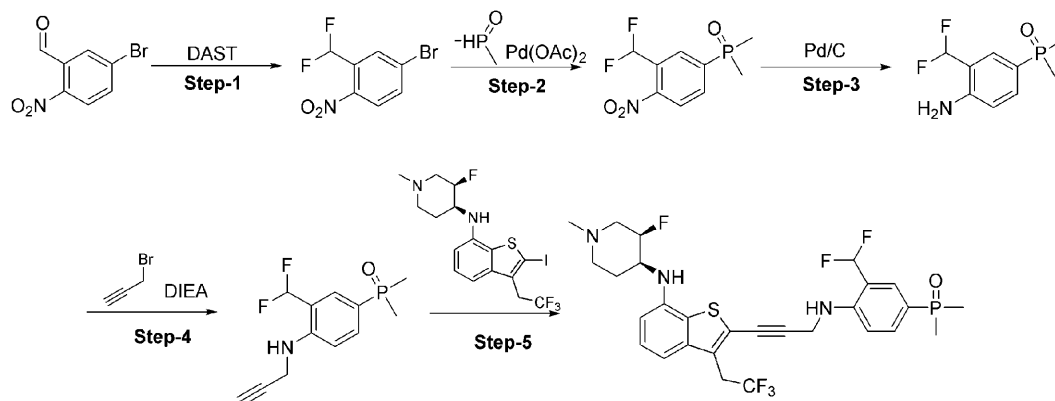
実施例 225

(3-(ジフルオロメチル)-4-((3-(7-(((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (225)

反応スキーム:

50

【化 2 4 4】



10

【1008】

実験詳細

工程 1. 4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-ニトロベンゼン

250 mLフラスコに5-ブromo-2-ニトロベンズアルデヒド (10.12 g, 44.00 mmol)、DCM (100 mL) を入れ、攪拌した。反応液を-20℃に冷却し、DAST (14.01 g, 86.92 mmol) を少しずつ加えた。反応を室温に温め、1.5時間攪拌した。反応を水 (150 mL) でクエンチし、EA (100 mL x 3) で抽出した。合わせた有機層を水 (100 mL) およびブライン (100 mL) で連続的に洗浄し、分離し、真空下で濃縮して、4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-ニトロベンゼン (0.027 g, 43.64 μmol, 収率42.41%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 252 [M+1]^+$.

20

【1009】

工程 2. (3-(ジフルオロメチル)-4-ニトロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド

500 mLフラスコに4-ブromo-2-(ジフルオロメチル)-1-ニトロベンゼン (4.532 g, 17.98 mmol)、酢酸パラジウム(II) (0.459 g, 2.04 mmol)、キサントホス (2.361 g, 4.08 mmol)、DIEA (4.651 g, 35.99 mmol)、DMF (40 mL) を入れ、窒素パージした。反応液を120℃に加熱し、DMF (2 mL) 中のジメチルホスフィンオキシド (2.399 g, 30.74 mmol) を攪拌しながら溶液に加えた。溶液を2時間攪拌した。溶液を室温まで冷却し、水250 mLに注いだ。固体をろ過し、ろ過ケーキを水50 mLで洗浄した。ろ過を真空下で濃縮し、C18カラムで精製し、CAN/水 (v/v = 3/10) で溶出し、(3-(ジフルオロメチル)-4-ニトロフェニル)ジメチルホスフィンオキシドをオフホワイト固体として得た。LCMS: $m/z = 250 [M+1]^+$

30

【1010】

工程 3. (4-アミノ-3-(ジフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

50 mLフラスコに(3-(ジフルオロメチル)-4-ニトロフェニル)ジメチルホスフィンオキシド (3.215 g, 12.90 mmol)、Pd/C (1.502 g, 14.11 mmol)、EtOH (15 mL) を入れた。反応物を水素雰囲気、室温で一晩攪拌した。反応物をろ過し、フィルターケーキをEtOH (5 mL x 2) で洗浄した。ろ液を濃縮し、(4-アミノ-3-(ジフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (2.571 g, 11.73 mmol, 90.91% 収率) をオフホワイトの固体として得た。LCMS: $m/z = 220 [M+1]^+$

40

【1011】

工程 4. (3-(ジフルオロメチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド

100 mLフラスコに(4-アミノ-3-(ジフルオロメチル)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (2.370 g, 10.81 mmol)、3-ブromoプロパ-1-イン (1.665 g, 14.00 mmol)、K₂CO₃ (2.447 g, 17.71 mmol)、DMF (15 mL) を入れた。反応物を50℃で一晩攪拌した。反応物をC18カラムで精製し、ACN/水 (v/v = 1/1) で溶出し、3-(ジフルオロメチル)-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオ

50

キシド

(0.576 g, 2.24 mmol, 収率20.71)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 258 [M-1]^+$

【1012】

工程5. (3-(ジフルオロメチル)-4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (225)

窒素雰囲気にてパージして維持した4 mLバイアル瓶に、(3R,4S)-3-フルオロ-N-(2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.101 g, 213.8557 μmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ (0.014 g, 19.83 μmol)、 CuI (0.004 g, 21.00 μmol)、TEA (0.048 g, 474.36 μmol)、DMF (1 mL)を添加した。反応物を8036 μmol に加熱し、ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン(チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミ)を加えた。反応物を80hで1時間攪拌した。反応物を水(4 mL)で希釈し、EA (4 mL x 2)で抽出した。合わせた有機層を水(2 mL)およびブライン(2 mL)で連続的に洗浄し、分離し、真空で濃縮した。残渣をprep-HPLCで精製した(移動相A:水(ギ酸)、移動相B:ACN;流速:70 mL/分;グラジエント:35-69-69%B (2-30-35分);262 nm;室温:29.95-31.52)を用いて、(3-(ジフルオロメチル)-4-((3-(7-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド (225) (0.032 g, 53.19 μmol , 24.87%収率)を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 580 [M+1]^+$ 。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.83 - 7.66 (m, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 7.15 - 6.93 (m, 2H), 6.78 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.60 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 5.15 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J = 49.7$ Hz, 1H), 4.42 (d, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.81 (q, $J = 11.0$ Hz, 2H), 3.65 (d, $J = 28.8$ Hz, 1H), 3.03 (t, $J = 11.6$ Hz, 1H), 2.79 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 2.27 (d, $J = 13.1$ Hz, 1H), 2.18 (s, 3H), 2.08 (t, $J = 11.5$ Hz, 1H), 2.00 - 1.87 (m, 1H), 1.72 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 1.59 (d, $J = 13.3$ Hz, 6H)。

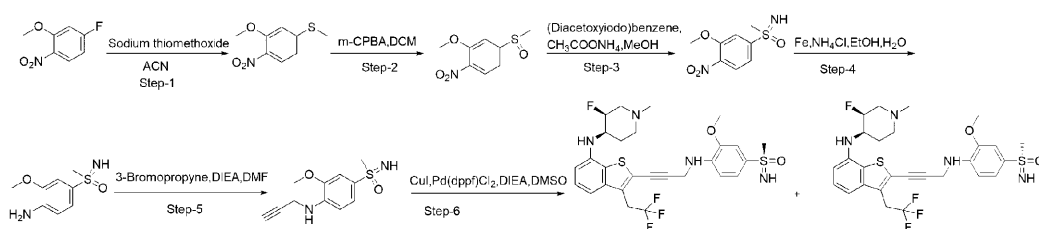
【1013】

実施例226および227

(S)-(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン (226) および (R)-(4-((3-(7-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン (227)

反応スキーム:

【化245】



【1014】

実験詳細:

工程1. (3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)スルファン

500 mL丸底フラスコに4-フルオロ-2-メトキシ-1-ニトロベンゼン (10.136 g, 59.

23 mmol)、ACN (100 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水 (100 mL) でクエンチし、EA (150 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をEA/ヘキサン (v/v = 1:3) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)スルファン (6.444 g, 54.61% 収率) を褐色固体として得た。LCMS: m/z = 200 [M+1]⁺

【1015】

工程2. 2-メトキシ-4-(メチルスルフィニル)-1-ニトロベンゼン

100 mL丸底フラスコに(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)スルファン (2.054 g, 10.31 mmol)、DCM (20 mL)を入れた。反応混合物を室温で1時間攪拌した。反応を1 M KHCO₃ (100 mL) でクエンチし、EA (150 mL x 3) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をEA/ヘキサン (v/v = 1:4) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、2-メトキシ-4-(メチルスルフィニル)-1-ニトロベンゼン (1.672 g, 収率75.35%) を小さな固体として得た。LCMS: m/z = 216 [M+1]⁺

10

【1016】

工程3. イミノ(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)-16-スルファノン

100 mL丸底フラスコに2-メトキシ-4-(メチルスルフィニル)-1-ニトロベンゼン (1.469 g, 6.83 mmol)、酢酸アンモニウム (2.078 g, 26.96 mmol)、(ジアセトキシヨード)ベンゼン (8.875 g, 27.55 mol)、MeOH (20 mL)。反応混合物を室温で4時間攪拌した。H₂O (100 mL) で反応をクエンチし、EA (250 mL x 2) で抽出した。有機層を合わせ、ブライン (50 mL x 2) で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥し、ろ過し、真空下で濃縮した。混合物をEA/ヘキサン (v/v = 2:1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、イミノ(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)-16-スルファノン (1.364 g, 収率86.80%) をオフホワイト固体として得た。LCMS: m/z = 231 [M+1]⁺

20

【1017】

工程4. (4-アミノ-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン

100 mLの丸底フラスコに、イミノ(3-メトキシ-4-ニトロフェニル)(メチル)-16-スルファノン (0.543 g, 2.36 mmol)、鉄 (0.595 g, 10.65 mmol)、NH₄Cl (1.140 g, 21.31 mol)、EtOH (10 mL) およびH₂O (2 mL)。反応混合物を70°Cで1時間攪拌した。混合物をろ過し、真空下で濃縮した。粗製物を20 mL (MeOH/DCM (1/20)) で一晩攪拌した。混合物をセライトパッドでろ過し、ろ液を濃縮して、(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン (0.629 g, 粗) を黄色オイルとして得た。LCMS: m/z = 201 [M+1]⁺

30

【1018】

工程5. イミノ(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(メチル)-16-スルファノン

20 mLの密閉チューブに(4-アミノ-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン (0.285 g, 1.42 mmol)、3-プロモプロピレン (0.120 g, 1.01 mmol)、DIEA (0.352 g, 2.72 mmol)、DMF (4 mL)を入れた。反応混合物を50°Cで12時間攪拌し、ACN/水 (v/v = 1/7) で溶出したフラッシュC18で精製し、所望の生成物を得た。この結果、イミノ(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(メチル)-16-スルファノンが黄色オイルとして0.112 g (収率33.03%) 得られた。LCMS: m/z = 239 [M+1]⁺

40

【1019】

工程6. (4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-16-スルファノン

窒素の不活性雰囲気でパージして維持した8 mL密閉管に、(3S,4R)-3-フルオロ-N-(

50

2-ヨード-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-7-イル)-1-メチルピペリジン-4-アミン (0.140 g, 0.30 mmol)、イミノ(3-メトキシ-4-(プロパ-2-イン-1-イルアミノ)フェニル)(メチル)-l6-スルファノン (0.061 g, 0.26 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.016 g, 0.02 mmol)、CuI (0.021 g, 0.11 mmol)、DIEA (0.147 g, 1.13 mmol)、DMSO (1 mL) を添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌した。混合物を分取HPLC (移動相A: 水 (10 mmol/L 水酸化アンモニウム)、移動相B: MeCN; 流速: 70 mL/分; グラジエント: 40-75-95% B (2-32-60分) 260nm; 室温: 31.40-33.96分)。ラセミ体をPrep-HPLC-Gilsonで以下の条件で分離した: カラム: CHIRALA室温 Cellulose-SCカラム (2 cm x 25 cm, 5 μm); 移動相: (Hex: DcM = 1:1) (0.1%IPA.M) / EtOH (50:50); 流速: 18 ml/分。この結果、(0.0148 g) (S)-(4-((3-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-l6-スルファノン (226) (第1溶出異性体、保持時間5.253分) が得られた。LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 5.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

10

20

30

40

【1020】

および(0.0144 g) (R)-(4-((3-(7-(((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-3-(2,2,2-トリフルオロエチル)ベンゾ[b]チオフェン-2-イル)プロパ-2-イン-1-イル)アミノ)-3-メトキシフェニル)(イミノ)(メチル)-l6-スルファノン (227) (第2溶出異性体、保持時間7.01分) LCMS: m/z = 583 [M+1]⁺
¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 7.47 - 7.39 (m, 1H), 7.30 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 6.40 - 6.30 (m, 1H), 5.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.89 - 4.71 (m, 1H), 4.38 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.86 - 3.75 (m, 2H), 3.75 - 3.57 (m, 2H), 3.09 - 3.02 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.80 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 2.37 - 2.24 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.80 - 1.66 (m, 1H).

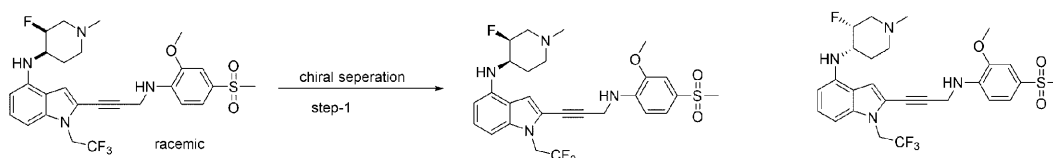
【1021】

Ref-1aおよびRef-1b

N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1a) およびN-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1b)

反応スキーム

【化246】



【1022】

実験詳細

50

工程 1. N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1a) および N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1b)

ラセミ試料 N-((Z)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (1.00 g, 1.77 mmol) をプレキラル HPLC で分離した (カラム: SB, 移動相 A: (HeX: DcM = 3:1) (0.1% IPA, M)、移動相 B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A: B = 50:50; 220 nm; 室温: 7.884 分) で分離し、418.00 mg (収率 41.67%) の N-((3R,4S)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1b) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 567 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.39 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.89 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 6.48 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 6.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.49 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 4.89 - 4.83 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 6.1$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.56 (d, $J = 29.6$ Hz, 1H), 3.17 - 2.95 (m, 4H), 2.80 (d, $J = 10.8$ Hz, 1H), 2.35 - 2.01 (m, 6H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.66 (m, 1H).

[1023]

ラセミ体試料 N-(3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (1.00 g, 1.77 mmol) をプレキラル HPLC で分離し、(カラム: SB, 移動相 A: (HeX: DcM = 3:1) (0.1% IPA, M)、移動相 B: EtOH; 流速: 20 mL/分; A: B = 50:50; 220 nm; 室温: 9.707 分) で分離し、415.00 mg (収率 41.37%) の N-((3S,4R)-3-フルオロ-1-メチルピペリジン-4-イル)-2-(3-((2-メトキシ-4-(メチルスルホニル)フェニル)アミノ)プロパ-1-イン-1-イル)-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-インドール-4-アミン (Ref-1a) を白色固体として得た。LCMS: $m/z = 567 [M+1]^+$

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.37 (t, $J = 17.4$ Hz, 1H), 7.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.01 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.90 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 6.74 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.55 - 6.50 (m, 1H), 6.24 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 5.52 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.94 - 6.90 (m, 3H), 4.36 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.65 - 3.60 (m, 1H), 3.19 - 2.97 (m, 4H), 2.84 - 2.80 (m, 1H), 2.32 - 2.04 (m, 5H), 1.95 - 1.90 (m, 1H), 1.69 - 1.65 (m, 1H).

[1024]

薬理学実験

1. *in vitro* DNA 結合試験.

His-p53 Y220C (94-294) タンパク質を MAb Anti His-Tb クリプテート (Cisbio, Cat. NO. 61HI2TLA) の存在下、384 ウェルマイクロプレート (Greiner) に 25 °C で 15 分間静置した後、アッセイプレートを 27 °C のインキュベーターに移し、60 分間インキュベートした。ストレプトアビジン-d2 (Cisbio, Cat. NO. 610SADLF) クリプテート (最終濃度: 20 mM HEPES pH = 7.4, 75 mM KCl, 1 mM MgCl_2 , 0.1 % (w/v) BSA, 1 mM DTT, 2.5 nM His-P53 Y220C (94-294) タンパク質、0.33 nM MAb Anti His-Tb クリプテート、2.5 nM ストレプトアビジン-d2 クリプテート、10 nM ビオチン化 DNA) の存在下で ビオチン化 p53 コンセンサス DNA (ID: p53-SEQUENCE 2

-F: 5' (ビオチン)-ATTAGGCATGTCTAGGCATGTCTAGG 3'

10

20

30

40

50

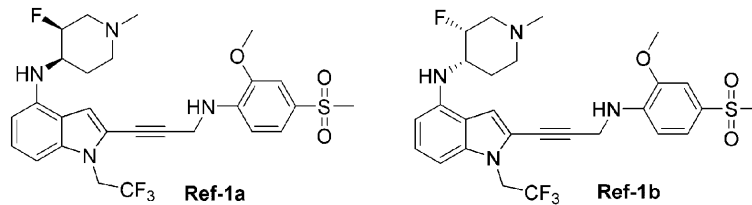
-R : 5' CCTAGACATGCCTAGACATGCCTAAT 3') をアッセイプレートに添加し、さらに60分間インキュベートした。2 μ Mの参照化合物Ref-1aを含むウェルをHighコントロールとして、同じ割合のDMSOを含むウェルをLowコントロールとして使用した。ホモジニアス時間分解蛍光法(HTRF)シグナルは、Tecan Sparkマルチモードマイクロプレートリーダーで読み取った。各ウェルのHTRF比は式： $HTRF比 = (シグナルF665 / シグナルF620) * 1000$ で計算した。化合物処理ウェルの活性化率は、HighコントロールとLowコントロールの間で正規化した(活性化率 = $(HTRF比_{化合物処理} - HTRF比_{Lowコントロール}) / (HTRF比_{Highコントロール} - HTRF比_{Lowコントロール}) * 100\%$)。次に、4パラメータ・ロジスティック・モデルを当てはめるか、エクセルを用いてデータを解析し、EC₅₀値を算出した。そして、EC₅₀は曲線上の50%活性化における濃度であった。

10

【1025】

参照化合物の構造：

【化247】



【1026】

20

本発明のいくつかの例示化合物のp53 (Y220C) EC₅₀ (μ M) 値を以下のテーブル1に示す。

【1027】

30

40

50

【表 4】

テーブル 1

化合物実施例番号	p53(Y220C) EC ₅₀ (μM)
Ref-1a	0.048
Ref-1b	0.096
1	0.345
2	0.044
3	0.081
4	0.099
5	0.032
6	0.130
7	0.200
8	0.112
9	0.114
10	0.056
11	0.114
12	0.141
13	0.170
14	0.199
15	0.034
16	0.124
17	0.072
18	0.173
20	0.188
21	0.341
22	0.288
23	0.100
24	0.056
25	0.312
26	0.169
27	0.235
28	0.284
29	6.401
30	0.452
31	0.535
33	0.621
34	3.625
35	0.038
36	0.305
37	3.883
38	0.194
39	0.157
40	0.060
41	0.057
42	0.654
43	0.390
44	2.909
45	2.788
46	0.047
47	0.020
48	0.084
49	0.038
50	0.086

10

20

30

40

50

51	0.479
52	0.055
54	0.224
55	0.122
56	0.284
57	0.029
58	0.090
59	0.073
60	0.072
61	0.102
62	0.064
63	0.220
64	0.044
65	0.046
66	0.060
68	0.044
70	0.229
71	1.033
72	0.041
73	0.070
74	0.127
75	0.082
77	0.904
78	0.134
80	0.048
81	0.087
83	0.040
84	0.045
85	0.075
86	0.037
88	0.404
89	0.053
90	0.272
91	0.102
92	0.047
93	0.151
94	0.085
95	0.133
96	0.103
97	0.071
99	0.087
100	0.040
101	0.105
102	0.064
103	0.091
104	0.082
105	0.035
107	0.060
109	0.033
110	0.027
111	0.101
112	0.135
113	0.044
114	0.057

10

20

30

40

50

115	0.023
116	5.134
117	0.034
123	0.147
124	0.143
125	0.054
126	0.036
127	0.038
128	0.053
129	0.069
130	0.117
131	0.033
132	0.059
133	0.311
135	0.026
136	0.046
137	0.078
138	0.034
139	1.219
140	0.129
141	0.049
143	0.106
144	0.102
147	0.091
148	0.147
149	0.046
150	0.035
151	0.060
152	0.019
153	0.031
154	0.067
155	0.147
156	0.108
157	0.068
158	0.030
160	0.041
161	0.073
163	0.050
164	0.120
165	0.048
166	0.059
167	0.045
168	0.053
169	0.070
170	0.076
171	0.178
172	0.060
174	0.015
175	0.066
176	0.033
177	0.059
178	0.034
179	0.134
180	0.050

10

20

30

40

50

181	0.096
182	0.058
184	0.042
185	0.054
187	0.033
188	0.018
189	0.045
190	0.087
191	0.148
192	0.034
193	0.113
194	0.033
196	0.067
197	0.026
198	0.043
199	0.027
200	0.025
204	0.816
205	0.065
206	0.205
207	0.126
208	0.043
209	0.211
210	0.016
211	0.052
213	0.058
214	0.038
215	0.042
216	0.048
219	0.045
220	0.041
221	0.169
224	0.087
225	0.036
226	0.039
227	0.040

10

20

30

40

50

【1028】

テーブル1から、本発明の化合物がp53 Y220C変異体に結合し、p53 Y220C変異体のDNA結合能を回復させることができることが理解されるだろう。本発明のいくつかの化合物は、高いin vitro DNA結合活性を示し、EC₅₀は0.010 μM～0.450 μM、好ましくは0.010 μM～0.090 μMであった。

【1029】

2. 細胞生存率アッセイ.

細胞を回収し、カウントした。望ましい数の細胞を96ウェルマイクロプレートに播種し、37℃の細胞培養器で一晩培養した。細胞培養液に溶解した化合物を細胞プレートに添加し、6日間培養した。CellTiter-Glo試薬と細胞を室温で30分間平衡化した後、等量のCellTiter-Glo試薬をアッセイプレートに添加し、2分間振とうして細胞を溶解した。細胞を室温で10分間平衡化し、Envisionを用いて発光シグナルを読み取った。化合物処理したウェルの細胞生存率は、HighコントロールとLowコントロールの間に正規化した。細胞培養培地と同割合のDMSOを含むウェルをLowコントロールとした。細胞を含むウェルと同率のDMSOを含むウェルをHighコントロールとした。細胞生存率(%) = (発光測定値化合物処理 - 発光測定値Lowコントロール) / (発光測定値Highコントロール - 発光

測定値_{Low}コントロール)*100%。次に、4パラメータ・ロジスティック・モデルを当てはめるか、Excelでデータを解析し、IC₅₀値を算出した。IC₅₀は、曲線上の細胞生存率50%における濃度である。

【1030】

本発明のいくつかの例示化合物のIC₅₀ (μM) 値を以下のテーブル2に示す。

【1031】

【表5】

テーブル2

化合物実施例番号	NUGC3 (P53 Y220C) IC ₅₀ (μM)	NUGC4 (P53 WT) IC ₅₀ (μM)
Ref-1a	0.54	11.04
Ref-1b	1.92	12.46
6	1.19	6.83
10	1.68	21.02
15	0.36	6.99
41	1.54	6.14
46	1.35	10.47
52	0.75	4.58
57	1.11	12.04
59	1.44	9.82
60	1.95	6.10
61	4.53	13.03
62	1.43	3.70
64	0.98	13.60
65	1.56	10.03
66	0.82	10.32
68	1.08	1.39
72	0.43	4.43
73	0.77	3.42
74	2.05	2.73
75	1.02	5.34
80	1.21	5.53
81	1.68	8.64
83	1.31	7.96
84	1.42	11.49
85	1.54	8.24
86	0.79	4.56
89	0.82	4.54
91	1.80	9.41
92	0.99	13.43
94	1.84	2.75
96	1.68	9.93
97	0.96	5.72
99	1.44	6.58
101	2.05	2.05
102	0.81	1.92
103	1.28	2.65
104	1.38	1.75
105	1.83	10.03
106	0.78	3.80
107	7.25	20.57
109	1.19	47.68
110	1.02	14.19
111	1.84	13.13
112	2.09	7.51
113	0.93	6.10
114	1.24	10.48
115	0.24	8.58
117	0.93	8.54
124	2.31	7.23

10

20

30

40

50

125	1.27	2.57
126	0.63	2.74
127	0.33	2.26
128	0.87	2.26
129	1.85	8.95
130	3.55	6.85
131	0.66	2.54
132	0.82	3.08
135	1.16	3.62
136	1.63	4.88
138	0.88	11.11
141	1.13	9.06
143	1.94	6.94
147	1.47	6.83
148	1.56	3.08
149	0.37	3.70
150	0.39	9.92
152	1.02	6.69
153	0.37	4.07
154	1.89	4.19
157	0.53	4.84
158	0.37	3.95
160	1.41	>50
161	1.15	12.91
163	1.21	3.82
165	20.49	>50
166	1.90	7.57
167	1.41	2.70
168	1.86	7.38
169	1.63	4.33
170	1.64	3.72
172	1.51	7.55
174	0.35	5.93
175	3.55	35.22
176	0.77	2.62
177	1.10	1.98
178	0.66	1.70
180	0.91	5.89
182	2.03	3.74
184	0.44	4.46
185	0.88	2.79
187	0.29	5.32
188	1.90	40.55
189	3.64	8.67
190	0.93	7.69
192	1.19	7.61
193	1.22	18.56
194	1.75	12.23
196	6.71	18.58
197	0.39	11.53
198	0.26	5.10
199	0.36	49.01
200	1.40	13.12
205	1.32	4.10

10

20

30

40

50

208	2.13	13.73
210	1.28	12.01
211	1.07	11.26
213	0.37	9.59
214	0.38	13.88
215	0.37	37.34
216	0.27	>50
217	0.32	15.42
218	0.60	14.63
219	0.36	19.46
220	0.25	8.11
225	0.44	13.59
226	0.32	19.35
227	0.28	17.62

10

20

30

40

50

【1032】

テーブル2から、本発明の化合物はp53 Y220C変異体を選択的に結合することができ、実際にY220C変異体特異的p53再活性化が可能であることが理解されるだろう。また、本発明の化合物のいくつかは、NUGC3 (P53 Y220C) に対するIC₅₀が、NUGC4 (P53 WT) に対するIC₅₀よりも少なくとも2倍、5倍、10倍、20倍、30倍低いことを示すことがみられる。すなわち、本発明の化合物は、野生型p53を有する細胞と比較して、p53 Y220C変異体を保有する細胞の増殖を選択的かつ特異的に阻害することができる。本発明の化合物のいくつかは、NUGC3 (P53 Y220C) 細胞において高い阻害活性を示し、IC₅₀は0.020 μM～0.950 μM、好ましくは0.10 μM～0.50 μMの範囲であった。

【1033】

3. レポーター遺伝子アッセイ.

pGL4.38[luc2P/p53 RE/Hygro]ベクター (E365A, promega) を用いてNUGC-3_P53_Luc単一クローン細胞株を樹立した。NUGC-3_P53_Luc単一クローン細胞は、使用前に37℃の細胞培養器で培養した。NUGC-3_P53_Luc細胞を回収し、PBSで2回洗浄し、フェノールレッドを除去した後、適切な濃度になるように培地に再懸濁した。試験化合物の希釈液を384ウェルアッセイプレート (パーキンエルマー社製) に移した。所望の細胞数をアッセイプレートに播種し、37℃のセルインキュベーターで6時間培養した。Britelite plus Luciferase Assay Reagentを各ウェルに添加し、発光値をEnvisionで記録した。化合物処理ウェルの活性値のパーセンテージは、HighコントロールとLowコントロールの間で正規化した。細胞とRef-1a (10 μM) を含むウェルをHighコントロールとし、細胞と同じ割合のDMSOを含むウェルをLowコントロールとした。活性値 (%) = (発光測定値化合物処理 - 発光測定値Lowコントロール) / (発光測定値Highコントロール - 発光測定値Lowコントロール) * 100%。次に、4パラメータ・ロジスティック・モデルに当てはめるか、Excelでデータを解析してEC₅₀値を算出し、曲線上の活性50%における濃度をEC₅₀とした。

【1034】

本発明のいくつかの例示化合物のEC₅₀ (μM) 値を以下のテーブル3に示す。

【1035】

【表 6】

テーブル 3

化合物実施例番号	p53(Y220C)_NUGC-3 EC ₅₀ (μM)
Ref-1a	0.05
Ref-1b	0.20
6	0.36
10	0.23
15	0.31
41	0.60
46	0.17
52	0.23
57	0.08
59	0.15
60	0.47
61	0.53
62	0.34
64	0.15
65	0.12
66	0.12
68	0.64
72	0.21
73	0.13
74	0.25
75	0.16
80	0.23
81	0.29
83	0.21
84	0.17
85	0.22
86	0.14
89	0.23
91	0.26
92	0.18
94	0.19
96	0.13
97	0.15
99	0.15
101	0.36
102	0.11
103	0.21
104	0.24
105	0.20
106	0.09
107	0.96
109	0.12
110	0.04
111	0.16
112	0.27
113	0.07
114	0.12
115	0.03
117	0.17
124	0.47

10

20

30

40

50

125	0.18
126	0.08
127	0.10
128	0.10
129	0.18
130	0.36
131	0.07
132	0.26
135	0.04
136	0.24
138	0.07
141	0.09
143	0.45
147	0.11
148	0.21
149	0.09
150	0.08
152	0.12
153	0.10
154	0.41
157	0.11
158	0.09
160	0.19
161	0.12
163	0.18
165	4.22
166	0.24
172	0.18
174	0.06
175	0.64
176	0.15
177	0.35
178	0.12
180	0.11
182	0.48
184	0.10
185	0.11
187	0.05
188	0.06
189	0.70
190	0.19
192	0.13
193	0.13
194	0.15
196	0.66
197	0.12
198	0.20
199	0.06
200	0.06
205	0.55
208	0.71
210	0.03
211	0.22
213	0.22

10

20

30

40

214	0.10
215	0.14
216	0.12
217	0.15
218	0.13
219	0.09
220	0.15
225	0.17
226	0.05
227	0.04

50

【1036】

テーブル3から、本発明の化合物は、膜を通してNUGC-3細胞に入り、細胞内でp53 Y220C変異体に結合し、p53 Y220C変異体のDNA結合能を回復させることができることが理解されるだろう。本発明の化合物のいくつかは、細胞内で高いDNA結合活性を示し、EC₅₀は0.010 μM~0.450 μM、好ましくは0.010 μM~0.090 μMの範囲であった。

【1037】

薬物動態試験

1. ラットにおけるPK

試験方法：

10% DMSO、10% Solutolおよび80% PBSに化合物を溶解し、溶液を得た。SD系雄性ラットに本発明の化合物を経口投与および静脈内投与した。その後、投与前0時間、投与0.25、0.5、1、2、4、6、8、24時間後に血液サンプルを採取した。抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸（EDTA-K2）を用いて血液サンプルを遠心チューブに入れた。5000 rpm/分で10分間遠心後、血漿100 μLを測定し、-80℃で保存した。血漿50 μLと輸液5 μL（V_{ACN}:V_{H2O} = 1:1）と抗凝固剤200。5000 rpm/分で10分間遠心後、血漿100 μLを測定し、4℃で保存した後、4600 rpm/分で遠心して上清を分離した。上清と水を混合し、上清：水 = 1：2の血漿ホモジネートサンプルを得た。

【1038】

分析および検出：

逆相液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析計（LC-MS/MS）を用いて、ラットの血漿中の化合物を定量分析した。

【1039】

注入量：5 μL

クロマトグラフィーカラムのモデル：Phenomenex Kinetex 5 μm C18 (100A(2.1*50)mm) クロマトグラフィーカラム；

移動相A；V_{ACN}:V_{H2O} = 5:95, (0.1% HCOOH)；

移動相B；V_{ACN}:V_{H2O} = 95:5, (0.1% HCOOH)；

流速：0.6 ml/分；

フロー時間 3.00分；

溶出グラジエントをテーブル4に示す：

【1040】

【表7】

テーブル4 LCMS/MS 溶出グラジエント

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0.00	95	5
0.40	95	5
1.20	5	95
2.50	5	95
2.51	95	5
3.00	95	5

【1041】

質量分析計のパラメータ：

イオン源：エレクトロスプレーイオン化（ESI）；イオン化モード：陽イオンモード；カーテングス（CUR）：30.00 Psi；イオン源ガス1（GS1）：50.00 Psi；イオン源ガス2（GS2）：50.00 Psi；イオンスプレー電圧（IS）：5500V；温度（TEM）：450℃；コリジョンガス（CAD）：8.00 Psi；インターフェースヒーター（ihe）条件：オン。

【1042】

WinNonlinのソフトウェアを使用して、CL (mL/分/kg)、Vss (L/kg)、C_{max} (ng/mL)、AUC_{last} (h*ng/mL)、F%またはt_{1/2} (h) 等の薬物動態パラメータを非コンパートメントモデルで算出した。

【1043】

2. マウスにおけるPK

試験方法：

10%DMSO、10%Solutolおよび80%PBSに化合物を溶解し、溶液を得た。Balb/cマウスに本発明の化合物を経口投与および静脈内投与した。その後、投与0.5、1、2、4、8、24時間後に血液サンプルを採取した。血液サンプルは、抗凝固剤としてエチレンジアミン四酢酸(EDTA-K2)を用いて遠心チューブに入れた。5000 rpm/分で10分間遠心した後、40サンプルを80℃の遠沈管に入れた。血漿30 μL、輸液3 μL (V_{ACN}:V_{H2O} = 1:1)、抗凝固剤150。5000 rpmで遠心後、標準化合物を混合し、4℃で4600 rpm/分で遠心して上清を分離した。上清と水を混合し、上清:水 = 1:2の血漿ホモジネートサンプルを得た。

【1044】

分析および検出：

マウスの血漿中の化合物を定量分析するために、ポジティブイオンモードを備えた逆相液体クロマトグラフィーとタンデム質量分析(LC-MS/MS)を用いた。

【1045】

注入量：5 μL

クロマトグラフィーカラムのモデル：Phenomenex Kinetex 5 μm C18 (100A(2.1*50)mm) クロマトグラフィーカラム；

移動相A；V_{ACN}:V_{H2O}=5:95, (0.1%HCOOH)；

移動相B；V_{ACN}:V_{H2O}=95:5, (0.1%HCOOH)；

流速：0.6 ml/分；

フロー時間3.00分；

溶出グラジエントをテーブル5に示す：

【1046】

【表8】

テーブル5 LCMS/MSの溶出グラジエント

時間(分)	移動相 A(%)	移動相 B(%)
0.00	95	5
0.40	95	5
1.20	5	95
2.50	5	95
2.51	95	5
3.00	95	5

【1047】

質量分析計のパラメータ

イオン源：エレクトロスプレーイオン化(ESI)；イオン化モード：陽イオンモード；カーテングス(CUR)：30.00 Psi；イオン源ガス1(GS1)：50.00 Psi；イオン源ガス2(GS2)：50.00 Psi；イオンスプレー電圧(IS)：5500V；温度(TEM)：450℃；コリジョンガス(CAD)：8.00 Psi；インターフェースヒーター(ihe)条件：オン。

【1048】

WinNonlinのソフトウェアを使用して、CL (mL/分/kg)、Vss (L/kg)、C_{max} (ng/mL)、AUC_{last} (h*ng/mL)、F%またはt_{1/2} (h) 等の薬物動態パラメータを非コンパートメントモデルで算出した。

【1049】

列挙した実施形態と併せて本発明を説明するが、これらの実施形態は本発明をこれらの実施形態に限定することを意図していないことが理解されるだろう。本発明は、本発明の範囲内に含まれ得る全ての代替物、修正物、および等価物をカバーすることを意図している。当業者であれば、本発明の実施において使用され得る、本明細書に記載されたものと類似または同等の多くの方法および材料を認識するであろう。本発明は、記載された方法および材料に決して限定されない。組み込まれた文献、特許、および同様の資料の1つ以上が、定義された用語、用語の用法、記載された技術等を含むがこれらに限定されない、本出願と異なる、または矛盾する場合、本出願が優先される。

【1050】

本出願において引用された特許、特許出願および刊行物を含む全ての参考文献は、その全体が参照により本明細書に組み込まれ、それらの各々が個々に組み込まれたものとして解釈される。さらに、当業者であれば、以下の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から逸脱することなく、本発明に様々な変更または修正を加えることができることが理解されるだろう。したがって、本発明は、開示された実施形態に限定されることを意図するものではない。むしろ、本発明は、開示された実施形態ならびに本発明の範囲および精神に属する他のものを、本開示および以下の本明細書に添付の特許請求の範囲によって定義される発明に鑑みて許容される最大限の範囲までカバーすることを意図する。

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2022/111050
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 333/66(2006.01)i; C07D 409/12(2006.01)i; C07D 419/14(2006.01)i; A61K 31/381(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D;A61K;A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CNPAT,CNKI,EPODOC,WPI,REGISTRY(STN),CAPLUS(STN): p53 mutant, cancer, tumor, benzothiazole, alkynyl, Structure Search		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021061643 A1 (PMV PHARMACEUTICALS INC) 01 April 2021 (2021-04-01) claims 1-26, examples A1-A50, B5-B7, C1-C29 etc. tables 1-6	1-82
X	WO 2017143291 A1 (PMV PHARMACEUTICALS INC) 24 August 2017 (2017-08-24) claims 1-69, examples 134, 172, 175, etc.	1-82
X	Registry. "CAS Numbers" 2169802-96-2 <i>et al.</i> , 05 January 2018 (2018-01-05),	60
PX	WO 2021262484 A1 (PMV PHARMACEUTICALS INC) 30 December 2021 (2021-12-30) claims 1-43, paragraphs [0111]-[0126], tables 1-3	1-82
PX	WO 2021262541 A1 (PMV PHARMACEUTICALS INC) 30 December 2021 (2021-12-30) claims 1-44, paragraphs [0088]-[0104], tables 1-3	1-82
PX	WO 2021262483 A1 (PMV PHARMACEUTICALS INC) 30 December 2021 (2021-12-30) claims 1-40, paragraphs [0326]-[0327], tables 1-3	1-82
A	WO 2015178955 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC) 26 November 2015 (2015-11-26) claims 1-34	1-82
A	CN 109836434 A (BIORAY LAB INC) 04 June 2019 (2019-06-04) the whole document	1-82
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 18 October 2022		Date of mailing of the international search report 11 November 2022
Name and mailing address of the ISA/CN National Intellectual Property Administration, PRC 6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer YANG, Jie Telephone No. 86-(10)-53962314

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2022/111050

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: **76-82**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

[1] Claims 76-82 are directed to methods for the treatment of the human body by therapy, and thus relate to the subject matter for which an international search is not required. The search has been established and based on the subject matter of the use in the manufacture of medicaments for treating the corresponding diseases. 10
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a). 20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2022/111050

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2021061643	A1	01 April 2021	AU	2020352516	A1	14 April 2022
				CA	3152160	A1	01 April 2021
				IL	291593	A	01 May 2022
				EP	4034104	A1	03 August 2022
				KR	20220070255	A	30 May 2022
				BR	112022005460	A2	16 August 2022
WO	2017143291	A1	24 August 2017	AU	2017221472	A1	26 July 2018
				KR	20180138200	A	28 December 2018
				JP	2019512465	A	16 May 2019
				US	2021002252	A1	07 January 2021
				IL	261175	A	31 October 2018
				MX	2018009947	A	21 January 2019
				IL	286839	A	31 October 2021
				BR	112018016890	A2	12 February 2019
				US	2019119249	A1	25 April 2019
				US	2017240525	A1	24 August 2017
				CN	109069481	A	21 December 2018
				US	2022213062	A1	07 July 2022
				EP	3416638	A1	26 December 2018
				CA	3010847	A1	24 August 2017
WO	2021262484	A1	30 December 2021	None			
WO	2021262541	A1	30 December 2021	None			
WO	2021262483	A1	30 December 2021	None			
WO	2015178955	A1	26 November 2015	TW	201623307	A	01 July 2016
				EP	3145512	A1	29 March 2017
				US	2017114063	A1	27 April 2017
				JP	2017519733	A	20 July 2017
CN	109836434	A	04 June 2019	JP	2021504457	A	15 February 2021
				US	2021139497	A1	13 May 2021
				WO	2019101171	A1	31 May 2019
				EP	3736276	A1	11 November 2020

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I	テーマコード (参考)	
A 6 1 K	31/4535(2006.01)	A 6 1 K	31/4535	C S P
C 0 7 D	409/12 (2006.01)	C 0 7 D	409/12	
A 6 1 K	31/675(2006.01)	A 6 1 K	31/675	C S P
A 6 1 K	31/381(2006.01)	A 6 1 K	31/381	
A 6 1 K	31/397(2006.01)	A 6 1 K	31/397	C S P
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377	
A 6 1 K	31/635(2006.01)	A 6 1 K	31/635	C S P
A 6 1 K	31/439(2006.01)	A 6 1 K	31/439	
A 6 1 K	31/46 (2006.01)	A 6 1 K	31/46	C S P
C 0 7 D	451/04 (2006.01)	C 0 7 D	451/04	
A 6 1 K	31/403(2006.01)	A 6 1 K	31/403	C S P
A 6 1 K	31/454(2006.01)	A 6 1 K	31/454	
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	409/14	C S P
A 6 1 K	31/4545(2006.01)	A 6 1 K	31/4545	
A 6 1 K	31/438(2006.01)	A 6 1 K	31/438	C S P
A 6 1 K	31/541(2006.01)	A 6 1 K	31/541	
A 6 1 K	31/496(2006.01)	A 6 1 K	31/496	C S P
A 6 1 K	31/55 (2006.01)	A 6 1 K	31/55	
C 0 7 D	401/12 (2006.01)	C 0 7 D	401/12	C S P
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14	
C 0 7 D	471/08 (2006.01)	C 0 7 D	471/08	C S P
A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506	
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	C 0 7 D	413/14	C S P
C 0 7 F	9/6561(2006.01)	C 0 7 F	9/6561	
C 0 7 D	405/04 (2006.01)	C 0 7 D	405/04	Z

(32)優先日 令和3年11月23日(2021.11.23)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2022/073977

(32)優先日 令和4年1月26日(2022.1.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 PCT/CN2022/097840

(32)優先日 令和4年6月9日(2022.6.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー 1 0 5 ビルディング 8

(72)発明者 リー アミン

中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー 1 0 5 ビルディング 8

(72)発明者 チェン チェン

中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー 1 0 5 ビルディング 8

(72)発明者 ダン チャオジエ
中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー105 ビルディング 8

(72)発明者 ファン シンルイ
中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー105 ビルディング 8

(72)発明者 ロン ウェイ
中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー105 ビルディング 8

(72)発明者 ワン ヤンピン
中華人民共和国 ベイジン 1 0 0 1 7 6 トンチョウ ディストリクト ビジネス ディベロップメント エリア ジンハイ サード ロード ナンバー105 ビルディング 8

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BB03 BC10 BC21 BC27 BC31 BC36 BC50
BC60 BC73 BC80 BC88 CB09 CB15 CB22 CB29 DA20 DA38 GA02
GA04 GA07 GA08 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA59 ZA81 ZB26
4H050 AA01 AA03 AB20