

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2008年2月21日 (21.02.2008)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2008/020622 A1

(51) 国際特許分類:

C07D 495/04 (2006.01) A6IP 3/04 (2006.01)  
A61K 31/519 (2006.01) A6IP 3/06 (2006.01)  
A61K 31/5377 (2006.01) A6IP 3/10 (2006.01)  
A61K 31/541 (2006.01) A6IP 7/00 (2006.01)  
A6IP 1/00 (2006.01) A6IP 9/10 (2006.01)  
A6IP 1/04 (2006.01) A6IP 9/12 (2006.01)  
A6IP 1/12 (2006.01) A6IP 11/00 (2006.01)  
A6IP 1/14 (2006.01) A6IP 11/04 (2006.01)  
A6IP 1/16 (2006.01) A6IP 13/10 (2006.01)  
A6IP 1/18 (2006.01) A6IP 13/12 (2006.01)

[続葉有]

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2007/066015

(22) 国際出願日:

2007年8月17日 (17.08.2007)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願2006-222725 2006年8月17日 (17.08.2006) JP

(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): 日清キヨーリン製薬株式会社 (NISSHIN KYORIN PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目1番地 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 和田恵 (WADA, Megumi) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 末田憲義 (SUEDA, Noriyoshi) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 小峰隆史 (KOMINE, Takashi) [JP/JP]; 〒

3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 勝山浩一 (KATSUYAMA, Koichi) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 土田尚利 (TSUCHIDA, Hisatoshi) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 小島僚太郎 (KOJIMA, Ryotaro) [JP/JP]; 〒3568511 埼玉県ふじみ野市鶴ヶ岡5丁目3番1号 日清キヨーリン製薬株式会社 創薬研究所内 Saitama (JP). 川村織恵 (KAWAMURA, Orie) [JP/JP]; 〒1010054 東京都千代田区神田錦町三丁目1番地 日清キヨーリン製薬株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 平木祐輔, 外 (HIRAKI, Yusuke et al.); 〒1050001 東京都港区虎ノ門4丁目3番20号 神谷町MTビル19階 Tokyo (JP).

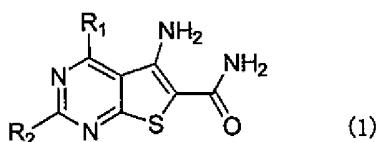
(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

/ 続葉有

(54) Title: NOVEL THIENO[2,3-d]PYRIMIDINE COMPOUND

(54) 発明の名称: 新規なチエノ[2,3-d]ピリミジン化合物



(57) Abstract: Disclosed is a novel compound which has an excellent inhibitory activity on I $\kappa$ B kinase and is intended to be used as an active ingredient of a prophylactic or therapeutic agent for a disease associated with NF- $\kappa$ B. Specifically disclosed is a compound represented by the general formula (1) or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Also disclosed is a pharmaceutical composition comprising the compound or the salt. (1) wherein R<sub>1</sub> represents a phenyl, heterocyclic, C1-C6 alkyl, C1-C6 alkoxy, phenoxy or C1-C6 alkylamino group which may be substituted; and R<sub>2</sub> represents an amino or mercapto group which may be substituted.

(57) 要約: 優れたI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有し、NF- $\kappa$ Bが関与する疾患の予防または治療剤における有効成分として用いるための新規化合物を提供する。本発明は、一般式(1): [式中、R<sub>1</sub>は、置換されていてよいフェニル基、複素環基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、フェノキシ基、C1-C6アルキルアミノ基であり、R<sub>2</sub>は置換されていてよいアミノ基またはメルカプト基である]で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩、およびそれらを含む医薬組成物に関する。

WO 2008/020622 A1



## (51) 國際特許分類 [続葉有]:

*A6IP 15/00* (2006.01)    *A6IP 27/02* (2006.01)  
*A6IP 17/00* (2006.01)    *A6IP 29/00* (2006.01)  
*A6IP 19/02* (2006.01)    *A6IP 31/I2* (2006.01)  
*A6IP 19/06* (2006.01)    *A6IP 35/00* (2006.01)  
*A6IP 19/10* (2006.01)    *A6IP 37/06* (2006.01)  
*A6IP 21/04* (2006.01)    *A6IP 37/08* (2006.01)  
*A6IP 25/00* (2006.01)    *A6IP 43/00* (2006.01)  
*A6IP 25/28* (2006.01)    *C07D 519/00* (2006.01)

添付公開書類:  
— 國際調査報告書

## 明細書

### 新規なチエノ[2,3-d]ピリミジン化合物

### 技術分野

[0001] 本発明は、チエノピリミジン化合物、それらを含む医薬組成物、および疾患の予防または治療におけるそれらの使用に関する。

### 背景技術

[0002]  $I\kappa B$ キナーゼ(本明細書中、IKKと略記することがある)は、 $I\kappa B$ をリン酸化する分子量900キロダルトン以上のキナーゼ複合体である。該複合体にはキナーゼサブユニットであるIKK- $\alpha$ (IKK-1)、IKK- $\beta$ (IKK-2)、制御サブユニットIKK- $\gamma$ (NEMO)などが含まれる。IKKは、転写因子であるNF- $\kappa B$ のシグナル伝達系の一因子としても重要な寄与をしていることが知られている。NF- $\kappa B$ は、通常は阻害たんぱく質である $I\kappa B$ と結合して不活性型として細胞質内に存在しているが、IKKが $I\kappa B$ をリン酸化すると、これが引き金となって $I\kappa B$ のユビキチン化が起こり、さらには $I\kappa B$ の分解が進行する。 $I\kappa B$ の分解とともに遊離したNF- $\kappa B$ は、核内に移行して標的遺伝子の転写を活性化し、腫瘍壞死因子(Tumor Necrosis Factor:TNF)やIL-1、IL-6などの炎症性サイトカイン;ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule-1)などの細胞接着因子;およびシクロオキシゲナーゼCOX2(Cyclooxygenase-2)、誘導型NO合成酵素(inducible nitric oxide synthase)などの酵素の産生を促進する。このように、NF- $\kappa B$ は、炎症や免疫応答に深く関わっている。IKKは、NF- $\kappa B$ のサブユニットやヒストンをリン酸化することによっても、NF- $\kappa B$ を活性化することが知られている。したがって、IKK阻害剤は、NF- $\kappa B$ の活性化を抑制し、自己免疫疾患(例、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、クローン病、潰瘍性大腸炎)や炎症性疾患(例、変形性関節症、アテローム硬化症、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、エンドトキシンショック、敗血症、炎症性腸疾患)、虚血性疾患などの予防剤や治療剤として有用であると期待される。さらに、NF- $\kappa B$ は、癌細胞において、抗アポトーシス因子や増殖因子として働いているため、NF- $\kappa B$ の活性化を抑制するIKK阻害剤は、癌の予防剤や治療剤として有用であると期待される。また、IKK阻害剤は、免疫抑制剤としても有用であ

ると期待される。

[0003] 従来I $\kappa$ Bキナーゼ阻害剤としてはチオフェン誘導体(特許文献1参照)、ピリジン誘導体(特許文献2参照)、尿素誘導体(特許文献3参照)、チエノピリジン誘導体(特許文献4、5参照)等が報告されている。一方、チエノピリミジン誘導体は、黄体形成ホルモン作動薬(特許文献6、7参照)としての活性等が報告されているが、そのI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用は知られていないかった。

特許文献1:国際公開第WO03/37886号

特許文献2:国際公開第WO02/44153号

特許文献3:国際公開第WO01/58890号

特許文献4:国際公開第WO03/103661号

特許文献5:特開第2005-194198号

特許文献6:国際公開第WO00/61586号

特許文献7:国際公開第WO02/24703号

## 発明の開示

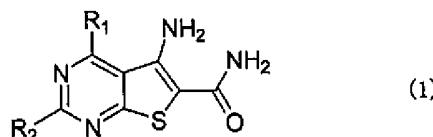
[0004] 本発明の目的は、優れたI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有し、NF- $\kappa$ Bが関与する疾患の予防または治療剤における有効成分として用いるための新規化合物を提供することである。

[0005] 本発明者らは、新規チエノピリミジン化合物の合成に成功し、該チエノピリミジン化合物が優れたI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

[0006] すなわち、本発明は以下の発明を包含する。

[0007] (1)一般式(1):

[化1]



[0008] [式中、R<sub>1</sub>は、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、

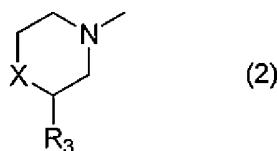
置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよいC1-C6アルキルアミノ基であり、R<sub>2</sub>は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいメルカプト基である]

で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

- [0009] (2) R<sub>1</sub>が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいC1-C6アルキル基である、(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。
- [0010] (3) R<sub>2</sub>がNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC2-C6アルケニル基、置換されていてもよいC2-C6アルキニル基を表すが、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の一方が水素原子であれば他方は水素原子ではなく、あるいは、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>が窒素原子と一緒にになって、置換されていてもよい5~10員の複素環基を形成している、(1)または(2)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

- [0011] (4) R<sub>2</sub>が、一般式(2):

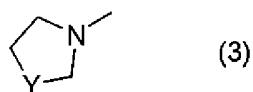
[化2]



- [0012] [式中、R<sub>3</sub>は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは、酸素原子、硫黄原子、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH(NH)<sub>2</sub>-、-NR<sub>4</sub>-、または-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-であり、R<sub>4</sub>は、水素原子、CHO基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基またはC1-C6アルコキシカルボニル基であり、R<sub>5</sub>は、水素原子、オキソ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、CHO基、カルバモイル基、C1-C6アルコキシカルボキサミド基、アセトアミド基、C1-C6アシリル基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルコキシカルバミド基または置換されていてもよいフェニル基であり、R<sub>6</sub>は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいフェニル基である]

で表される基であるか、または一般式(3):

[化3]

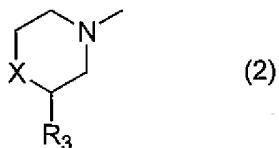


[0013] [式中、Yは $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CR}_7\text{R}_8-$ であり、 $\text{R}_7$ はアミノ基、C1-C6アルコキシカルボキサミド基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基であり、 $\text{R}_8$ は水素原子またはハロゲン原子である]

で表される基である、(3)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0014] (5) $\text{R}_1$ が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基または置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基であり、 $\text{R}_2$ が $\text{NR}_a\text{R}_b$ 基(ここで、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は同一でも異なっていてもよく、C1-C6アルキル基を表す)または一般式(2):

[化4]



[0015] [式中、 $\text{R}_3$ は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは $-\text{CH}_2-$ 、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NMe}_2)-$ または $-\text{NR}_4-$ であり、 $\text{R}_4$ は水素原子、C HO基、C1-C6アルキル基またはヒドロキシC2-C6アルキル基である]

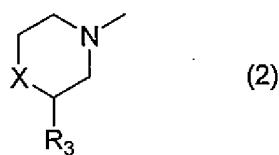
で表される基である、(4)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0016] (6) $\text{R}_1$ が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、置換されていてもよいフェニル(C1-C6)アルコキシ基、置換されていてもよいヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよい(C2-C6)ヘテロシクロアルキル基、または置換されていてもよいC1-C6アルキルアミノ基であり、

$\text{R}_2$ が、 $\text{NR}_a\text{R}_b$ 基(ここで、 $\text{R}_a$ および $\text{R}_b$ は、同一または異なっていてもよく、水素原子、C1-C6アルキル基、または1もしくは2個のヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキ

ル基を表す)、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基、1H-イミダゾール-1-イル基、3,5-ジメチルピペリジノ基、一般式(2):

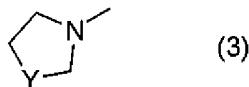
[化5]



[0017] [式中、R<sub>3</sub>は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは酸素原子、硫黄原子、-C(O)-、-NR<sub>4</sub>-、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-であり、R<sub>4</sub>は、水素原子、CHO基、C1-C6アルキル基またはtert-ブトキシカルボニル基であり、R<sub>5</sub>は、アミノ基、アセトアミド基、tert-ブトキシカルボキサミド基、C1-C6アルキルアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシリル基、C1-C6アルキル基またはヒドロキシ(C1-C6)アルキル基、C1-C6アルコキシ基、またはC1-C6アルコキシカルバミド基であり、R<sub>6</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、フェニル基またはハロゲンで置換されたフェニル基である]

で表される基、または一般式(3):

[化6]



[0018] [式中、Yは-CH<sub>2</sub>-または-CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-であり、R<sub>7</sub>はアミノ基、tert-ブトキシカルボキサミド基、ハロゲン原子、またはヒドロキシ基であり、R<sub>8</sub>は水素原子またはハロゲン原子である] で表される基であり、

ただし、R<sub>2</sub>が1H-イミダゾール-1-イル基または、一般式(2)のXが酸素原子または硫黄原子の時、R<sub>1</sub>はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フルル基、3-フルル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラン基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フルオロフェノキシ基、または3-チエニルメトキシ基である、(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0019] (7)R<sub>1</sub>が、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-ニトロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、3-ベンゾ[b]チエニル基、2-ピリジル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-(アセトアミド)ベンジルオキシ基、3-チエニルメトキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、ピペリジノ基、4-モルホリノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、エチルアミノ基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ基、または3-(アセトアミド)プロピルアミノ基であり、

R<sub>2</sub>はジメチルアミノ基、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ基、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基、1-ピロリジニル基、3-アミノピロリジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、3-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピロリジン-1-イル基、3,5-ジメチルピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4,4-ジフルオロピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、4-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピペリジノ基、4-イソプロピルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、3-ヒドロキシピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ基、4-エトキシカルボニルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、4-カルボキシピペリジノ基、4-(1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)ピペリジノ基、4-(アセトアミド)ピペリジノ基、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル基、1-ピペラジニル基、4-ホルミルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、モルホリノ基、またはチオモルホリノ基であり、

ただし、R<sub>2</sub>が1H-イミダゾール-1-イル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基の時、R<sub>1</sub>はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル

基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フルオロフェノキシ基または3-チエニルメトキシ基である、

(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0020] (8)R<sub>1</sub>が、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基または3-チエニルメトキシ基であり、

R<sub>2</sub>が、4-アミノピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、1-ピペラジニル基、4-ホルミルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、または3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基である、

(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0021] (9)5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキ

サミド

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-ブチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-エチル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-ベンゾフラニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ベンジルオキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

ボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

からなる群から選択される(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0022] (10)5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、および

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

からなる群から選択される(1)記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[0023] (11)(1)～(10)のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬組成物。

[0024] (12)IKK阻害剤である(11)記載の医薬組成物。

[0025] (13)炎症性疾患または潰瘍性大腸炎の予防および／または治療剤である、(12)記載の医薬組成物。

[0026] 本発明により、優れたI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有する化合物が提供される。また、本発明により、NF- $\kappa$ Bが関与する疾患を予防または治療するための医薬組成物が提供される。

### 発明を実施するための最良の形態

[0027] 本明細書において、複素環基には、例えば、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1、2個または3個のヘテロ原子を含む5～10員、好ましくは5～6員の非芳香族複素環基または芳香族複素環基が含まれる。これらには、さらにベンゼン環が縮合していてもよい。複素環基としては、具体的には、ピロリジニル基、ピロリニル基、イミダゾリニル基、イミダゾリジニル基、ピラゾリジニル基、モルホリニル基(例えば、モルホリノ基)、チオモルホリニル基(例えば、チオモルホリノ基)、ピラゾリニル基、ピペリジル基、ピペラジニル基、インドリニル基、イソインドリニル基、ピペリジノ基などの非芳香族複素環基、ならびにフリル基(2-または3-フリル基)、チエニル基(2-または3-チエニル基)、イミダゾリル基(1-、2-または4-イミダゾリル基)、ピリジル基(2-、3-または4-ピリジル基)、ピラニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イソチアゾリル基、イソキサゾリル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、キノリジニル基、キノリル基、ベンゾフラニル基(2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾフラニル基)、イソベンゾフラニル基(1,4-または5-イソベンゾフラニル基)、ベンゾ[b]チエニル基(2-、3-、4-、5-、6-または7-ベンゾ[b]チエニル基)、およびベンゾ[c]チエニル基(1,4-または5-ベンゾ[c]チエニル基)などの芳香族複素環基(ヘテロアリール基)が挙げられる。

[0028] 非芳香族複素環には、ヘテロシクロアルキル基が包含され、例えば、(C2-C6)ヘテロシクロアルキル基は、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1または2個のヘテロ原子と2～6個の炭素原子を含む3～8員、好ましくは5～6員の飽和複素環基を表す。具体的には、ピロリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、ピペリジル基、ピペリジノ基、ピペラジニル基などが挙げられる。

[0029] 置換フェニル基および置換複素環基の置換基としては、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、置換C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、置換C2-C6アルケニル基、C2-C6アルキニル基、置換C2-C6アルキニル基、C1-C6アルコキシ基、置換C1-C6アルコキシ基(例えば、フェニル(C1-C6)アルコキシ基)、C3-C6シクロアルキル基、置

換C3-C6シクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、オキソ基、アセトアミド基、アミノ基、保護されたアミノ基(例えば、Bocアミノ基)、C1-C6アルキルアミノ基、置換C1-C6アルキルアミノ基、カルボキシ基、スルホニル基、フェニル(C1-C6)アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル基、C1-C6アシル基、(C2-C6)ヘテロシクロアルキル基、置換(C2-C6)ヘテロシクロアルキル基、カルバモイル基が挙げられる。

- [0030] 本明細書においてC1-C6アルキル基は、単独でまたは他の基の一部として、1～6個、好ましくは1～4個、より好ましくは1～3個の炭素原子を有する直鎖または分岐の飽和炭化水素基を指す。具体的には、例えばメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基などが挙げられる。置換C1-C6アルキル基は、好ましくは1～3個の置換基を有するC1-C6アルキル基を指す。C1-C6アルキル基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、保護アミノ基(例えば、Bocアミノ基)、シアノ基、ヒドロキシ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、アセトアミド基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、置換複素環基などが挙げられる。
- [0031] 本明細書において、C1-C6アルコキシ基は、単独でまたは他の基の一部として、1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルコキシ基(換言すれば、C1-C6アルキルオキシ基)を指し、置換C1-C6アルコキシ基は、好ましくは1～3個の置換基を有するC1-C6アルコキシ基を指す。置換C1-C6アルコキシ基の置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、保護アミノ基(例えば、Bocアミノ基)、シアノ基、ヒドロキシ基、C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、アセトアミド基、C1-C6アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、置換複素環基などが挙げられる。具体的には、メキシ基、エトキシ基、ブトキシ基、2-メキシエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基などが挙げられる。
- [0032] 本明細書において、フェニル(C1-C6)アルコキシ基は、単独でまたは他の基の一部として、フェニル基で置換された1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルコキシ基を指す。フェニル(C1-C6)アルコキシ基としては、具体的には、ベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基が挙げられる。置換フェニル(C1-C6)アルコキシ基は、上記フェニル(C1-C6)アルコキシ基におけるフェニル基が置換基を有するもの、好

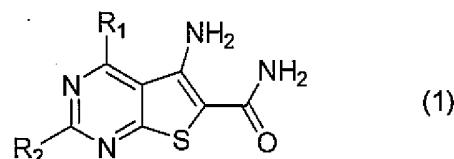
ましくは1～3個の置換基を有するものをさし、置換基としては、上記の置換フェニル基の置換基、例えば、シアノ基、トリフルオロメチル基、ニトロ基、アセトアミド基、C1-C6アルキル基などが挙げられる。具体的には、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-(アセトアミド)ベンジルオキシ基などが挙げられる。

- [0033] 本明細書において、ヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基は、単独でまたは他の基の一部として、ヘテロアリール基で置換された1～6個の炭素原子を有する直鎖または分岐のアルコキシ基を指し、具体的には、2-フリルメトキシ基、3-フリルメトキシ基、2-チエニルメトキシ基、3-チエニルメトキシ基、などが挙げられる。置換ヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基は、上記ヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基におけるヘテロアリール基が置換基を有するもの、好ましくは1～3個の置換基を有するものをさし、置換基としては、上記の置換複素環基の置換基、例えば、2-フリルメトキシ基、3-フリルメトキシ基、2-チエニルメトキシ基、3-チエニルメトキシ基などが挙げられる。
- [0034] 本明細書において、フェノキシ基(フェニルオキシ基)は、単独でまたは他の基の一部として、-O-フェニルで表され、置換フェノキシ基は、フェノキシ基におけるフェニル基が置換基を有するもの、好ましくは1～3個の置換基を有するものをさす。置換基としては、上記の置換フェニル基の置換基、例えばハロゲン原子、C1-C6アルコキシ基などが挙げられる。具体的には4-メトキシフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、4-クロロフェノキシ基などが挙げられる。
- [0035] 本明細書において、C1-C6アルキルアミノ基は、単独でまたは他の基の一部として、C1-C6アルキル基で1または2置換されたアミノ基を表し、置換C1-C6アルキルアミノ基は、C1-C6アルキルアミノ基におけるC1-C6アルキル基が、置換基を有するもの、好ましくは1または2個の置換基を有するものをさす。置換基としては、上記置換C1-C6アルキル基の置換基、例えば、(C1-C6)アルコキシ基、アセトアミド基などが挙げられる。具体的には、エチルアミノ基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ基、3-(アセトアミド)プロピルアミノ基、ジメチルアミノ基が挙げられる。
- [0036] 本明細書において、ハロゲン原子とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

- [0037] 本明細書において、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基は、単独でまたは他の基の一部として、2～6個、好ましくは2～3個の炭素原子を有し、少なくとも1個、好ましくは1個の炭素-炭素二重結合を有する直鎖または分岐の炭化水素基を指す。具体的には、例えばエテニル基、プロペニル基、イソプロペニル基、ブテニル基などが挙げられる。置換C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基は、好ましくは1～3個の置換基を有するC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルケニル基を指す。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、保護アミノ基(例えば、Bocアミノ基)、シアノ基、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アセトアミド基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、置換複素環基などが挙げられる。
- [0038] 本明細書において、C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、単独でまたは他の基の一部として、2～6個、好ましくは2～3個の炭素原子を含み、少なくとも1個、好ましくは1個の炭素-炭素三重結合を有する直鎖または分岐の炭化水素基を指す。具体的には、例えばアセチレニル、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、1-ペンチニル、1-ヘキシニル、アセチレニル-1-プロピニル-1-ブチニル、2-ブチニル-1-ペンチニル-1-ヘキシニルなどが挙げられる。置換C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基は、好ましくは1～3個の置換基を有するC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキニル基を指す。置換基としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、保護アミノ基(例えば、Bocアミノ基)、シアノ基、ヒドロキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、アセトアミド基、フェニル基、置換フェニル基、複素環基、置換複素環基などが挙げられる。
- [0039] 本明細書において、(C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)シクロアルキル基は、3～6員の飽和環式炭化水素基を指す。具体的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などが挙げられる。
- [0040] 本明細書においてC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基としては、具体的には、メキシカルボニル基、エトキシカルボニル基およびtert-ブロトキシカルボニル基が挙げられ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボキサミド基としては、具体的には、メキシカルボキサミド基、エトキシカルボキサミド基およびtert-ブロトキシカルボキサミド基が挙げられ、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシル基としては、具体的には、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基およびイソバレリル基が挙げられる。

[0041] 一実施形態において本発明は、一般式(1):

[化7]



[0042] で表される化合物およびその薬学的に許容しうる塩に関する。

[0043]  $R_1$  は、フェニル基、置換フェニル基、複素環基(例えば、ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基)、置換複素環基、C1-C6アルキル基、置換C1-C6アルキル基、C1-C6アルコキシ基、置換C1-C6アルコキシ基(例えば、フェニル(C1-C6)アルコキシ基、置換フェニル(C1-C6)アルコキシ基、ヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基、置換ヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基)、フェノキシ基、置換フェノキシ基、C1-C6アルキルアミノ基または置換C1-C6アルキルアミノ基である。

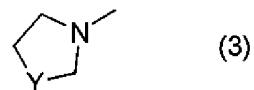
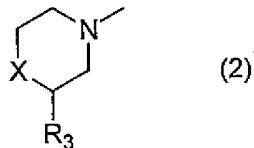
[0044]  $R_1$ において、置換フェニル基および置換複素環基の置換基としては、特に、ハロゲン原子、C1-C6アルキル基、置換C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、置換C2-C6アルケニル基、C2-C6アルキニル基、置換C2-C6アルキニル基、C3-C6シクロアルキル基、置換C3-C6シクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、ヒドロキシ基、C1-C6アルキルで1または2置換されていてもよいアミノ基、カルボキシ基、スルホニル基、フェニル(C1-C6)アルコキシ基、C1-C6アルコキシ基、ヒドロキシ(C1-C6)アルキル基が挙げられる。例えば、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,5-ジメキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-ニトロフェニル基などが挙げられる。

[0045]  $R_1$ において、置換C1-C6アルキル基の置換基としては、特に、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基およびヒドロキシ基が挙げられる。

[0046]  $R_1$ において、上記フェニル基、複素環基およびC1-C6アルキル基が置換される場合、炭素原子の1つまたは2つ以上、例えば1~3つにおいて置換されていてもよい。2つ以上において置換される場合には、同一の置換基で置換されていてもよいし、異なる置換基で置換されていてもよい。

[0047]  $R_2$  は、アミノ基、置換アミノ基、メルカプト基、置換メルカプト基である。

- [0048] 置換アミノ基は、 $\text{NR}_2$   $\text{R}_a$   $\text{R}_b$  で表される。 $\text{R}_a$  および $\text{R}_b$  は、同一でも異なっていてもよく、水素原子または炭化水素基、例えば、C1-C6アルキル基、置換C1-C6アルキル基、C2-C6アルケニル基、置換C2-C6アルケニル基、C2-C6アルキニル基または置換C2-C6アルキニル基を表す。ただし、 $\text{R}_2$  が置換アミノ基である場合、 $\text{R}_a$  および $\text{R}_b$  の一方が水素原子であれば、他方は水素原子ではない。ここで、置換アミノ基には、 $\text{R}_a$  および $\text{R}_b$  が窒素原子と一緒にになって環(好ましくは、置換されていてもよい、5~10員、好ましくは5員または6員の複素環基、例えば非芳香族複素環または芳香族複素環)を形成している場合も含まれる。
- [0049] 置換メルカプト基としては、例えば、C1-C6アルキルチオ基、C1-C6アルキルスルフィニル基、C1-C6アルキルスルホニル基、C2-C6アルケニルチオ基、C2-C6アルケニルスルフィニル基、C2-C6アルケニルスルホニル基、C2-C6アルキニルチオ基、C2-C6アルキニルスルフィニル基、C2-C6アルキニルスルホニル基が挙げられる。上記置換アミノ基または置換メルカプト基における置換基は、さらにハロゲンで置換してもよい。
- [0050] 一実施形態において $\text{R}_2$  は、 $\text{NR}_2$   $\text{R}_a$   $\text{R}_b$  (ここで、 $\text{R}_a$  および $\text{R}_b$  は、同一または異なるC1-C6アルキル基または置換C1-C6アルキル基である)(例えば、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルエチルアミノ基)である。
- [0051] 一実施形態において $\text{R}_2$  は、アミノ基、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基、1H-イミダゾール-1-イル基、3,5-ジメチルピペリジノ基、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ基、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基である。
- [0052] 一実施形態において $\text{R}_2$  は、一般式(2)もしくは一般式(3)
- [化8]



[0053] で表される基である。

[0054] ここでR<sub>3</sub>は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは、酸素原子、硫黄原子、-C(O)-、-CH(OH)-、-CH(NH)<sub>2</sub>-、-NR<sub>4</sub>-または-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-であり、R<sub>4</sub>は、水素原子、CHO基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、例えばヒドロキシC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(例えば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基(例えば、tert-ブトキシカルボニル基)であり、R<sub>5</sub>は、水素原子、オキソ基、ヒドロキシ基、ハロゲン原子、アミノ基、CHO基、カルバモイル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボキサミド基(例えば、tert-ブトキシカルボキサミド基)、アセトアミド基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、置換C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、例えばヒドロキシC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基(例えば2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、4-ヒドロキシブチル基)、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アシル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルバミド基、フェニル基または置換フェニル基であり、R<sub>6</sub>は、水素原子、ハロゲン原子、フェニル基または置換フェニル基(例えば、ハロゲン置換フェニル基)である。

[0055] 式中、Yは-CH<sub>2</sub>-または-CR<sub>7</sub>R<sub>8</sub>-であり、R<sub>7</sub>はアミノ基、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボキサミド基(例えば、tert-ブトキシカルボキサミド基)、ハロゲン原子またはヒドロキシ基であり、R<sub>8</sub>は水素原子またはハロゲン原子である。

[0056] 一実施形態においては、R<sub>2</sub>が1H-イミダゾール-1-イル基または、一般式(2)で表されXが酸素原子または硫黄原子の場合、R1はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フルオロフェノキシ基、または3-チエニルメトキシ基である。

[0057] 一実施形態においては、R<sub>2</sub>が1H-イミダゾール-1-イル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基の時、R<sub>1</sub>はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フ

ルオロフェノキシ基または3-チエニルメトキシ基である。

- [0058]  $R_2^2$  の具体例としては、3,5-ジメチルピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4,4-ジフルオロピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、4-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピペリジノ基、4-イソプロピルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、3-ヒドロキシピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ基、4-エトキシカルボニルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、4-カルボキシピペリジノ基、4-(4-(1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)ピペリジノ基、4-(アセトアミド)ピペリジノ基、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル基、4-(アセトアミド)ピペリジノ、1-ピペラジニル基、4-ホルミルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-ピロリジニル基、3-アミノピロリジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、3-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピロリジン-1-イル基などが挙げられる。
- [0059] WO2006/100095には、チエノピリミジン誘導体がIKK阻害作用を有することが開示されているが、WO2006/100095で具体的に開示されたチエノピリミジン誘導体のIKK阻害作用は、 $10 \mu M$ での阻害活性が21%に過ぎず、IKK阻害剤としては不十分である。
- [0060] 本発明の化合物は、好ましくは、一般式(1)のピリミジン環の2位の炭素に、 $R_2^2$  の窒素原子が直接結合する構造を有し、そのような構造を有する化合物は、WO2006/100095に開示された化合物よりも優れたIKK阻害活性を有する。
- [0061] 一般式(1)で表される化合物(以下、化合物(1)という)の薬学的に許容しうる塩は、化合物(1)の無毒性塩を意味する。このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。
- [0062] 無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩およびカリウム塩などのアルカリ金属塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩、アルミニウム

塩ならびにアンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- [0063] 化合物(1)は、無水物であっても、溶媒和物であってもよい。化合物(1)の溶媒和物もまた本発明の化合物(1)に包含される。ここで溶媒は溶質(化合物(1)またはその塩)の生物活性を妨げるものでなければ特に制限されない。適当な溶媒の具体例としては、水、メタノール、エタノールおよび酢酸が含まれる。好ましくは、溶媒は水である。
- [0064] 化合物(1)の生理的に機能的な誘導体もまた、本発明の化合物(1)に包含される。生理的に機能的な誘導体は、哺乳動物に投与されると、化合物(1)またはその活性代謝産物を与える、化合物(1)の任意の薬学的に許容しうる誘導体、例えばエステルまたはアミドを意味する。そのような誘導体は、Burger's Medicinal Chemistry And Drug Discovery, 5th Edition, Vol 1: Principles and Practiceの教示を参照することにより、過度な実験を行わなくても当業者に明らかである。
- [0065] 化合物(1)またはその薬学的に許容しうる塩(以下、単に本発明化合物と略記することがある)は、毒性が低く、そのまま、または薬学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とした後に、ヒトをはじめとする哺乳動物に対して、後述する各種疾患の予防剤または治療剤として用いることができる。
- [0066] ここで、薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機または無機担体物質を用いることができ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤および崩壊剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤および無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、

甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。

- [0067] 賦形剤の好適な例としては、乳糖、白糖、寒天、D-マンニトール、D-ソルビトール、デンプン、 $\alpha$ 化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウムおよびメタケイ酸アルミニ酸マグネシウムなどが挙げられる。
- [0068] 滑沢剤の好適な例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルクおよびコロイドシリカなどが挙げられる。
- [0069] 結合剤の好適な例としては、 $\alpha$ 化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよびポリビニルピロリドンなどが挙げられる。
- [0070] 崩壊剤の好適な例としては、乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。
- [0071] 溶剤の好適な例としては、注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウモロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。
- [0072] 溶解補助剤の好適な例としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。
- [0073] 懸濁化剤の好適な例としては、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオニ酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウムおよびモノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメ

チルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子、ポリソルベート類ならびにポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

- [0074] 等張化剤の好適な例としては、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトールおよびブドウ糖などが挙げられる。
- [0075] 緩衝剤の好適な例としては、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩およびクエン酸塩などが挙げられる。
- [0076] 無痛化剤の好適な例としては、ベンジルアルコールなどが挙げられる。
- [0077] 防腐剤の好適な例としては、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸およびソルビン酸などが挙げられる。
- [0078] 抗酸化剤の好適な例としては、亜硫酸塩およびアスコルビン酸塩などが挙げられる。  
。
- [0079] 着色剤の好適な例としては、水溶性食用タール色素(例えば、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素)、水不溶性レーキ色素(例えば、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩)ならびに天然色素(例えば、 $\beta$ -カロチン、クロロフィル、ベンガラ)などが挙げられる。
- [0080] 甘味剤の好適な例としては、サッカリンナトリウム、グリチルリチン酸二カリウム、アスパルテームおよびステビアなどが挙げられる。
- 前記医薬組成物の剤形としては、例えば、錠剤(舌下錠、口腔内崩壊錠を含む)、カプセル剤(ソフトカプセル、ハードカプセル、マイクロカプセルを含む)、顆粒剤、散剤、トローチ剤、シロップ剤、乳剤および懸濁剤などの経口剤、ならびに注射剤(例えば、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤、点滴剤)、外用剤(例えば、経皮製剤、軟膏剤)、坐剤(例えば、直腸坐剤、膣坐剤)、注腸剤、ペレット、経鼻剤、経肺剤(例えば、吸入剤)および点眼剤などの非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的または非経口的に安全に投与できる。
- [0081] これらの製剤は、速放性製剤または徐放性製剤などの放出制御製剤(例えば、徐放性マイクロカプセル)、あるいは特定部位に特異的に薬剤を送達するターゲット製

剤であってもよい。

- [0082] 医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば、日本薬局方に記載の方法などにより製造することができる。以下に、製剤の具体的な製造法について詳述する。
- [0083] なお、医薬組成物中の本発明化合物の含量は、剤形や本発明化合物の投与量などにより異なるが、例えば、0.1～100質量%である。
- [0084] 例えば、経口剤は、有効成分に、賦形剤(例えば、乳糖、白糖、デンプン、D-マンニトール)、崩壊剤(例、カルボキシメチルセルロースカルシウム)、結合剤(例えば、 $\alpha$ 化デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン6000)または滑沢剤(例え、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール)などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキングを行い、腸溶性または持続性を目的として、コーティング基剤を用いて公知の方法でコーティングすることにより製造される。
- [0085] 該コーティング基剤としては、例えば、糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤および徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルランおよびカルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロースおよびメチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE[オイドラギットE(商品名)、ロームファルマ社]およびポリビニルピロリドンなどの合成高分子、ならびにプルランなどの多糖類などが挙げられる。腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット、カルボキシメチルエチルセルロースおよび酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子、メタアクリル酸コポリマー、例えば、メタアクリル酸コポリマーL[オイドラギットL(商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリル酸コポリマーLD[オイドラギットL-30D55(商品名)、ロームファルマ社]、メタアクリ

ル酸コポリマーS[オイドラギットS(商品名)、ロームファルマ社]などのアクリル酸系高分子、ならびにセラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えば、エチルセルロースなどのセルロース系高分子、ならびにアミノアルキルメタアクリレートコポリマーおよびアクリル酸エチル-メタクリル酸メチル共重合体懸濁液などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。

[0086] 上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば、酸化チタン、三二酸化鉄などのような遮光剤を用いてもよい。

[0087] 注射剤は、有効成分を分散剤(例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム)、保存剤(例えば、メチルパラベン、プロピルパラベン、ベンジルアルコール、クロロブタノール、フェノール)、等張化剤(例えば、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖)などと共に水性溶剤(例えば、蒸留水、生理的食塩水、リングル液)または油性溶剤(例えば、オリーブ油、ゴマ油、綿実油およびトウモロコシ油などの植物油、ならびにプロピレングリコール)などに溶解、懸濁または乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤(例えば、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウム)、安定剤(例えば、ヒト血清アルブミン)、無痛化剤(例えば、ベンジルアルコール)などの添加物を用いてもよい。

本発明化合物は、優れたI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有し、哺乳動物(例えば、ヒトおよびサルなどの霊長類、マウス、ラットおよびウサギなどの齧歯類、イヌおよびネコなどの愛玩動物、ならびにウシ、ウマおよびブタなどの家畜)における各種疾患を予防または治療するための医薬組成物(予防および/または治療剤)の有効成分として用いることができる。また、本発明化合物は、選択的なI $\kappa$ Bキナーゼ阻害作用を有するため、毒性(例えば、急性毒性、慢性毒性、心毒性、癌原性、遺伝毒性)が低く、副作用も少ない。ここで、I $\kappa$ Bキナーゼとしては、IKK $\alpha$ (IKK-1)、IKK $\beta$ (IKK-2)、制御サブユニットIKK $\gamma$ (NEMO)などが挙げられる。また、本発明化合物は、NF- $\kappa$ B阻害(転写阻害など)作用、TNF- $\alpha$ 阻害(産生阻害)作用なども有する。

[0088] 本発明化合物は、IKKを阻害し、NF- $\kappa$ Bの働きを阻害することから、NF- $\kappa$ Bが関

与する疾患の予防および／または治療剤において有効である。NF- $\kappa$ Bが関与する疾患としては、例えば、糖尿病性合併症、肥満症、骨粗鬆症、悪液質(例えば、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巢症候群、腎臓疾患(例えば、尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例えば、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、メタボリックシンドローム(2型糖尿病、耐糖能異常およびインスリン抵抗性の内少なくとも一つを有し、肥満、脂質代謝異常、高血圧および微量アルブミン尿のうち少なくとも2つを併せ持つ状態)、クッシング症候群、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例えば、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例えば、変形性脊椎炎、変形性関節炎、アトピー性皮膚炎、慢性閉塞性肺疾患、エンドトキシンショック、敗血症、腰痛、痛風、手術または外傷後の炎症、腫脹、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膵炎、炎症性腸疾患(IBD)、胃粘膜損傷(アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む)、自己免疫疾患(例えば、慢性関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、潰瘍性大腸炎、クローン病)、ウィルス性疾患(例えば、サイトメガロウィルス性肺炎、アデノウィルス性感冒、結膜炎、後天性免疫不全症候群、ぶどう膜炎)、血管内膜肥厚、多発性硬化症、アテローム硬化症、アルツハイマー症、網膜症などの異常血管増殖を伴った疾患、食欲不振、倦怠感、慢性疲労症候群、骨癌性疼痛などの代謝性骨疾患、移植前臓器保存時の臓器の劣化、内臓肥満症候群などが挙げられる。また、本発明の医薬組成物は、免疫抑制剤としても用いられる。

- [0089] 本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば、成人のクローン病患者に経口投与する場合、通常1回量として、有効成分である本発明化合物を基準として、0.001～100mg/kg体重、好ましくは0.01～30mg/kg体重、さらに好ましくは0.1～10mg/kg体重であり、この量を1日1回～3回投与するのが望ましい。

- [0090] 本発明化合物は、糖質コルチコイド剤、免疫抑制剤、抗菌剤、5-アミノサリチル酸(5ASA)製剤などの薬剤(以下、併用薬剤と略記する)と組み合わせて用いることができる。その組み合わせは、特に限定されず、(1)本発明化合物と糖質コルチコイド剤との組み合わせ、(2)本発明化合物と免疫抑制剤との組み合わせ、(3)本発明化合物と抗菌剤との組み合わせ、(4)本発明化合物と5ASA製剤との組み合わせなどが含まれる。
- [0091] この際、本発明化合物と併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に對し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。さらに、本発明化合物と併用薬剤とは、それぞれの活性成分を含む2種類の製剤として投与されてもよいし、両方の活性成分を含む单一の製剤として投与されてもよい。
- [0092] 併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1質量部に対し、併用薬剤を0.01～100質量部用いればよい。
- [0093] 上記(1)の組み合わせには、本発明化合物と、特にプレドニゾロン、メチルプレドニゾロン、デキサメサゾン、ベタメサゾンおよびシラザプリルからなる群から選ばれる少なくとも1種の糖質コルチコイド剤との組み合わせが含まれる。
- [0094] 上記(2)の組み合わせには、本発明化合物と、特にシクロスボリン、タクロリムス、アザチオプリン、メトレキセートおよびミゾリビンからなる群から選ばれる少なくとも1種の免疫抑制剤との組み合わせが含まれる。
- [0095] 上記(3)の組み合わせには、本発明化合物と、特にメトロニダゾール、シプロフロキサシン、テトラサイクリンおよびアモキシシリンからなる群から選ばれる少なくとも1種の抗菌剤との組み合わせが含まれる。
- [0096] 上記(4)の組み合わせには、本発明化合物と、特にメサラジンおよびサラゾスルファピリジンからなる群から選ばれる少なくとも1種の5ASA製剤との組み合わせが含まれる。
- [0097] 本発明化合物と併用薬剤とを組み合わせることにより、  
(1)本発明化合物または併用薬剤を単独で投与する場合に比べて、本発明化合物お

および／または併用薬剤の投与量を低減することができる、

(2)本発明化合物と作用機序が異なる併用薬剤を選択することにより、治療効果の持続を図ることができる、

(3)本発明化合物と併用薬剤とを併用することにより、相乗効果が得られる、などの優れた効果を得ることができる。

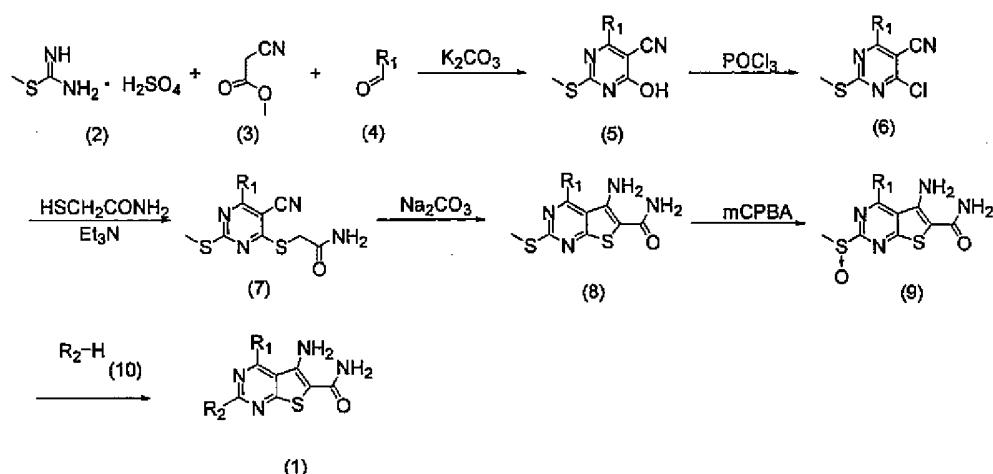
[0098] 以下、化合物(1)の製造法について説明する。

【0099】 製造法1

化合物(1)またはその保護形態[化合物(1')とする]は、例えば、スキーム1記載の方法で製造できる。

【化9】

スキーム 1



[0100] 化合物(5)は、メチルイソチオ尿素(2)、シアノ酢酸メチル(3)、アルデヒド類(4)を溶媒中、塩基の存在下に反応させることで、製造することができる。例えば、J.Heterocyclic Chem., 22, 169(1985)に従って合成することができる。

[0101] 化合物(5)の具体例としては、4-(2-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-(3-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-フェニルペリジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリ

ジル)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-(2-ベンゾフラニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(4-クロロフェニル)ピペリジン-5-カルボニトリル, 4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル, 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルが挙げられる。

- [0102] メチルイソチオ尿素の具体例としては、メチルイソチオ尿素硫酸塩などが挙げられる。また、他のアルキルチオ尿素、例えば、エチルチオ尿素を用いれば、対応するアルキルチオ誘導体、例えば、エチルチオ誘導体を得ることができる。アルキルチオ誘導体は、同様の反応により一般式(1)記載の化合物を合成することができる。シアノ酢酸メチルは、シアノ酢酸エチルのような他のシアノ酢酸アルキルを用いても、同様の反応が可能である。アルデヒド類(4)としては、フルフラール、チオフェン-2-カルバルデヒド、フラン-3-カルバルデヒド、3-チオフェンアルデヒド、ベンズアルデヒド、3-ニトロベンズアルデヒド、2-ピリジンカルボアルデヒド、3-ピリジンカルボアルデヒド、2-ベンゾフランカルボアルデヒド、3-ベンゾ[b]チオフェンカルボアルデヒド、4-クロロベンズアルデヒド、4-フルオロベンズアルデヒド、4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド、3,5-ジメトキシベンズアルデヒド、4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒドが挙げられる。溶媒の具体例としてはエタノールおよびメタノールなどが挙げられ、塩基の具体例としては炭酸カリウムなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。
- [0103] 化合物(6)は、化合物(5)をオキシ塩化リン中、塩基存在下に反応させることで製造することができる。本反応は無溶媒または1,4-ジオキサン中で行うことができる。塩基の具体例としてはN,N-ジメチルアニリンなどが挙げられる。反応温度は室温から90°Cまたは溶媒の沸点である。
- [0104] 化合物(6)の具体例としては、4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4

-クロロ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-(2-ベンゾフラニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル、4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルが挙げられる。

化合物(7)は化合物(6)を溶媒中、塩基存在下に2-メルカプトアセトアミドと反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としてはエタノールおよびメタノールなどが挙げられ、塩基の具体例としてはトリエチルアミンなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3時間～4時間である。

- [0105] 化合物(7)の具体例としては、2-[5-シアノ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[6-(2-ベンゾフラニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[6-(3-ベンゾ[b]チエニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[6-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[6-(4-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]ア

セトアミド, 2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド, 2-[6-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド, 2-[6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドが挙げられる。

[0106] 化合物(8)は化合物(7)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としては1,4-ジオキサンなどが挙げられ、塩基の具体例としては炭酸ナトリウムなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3時間～4時間である。

[0107] 化合物(8)の具体例としては、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。

[0108] 化合物(9)は化合物(8)を溶媒中、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)と反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン、メタノールなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は1時間～24時間である。

- [0109] 化合物(9)の具体例としては、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-ビリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0110] 化合物(1)は化合物(9)を溶媒中、塩基存在下に化合物(10)と反応させることで製造することができる。化合物(10)は、目的とする化合物(1)に基づいて適宜選択できるが、好ましくは第二級アミンであり、具体例として、ジメチルアミン、ジエチルアミン、4-ビペリドン1水和物塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、ピペリジン、4-(BOC-アミノ)ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、N-ホルミルピペラジンおよび3-ヒドロキシピペリジンなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはDMFなどが挙げられ、塩基の具体例としてはジイソプロピルエチルアミンおよびトリエチルアミンなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は2時間～12時間である。
- [0111] 化合物(1)の具体例としては5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イ

ル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イ  
ル)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(  
3-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-フリ  
ル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-  
フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ  
-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5  
-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボ  
キサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カル  
ボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6  
-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-ニトロフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]  
ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3-ニトロフェニル  
)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2-チ  
エニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)  
-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシ  
ピペリジノ)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-  
ベンゾフラニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-  
アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カ  
ルボキサミド、5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,  
3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-オキソピ  
ペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-  
(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-クロロフ  
エニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ  
-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキ  
サミド、5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミ  
ジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)  
チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]  
-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-  
(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボ

キサミドが挙げられる。

- [0112] 化合物(10)として4-(BOC-アミノ)ピペリジンなどの保護された化合物を用いる場合、スキーム1で製造される化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]は、上記スキーム中において、化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]を溶媒中、トリフルオロ酢酸と反応させることで製造することができる。ここで溶媒の具体例としては塩化メチレンなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。
- [0113] 化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]の具体例としては5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-ベンゾフラニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0114] 化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]の具体例としては、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-4-(2-ベンゾフ

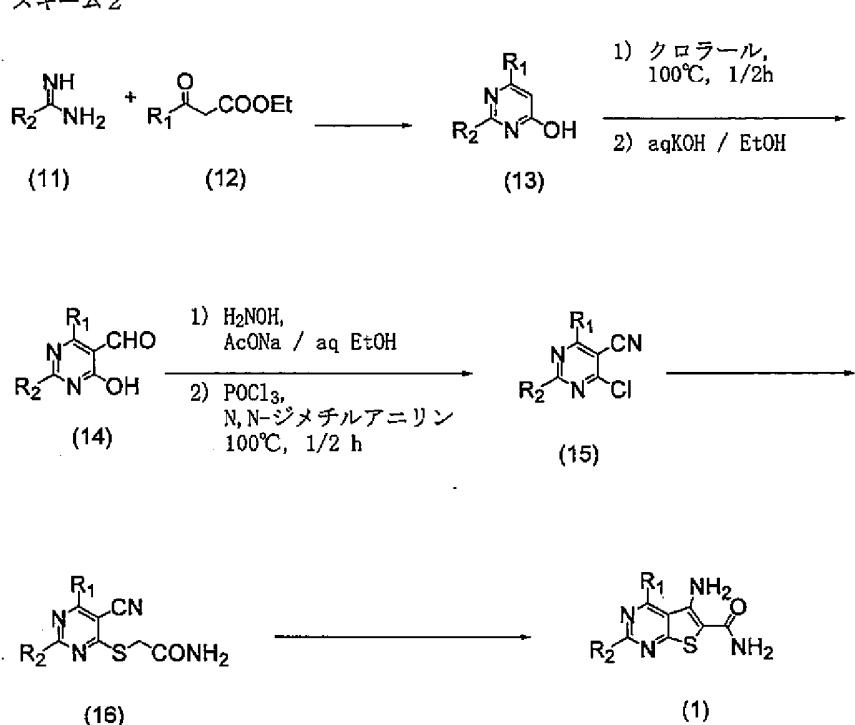
ラニル)-6-カルバモイルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3,5-ジメトキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメートが挙げられる。

[0115] 製造法2

化合物(1)またはその保護形態はまた、スキーム2記載の方法によっても製造できる。

[化10]

スキーム2



[0116] 化合物(16)は、J.A.C.S. 76, 1879-83(1954)、J.Chem.Soc., 4845-57(1957)に従って製造することができる。

[0117] 化合物(13)は、化合物(11)(好ましくはR<sub>2</sub>が置換されていてよいアミノ基であるグア

ニジン誘導体)およびアシル酢酸誘導体(12)を溶媒中、塩基の存在下に反応させることで、製造することができる。

- [0118] 化合物(13)の具体例としては、2-(ジメチルアミノ)-6-メチルピリミジン-4-オール、2-(ジメチルアミノ)-6-プロピルピリミジン-4-オール、2-ジメチルアミノ-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリミジンが挙げられる。
- [0119] 化合物(11)の具体例としては、1,1-ジメチルグアニジンなどが挙げられ、アシル酢酸誘導体の具体例としてはエチル3-オキソブタノエート、エチル3-オキソヘキサノエートおよびエチルベンゾイルアセテートなどが挙げられる。溶媒の具体例としてはエタノールおよびメタノールなどが挙げられ、塩基の具体例としてはナトリウムメトキシドなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は24時間である。
- [0120] 化合物(14)は化合物(13)をクロラールと反応させたのち、溶媒中、塩基存在下に反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としてはエタノールおよびメタノールなどが挙げられ、塩基の具体例としては、水酸化カリウムなどが挙げられる。
- [0121] 化合物(14)の具体例としては、2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-メチルピリミジン-5-カルバルデヒド、2-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシ-6-プロピルピリミジン-5-カルバルデヒド、2-ジメチルアミノ-5-ホルミル-4-ヒドロキシ-6-フェニルピリミジンが挙げられる。
- [0122] 化合物(15)は、化合物(14)とヒドロキシリアルアミンを溶媒中、塩基存在下に反応させたのち、オキシ塩化リン中、塩基存在下に反応させることで製造することができる。前者の反応における溶媒の具体例としては、エタノールおよびメタノールなどが挙げられる。塩基の具体例としては、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。後者の反応は、無溶媒または1,4-ジオキサン中で行うことができる。塩基の具体例としてはN,N-ジメチルアミンなどが挙げられる。反応温度は室温から100°Cまたは溶媒の沸点である。
- [0123] 化合物(15)の具体例としては、4-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-6-メチルピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-6-プロピルピリミジン-5-カルボニトリル、4-クロロ-5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-フェニルピリミジンが挙げられる。
- [0124] 化合物(16)は化合物(15)を溶媒中、塩基存在下に2-メルカプトアセトアミドと反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としてはエタノールおよびメタノール

などが挙げられ、塩基の具体例としてはトリエチルアミンなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3時間～4時間である。

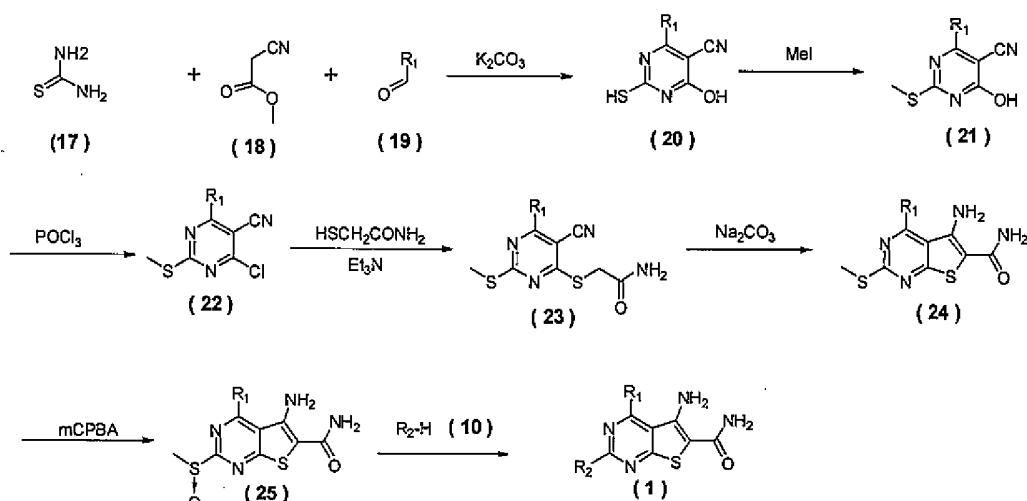
- [0125] 化合物(16)の具体例としては、2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-メチルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド、2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-プロピルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド、2-(2-ジメチルアミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドが挙げられる。
- [0126] 化合物(1)は化合物(16)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としては1,4-ジオキサンなどが挙げられ、塩基の具体例としては炭酸ナトリウムなどが挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3時間～4時間である。
- [0127] 化合物(1)の具体例としては、5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-メチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0128] 製造法3

化合物(1)またはその保護形態はまた、スキーム3記載の方法によっても製造できる。

◦

[化11]

スキーム3



- [0129] 化合物(20)はSynthesis 287(1979)に従って合成することができる。
- [0130] 化合物(20)は、チオ尿素(17)、シアノ酢酸メチル(18)、アルデヒド類(19)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで、合成することができる。
- [0131] 化合物(20)の具体例としては、5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-プロピルピリミジン、4-ブチル-5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジン、5-シアノ-4-エチル-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジンが挙げられる。
- [0132] アルデヒド類としては、ブチルアルデヒド、バレルアルデヒド、プロピオンアルデヒドが挙げられる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、塩基の具体例としては炭酸カリウム等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。
- [0133] 化合物(21)は、化合物(20)を溶媒中、塩基存在下にヨードメタンと反応させることで合成することができる。本反応は無溶媒またはエタノール中で行うことができる。塩基の具体例としてはナトリウムメトキシド等が挙げられる。反応温度は室温から90°Cまたは溶媒の沸点である。
- [0134] 化合物(21)の具体例としては、5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-プロピルピリミジン、4-ブチル-5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン、5-シアノ-4-エチル-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジンが挙げられる。
- [0135] 化合物(22)は、化合物(21)をオキシ塩化リン中、塩基存在下に反応させることで合成することができる。本反応は無溶媒または1,4-ジオキサン中で行うことができる。塩基の具体例としてはN,N-ジエチルアニリン等が挙げられる。反応温度は室温から90°Cまたは溶媒の沸点である。
- [0136] 化合物(22)の具体例としては、4-クロロ-5-シアノ-6-プロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-ブチル-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジンが挙げられる。
- [0137] 化合物(23)は化合物(22)を溶媒中、塩基存在下に2-メルカプトアセトアミドと反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、塩基の具体例としてはトリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は1時間～4時間程度である。
- [0138] 化合物(23)の具体例としては、2-[5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-

イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-6-プロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-6-ブチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドが挙げられる。

- [0139] 化合物(24)は化合物(23)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては1,4-ジオキサン等が挙げられ、塩基の具体例としては炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3時間～4時間程度である。
- [0140] 化合物(24)の具体例としては、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0141] 化合物(25)は化合物(24)を溶媒中、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)と反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は0.5時間～24時間程度である。
- [0142] 化合物(25)の具体例としては、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0143] 化合物(1)は化合物(25)を溶媒中、塩基存在下に化合物(10)と反応させることで合成することができる。化合物(10)は、目的とする化合物(1)に基づいて適宜選択できるが、好ましくは第二級アミンであり、具体例としては、4-ピペリジン1水和物塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、ピペリジン、4-(Boc-アミノ)ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、N-ホルミルピペラジン、3-ヒドロキシピペリジンが挙げられる。溶媒の具体例としてはDMF等が挙げられ、塩基の具体例としてはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は2時間～12時間程度である。
- [0144] 化合物(1)の具体例としては、5-アミノ-2-モルホリノ-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-プロ

ピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ブチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ブチル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ブチル-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-[4-(アセトアミド)ピペリジノ]-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エチル-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドなどが挙げられる。

- [0145] 化合物(10)として4-(Bocアミノ)ピペリジンなどの保護された化合物を用いる場合、スキーム3で製造される化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]は、上記スキーム中において、化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]を溶媒中、トリフルオロ酢酸と反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。
- [0146] 化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]の具体例としては、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドなどが挙げられる。
- [0147] 化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]の具体例としては、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-

イル)-4-ピペリジル]カルバメートなどが挙げられる。

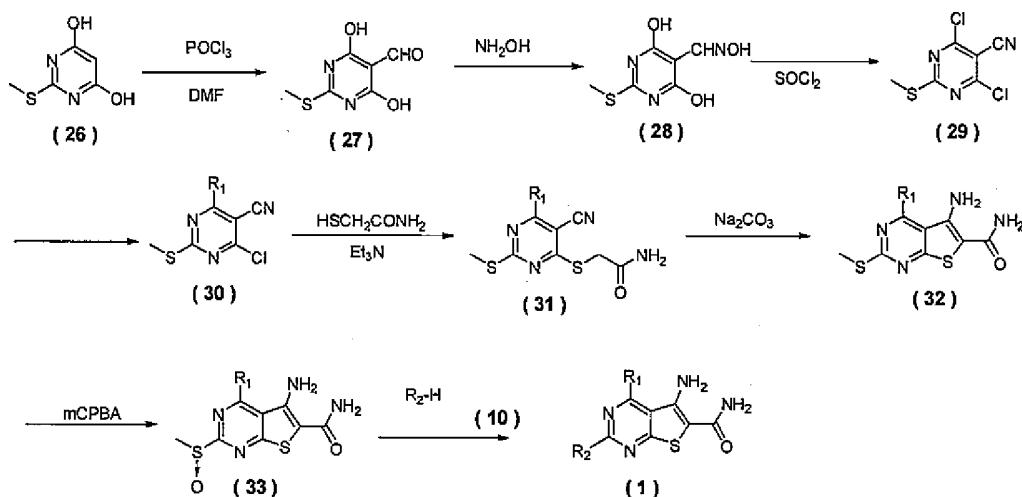
[0148] 製造法4

化合物(1)またはその保護形態はまた、スキーム4記載の方法によっても製造できる。

。

[化12]

スキーム4



[0149] 化合物(29)は、J.Heterocy.Chem. 20, 41(1983)に従って合成することができる。

[0150] 化合物(30)は、化合物(29)を溶媒中、アミンあるいはアルコールと反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応は塩基存在下でも行うことができる。塩基の具体例としてはN,N-ジイソプロピルエチルアミンが挙げられる。反応時間は1時間～24時間程度である。

[0151] 化合物(30)の具体例としては、4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジン、4-ベンジルオキシ-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-6-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-6-(4-メトキシフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-6-(4-フルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]-2-(メチルチオ)ピリミジ

ン、4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロベンジルオキシ)ピリミジン、4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジンが挙げられる。

- [0152] アミンの具体例としては、ピペリジン、モルホリンが挙げられる。アルコールの具体例としては、ベンジルアルコール、4-シアノベンジルアルコール、2,2,2-トリフルオロエタノール、4-メトキシフェノール、4-フルオロフェノール、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコール、4-ニトロベンジルアルコール、3-チオフェンメタノールが挙げられる。
- [0153] 化合物(31)は化合物(30)を溶媒中、塩基存在下に2-メルカプトアセトアミドと反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、塩基の具体例としてはトリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は1時間～4時間程度である。
- [0154] 化合物(31)の具体例としては、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ベンジルオキシピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-シアノベンジルオキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-メトキシフェノキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-フルオロフェノキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロベンジルオキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド、2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドが挙げられる。
- [0155] 化合物(32)は化合物(31)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては1,4-ジオキサン等が挙げられ、塩基の具体例としては炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は1.5時間～4時間程度である。
- [0156] 化合物(32)の具体例としては、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリ

ミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。

- [0157] 化合物(33)は化合物(32)を溶媒中、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)と反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は0.5時間～24時間程度である。
- [0158] 化合物(33)の具体例としては、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0159] 化合物(1)は化合物(10)を溶媒中、塩基存在下に化合物(33)と反応させることで合成することができる。化合物(10)は、目的とする化合物(1)に基づいて適宜選択できる

が、好ましくは第二級アミンであり、具体例としては、4-ピペリジン1水和物塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、ピペリジン、4-(Boc-アミノ)ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、N-ホルミルピペラジン、3-ヒドロキシピペリジンが挙げられる。溶媒の具体例としてはDMF等が挙げられ、塩基の具体例としてはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は2時間～12時間程度である。

- [0160] 化合物(1)の具体例としては、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-モルホリノ-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-[(3-アミノプロピル)アミノ]-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェノキシ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、4-[4-(アセトアミド)ベン

ジルオキシ]-5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、4-[4-(アセトアミド)ベンジルオキシ]-5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-モルホリノ-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドなどが挙げられる。

- [0161] 化合物(10)として4-(BOC-アミノ)ピペリジンなどの保護された化合物を用いる場合、スキーム4で製造される化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]は、上記スキーム中において、化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]を溶媒中、トリフルオロ酢酸と反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。
- [0162] 化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]の具体例としては、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ベンジルオキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドなどが挙げられる。
- [0163] 化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]の具体例としては、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-モルホリノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジ]

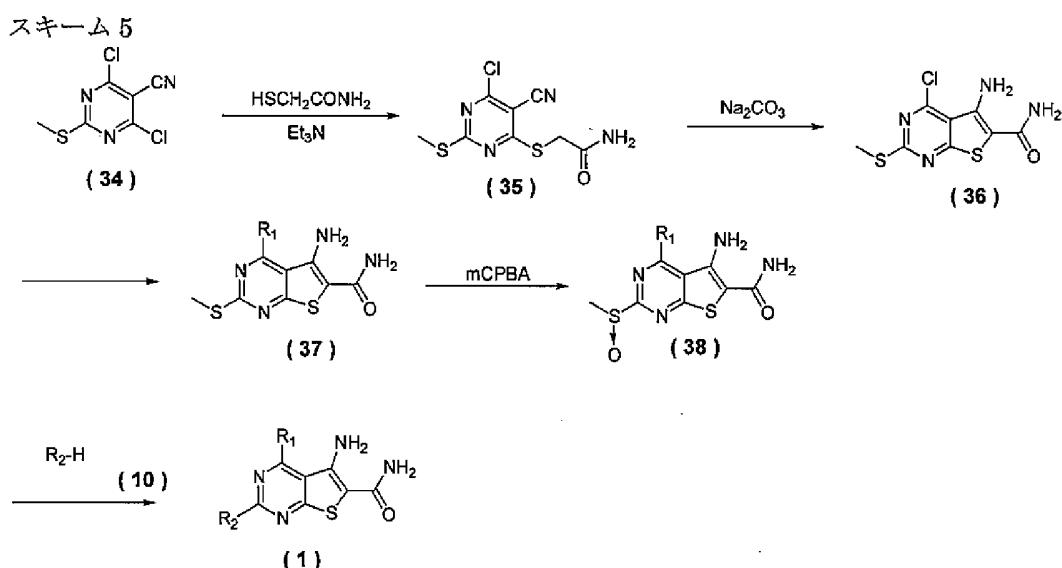
ル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートなどが挙げられる。

[0164] 製造法5

化合物(1)またはその保護形態はまた、スキーム5記載の方法によっても製造できる。

。

[化13]



[0165] 化合物(34)は、J.Heterocycl.Chem. 20、41(1983)に従って合成することができる。

[0166] 化合物(35)は化合物(34)を溶媒中、塩基存在下に2-メルカプトアセトアミドと反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、塩基の具体例としてはトリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は0度から溶媒の沸点である。反応時間は1時間～24時間程度である。

[0167] 化合物(35)の具体例としては、2-[4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イ ルチオ]アセトアミドが挙げられる。

[0168] 化合物(36)は化合物(35)を溶媒中、塩基存在下に反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては1,4-ジオキサン等が挙げられ、塩基の具体例としては炭酸ナトリウム等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は3.5時間～4時間程度である。

- [0169] 化合物(36)の具体例としては、5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)-チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0170] 化合物(37)は、化合物(36)を溶媒中、塩基存在下、アミンあるいはアルコールと反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としてはエタノール、メタノール等が挙げられ、反応温度は室温から溶媒の沸点である。塩基の具体例としてはN,N-ジイソプロピルエチルアミン反応時間は1時間～24時間程度である。
- [0171] 化合物(37)の具体例としては、5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[N-メチル-N-(2-メエトキシエチル)アミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0172] アミンの具体例としては、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン、1,3-ジアミノプロパン、ピペラジノエタノール、エチルアミンが挙げられる。アルコールの具体例としては、エタノール、2-メトキシエタノールが挙げられる。
- [0173] 化合物(38)は化合物(37)を溶媒中、メタクロロ過安息香酸(mCPBA)と反応させることで合成することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は0.5時間～24時間程度である。
- [0174] 化合物(38)の具体例としては、5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[N-メチル-N-(2-メエトキシエチル)アミノ]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。

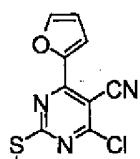
- [0175] 化合物(1)は化合物(10)を溶媒中、塩基存在下に化合物(38)と反応させることで合成することができる。化合物(10)は、目的とする化合物(1)に基づいて適宜選択できる。
- [0176] 化合物(10)の具体例としては、4-ピペリジン-1水和物塩酸塩、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩、ピペリジン、4-(Boc-アミノ)ピペリジン、モルホリン、N-メチルピペラジン、N-ホルミルピペラジン、3-ヒドロキシピペリジン、ベンジルアルコール、4-ニトロフェノールが挙げられる。溶媒の具体例としてはDMF等が挙げられ、塩基の具体例としてはジイソプロピルエチルアミン、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。反応時間は2時間～12時間程度である。
- [0177] 化合物(1)の具体例としては、5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エトキシ-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エトキシ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドなどが挙げられる。
- [0178] 化合物(10)として4-(BOC-アミノ)ピペリジンなどの保護された化合物を用いる場合、上記スキームで製造される化合物(1)[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]は、上記スキーム中において、化合物(1')[R<sub>2</sub>が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]を溶媒中、トリフルオロ酢酸と反応させることで製造することができる。溶媒の具体例としては塩化メチレン等が挙げられる。反応温度は室温から溶媒の沸点である。

- [0179] 化合物(1)[ $R_2$ が一般式(2)で表され、式中XがH<sub>2</sub>NCHである化合物]の具体例としては、5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドが挙げられる。
- [0180] 化合物(1')[ $R_2$ が一般式(2)で表され、式中X'がtert-BuOCONHCHである化合物]の具体例としては、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-エトキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメート、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートが挙げられる。
- [0181] 5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドは、メタクロロ過安息香酸による酸化により、4-[5-アミノ-6-カルバモイル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-オキシドへと変換できる。
- [0182] 本発明は、以下の製造例、実施例、試験例および製剤例によって、さらに詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

### 実施例

- [0183] (製造例1)

4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル  
[化14]



- [0184] メチルイソチオウレアスルフェート(36.48 g)、メチルシアノアセテート(27.27 g)、およびフルフラール(25.19 g)をエタノール(400mL)に溶解させ、炭酸カリウム(36.22 g)を加え、24時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N塩酸を加えpH1~2に調整した。

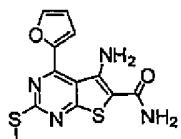
析出した結晶を濾取した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-(2-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た (23.37 g)。

[0185] 4-(2-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (23.37 g) にオキシ塩化リン (150 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を得た (15.60 g)。

[0186]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.74 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、6.89 (dd, J = 1.6 Hz, 4.0 Hz, 1H)、2.63 (s, 3H)。

[0187] (製造例2)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化15]



[0188] 4-クロロ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (4.00 g) をエタノール (30 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液 (17.35 mL)、およびトリエチルアミン (10 mL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下に乾燥し、2-(5-シアノ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを結晶として得た (5.00 g)。

[0189] 得られた2-(5-シアノ-6-(2-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド (5.00 g) に1,4-ジオキサン (50 mL)、および2M 炭酸ナトリウム (50 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (1.45 g)。

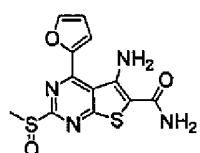
[0190]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.13-8.11 (brm, 1H)、7.55 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.42 (brs, 2

H)、7.28 (brs, 2H)、6.85–6.84 (m, 1H)、2.61 (s, 3H)。

[0191] (製造例3)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化16]

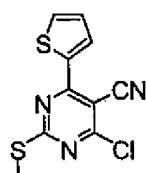


[0192] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をジクロロメタン (6mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (0.22 g) を加え、2.5時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.25 g)。

[0193]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.18 (d,  $J = 1.0$  Hz, 1H)、7.68 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H)、7.52 (br s, 2H)、7.49 (brs, 2H)、6.90 (dd,  $J = 1.0$  Hz, 2.8 Hz, 1H)、2.97 (s, 3H)。

[0194] (製造例4)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル  
[化17]



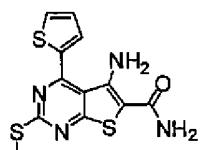
[0195] メチルイソチオウレアスルフェート (25.00 g)、メチルシアノアセテート (16.53 g)、およびチオフェン-2-カルバルデヒド (20.15 mL) をエタノール (300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (24.82 g) を加え、12時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N塩酸を加えpH1~2に調整した。析出した結晶を濾取し水で洗浄した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た (23.86 g)。

[0196] 4-クロロ-6-(2-チエニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (23.86 g) に1,4-ジオキサン (300 mL)、オキシ塩化リン (100 mL) を加え、90°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を得た (15.33 g)。

[0197]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.35 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.39 (d d, J = 3.6 Hz, 5.2 Hz, 1H)、2.63 (s, 3H)。

[0198] (製造例5)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化18]



[0199] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液 (21.69 mL)、トリエチルアミン (10 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下に乾燥し、2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを結晶として得た (3.81 g)。

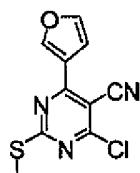
[0200] 得られた2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド (3.81 g) に1,4-ジオキサン (40 mL)、2M 炭酸ナトリウム (40 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (1.75 g)。

[0201]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H)、7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H)、7.35 (br s, 2H)、7.29 (dd, J = 5.2 Hz, 4.8 Hz, 1H)、6.67 (brs, 2H)、2.60 (s, 3H)。

[0202] (製造例6)

## 4-クロロ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化19]



[0203] メチルイソチオウレアスルフェート (25.00 g)、メチルシアノアセテート (16.53 g)、およびフラン-3-カルバルデヒド (15.00 mL) をエタノール (300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (24.82 g) を加え、12時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N 塩酸を加えpH1～2に調整した。析出した結晶を濾取し水で洗浄した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-(3-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを結晶として得た (16.26 g)。

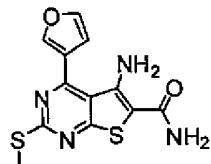
[0204] 4-(3-フリル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (16.26 g) にオキシ塩化リン (70 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を結晶として得た (9.60 g)。

[0205]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.75 (s, 1H)、7.98–7.96 (m, 1H)、7.22–7.20 (m, 1H)、2.64 (s, 3H)。

[0206] (製造例7)

## 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化20]



[0207] 4-クロロ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶

液 (21.69 mL)、トリエチルアミン (10 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下に乾燥し、2-(5-シアノ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを結晶として得た (4.50 g)。

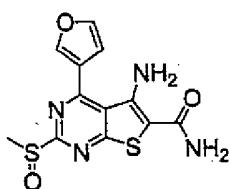
[0208] 得られた2-(5-シアノ-6-(3-フリル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド (4.50 g) に1,4-ジオキサン (45 mL)、2M 炭酸ナトリウム (45 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (1.07g)。

[0209]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.31 (s, 1H)、7.92–7.91 (m, 1H)、7.32 (brs, 2H)、6.98–6.97 (m, 1H)、6.62 (brs, 2H)、2.59 (s, 3H)。

[0210] (製造例8)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化21]



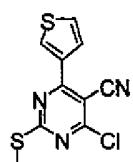
[0211] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.07 g) をジクロロメタン (20mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (0.78 g) を加え、5時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.85 g)。

[0212]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.39 (s, 1H)、7.96–7.95 (m, 1H)、7.52 (brs, 2H)、7.05–7.04 (m, 1H)、6.73 (brs, 2H)、2.95 (s, 3H)。

[0213] (製造例9)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化22]



[0214] メチルイソチオウレアスルフェート (25.00 g)、メチルシアノアセテート (16.53 g)、および3-チオフェンアルデヒド (16.37 mL) をエタノール (300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (24.82 g) を加え、12時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N 塩酸を加えpH1～2に調整した。析出した結晶を濾取し水で洗浄した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た (22.85 g)。

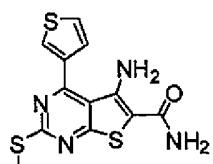
[0215] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル (22.85 g) にオキシ塩化リン (100 mL)、N,N-ジメチルアニリン (10 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を得た (12.09 g)。

[0216]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.71–8.67 (m, 1H)、7.86–7.85 (m, 1H)、7.82–7.80 (m, 1H)、2.64 (s, 3H)。

[0217] (製造例10)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化23]



[0218] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液 (25.48 mL)、トリエチルアミン (10 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終

了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下に乾燥し、2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを結晶として得た (2.13 g)。

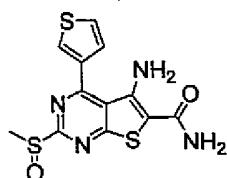
[0219] 得られた2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド (2.13 g) に1,4-ジオキサン (20 mL)、2M 炭酸ナトリウム (20 mL) を加え、80°C にて5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (1.07g)。

[0220]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.11–8.10 (m, 1H)、7.80–7.78 (m, 1H)、7.51–7.49 (m, 1H)、7.31 (brs, 2H)、6.37 (brs, 2H)、2.59 (s, 3H)。

[0221] (製造例11)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化24]



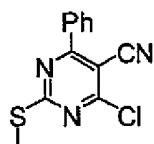
[0222] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チオエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.07 g) をジクロロメタン (20mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (0.78 g) を加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.95 g)。

[0223]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.21–8.19 (m, 1H)、7.84–7.82 (m, 1H)、7.58–7.55 (m, 1H)、7.51 (brs, 2H)、6.49 (brs, 2H)、2.95 (s, 3H)。

[0224] (製造例12)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル

[化25]



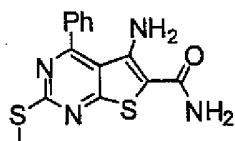
- [0225] メチルイソチオウレアスルフェート(25.00 g)、メチルシアノアセテート(16.53 g)、およびベンズアルデヒド(18.15 mL)をエタノール(300 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(24.82 g)を加え、12時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N塩酸を加えpH1~2に調整した。析出した結晶を濾取し水で洗浄した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピペリジン-5-カルボニトリルを得た(26.00 g)。
- [0226] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピペリジン-5-カルボニトリル(26.00 g)にオキシ塩化リン(100 mL)、N,N-ジメチルアニリン(10 mL)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を得た(17.21 g)。

[0227]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.02–7.96 (m, 2H)、7.70–7.60 (m, 3H)、2.65 (s, 3H)。

[0228] (製造例13)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化26]



- [0229] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-5-カルボニトリル(5.00 g)をエタノール(40 mL)に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液(20.86 mL)およびトリエチルアミン(10 mL)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下にて乾燥し、2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを得た(2.90g)。

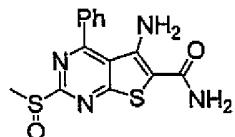
[0230] 得られた2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド(2.90 g)に1,4-ジオキサン(30 mL)、2M 炭酸ナトリウム(30 mL)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(1.00g)。

[0231]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.68–7.64 (m, 2H)、7.63–7.57 (m, 3H)、7.31 (brs, 2H)、6.09 (brs, 2H)、2.60 (s, 3H)。

[0232] (製造例14)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化27]



[0233] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.93 g)をジクロロメタン(18 mL)に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸(0.65 g)を加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(0.80 g)。

[0234]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.74–7.71 (m, 2H)、7.68–7.60 (m, 3H)、7.51 (brs, 2H)、6.21 (brs, 2H)、2.96 (s, 3H)。

[0235] (製造例15)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化28]



[0236] メチルイソチオウレアスルフェート(15.51 g)、エチルシアノアセテート(12.48 mL)、および3-ニトロベンズアルデヒド(16.83 g)をエタノール(340 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(16.17 g)を加え、5時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した結晶に水を加え、氷冷下6N塩酸を加えpH1~2に調整した。析出した結晶を濾取し水で洗浄した。得られた結晶を減圧下にて乾燥し、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを得た(18.10 g)。

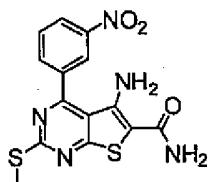
[0237] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(18.10 g)にオキシ塩化リン(125 mL)、N,N-ジメチルアニリン(9mL)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した結晶を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を得た(7.43 g)。

[0238]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 8.77 (s, 1H)、8.51 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、8.41 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、7.94 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H)、2.66 (s, 3H)。

[0239] (製造例16)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化29]



[0240] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル(2.00 g)をエタノール(15 mL)に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液(7.12 mL)、およびトリエチルアミン(5 mL)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを減圧下にて乾燥し、2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミドを得た(2.26 g)。

[0241] 得られた2-(5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ニトロフェニル)ピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド (2.26 g) に1,4-ジオキサン (50 mL)、2M 炭酸ナトリウム (50 mL) を加え、80 °Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.50 g)。

[0242]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.49 (s, 1H)、8.45 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.86 (dd, J = 7.2 Hz, 8.4 Hz, 1H)、7.37 (brs, 2H)、6.25 (brs, 2H)、2.62 (s, 3H)。  
。

[0243] (製造例17)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化30]

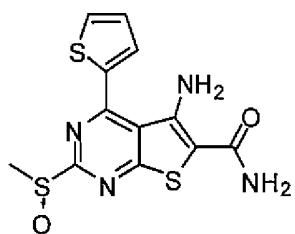


[0244] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.15 g) をジクロロメタン (3mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (86 mg) を加え、1時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (76 mg)。

[0245]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.56 (s, 1H)、8.48 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、8.18 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、7.89 (dd, J = 8.4 Hz, 7.2 Hz, 1H)、7.56 (brs, 2H)、6.36 (brs, 2H)、2.97 (s, 3H)  
(製造例18)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化31]

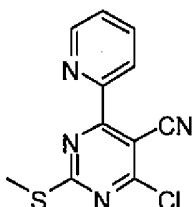


[0246] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(1.75 g)をジクロロメタン(35 mL)に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸(1.21 g)を加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 1.39 g 得た。

[0247]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.04 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 7.93 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.33 (dd,  $J = 5.2$  Hz, 3.6 Hz, 1H), 6.76 (brs, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[0248] (製造例19)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル  
[化32]



[0249] メチルイソチオウレアスルフェート(25.00 g)、メチルシアノアセテート(16.53 g)、およびピリジン-2-アルデヒド(19.23 g)をエタノール(300 mL)に溶解させ、炭酸カリウム(24.82 g)を加え、24時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下6規定塩酸を加えpH1~2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリルを茶色固体として得た(26.23 g)。

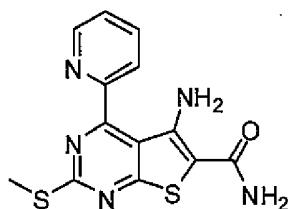
[0250] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル(26.23 g)にオキシ塩化リン(150 mL)、N,N-ジメチルアニリン(5 mL)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水

を加え、析出した固体を濾取した。これを水で洗浄したのち減圧下にて乾燥し、標題化合物を 12.18 gを得た。

[0251]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.82 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.0 Hz, 7.6 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 2.69 (s, 3H)。

[0252] (製造例20)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化33]



[0253] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液 (25.98 mL)、およびトリエチルアミン (10 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (2.35g)。

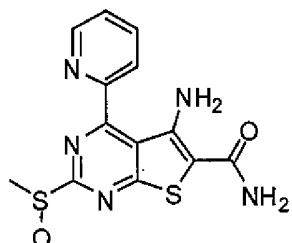
[0254] 得られた2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (2.35 g) に1,4-ジオキサン (20 mL)、2M 炭酸ナトリウム (20 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したのち、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 0.97 g得た。

[0255]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.81 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (br s, 2H), 8.15 (dd, J = 8.4 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 8.0 Hz, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (br s, 2H), 2.65 (s, 3H)。

[0256] (製造例21)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化34]



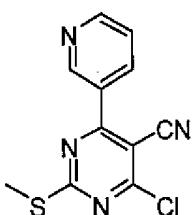
[0257] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.97 g) をジクロロメタン (20 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (0.68 g) を加え、24時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 0.44 g 得た。

[0258]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.86 (d,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 8.48 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 8.39 (br s, 2H), 8.19 (dd,  $J = 8.0$  Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.90–7.85 (m, 1H), 7.46 (brs, 2H), 3.01 (s, 3H)。

[0259] (製造例22)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化35]



[0260] メチルイソチオウレアスルフェート (25.00 g)、メチルシアノアセテート (16.53 g)、およびピリジン-3-アルデヒド (19.23 g) をエタノール (300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (24.82 g) を加え、12時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取しジエチルエーテルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、冰冷下6規定塩酸を加えpH1～2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し、4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-

カルボニトリルを白色固体として得た (19.38 g)。

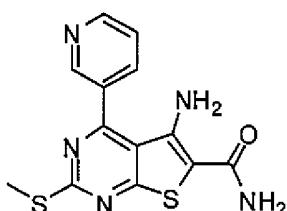
[0261] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル (19.38 g) にオキシ塩化リン (100 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、氷水にあけたところ、化合物が水に溶解した。これを酢酸エチルにて抽出し、有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標題化合物を 5.74 g 得た。

[0262]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 9.13 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.85 (dd, J = 4.8 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6 Hz, 4.8 Hz, 1H), 2.66 (s, 3H)。

(製造例23)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化36]



[0263] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-5-カルボニトリル (2.00 g) をエタノール (20 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (0.83 g)、およびトリエチルアミン (2.12 mL) を加え、80°Cにて1.5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (1.71 g)。

[0264] 得られた2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (1.71 g) に1,4-ジオキサン (20 mL)、2M 炭酸ナトリウム (10 mL) を加え、80°Cにて1.5時間攪拌した。反応終了後水を加え、減圧下に溶媒を留去したところ、固体が析出した。析出した固体を水およびクロロホルム:エタノール=4:1にて洗いこみながら濾取し、得られた固体を減圧下に乾燥し、黄色固体を 0.80 g 得た。一方で、濾液をクロロホルム:エタノール=4:1にて抽出し、飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグ

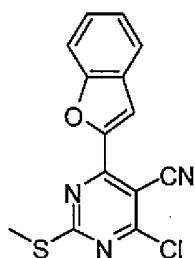
ネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したところ固体が析出した。これをクロロホルム:エタノール=4:1にて洗いこみながら濾取し、減圧下に乾燥し、黄色固体を 0.28 g 得た。これらを合わせて標題化合物を 1.08 g 得た。

[0265]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 8.0 Hz, 5.2 Hz, 1H), 7.36 (brs, 2H), 6.21 (brs, 2H), 2.61 (s, 3H)。

[0266] (製造例24)

4-(2-ベンゾフラニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化37]



[0267] メチルイソチオウレアスルフェート (14.09 g)、メチルシアノアセテート (9.33 mL)、および2-ベンゾフランカルボキシアルデヒド (14.81 g) をエタノール (150 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (14.00 g) を加え、3時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取しエタノールで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下6規定塩酸を加えpH1~2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-(2-ベンゾフラニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを薄黄色固体として得た (18.08 g)。

[0268] 4-(2-ベンゾフラニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (18.08 g) にオキシ塩化リン (100 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、反応液を氷水にあけ、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、析出した固体をジエチルエーテルで洗いこみながら濾取し、標題化合物を 7.60 g 得た。

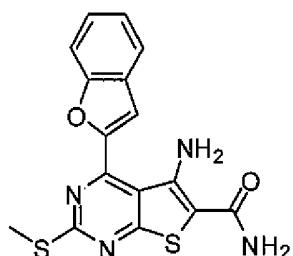
[0269]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.20 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.0 Hz,

1H), 7.58 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H)。

[0270] (製造例25)

5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化38]



[0271] 4-(2-ベンゾフラニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (4.32 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (1.56 g)、およびトリエチルアミン (3.99 mL) を加え、80°Cにて7時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[6-(2-ベンゾフラニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (4.74 g)。

[0272] 得られた2-[6-(2-ベンゾフラニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (4.74 g) に1,4-ジオキサン (100 mL)、2M 炭酸ナトリウム (40 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取した。濾液を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、固体と合わせて標題化合物を1.20 g得た。

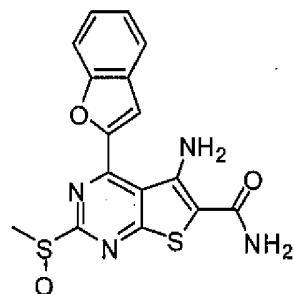
[0273]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.96 (s, 1H), 7.88-7.84 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.44-7.38 (m, 3H), 7.35 (brs, 2H), 2.65 (s, 3H)。

[0274] (製造例26)

5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カ

ルボキサミド

[化39]



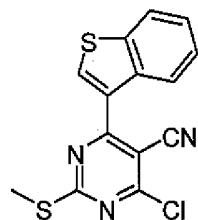
[0275] 5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.06 g) をジクロロメタン (30 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (0.73 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取した。濾液を減圧下に濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、得られた固体を合わせて、標題化合物を得た。

[0276]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.08 (s, 1H), 7.92–7.87 (m, 2H), 7.57–7.48 (m, 5H), 7.42 (dd,  $J = 7.6 \text{ Hz}, 7.6 \text{ Hz}$ , 1H), 3.01 (s, 3H)。

[0277] (製造例27)

4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化40]



[0278] メチルイソチオウレアスルフェート (13.23 g)、メチルシアノアセテート (8.33 g)、およびチアナフテン-3-カルボキシアルデヒド (15.42 g) をエタノール (150 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (13.13 g) を加え、2.5時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下6規定塩酸を加えpH1~2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄

した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを黄色固体として得た(17.81 g)。

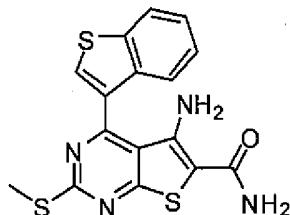
[0279] 4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル(17.81 g)にオキシ塩化リン(100 mL)、N,N-ジメチルアニリン(5 mL)を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した固体を水で洗い込みながら濾取した。標題化合物を6.14 g得た。

[0280]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)。

[0281] (製造例28)

5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化41]



[0282] 4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル(6.14 g)をエタノール(60 mL)に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド(2.10 g)、およびトリエチルアミン(5.38 mL)を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し、5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを得た(4.43 g)。

[0283] 得られた5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(4.43 g)に1,4-ジオキサン(100 mL)、2M 炭酸ナトリウム(50 mL)を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、溶媒を減圧下に留去し、水を加えたところ固体が析出した。析出した固体を水およびジエチルエーテ

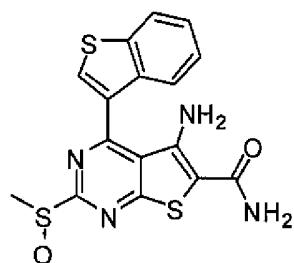
ルにて洗い込みながら濾取し、標題化合物を 2.82 g 得た。

[0284]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.53–7.40 (m, 2H), 7.31 (brs, 2H), 6.25 (brs, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0285] (製造例29)

5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化42]



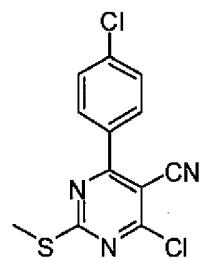
[0286] 5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (2.82 g) をジクロロメタン (80 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (2.60 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、クロロホルムおよびメタノールを加えた。さらにシリカゲル (10 g) を加え、減圧下に溶媒を留去した。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 1.16 g 得た。

[0287]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.31 (s, 1H), 8.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.57–7.43 (m, 4H), 6.40 (brs, 2H), 2.97 (s, 3H)。

[0288] (製造例30)

4-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル

[化43]



[0289] メチルイソチオウレアスルフェート (15.00 g)、メチルシアノアセテート (9.76 mL)、お

および4-クロロベンズアルデヒド (15.66 g) をエタノール (300 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (15.39 g) を加え、5時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下1規定塩酸を加えpH1～2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(4-クロロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリルを茶色固体として得た (23.85 g)。

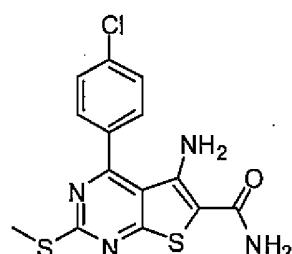
[0290] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-(4-クロロフェニル)ピリミジン-5-カルボニトリル (23.85 g) にオキシ塩化リン (150 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した固体を濾取した。これを酢酸エチルに溶解させ、水および飽和食塩水にて順次洗浄したのち、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下にて留去し、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、標題化合物を 14.63 g 得た。

[0291]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.01 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H)。

[0292] (製造例31)

5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化44]



[0293] 4-クロロ-6-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (4.00 g) をエタノール (40 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (1.47 g)、およびトリエチルアミン (3.76 mL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾

燥し2-[6-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た(4.11 g)。

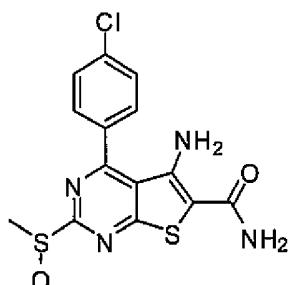
[0294] 得られた2-[6-(4-クロロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(4.11 g)に1,4-ジオキサン(80 mL)、2M 炭酸ナトリウム(40 mL)を加え、80°Cにて4.5時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標題化合物を 1.73 g 得た。

[0295]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.32 (br s, 2H), 6.19 (brs, 2H). 2.60 (s, 3H)。

[0296] (製造例32)

5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化45]

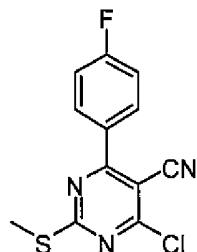


[0297] 5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(1.63 g)をジクロロメタン(40 mL)に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸(1.14 g)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取した。濾液を減圧下に濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、得られた固体を合わせて、標題化合物を 1.34 g 得た。

[0298]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.53 (br s, 2H), 6.32 (brs, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[0299] (製造例33)

4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル  
[化46]



[0300] メチルイソチオウレアスルフェート (16.82 g)、メチルシアノアセテート (11.97 g)、および4-フルオロベンズアルデヒド (15.00 g) をエタノール (150 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (16.70 g) を加え、5時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下1規定塩酸を加えpH1～2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを薄朱色固体として得た (17.93 g)。

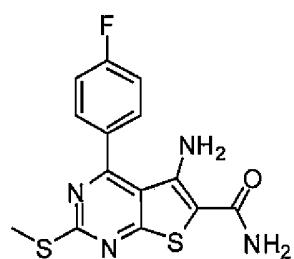
[0301] 4-(4-フルオロフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (1 7.93 g) にオキシ塩化リン (50 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて4 時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、反応液を冰水にあけ、析出した固体を水で洗い込みながら濾取した。減圧下に乾燥し、標題化合物を 15.46 g 得た。

[0302]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 40°C)  $\delta$  : 8.11–8.05 (m, 2H), 7.50–7.44 (m, 2H), 2.65 (s, 3H)  
。

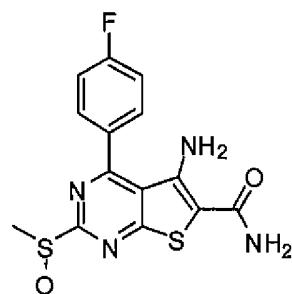
[0303] (製造例34)

5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化47]



- [0304] 4-クロロ-6-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.00 g) をエタノール (200 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (1.95 g)、およびトリエチルアミン (4.99 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[6-(4-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (3.54 g)。
- [0305] 得られた2-[6-(4-フルオロフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (3.54 g) に1,4-ジオキサン (100 mL)、2M 炭酸ナトリウム (40 mL) を加え、100°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、溶媒を減圧下に留去し、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したところ固体が析出した。析出した固体を酢酸エチルにて洗い込みながら濾取し、標題化合物を 1.92 g 得た。
- [0306]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.77–7.69 (m, 2H), 7.46–7.37 (m, 2H), 7.32 (brs, 2H), 6.18 (brs, 2H), 2.60 (s, 3H)。
- [0307] (製造例35)
- 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド
- [化48]



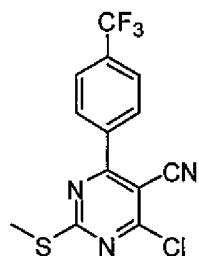
[0308] 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.92 g) をジクロロメタン (40 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (1.19 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、標題化合物を 1.54 g 得た。

[0309]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.84–7.76 (m, 2H), 7.48–7.41 (m, 4H), 6.26 (brs, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[0310] (製造例36)

4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリル

[化49]



[0311] メチルイソチオウレアスルフェート (20.23 g)、メチルシアノアセテート (14.40 g)、および4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (25.31 g) をエタノール (200 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (20.09 g) を加え、18時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下2規定塩酸を加えpH1～2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオ

ロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリルを薄茶色固体として得た (30.80 g)。

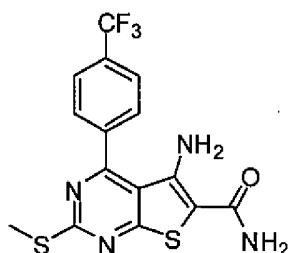
[0312] 4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリル (30.80 g) にオキシ塩化リン (100 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、反応液を氷水にあけ、析出した固体を水で洗い込みながら濾取した。減圧下に乾燥し、標題化合物を 23.95 g 得た。

[0313]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.16 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H)。

[0314] (製造例37)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化50]



[0315] 4-クロロ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-5-カルボニトリル (6.00 g) をエタノール (100 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (1.99 g)、およびトリエチルアミン (5.07 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。

[0316] これを減圧下に乾燥し2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (4.23 g)。

[0317] 得られた2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-[4-(トリフルオロメチル)フェニル]ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(4.23 g) に1,4-ジオキサン (100 mL)、2M 炭酸ナトリウム (30 mL) を加え、100°Cにて1時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したところ固体が析出した。析出した固体を酢酸エチルに

て洗い込みながら濾取し、標題化合物を 0.14 g 得た。

[0318]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 40°C) δ : 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (brs, 2H), 6.13 (brs, 2H), 2.61 (s, 3H)。

[0319] (製造例38)

4-クロロ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル  
[化51]



[0320] メチルイソチオウレアスルフェート (6.21 g)、メチルシアノアセテート (4.42 g)、および 3-5-ジメトキシベンズアルデヒド (7.42 g) をエタノール (100 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (6.17 g) を加え、14時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下1規定塩酸を加え pH 1～2 に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し 4-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを薄水色固体として得た。

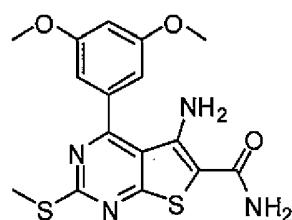
[0321] 4-(3,5-ジメトキシフェニル)-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルにオキシ塩化リン (100 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、80°C にて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、減圧下に溶媒を留去した。残渣に氷冷下にて水を加え、析出した固体を水で洗い込みながら濾取した。標題化合物を 5.65 g 得た。

[0322]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.11 (s, 2H), 6.80 (s, 1H), 3.82 (s, 6H), 2.64 (s, 3H)。

[0323] (製造例39)

5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化52]



[0324] 4-クロロ-6-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (5.65 g) をエタノール (60 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (1.91 g)、およびトリエチルアミン (4.89 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[6-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (5.81 g)。

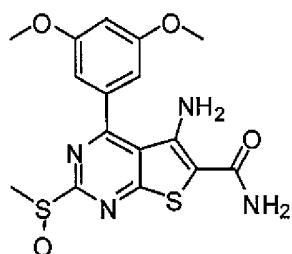
[0325] 得られた2-[6-(3,5-ジメトキシフェニル)-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (5.81 g) に1,4-ジオキサン (200 mL)、2M 炭酸ナトリウム (100 mL) を加え、80°Cにて13時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、溶媒を減圧下に留去し、水を加えたところ固体が析出した。析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗い込みながら濾取し、標題化合物を 2.72 g 得た。

[0326]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.28 (brs, 2H), 6.76 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 6.71 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 6.19 (brs, 2H), 3.80 (s, 6H), 2.59 (s, 3H)。

[0327] (製造例40)

5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化53]



[0328] 5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カル

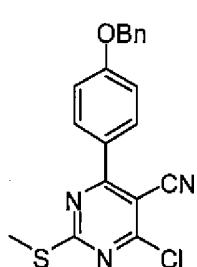
ボキサミド (2.60 g) をジクロロメタン (60 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (1.70 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、酢酸エチルを加え、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取した。濾液を減圧下に濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、得られた固体を合わせて、標題化合物を 1.18 g 得た。

[0329]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.49 (brs, 2H), .6.83 (s, 2H), 6.75 (s, 1H), 6.30 (brs, 2H), 3.81 (s, 6H), 2.95 (s, 3H)。

[0330] (製造例41)

4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル

〔化54〕



[0331] メチルイソチオウレアスルフェート (13.62 g)、メチルシアノアセテート (9.69 g)、および4-ベンジルオキシベンズアルデヒド (20.77 g) をエタノール (200 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (13.52 g) を加え、19時間還流した。反応終了後反応液を室温に冷却したのち、析出した固体を濾取し酢酸エチルで洗浄した。濾取した固体に水を加え、氷冷下2規定塩酸を加えpH1～2に調製した。析出した固体を濾取し水で洗浄した。得られた固体を減圧下にて乾燥し4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリルを白色固体として得た (16.98 g)。

[0332] 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (16.98 g) にオキシ塩化リン (50 mL)、N,N-ジメチルアニリン (5 mL) を加え、8 0°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却し、反応液を冰水にあけ、析出した固体を水で洗い込みながら濾取した。減圧下に乾燥し、標題化合物を 12.58 g 得た。

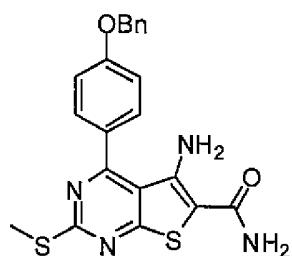
[0333]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.05 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.43-7.

39 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.24 (s, 2H), 2.63 (s, 3H)。

[0334] (製造例42)

5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化55]



[0335] 4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-6-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボニトリル (8.00 g) をエタノール (150 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド (2.37 g)、およびトリエチルアミン (6.06 mL) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。これを減圧下に乾燥し2-[6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを得た (6.51 g)。

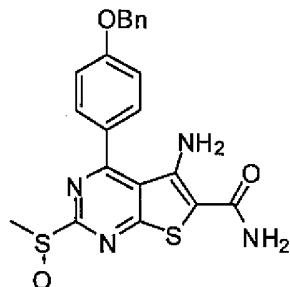
[0336] 得られた2-[6-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド (6.51 g) に1,4-ジオキサン (150 mL)、2M 炭酸ナトリウム (50 mL) を加え、100°Cにて1時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチル抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去したところ固体が析出した。析出した固体を酢酸エチルにて洗い込みながら濾取し、標題化合物を 1.47 g 得た。

[0337]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 40°C)  $\delta$  : 7.63 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.35 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.24–7.17 (m, 4H), 6.19 (brs, 2H), 5.21 (s, 2H), 2.59 (s, 3H)。

[0338] (製造例43)

5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化56]



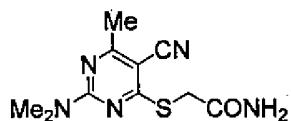
[0339] 5-アミノ-[4-(4-ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.47 g) をジクロロメタン (30 mL) に懸濁させ、これにメタクロロ過安息香酸 (1.17 g) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後、メタノールおよびシリカゲル (10 g) を加え、減圧下に溶媒を留去し、これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 1.52 g 得た。

[0340] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.49 (br s, 2H), 7.45–7.40 (m, 2H), 7.38–7.33 (m, 1H), 7.25 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.35 (brs, 2H), 5.23 (brs, 2H), 2.95 (s, 3H)。

[0341] (製造例44)

2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-メチルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド

[化57]



[0342] 4-クロロ-5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-メチルピリミジン [J.A.C.S., 76, 1879–83(1954)、J.Chem.Soc., 4845–57(1957)に従って製造] (0.50g) をエタノール (60 mL) に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液 (3.0 mL)、およびトリエチルアミン (0.6 mL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチル-エタノール混合溶媒から再結晶し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して標題化合物を結晶として得た (0.30g)。

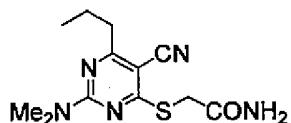
[0343] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.51(brs, 1H), 7.09(brs, 1H), 3.88(s, 2H), 3.20(s, 3H), 3.17(

s, 3H)、2.37(s, 3H)。

[0344] (製造例45)

2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-プロピルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド

[化58]



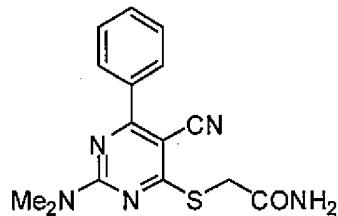
[0345] 4-クロロ-5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-プロピルピリミジン[J.A.C.S., 76, 1879-83(1954)、J.Chem.Soc., 4845-57(1957)に従ってエチル3-オキソヘキサノエートから製造](0.50g)をエタノール(40 mL)に溶解させ、これに2-メルカプトアセトアミド 10g/100mL メタノール溶液(4.0 mL)、およびトリエチルアミン(1.0 mL)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後溶液を減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を得た(0.23g)。

[0346] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.52(bs, 1H)、7.09(bs, 1H)、3.88(s, 2H)、3.20(s, 3H)、3.19(s, 3H)、2.62(t, J = 7.3Hz, 2H)、1.70(m, J = 7.3Hz, 2H)、0.93(t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0347] (製造例46)

2-(2-ジメチルアミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド

[化59]



[0348] 4-クロロ-5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-フェニルピリミジン[J.A.C.S., 76, 1879-83(1954)、J.Chem.Soc., 4845-57(1957)に従って合成](0.50 g)をエタノール(20 mL)に溶解し2-メルカプトアセトアミド(10 g/100 mL メタノール溶液, 2.7 mL)、トリエチルアミン(0.40 g)を加えて60°Cで3時間攪拌した。冷却後析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して2-(2-ジメチルアミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド

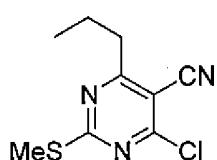
を0.26 g得た。

[0349]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.89–7.84(m, 2H), 7.61–7.51(m, 4H), 7.12(bs, 1H), 3.94(s, 2H), 3.24(s, 6H)。

[0350] (製造例47)

4-クロロ-5-シアノ-6-プロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化60]



[0351] メチルシアノアセテート(9.41 g)、ブチルアルデヒド(6.84 g)、チオウレア(7.22 g)、炭酸カリウム(13.11 g)をエタノール(220 mL)中に加え、5時間加熱還流した。放冷し、析出した結晶を濾取し、エタノール、テトラヒドロフランで洗浄した。これを0.5規定水酸化カリウム水溶液(370 mL)に50°Cで溶解し、冷却後酢酸を滴下して中和し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-プロピルピリミジンを7.37 g 得た。

[0352] 5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-メルカプト-6-プロピルピリミジン(2.00 g)をエタノール(70 mL)中に懸濁し、28% NaOMe溶液(2.20 g)、ヨードメタン(1.60 g)を順次滴下した後室温で一夜搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、希塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取、乾燥して5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-プロピルピリミジンを1.75g得た。

[0353] オキシ塩化リン(4.0 mL)に5-シアノ-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)-6-プロピルピリミジン(2.10 g)を加え、N,N-ジエチルアニリン(2 滴)を滴下した後、80°Cで 1.5 時間搅拌した。反応液を冷却後、氷水中に滴下し、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を 1.82 g 得た。

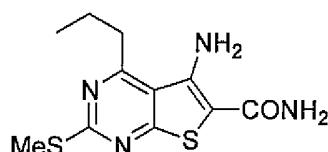
[0354]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.90(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.60(s, 3H), 1.83(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H

), 1.03(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0355] (製造例48)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化61]



[0356] 2-メルカプトアセトアミド(10 g/100 mL in MeOH solution, 6.50 mL)を減圧濃縮し、エタノール(50 mL)に溶解した4-クロロ-5-シアノ-6-プロピル-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.00 g)、トリエチルアミン(0.70g)を加え、80°Cで1時間攪拌した。溶媒を減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-プロピルピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを1.11g 得た。

[0357]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.37(bs, 1H), 5.50(bs, 1H), 3.90(s, 2H), 2.82(t, 2H), 2.59(s, 3H), 1.80(sext, J = 7.3 Hz, 2H), 1.02(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

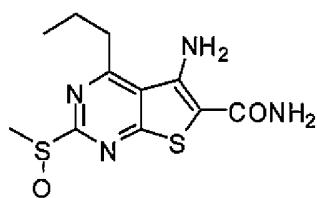
[0358] 2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-プロピルピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.32 g)を1,4-ジオキサン(70 mL)に懸濁し、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液(7.00 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液(3 滴)を加え、80°Cで 2.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水(50 mL)を加えて減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、水洗した。結晶をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、無水硫酸ナトリウム乾燥、減圧濃縮し、エーテルを加えて析出した結晶を濾取、エーテル洗、乾燥して標題化合物を 1.20 g 得た。

[0359]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.19 (bs, 2H), 6.95 (bs, 2H), 3.15(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.79(sext, J = 7.3 Hz, 2H), 0.98 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0360] (製造例49)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化62]



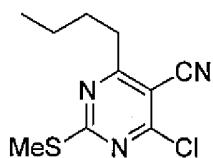
[0361] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.30g)をジクロロメタン(25 mL)中に懸濁し、室温搅拌下にメタクロロ過安息香酸(0.239g, 77%)を加え、1.5時間搅拌した。反応液を濃縮し、析出した結晶を濾取、乾燥して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.22 g得た。

[0362]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.41(bs, 2H), 7.05(bs, 2H), 3.29(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 1.83(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.99(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0363] (製造例50)

4-ブチル-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化63]



[0364] メチルシアノアセート(4.50 g)、バレルアルデヒド(3.91 g)、チオウレア(3.45 g)、炭酸カリウム(6.25 g)をエタノール(91 mL)中に加え、5時間加熱還流した。放冷し、析出した結晶を濾取し、テトラヒドロフランで洗浄した。これを0.1規定水酸化カリウム水溶液(150 mL)に溶解し、酢酸を滴下して中和し、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して4-ブチル-5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジンを2.30 g 得た。

[0365] 粗4-ブチル-5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジン(2.30 g)をエタノール(50 mL)中に懸濁し、氷冷下、28% ナトリウムメトキシド溶液(3.00 g)、ヨードメタン(1.72 g)を順次滴下した後室温で2時間搅拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解し、希塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後濃縮して4-ブチル-5-シアノ-6-ヒ

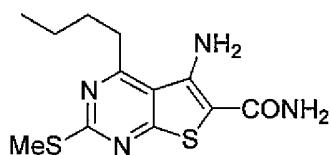
ドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジンを2.20g得た。

[0366] オキシ塩化リン(4.0 mL)に4-ブチル-5-シアノ-6-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.20 g)を加え、N,N-ジエチルアニリン(2 滴)を滴下した後、70°Cで 1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水中に滴下し、クロロホルムで抽出、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を 1.20 g 得た。

[0367]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.92(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.59(s, 3H), 1.56(quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.43(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.97(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0368] (製造例51)

5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化64]



[0369] 4-ブチル-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.20 g)、2-メルカプトアセトアミド(0.55 g)をエタノール(60 mL)に溶解し、トリエチルアミン(0.65 g)を滴下した後、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し(ca 25 mL)、析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して2-[6-ブチル-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを 1.13g 得た。

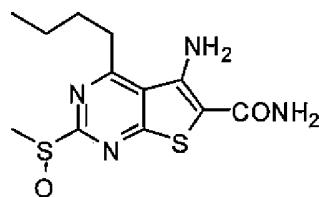
[0370] 2-[6-ブチル-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.13 g)を1,4-ジオキサン(45 mL)に溶解し、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液(7 mL)を加え、80°Cで 1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水(40 mL)を加えて減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、水洗した。結晶をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、無水硫酸ナトリウム乾燥、減圧濃縮して標題化合物を 1.05 g 得た。

[0371]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.19 (bs, 2H), 6.94 (bs, 2H), 3.17(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.57(s, 3H), 1.74(quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.40(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.92(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0372] (製造例52)

5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化65]



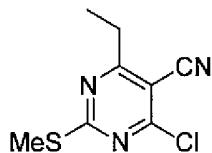
[0373] 5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.78 g)をジクロロメタン(100 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(0.67g, 77%)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを 0.79 g 得た。

[0374]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $\text{d}_6$ )  $\delta$  : 7.41(bs, 2H), 7.04(bs, 2H), 3.31(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.91(s, 3H), 1.78(quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.41(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.93(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0375] (製造例53)

4-クロロ-5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化66]



[0376] メチルシアノアセテート(5.0 g)、プロピオンアルデヒド(2.93 g)、チオウレア(3.84 g)、炭酸カリウム(6.97 g)をエタノール(100 mL)中に加え、5時間加熱還流した。放冷し、析出した結晶を濾取、エタノール、テトラヒドロフランで洗浄した。これを3% 水酸化ナトリウム水溶液(110 mL)に溶解し、酢酸を滴下して中和し、析出した結晶を濾取、水洗、乾燥して5-シアノ-6-エチル-4-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジンを1.92 g 得た。

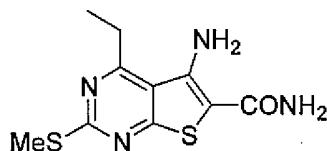
[0377] 5-シアノ-6-エチル-4-ヒドロキシ-2-メルカプトピリミジン(1.92g)をエタノール(60 mL)中に懸濁し、28% ナトリウムメトキシド溶液(2.30 g)、ヨードメタン(1.66 g)を順次滴下した後室温で3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム:エタノール=10:1に溶解し、希塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥後濃縮した。残渣にヘキサンを加え、析出した結晶を濾取、乾燥して5-シアノ-6-エチル-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジンを1.70g得た。

[0378] オキシ塩化リン(4.0 mL)に5-シアノ-6-エチル-4-ヒドロキシ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.70 g)を加え、N,N-ジエチルアニリン(2 滴)を滴下した後、70°Cで 1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水中に滴下し、クロロホルムで抽出、無水硫酸ナトリウムで乾燥、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を 1.46 g 得た。

[0379]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 2.97(q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 2.61(s, 3H), 1.36(t,  $J = 7.2$  Hz, 3H)。

[0380] (製造例54)

5-アミノ-4-エチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化67]



[0381] 2-メルカプトアセトアミド(0.75 g)、4-クロロ-5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.46 g)をエタノール(60 mL)に50°Cで溶解し、トリエチルアミン(1.03 g)を滴下して3時間攪拌した。室温まで冷却し、析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して2-[5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを 1.16g 得た。

[0382] 2-[5-シアノ-6-エチル-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.16 g)を1,4-ジオキサン(50 mL)に懸濁し、2.0 M 炭酸ナトリウム水溶液(6.60 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液(3 滴)を加え、80°Cで2時間攪拌した。反応液を冷却後、水(50 mL)を加えて減圧濃縮し、析出した結晶を濾取、水洗した。結晶をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、無水硫酸ナトリウム乾燥、減圧濃縮して析出した結晶を濾取、

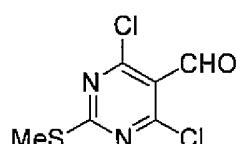
エーテル洗、乾燥して標題化合物を 1.07 g 得た。

[0383]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.19 (bs, 2H), 6.97 (bs, 2H), 3.20 (q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 2.57 (s, 3H), 1.28 (t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)。

[0384] (製造例55)

4, 6-ジクロロ-5-ホルミル-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化68]



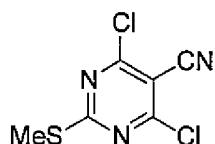
[0385] 氷冷攪拌下、オキシ塩化リン(18.0 g)にN,N-ジメチルホルムアミド(3.30 g)を滴下し、室温で30分攪拌した。氷冷下、S-メチルチオバルビツール酸(2.50 g)を加え、室温で30分、80°Cで4時間反応させた。反応液を氷水中に少しずつ注ぎ、30分攪拌した後、クロロホルムで抽出した。水洗、無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を1.83g得た。

[0386]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 10.38 (s, 1H), 2.64 (s, 3H)。

[0387] (製造例56)

4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化69]



[0388] 4, 6-ジクロロ-5-ホルミル-2-(メチルチオ)ピリミジン(2.22 g)を酢酸(13.0 mL)に溶解し、ヒドロキシルアミン塩酸塩(0.78 g)の水溶液(1 mL)を室温で滴下した。50°Cに加温後室温で 30分攪拌し、反応液に水(9.5 mL)を加え、氷冷した。析出した結晶を濾取、水洗、乾燥してオキシムを得た。母液を濃縮し、クロロホルムに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液洗浄、無水硫酸ナトリウム乾燥、溶媒留去して得た残渣を少量のジクロロメタン、ヘキサンで再結晶してさらにオキシムを得た。total 2.24g。

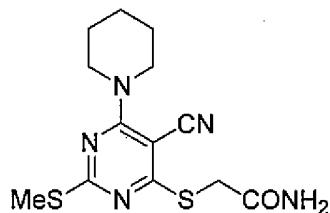
[0389] 得られたオキシム(2.20 g)にチオニルクロリド(4.0 mL)を滴下し、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を1.82 g得た。

[0390]  $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 2.63 (s, 3H)。

[0391] (製造例57)

2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド

[化70]



[0392] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.69 g)をエタノール(60 mL)中に加え、室温で攪拌しつつ、ピペリジン(1.40 g)を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルムに溶解した後、希塩酸で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒を留去した。得られた結晶を、ジクロロメタン-ヘキサンから再結晶し、さらに母液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジンを2.01 g得た。

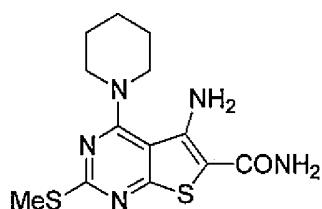
[0393] 4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジン(2.01 g)、2-メルカプトアセトアミド(1.07 g)、トリエチルアミン(1.21 g)をエタノール(80 mL)中に加え、80°Cで1時間攪拌した。冷却後、反応液を濃縮し、析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して標題化合物を 1.72g 得た。

[0394]  $^1\text{H-NMR} (\text{CDCl}_3)$   $\delta$  : 6.71(bs, 1H), 5.37(bs, 1H), 3.94–3.87(m, 4H), 3.81(s, 2H), 2.49(s, 3H), 1.77–1.64(m, 6H)。

[0395] (製造例58)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化71]



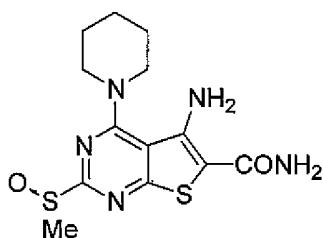
[0396] 2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-ピペリジノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.72 g)を1,4-ジオキサン(70mL)に懸濁させ、2M 炭酸ナトリウム水溶液(10 mL)を加えて80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、有機溶媒を減圧留去して析出した結晶を濾取、水洗した。これをクロロホルム:メタノール=9:1に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮した。エーテルを加え、析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を 1.67 g 得た。

[0397]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.02(bs, 2H), 6.70(bs, 2H), 3.51–3.38(m, 4H), 2.52(s, 3H), 1.72–1.56(m, 6H)。

[0398] (製造例59)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化72]

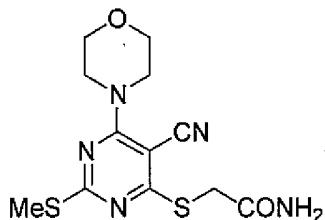


[0399] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(1.60 g)をジクロロメタン(120 mL)に懸濁し、メタクロロ過安息香酸(1.20g, 77%)を加えて室温で20時間攪拌した。溶媒を留去して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を1.15 g 得た。

[0400]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.19(bs, 2H), 6.79(bs, 2H), 3.62–3.53(m, 4H), 2.86(s, 3H), 1.72–1.58(m, 6H)。

[0401] (製造例60)

2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド  
[化73]

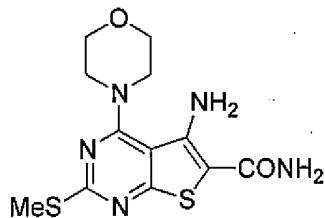


- [0402] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(0.80 g)、モルホリン(0.66 g)を使用し、(製造例57)と同様に反応、後処理して4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジンを粗結晶として1.00 g得た。
- [0403] 粗4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジン(1.00 g)、2-メルカプトアセトアミド(0.40 g)、トリエチルアミン(0.70 g)をエタノール(60 mL)中に加え、80°Cで1.5時間攪拌した。冷却後、析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して標題化合物を0.86 g得た。

[0404]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.51(bs, 1H), 7.11(bs, 1H), 3.87(t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.67(t,  $J = 4.4\text{Hz}$ , 4H), 3.24 (s, 2H), 2.49 (s, 3H)。

[0405] (製造例61)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化74]



- [0406] 2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-モルホリノピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(0.92 g)を1,4-ジオキサン(40mL)に懸濁させ、2M炭酸ナトリウム水溶液(5 mL)を加えて80°Cで30分、15%水酸化ナトリウム水溶液(2滴)を加えてさらに30分攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、有機溶媒を減圧留去して析出した結晶を濾取、水洗した。これをクロロホルム:メタノール=9:1に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮し、エーテ

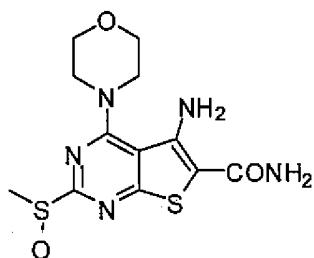
ルを加え、析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を 0.92 g 得た。

[0407]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.06(bs, 2H), 6.74(bs, 2H), 3.76(t,  $J = 4.4\text{ Hz}$ , 4H), 3.50(t,  $J = 4.4\text{ Hz}$ , 4H), 2.52(s, 3H)。

[0408] (製造例62)

5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化75]



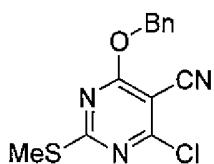
[0409] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.82 g)を使用し、(製造例59)と同様に反応して得た残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.55 g 得た。

[0410]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.44(bs, 2H), 5.47(bs, 2H), 3.88(t,  $J = 4.4\text{ Hz}$ , 4H), 3.62(t,  $J = 4.4\text{ Hz}$ , 4H), 2.97(s, 3H)。

[0411] (製造例63)

4-ベンジルオキシ-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン

[化76]



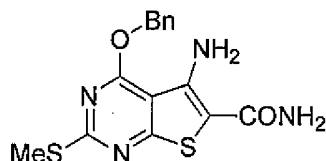
[0412] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(0.30 g)、ベンジルアルコール(0.15 g)をジクロロメタン(2 mL)に溶解し、氷冷攪拌下にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.18 g)を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和塩化ア

ンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.31 g得た。

[0413]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.48–7.34(m, 5H), 5.56(s, 2H), 2.58(s, 3H)。

[0414] (製造例64)

5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化77]



[0415] 4-ベンジルオキシ-6-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.47 g)、2-メルカブトアセトアミド(0.63 g)をエタノール(80 mL)に50°Cで溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.90 g)を滴下した後、80°Cで4時間搅拌した。反応液を濃縮し、析出した結晶を濾取、エタノール洗して2-[6-ベンジルオキシ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを0.77 g得た。

[0416] 2-[6-ベンジルオキシ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(0.77 g)を1,4-ジオキサン(70 mL)に懸濁し、2 M 炭酸ナトリウム水溶液(4.0 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液(7 滴)を加え、80°Cで3時間搅拌した。反応液を冷却後、水を加え、溶媒を減圧留去し、水中に生成した結晶を濾取、水洗した。クロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して標題化合物0.73 gを得た。

[0417]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.54–7.49(m, 2H), 7.43–7.32(m, 3H), 7.06(bs, 2H), 6.78(bs, 2H), 5.64(s, 2H), 2.55(s, 3H)。

[0418] (製造例65)

4-クロロ-5-シアノ-6-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジン  
[化78]



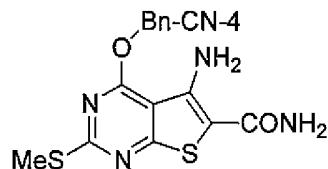
[0419] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.00 g)、4-シアノベンジル アルコール(0.70 g)をジクロロメタン(7 mL)に溶解し、氷冷攪拌下にN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.70 g)を滴下し、室温で一夜攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を1.01 g得た。

[0420]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.71(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.56(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.59(s, 2H), 2.58(s, 3H)。

[0421] (製造例66)

5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化79]

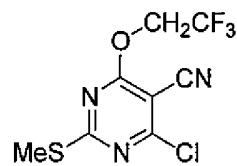


[0422] 4-クロロ-5-シアノ-6-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)ピリミジンを使用し、(製造例64)と同様にして標題化合物を得た。

[0423]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.86(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.69(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.07(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 5.72(s, 2H), 2.51(s, 3H)。

[0424] (製造例67)

4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジン  
[化80]



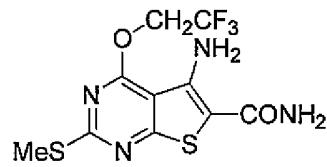
[0425] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.00 g)、2,2,2-トリフルオロエタノール(0.70 g)を使用し、(製造例63)と同様にして標題化合物を1.05 g得た。

[0426] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.91(q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.60(s, 3H)。

[0427] (製造例68)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化81]



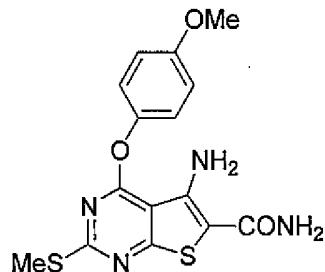
[0428] 4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピリミジンを使用し、(製造例64)と同様にして標題化合物を得た。

[0429] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.14(bs, 2H), 6.66(bs, 2H), 5.26(q, J = 8.8 Hz, 2H), 2.59(s, 3H)。

[0430] (製造例69)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化82]



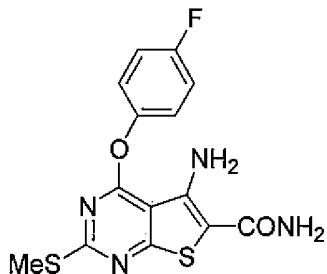
[0431] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-メトキシフェノールを使用し、(製造例63)(製造例64)と同様にして標題化合物を得た。

[0432]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.26(d, J = 9.3 Hz, 2H), 7.11(bs, 2H), 7.02(d, J = 9.3 Hz, 2H), 6.97(bs, 2H), 3.97(s, 3H), 2.38(s, 3H)。

[0433] (製造例70)

5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化83]



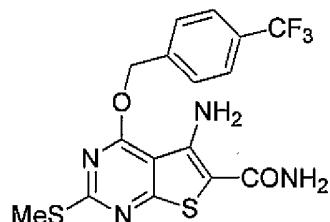
[0434] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-フルオロフェノールを使用し、(製造例64)と同様にして、標題化合物を得た。

[0435]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.43-7.37(m, 2H), 7.32(t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.12(bs, 2H), 6.99(bs, 2H), 2.37(s, 3H)。

[0436] (製造例71)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化84]



[0437] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン、4-(トリフルオロメチル)ベンジルアルコールを使用し、(製造例63)と同様にして4-クロロ-5-シアノ-6-[4-(トリフルオロメ

チル)ベンジルオキシ]-2-(メチルチオ)ピリミジンを得た(収率79%)。

[0438]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.67(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.57(d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 5.60(s, 2H), 2.58(s, 3H)。

[0439] 以後、(製造例64)と同様にして標題化合物を得た(収率55%)。

[0440]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.79–7.70(m, 4H), 7.07(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 5.73(s, 2H), 2.52(s, 3H)。

[0441] (製造例72)

4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロベンジルオキシ)ピリミジン

[化85]



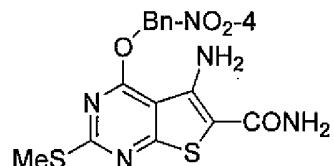
[0442] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-ニトロベンジルアルコールを使  
用し、(製造例63)と同様にして標題化合物を得た。

[0443]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 8.27(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.62(d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 5.64(s, 2H), 2.58(s, 3H)。

[0444] (製造例73)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カル  
ボキサミド

[化86]



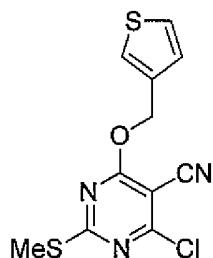
[0445] 4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(4-ニトロベンジルオキシ)ピリミジンを使用し、(製造例64)と同様にして標題化合物を得た。

[0446]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.25(d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 8.77(d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.08(bs, 2H), 6.86(bs, 2H), 5.77(s, 2H), 2.51(s, 3H)。

[0447] (製造例74)

4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジン

[化87]



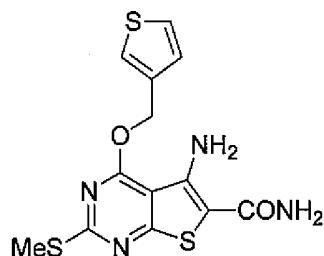
[0448] 4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン、3-チオフェンメタノールを使用し、(製造例63)と同様にして標題化合物を得た。

[0449] <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.41(d, 1H), 7.35(dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.16(d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.56(s, 2H), 2.60(s, 3H)。

[0450] (製造例75)

5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化88]



[0451] 2-メルカプトアセトアミド (0.48 g)をエタノール(60 mL)に40°Cで溶解し4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジン(1.30 g)のジクロロメタン(2 mL)溶液を加え、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.79 g)を滴下した後、80°Cで1時間攪拌した。反応液を室温まで冷却後、析出結晶を濾取、エタノール洗して2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを1.46 g得た。

[0452] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.62(bs, 1H), 7.56(dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.59–7.54(bs,

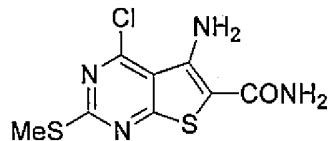
1H), 7.19(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.17(bs, 1H), 5.52(s, 2H), 4.01(s, 2H), 2.59(s, 3H)。

[0453] 2-[5-シアノ-2-(メチルチオ)-6-(3-チエニルメトキシ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.46 g)を1,4-ジオキサン(120 mL)に加え、80°Cで攪拌しつつ、2 M 炭酸ナトリウム水溶液(5.0 mL)、15% 水酸化ナトリウム水溶液(4滴)を加え、さらに2時間攪拌した。反応液を冷却後、水を加え、溶媒を減圧留去し、水(80 mL)中に生成した結晶を濾取、水洗した。クロロホルム:メタノール=10:1(100 mL)に加温溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を濃縮し(15 mL)、析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物1.33 gを得た。

[0454]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.65(bs, 1H), 7.56(dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.27(d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.05(bs, 2H), 6.74(bs, 2H), 5.63(s, 2H), 2.57(s, 3H)。

[0455] (製造例76)

5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化89]



[0456] 2-メルカプトアセトアミド(0.71 g)のエタノール(80 mL)溶液に、4, 6-ジクロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.50 g)のエタノール(60 mL)溶液を加え、氷冷攪拌下にトリエチルアミン(0.90 g)を滴下し、室温で一夜攪拌した。析出した結晶を濾取、エタノール洗、乾燥して2-[4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミドを1.74 g得た。

[0457]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.62(bs, 1H), 7.23(bs, 1H), 4.06(s, 2H), 2.60(s, 3H)。

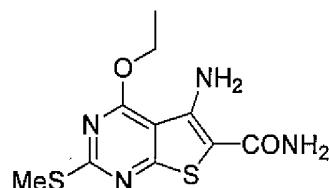
[0458] 2-[4-クロロ-5-シアノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イルチオ]アセトアミド(1.95 g)を1,4-ジオキサン:エタノール=8:7中に懸濁し、炭酸ナトリウム(1.40 g)を加えて80°Cで3.5時間攪拌した。冷却後、反応液に水(60 mL)を加え、1,4-ジオキサンを減圧留去し、水層に生成した黄色結晶を濾取、水洗、乾燥して標題化合物を1.85 g得た。

[0459]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.30(bs, 2H), 7.10(bs, 2H), 2.59(s, 3H)。

[0460] (製造例77)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化90]



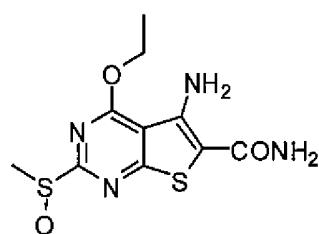
[0461] 5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(1.85 g)をエタノール(100 mL)に懸濁し、ナトリウムエトキシド EtOH溶液(0.35g Naから調製)を加えて、60°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:エタノール=20:1に溶解し、希塩酸で洗浄した。水層をクロロホルム:エタノール=10:1で2回抽出し、合わせた抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、少量の酢酸エチルから析出した結晶を濾取して標題化合物を1.22 g得た。

[0462]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.04(bs, 2H), 6.78(bs, 2H), 4.58(q,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 2.56(s, 3H), 1.42(t,  $J = 6.8$  Hz, 3H)。

[0463] (製造例78)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化91]



[0464] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.27 g)をジクロロメタン(50 mL)に溶解し、室温攪拌下にメタクロロ過安息香酸(0.24g)を加え1時間反応させた。反応液を濃縮し、析出した結晶を濾取、乾燥して5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.21 g得た。

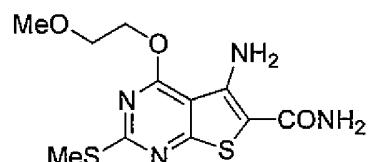
[0465]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.24(bs, 2H), 6.88(bs, 2H), 4.66(dq,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.91(

s, 3H), 1.45(t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0466] (製造例79)

5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化92]



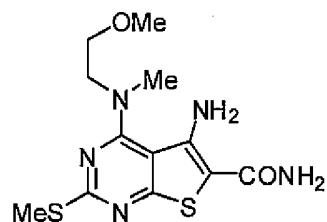
[0467] ナトリウム(0.15 g)を2-メトキシエタノール(5.0 g)に溶解し5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.50 g)を加えて40°Cで1時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出し(2回)、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮した。析出した結晶を濾取し、少量のクロロホルムで洗浄して、標題化合物0.35 gを得た。

[0468]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.05(bs, 2H), 6.75(bs, 2H), 4.69–4.63(m, 2H), 3.79–3.75(m, 2H), 3.32(s, 3H), 2.56(s, 3H)。

[0469] (製造例80)

5-アミノ-4-[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化93]



[0470] 5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.50 g)、N-(2-メトキシエチル)メチルアミン(0.25 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g)をエタノール(20 mL)中に加え、70°Cで1時間、80°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルム:エタノール=9:1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、

無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.36 g得た。

[0471]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.91(bs, 2H), 5.23(bs, 2H), 3.71–3.60(m, 4H), 3.38(s, 3H), 3.09(s, 3H), 2.58(s, 3H)。

[0472] (製造例81)

5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化94]



[0473] 5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.75 g)、1,3-ジアミノプロパン(1.01 g)をエタノール(30 mL)に溶解し、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.52 g)を滴下して40°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、水洗した。水層をクロロホルム:メタノール=10:1で3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-(3-アミノプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.61 g得た。

[0474] 5-アミノ-4-(3-アミノプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.61 g)をピリジン(10 mL)に溶解し、無水酢酸(0.20 g)を加えて室温で一夜放置した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルム:メタノール=10:1で3回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、少量のクロロホルム中で粉体にして、標題化合物を0.21 g得た。

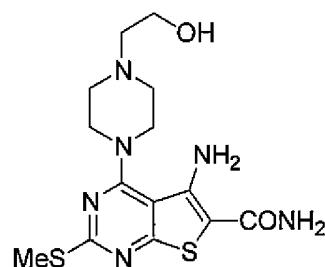
[0475]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  : 7.84(br, 1H), 7.26(br, 1H), 7.02(br, 2H), 6.95(br, 2H), 3.50(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.15–3.06(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.81(s, 3H), 1.73(quint,  $J = 6.8$

Hz, 2H)。

[0476] (製造例82)

5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化95]



[0477] 5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.70 g)、ピペラジノエタノール(0.35 g)を使用し、(製造例81)と同様にして40°Cで1時間反応させ、後処理して標題化合物を0.42 g得た。

[0478]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.03(bs, 2H), 6.70(bs, 2H), 4.35(t,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ , 1H), 3.55-3.47(m, 6H), 2.61-2.54(m, 4H), 2.51(s, 3H), 2.45(t,  $J = 5.9 \text{ Hz}$ , 2H)。

[0479] (製造例83)

5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化96]



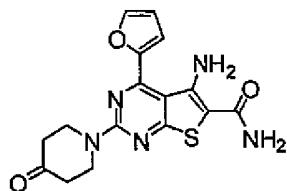
[0480] 5-アミノ-4-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(1.00 g)、エチルアミン(70% 水溶液, 0.50 g)をエタノール(30 mL)中に加え、50°Cで30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のクロロホルム、ジエチルエーテルで粉体にして、標題化合物を0.45 g得た。

[0481]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.23(bs, 1H), 7.03(bs, 2H), 6.97(bs, 2H), 3.58–3.48(m, 2H), 2.48(s, 3H), 1.21(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0482] (実施例1)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化97]



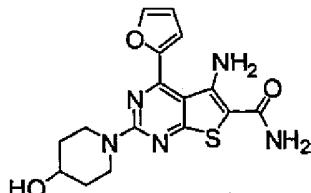
[0483] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.14 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.13 g) を加え、80°Cにて12時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (36 mg)。

[0484]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.49 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.35 (br s, 2H)、7.03 (brs, 2H)、6.82 (dd, J = 2.0 Hz, 4.0 Hz, 1H)、4.16–4.12 (m, 4H)、2.52–2.48 (m, 4H)。

[0485] (実施例2)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化98]



[0486] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.11 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (93 mg) を加え、80°Cにて12時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (70 mg)。

[0487]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、7.30 (br s, 2H)、6.98 (brs, 2H)、6.79 (dd, J = 2.0 Hz, 4.0 Hz, 1H)、4.77–4.74 (m, 1H)、4.35–4.25 (m, 2H)、3.80–3.70 (m, 1H)、3.41–3.36 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.42–1.32 (m, 2H)。

[0488] (実施例3)

tert-ブチル1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジルカルバメート

[化99]

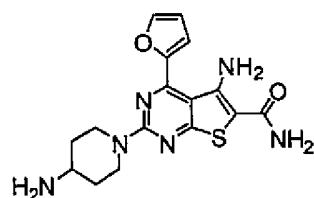


[0489] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.25 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン (0.31 g) を加え、80°Cにて8時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.35 g)。

[0490]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.43 (d, J = 3.0 Hz, 1H)、7.31 (br s, 2H)、6.97 (brs, 2H)、6.85 (d, J = 7.2 Hz, 1H)、6.79 (dd, J = 2.0 Hz, 3.0 Hz, 1H)、4.62–4.59 (brm, 2H)、3.60–3.50 (brm, 1H)、3.13–3.06 (m, 2H)、1.83–1.81 (brm, 2H)、1.39 (s, 9H)、1.35–1.30 (m, 2H)。

[0491] (実施例4)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化100]

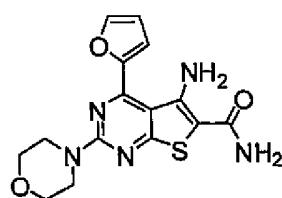


[0492] tert-ブチル 1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イ  
ル)-4-ピペリジルカルバメート (0.25 g) をジクロロメタン (2 mL) に溶解させ、6N 塩酸  
(2 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後2M 炭酸ナトリウムを加え、pH  
12に調整し、析出した結晶を水、ジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を結晶  
として得た (72 mg)。

[0493] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.44 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.32 (br  
s, 2H)、6.99 (brs, 2H)、6.80 (dd, J = 2.0 Hz, 3.6 Hz, 1H)、4.64–4.60 (brm, 2H)、3.1  
1–3.00 (m, 3H)、1.88–1.84 (m, 2H)、1.35–1.25 (m, 2H)。

[0494] (実施例5)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化101]



[0495] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサ  
ミド (0.11 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエ  
チルアミン (0.5 mL) およびモルホリン (0.1 mL) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反  
応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラム  
クロマトグラフィーにて精製した。これにジエチルエーテルを加え、析出した結晶

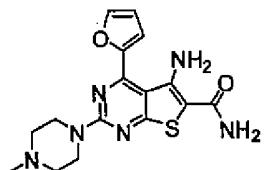
をジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を得た (59 mg)。

[0496]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.05 (d, J = 2.0 Hz)、7.47 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.35 (brs, 2 H)、7.02 (brs, 2H)、6.80 (dd, J = 2.0 Hz, 3.6 Hz, 1H)、3.81–3.79 (m, 4H)、3.70–3.67 (m, 4H)。

[0497] (実施例6)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化102]



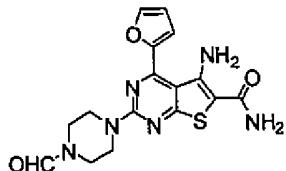
[0498] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.10 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.12 mL)、およびN-メチルピペラジン (51 uL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (84 mg)。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.45 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.33 (brs, 2H)、7.01 (brs, 2H)、6.80 (dd, J = 2.0 Hz, 2.8 Hz, 1H)、3.85–3.78 (brm, 4H)、2.43–2.35 (brm, 4H)、2.22 (s, 3H)。

[0499] (実施例7)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化103]



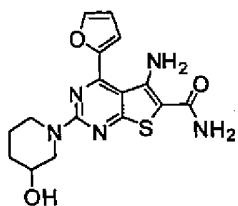
[0500] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.10 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解させ、これにトリエチルアミン(0.12 mL)、およびN-ホルミルビペラジン(46 uL)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(30 mg)。

[0501]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.12 (s, 1H)、8.07 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、7.51 (d, J = 2.8 Hz, 1H)、7.35 (brs, 2H)、7.02 (brs, 2H)、6.82 (dd, J = 1.6 Hz, 2.8 Hz)、3.92–3.86 (brm, 2H)、3.86–3.80 (brm, 2H)、3.53–3.45 (brm, 4H)。

[0502] (実施例8)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化104]



[0503] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.10 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)に溶解させ、これにトリエチルアミン(0.12 mL)、および3-ヒドロキシピペリジン(47 mg)を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(99 mg)。

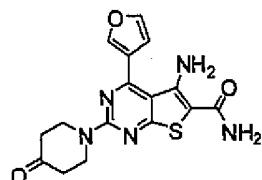
[0504]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.05 (d, J = 2.0 Hz, 1H)、7.42 (d, J = 3.6 Hz, 1H)、7.30 (brs, 2H)、6.98 (brs, 2H)、6.80 (dd, J = 2.0 Hz, 3.6 Hz, 1H)、4.94 (d, J = 4.4 Hz, 1H)、4.50–4.40 (brm, 1H)、4.36–4.26 (brm, 1H)、3.55–3.45 (brm, 1H)、3.22–3.12 (brm, 1H)、3.10–3.00 (brm, 1H)、1.95–1.85 (brm, 1H)、1.80–1.70 (brm, 1H)、1.46–1.38 (brm, 2H)。

[0505] (実施例9)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミ

ド

[化105]



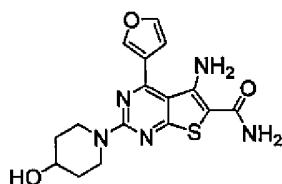
[0506] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.15 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.10 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (58 mg)。

[0507]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.27 (s, 1H)、7.89–7.87 (m, 1H)、7.05 (brs, 2H)、6.96–6.95 (m, 1H)、6.54 (brs, 2H)、4.14–4.11 (m, 4H)、2.48–2.45 (m, 4H)。

[0508] (実施例10)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化106]



[0509] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.20 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.13 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (0.16 g)。

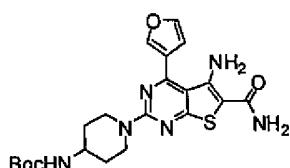
[0510]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.22 (s, 1H)、7.88–7.86 (m, 1H)、6.99 (brs, 2H)、6.93–6.90 (m, 1H)、6.50 (brs, 2H)、4.78–4.72 (m, 1H)、4.35–4.25 (m, 2H)、3.80–3.70 (m, 1H)

、3.43–3.32 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.42–1.32 (m, 2H)。

[0511] (実施例11)

tert-ブチル1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジルカルバメート

[化107]



[0512] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.38 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン (0.35 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。

反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た (0.37g)。

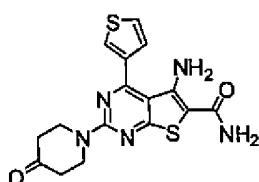
◦

[0513]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.23 (s, 1H)、7.89–7.85 (m, 1H)、7.01 (brs, 2H)、6.95–6.90 (m, 1H)、6.86 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H)、6.50 (brs, 2H)、4.65–4.55 (m, 2H)、3.60–3.50 (m, 1H)、3.12–3.02 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.39 (s, 9H)、1.33–1.27 (m, 2H)。

[0514] (実施例12)

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化108]



[0515] 5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボ

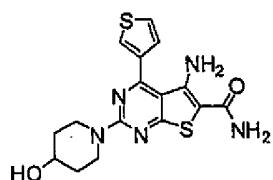
キサミド(0.20 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解させ、これにトリエチルアミン(0.5 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩(0.13 g)を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(94 mg)。

[0516]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.04–8.03 (m, 1H)、7.78–7.75 (m, 1H)、7.48–7.45 (m, 1H)、7.04 (brs, 2H)、6.30 (brs, 2H)、4.14–4.11 (m, 4H)、2.48–2.45 (m, 4H)。

[0517] (実施例13)

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化109]



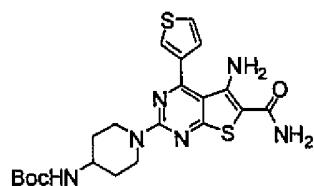
[0518] 5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.20 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン(0.5 mL)および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.12 g)を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(0.16 g)。

[0519]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.00–7.99 (m, 1H)、7.76–7.74 (m, 1H)、7.44–7.43 (m, 1H)、6.99 (brs, 2H)、6.25 (brs, 2H)、4.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H)、4.35–4.25 (m, 2H)、3.80–3.70 (m, 1H)、3.43–3.33 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.43–1.33 (m, 2H)。

[0520] (実施例14)

tert-ブチル 1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジルカルバメート

[化110]



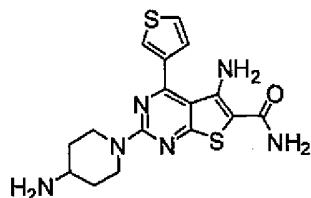
[0521] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.52 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(6 mL)に溶解させ、これにトリエチルアミン(1.5 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン(0.46 g)を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。さらにジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物を結晶として得た(0.46g)。

[0522]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.00 (d,  $J = 2.4$  Hz, 1H)、7.75 (dd,  $J = 5.2$  Hz, 2.4 Hz, 1H)、7.44 (d,  $J = 5.4$  Hz, 1H)、6.99 (brs, 2H)、6.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H)、6.25 (brs, 2H)、4.65–4.55 (m, 2H)、3.62–3.50 (m, 1H)、3.13–3.03 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)、1.33–1.28 (m, 2H)。

[0523] (実施例15)

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化111]



[0524] tert-ブチル1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジルカルバメート(0.43 g)をジクロロメタン(8 mL)に溶解させ、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調整した。析出した結晶を水、エタノール、およびジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を得た(0.29 g)。

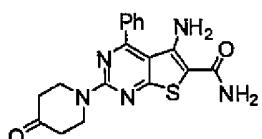
[0525]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.01–7.98 (m, 1H)、7.76–7.74 (m, 1H)、7.44–7.43 (m, 1H)

、6.99 (brs, 2H)、6.25 (brs, 2H)、4.63–4.53 (m, 2H)、3.13–3.03 (m, 2H)、3.00–2.90 (m, 1H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.29–1.18 (m, 2H)。

[0526] (実施例16)

5-アミノ-4-フェニル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化112]



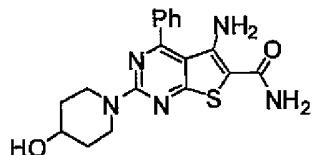
[0527] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.10 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.7 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (70 mg) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。さらにジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物を結晶として得た (23 mg)。

[0528]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.65–7.62 (m, 2H)、7.60–7.57 (m, 3H)、7.04 (brs, 2H)、6.02 (brs, 2H)、4.14–4.11 (m, 4H)、2.49–2.45 (m, 4H)。

[0529] (実施例17)

5-アミノ-4-フェニル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化113]



[0530] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.10 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (62 mg) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた

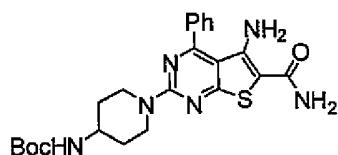
残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た(70 mg)。

[0531]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.62–7.55 (m, 5H)、6.98 (brs, 2H)、5.98 (brs, 2H)、4.75 (d, J = 3.2 Hz, 1H)、4.35–4.26 (m, 2H)、3.80–3.70 (m, 1H)、3.44–3.35 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.43–1.32 (m, 2H)。

[0532] (実施例18)

tert-ブチル 1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジルカルバメート

[化114]

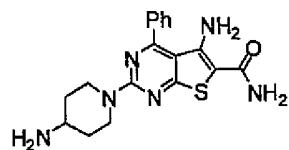


[0533] 5-アミノ-4-フェニル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.49 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン (0.44 g) を加え、80°Cにて6時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。さらにジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た (0.58g)。

[0534]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.62–7.55 (m, 5H)、7.00 (brs, 2H)、6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H)、5.98 (brs, 2H)、4.65–4.56 (m, 2H)、3.63–3.50 (m, 1H)、3.15–3.05 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.38 (s, 9H)、1.33–1.27 (m, 2H)。

[0535] (実施例19)

5-アミノ-4-フェニル-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化115]

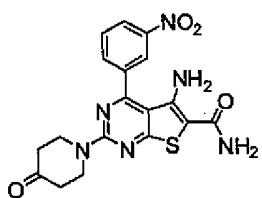


- [0536] tert-ブチル1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジルカルバメート (0.50 g) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調整した。析出した結晶を水、エタノール、およびジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を結晶として得た (0.39 g)。
- [0537] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.63–7.55 (m, 5H)、7.02 (brs, 2H)、6.00 (brs, 2H)、4.75–4.67 (m, 2H)、3.31–3.20 (m, 1H)、3.11–3.01 (m, 2H)、2.00–1.90 (m, 2H)、1.47–1.35 (m, 2H)。

[0538] (実施例20)

5-アミノ-4-(3-ニトロフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化116]



- [0539] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-ニトロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(76 mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (62 mg) を加え、80 °Cにて12時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。さらにジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、標題化合物を得た (45 mg)。

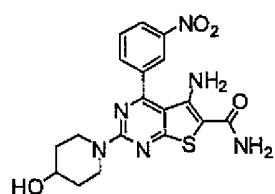
- [0540] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.45 (s, 1H)、8.43 (d, J = 8.0 Hz, 1H)、8.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H)、7.85 (dd, J = 8.0 Hz, 7.4 Hz, 1H)、7.11 (brs, 2H)、6.19 (brs, 2H)、4.16–4.12 (m, 2H)。

m, 4H)、2.60–2.40 (m, 4H)。

[0541] (実施例21)

5-アミノ-4-(3-ニトロフェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化117]



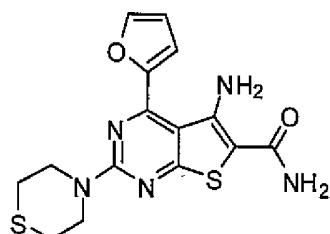
[0542] 5-アミノ-4-(3-ニトロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.10 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL) および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (72 mg) を加え、80°Cにて8時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を結晶として得た (89 mg)。

[0543]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.45–8.38 (m, 2H)、8.08 (d,  $J = 7.4$  Hz, 1H)、7.83 (dd,  $J = 7.4$  Hz, 7.4 Hz, 1H)、7.05 (brs, 2H)、6.15 (brs, 2H)、4.78–4.75 (brm, 1H)、4.35–4.25 (m, 2H)、3.80–3.70 (m, 1H)、3.45–3.37 (m, 2H)、1.85–1.75 (m, 2H)、1.45–1.30 (m, 2H)。

[0544] (実施例22)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-チオモルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化118]



[0545] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、およびチオモルホリン (0.13 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1) にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.23 g 得た。

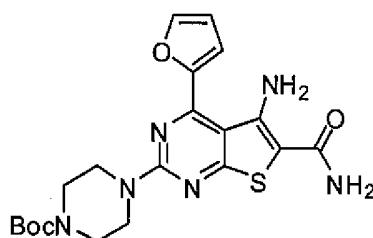
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.08–8.03 (m, 1H), 7.49 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.35 (brs, 2H), 7.02 (brs, 2H), 6.85–6.78 (m, 1H), 4.18–4.10 (m, 4H), 2.50–2.46 (m, 4H)。

[0546] (実施例23)

tert-ブチル 4-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イ

ル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[化119]



[0547] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.50 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、およびtert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート (0.43 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.55 g 得た。

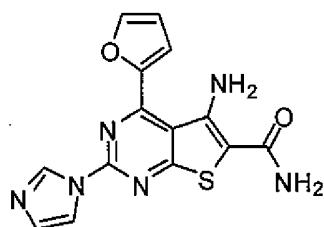
[0548] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.08–8.04 (m, 1H), 7.49 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (brs, 2H), 7.01 (brs, 2H), 6.83–6.79 (m, 1H), 3.88–3.75 (m, 4H), 3.48–3.40 (m, 4H), 1.43 (s,

9H)。

[0549] (実施例24)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化120]



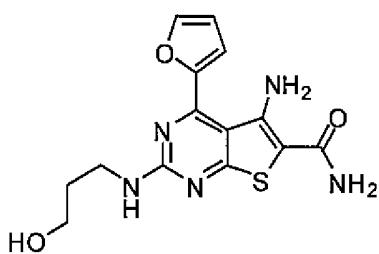
[0550] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、およびイミダゾール (95 mg) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1 にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.17 g 得た。

[0551]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.79–8.76 (m, 1H), 8.20–8.17 (m, 1H), 8.11–8.08 (m, 1H), 7.96 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.64 (brs, 2H), 7.36 (brs, 2H), 7.19–7.15 (m, 1H), 6.93–6.92 (m, 1H)。

[0552] (実施例25)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

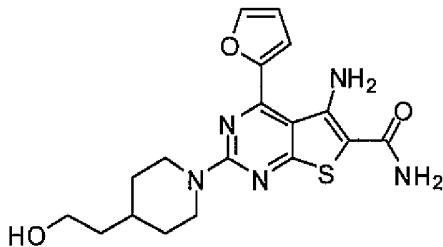
[化121]



[0553] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、および3-アミノ-1-プロパノール (0.10 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.17 g 得た。  
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.02–7.98 (m, 1H), 7.40–7.35 (m, 1H), 7.35–7.30 (m, 1H), 7.20–7.10 (brs, 2H), 6.80–6.75 (m, 3H), 4.30 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.52–3.48 (m, 2H), 3.44–3.39 (m, 2H), 1.76–1.70 (m, 2H)。

[0554] (実施例26)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
 [化122]



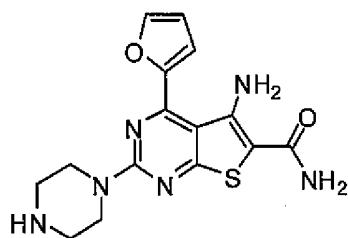
[0555] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、および4-ピペリジンエタノール (0.18 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出し

た。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.18 g 得た。

[0556]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.06–8.02 (m, 1H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.29 (brs, 2H), 6.97 (brs, 2H), 6.80–6.78 (m, 1H), 4.78–4.77 (m, 2H), 4.40–4.32 (m, 1H), 3.50–3.45 (m, 2H), 3.00–2.89 (m, 2H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.75–1.65 (brm, 1H), 1.41–1.36 (m, 2H), 1.18–1.03 (m, 2H)。

[0557] (実施例27)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化123]

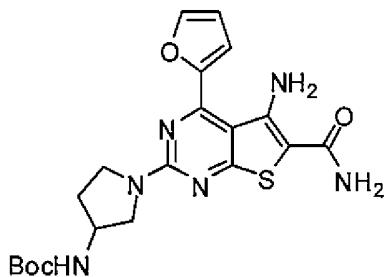


[0558] tert-ブチル4-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.55 g) をジクロロメタン (10 mL) に溶解し、これにトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後2M 炭酸ナトリウムを加え、pH12に調製し、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、60°Cにて減圧乾燥し、標題化合物を 0.10 g 得た。

[0559]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.06–8.02 (m, 1H), 7.43 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 6.98 (brs, 2H), 6.80–6.78 (m, 1H), 3.80–3.70 (m, 4H), 2.80–2.70 (m, 4H)。

[0560] (実施例28)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート  
[化124]



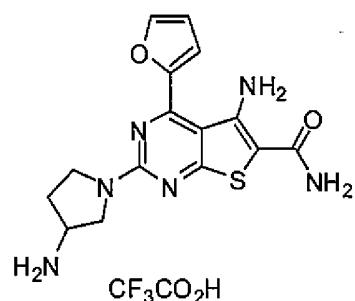
[0561] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.56 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、および3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ピロリジン (0.48 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール = 4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.34 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.04 (s, 1H), 7.39 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.24–7.22 (m, 1H), 6.97 (brs, 2H), 6.80–6.79 (m, 1H), 4.18–4.07 (m, 1H), 3.83–3.50 (m, 3H), 3.50–3.35 (m, 1H), 2.19–2.08 (m, 1H), 1.95–1.80 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)。

[0562] (実施例29)

5-アミノ-2-(3-アミノピロリジン-1-イル)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化125]



[0563] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピロリジン-3-イル]カルバメート(0.33 g) をジクロロメタン (4 mL) に溶解し、こ

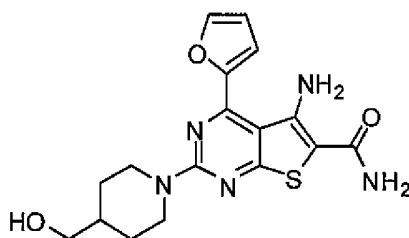
れにトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後減圧下に溶媒を留去し、得られた固体をジエチルエーテルにて洗浄し、真空ライン60°Cにて乾燥し、標題化合物を 0.30 g 得た。

[0564]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.10–8.00 (m, 3H), 7.45–7.36 (m, 1H), 7.01 (brs, 2H), 6.82–6.81 (m, 1H), 4.00–3.92 (m, 1H), 3.88–3.60 (m, 4H), 2.38–2.28 (m, 1H), 2.14–2.04 (m, 1H)。

[0565] (実施例30)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化126]



[0566] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.65 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、および4-ピペリジンメタノール (0.88 g) を加え、80°Cにて12時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1 にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.30 g 得た。

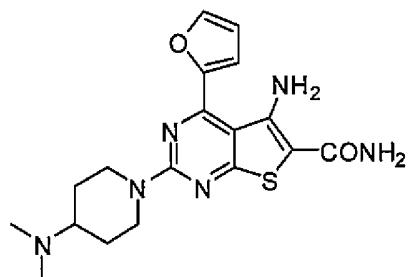
[0567]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.04 (s, 1H), 7.41 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.29 (brs, 2H), 6.96 (brs, 2H), 6.80–6.78 (m, 1H), 4.78–4.70 (m, 2H), 4.48 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.31–3.25 (m, 2H), 2.97–2.91 (m, 2H), 1.80–1.72 (m, 2H), 1.72–1.65 (m, 1H), 1.1, 4–1.05 (m, 2H)。

[0568] (実施例31)

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カル

ボキサミド

[化127]

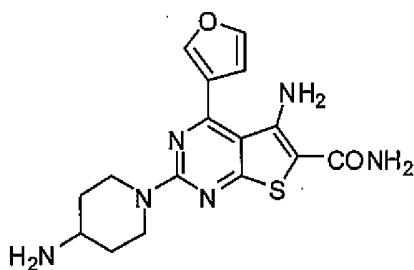


[0569] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.322 g)、4-メチルアミノピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩 (0.534 g)、トリエチルアミン(1.01 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)中に加え、110°Cで 5 h 握拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:エタノール=4:1混合溶媒に溶かし(300 mL)、N aOH水洗、水洗、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量の酢酸エチル中で粉体にして、標題化合物を淡橙色粉末として0.082 g得た。

[0570]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.06 (s, 1H), 7.48 (d,  $J$  = 3.6 Hz, 1H), 7.35 (bs, 2H), 7.03 (bs, 2H), 6.83–6.80 (m, 1H), 4.95–4.86 (m, 2H), 3.45–3.40 (m, 1H), 2.98 (t,  $J$  = 12.0 Hz, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.66–1.54(m, 2H)。

[0571] (実施例32)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化128]



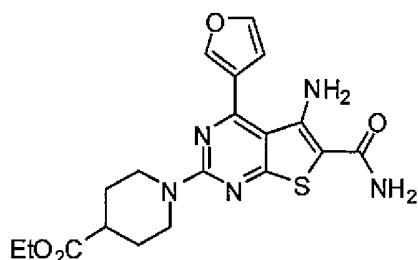
[0572] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.36 g) をジクロロメタン (8 mL) に溶解させ

、TFA (1 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を黄色固体として得た  
 $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.22 (s, 1H), 7.87–7.85 (m, 1H), 6.98 (brs, 2H), 6.92–6.90 (m, 1H), 6.49 (brs, 2H), 4.60–4.50 (m, 2H), 3.1,4–3.06 (m, 2H), 2.89–2.79 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 2H), 1.23–1.13 (m, 2H)。

[0573] (実施例33)

エチル-1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート

[化129]



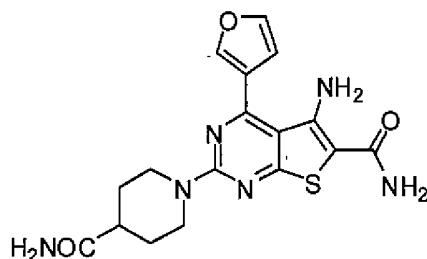
[0574] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.50 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.43 mL)、およびイソニペコチン酸エチルエステル(0.37 g) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶液を桐山漏斗にシリカゲルをしいたものを使用して濾過を行ったのち、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣に酢酸エチルを加え、析出した固体を酢酸エチルで洗いこみながら濾取し、得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.30 g 得た。

[0575]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.23 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.01 (brs, 2H), 6.94–6.91 (m, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.62–4.68 (m, 2H), 4.10–4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17–3.05 (m, 2H), 2.69–2.62 (m, 1H), 1.94–1.90 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

[0576] (実施例34)

5-アミノ-2-(4-カルバモイルピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化130]



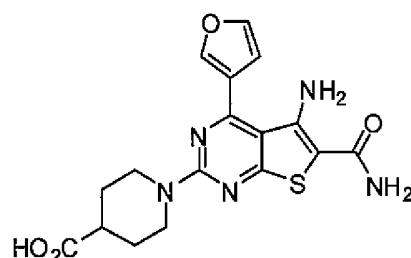
[0577] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.36 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.31 mL)、およびイソニペコタミド (0.21 g) を加え、80°Cにて4時間攪拌したところ、固体が析出した。反応液を室温に冷却したのち、クロロホルムを加えソニケーションを行い、固体をクロロホルムで洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.37 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.23 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.27 (brs, 1H), 6.99 (brs, 2H), 6.94–6.91 (m, 1H), 6.77 (brs, 1H), 6.49 (brs, 2H), 4.74–4.68 (m, 2H), 3.04–2.96 (m, 2H), 2.50–2.36 (m, 1H), 1.84–1.76 (m, 2H), 1.56–1.45 (m, 2H)。

[0578] (実施例35)

1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシリックアシッド

[化131]



[0579] エチル-1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-カルボキシレート (0.29 g) を1,4-ジオキサン (2 mL) およびメタノール (

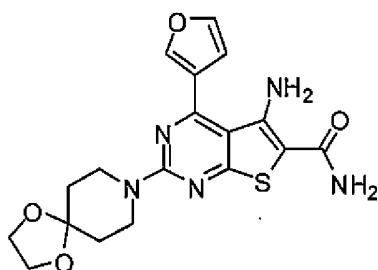
1 mL) に溶解させ、これに1M 水酸化リチウム (1 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後、減圧下に溶媒を留去し、残渣に水を加え、6規定塩酸を加え、pH1 に調整したところ、固体が析出した。析出した固体を酢酸エチルおよびジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.24 g 得た。

[0580]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 12.26 (brs, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.00 (brs, 2H), 6.95–6.90 (m, 1H), 6.50 (brs, 2H), 4.63–4.54 (m, 2H), 3.19–3.07 (m, 2H), 2.60–2.53 (m, 1H), 1.96–1.85 (m, 2H), 1.58–1.45 (m, 2H)。

[0581] (実施例36)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン-8-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化132]



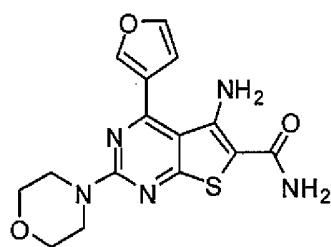
[0582] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.00 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (15 mL) に溶解させ、これにN,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.81 mL)、および1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4,5]デカン (0.60 mL) を加え、80°Cにて1.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、水および酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.85 g 得た。

[0583]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.23 (s, 1H), 7.88–7.86 (m, 1H), 7.01 (brs, 2H), 6.93–6.91 (m, 1H), 6.50 (brs, 2H), 3.95–3.88 (m, 8H), 1.70–1.64 (m, 4H)。

[0584] (実施例37)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化133]



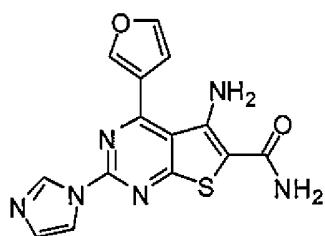
[0585] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.22 mL)、およびモルホリン (0.10 mL) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.10 g 得た。

[0586]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.24 (s, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.03 (brs, 2H), 6.96–6.92 (m, 1H), 6.52 (brs, 2H), 3.83–3.76 (m, 4H), 3.70–3.65 (m, 4H)。

[0587] (実施例38)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(1H-イミダゾール-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化134]



[0588] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.26 mL)、およびイミダゾール (0.10 g) を加え、80°Cにて4時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、析出

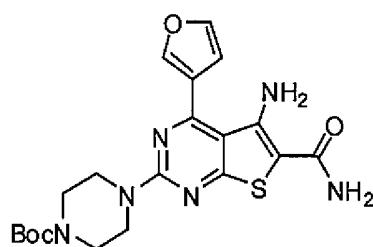
した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 30 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.71 (s, 1H), 8.50–8.48 (m, 1H), 8.10–8.04 (m, 1H), 8.00–7.95 (m, 1H), 7.43 (brs, 2H), 7.20–7.15 (m, 2H), 6.76 (brs, 2H)。

[0589] (実施例39)

tert-ブチル 4-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート

[化135]



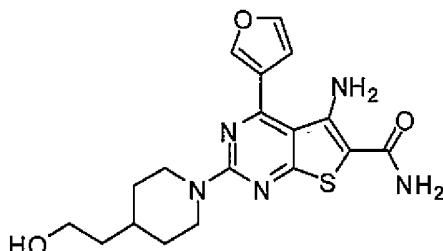
[0590] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (1.13 g) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.97 mL)、および tert-ブチル-1-ピペラジンカルボキシレート (0.78 g) を加え、80°C にて 5.5 時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール = 4:1 で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶媒を減圧下に留去したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.36 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.27–8.23 (m, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.03 (brs, 2H), 6.96–6.92 (m, 1H), 6.52 (brs, 2H), 3.85–3.76 (m, 4H), 3.46–3.40 (m, 4H), 1.42 (s, 9H)。

[0591] (実施例40)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化136]

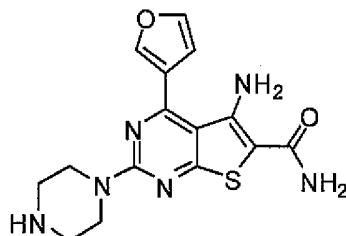


[0592] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.25 mL)、および4-ピペラジンエタノール (0.18 g) を加え、80°Cにて6.5時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール = 4:1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶媒を減圧下に留去したのち、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 62 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.21 (s, 1H), 7.88–7.84 (m, 1H), 6.98 (brs, 2H), 6.93–6.90 (m, 1H), 6.48 (brs, 2H), 4.76–4.66 (m, 2H), 4.38–4.33 (m, 1H), 3.50–3.43 (m, 2H), 2.98–2.88 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 3H), 1.43–1.35 (m, 2H), 1.16–1.05 (m, 2H)。

[0593] (実施例41)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化137]



[0594] tert-ブチル 4-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イレ]ピペラジン-1-カルボキシレート (0.34 g) をジクロロメタン (3 mL) に溶解させ、TFA (0.5 mL) を加え、室温にて4時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、

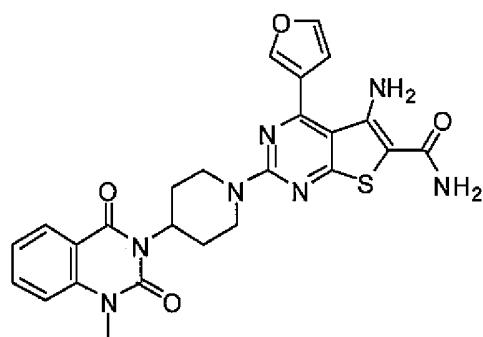
水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。これをクロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 58 mg 得た。

[0595]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.26 (s, 1H), 7.89–7.87 (m, 1H), 7.07 (brs, 2H), 6.97–6.93 (m, 1H), 6.55 (brs, 2H), 4.02–3.95 (m, 4H), 3.16–3.10 (m, 4H)。

[0596] (実施例42)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-[4-(1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化138]



[0597] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.25 mL)、および1-メチル-3-(ピペリジン-4-イル)キナゾリン-2,4(1H,3H)-ジオン (0.36 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水および酢酸エチルを加え、析出した固体を水および酢酸エチルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.22 g 得た。

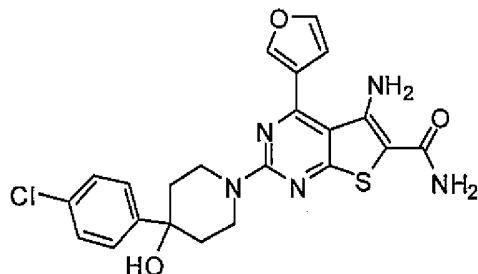
$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.31 (s, 1H), 8.03 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.02 (brs, 2H), 6.97–6.93 (m, 1H), 6.53 (brs, 2H), 5.23–5.12 (m, 1H), 5.24–4.85 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.10–3.00 (m, 2H), 2.60–2.50 (m, 2H), 1.75–1.67 (m, 2H)。

[0598] (実施例43)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-[4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ]チエノ[2,3-d]

## ピリミジン-6-カルボキサミド

[化139]



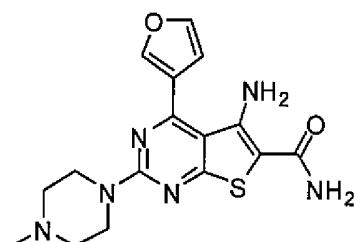
[0599] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.25 mL)、および4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジン (0.29 g) を加え、80°C にて5時間攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 0.11 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.24 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.52 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (brs, 2H), 6.51 (brs, 2H), 5.28 (s, 1H), 4.76–4.65 (m, 2H), 3.41–3.30 (m, 2H), 1.95–1.85 (m, 2H), 1.73–1.64 (m, 2H)。

[0600] (実施例44)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化140]



[0601] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン

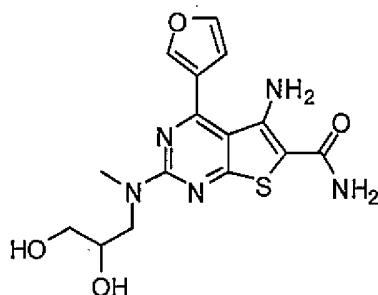
(0.25 mL)、およびN-メチルピペラジン (0.15 mL) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶媒を減圧下に留去したのち、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.12 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.23 (s, 1H), 7.89–7.86 (m, 1H), 7.01 (m, 2H), 6.94–6.90 (m, 1H), 6.51 (brs, 2H), 3.85–3.76 (m, 4H), 2.40–2.35 (m, 4H), 2.22 (s, 3H)。

[0602] (実施例45)

5-アミノ-2-[N-(2, 3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ]-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化141]



[0603] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.25 mL)、およびN-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアミン (0.15 mL) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶媒を減圧下に留去したのち、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 96 g 得た。

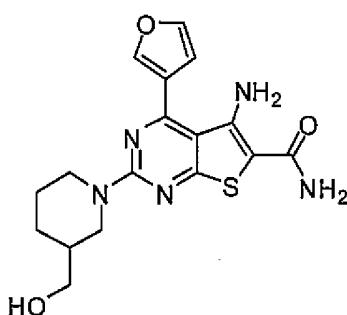
[0604] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.23 (s, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 6.98 (brs, 2H), 6.96–6.92

(m, 1H), 6.52 (brs, 2H), 4.78–4.75 (m, 1H), 4.60–4.52 (m, 1H), 3.90–3.76 (m, 2H), 3.55–3.45 (m, 1H), 3.22 (s, 3H)。

[0605] (実施例46)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-[3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化142]



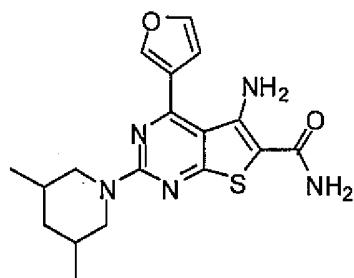
[0606] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.26 mL)、および 3-(ヒドロキシメチル)ピペリジン (0.16 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。溶媒を減圧下に留去したのち、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.20 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.22 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 6.99 (brs 2H), 6.93–6.89 (m, 1H), 6.47–6.53 (brs, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 4.70–4.53 (m, 2H), 3.40–3.31 (m, 1H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.77–2.67 (m, 1H), 1.80–1.67 (m, 2H), 1.67–1.53 (m, 1H), 1.50–1.35 (m, 1H), 1.30–1.15 (m, 1H)。

[0607] (実施例47)

5-アミノ-2-(3-5-ジメチルピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化143]



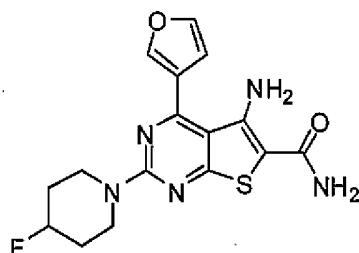
[0608] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.26 mL)、および 3-5-ジメチルピペリジン (0.16 g) を加え、マイクロウェーブで80°C にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.13 g 得た。

[0609]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.22 (s, 1H), 7.89–7.85 (m, 1H), 6.98 (brs, 2H), 6.93–6.90 (m, 1H), 6.48 (brs, 2H), 4.80–4.68 (m, 2H), 2.43–2.33 (m, 2H), 1.63–1.53 (m, 2H), 1.84–1.74 (m, 1H), 0.92–0.78 (m, 7H)。

[0610] (実施例48)

5-アミノ-2-(4-フルオロピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化144]



[0611] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.53 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.45 mL)、および4-フルオロピペリジン (0.34 g) を加え、マイクロウェーブで80°C に

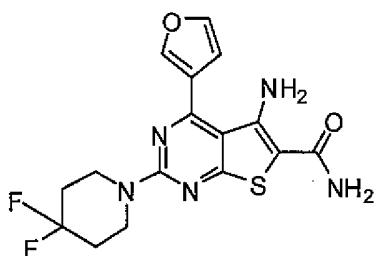
て30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.13 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.24 (s, 1H), 7.88–7.85 (m, 1H), 7.02 (brs, 2H), 6.95–6.91 (m, 1H), 6.51 (brs, 2H), 5.03–4.83 (m, 1H), 4.02–3.90 (m, 2H), 3.88–3.75 (m, 2H), 2.02–1.85 (m, 2H), 1.80–1.65 (m, 2H)。

[0612] (実施例49)

5-アミノ-2-(4, 4-ジフルオロピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化145]



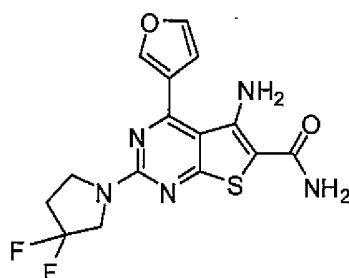
[0613] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.26 mL)、および4, 4-ジフルオロピペリジン (0.37 g) を加え、マイクロウェーブで80 °Cにて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 83 mg 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.26 (s, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.05 (brs, 2H), 6.96–6.92 (m, 1H), 6.53 (brs, 2H), 4.00–3.93 (m, 4H), 2.10–1.98 (m, 4H)。

[0614] (実施例50)

5-アミノ-2-(3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化146]



[0615] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.26 mL)、および3,3-ジフルオロピロリジン (0.36 g) を加え、マイクロウェーブで80°C にて30分攪拌した。反応終了後、反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1で抽出し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取した。得られた固体を減圧下に乾燥し、標題化合物を 0.1 g 得た。

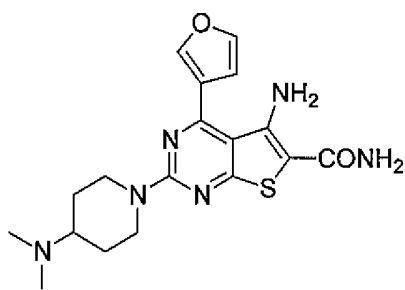
<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.26 (s, 1H), 7.90–7.86 (m, 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.97–6.93 (m, 1H), 6.54 (brs, 2H), 4.05–3.95 (m, 2H), 3.84–3.77 (m, 2H), 2.60–2.50 (m, 2H)

◦

[0616] (実施例51)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化147]



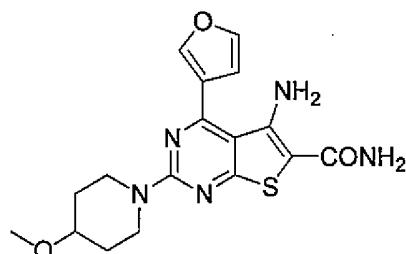
[0617] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.226 g)、4-ジメチルアミノピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩(0.498 g)、トリエチルアミン(0.708 g)を N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中に加え、120°Cで 3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルム:エタノール=3:1混合溶媒で抽出(100 mL×3)し、水洗、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。ろ過後、減圧濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(120g)で精製し(クロロホルム/メタノール = 1/1)、少量の酢酸エチル中でして、粉体にし、標題化合物を黄色粉末として0.129 g 得た。

[0618]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.00 (bs, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (bs, 2H), 4.71 (d,  $J$  = 13.6 Hz, 2H), 3.30–2.93 (m, 2H), 2.42–2.32 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 1.86–1.78(m, 2H), 1.38–1.26 (m, 2H)。

[0619] (実施例52)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-メトキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化148]



[0620] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.226 g)、4-メトキシピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩(0.480 g)、トリエチルアミン(0.70

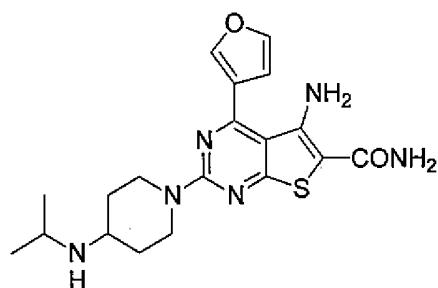
8 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (3 mL)中に加え、120°Cで 3時間 搅拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のイソプロピルエーテル中で粉体にして、標題化合物を黄色粉末として0.100 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.23 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.01 (bs, 2H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (bs, 2H), 4.27–4.18 (m, 2H), 3.52–3.43 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 1.94–1.85(m, 2H), 1.49–1.38 (m, 2H)。

[0621] (実施例53)

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-イソプロピルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化149]



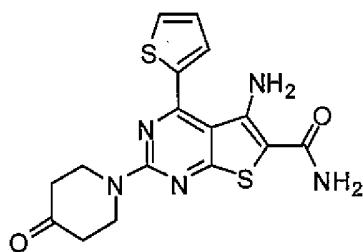
[0622] 5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.322 g)、4-イソプロピルアミノピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩 (0.555 g)、トリエチルアミン (0.505 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)中に加え、120°Cで 3 時間搅拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量の酢酸エチル中で粉体にして、標題化合物を黄色粉末として0.207 g 得た。

[0623] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.26 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.05 (bs, 2H), 6.95 (s, 1H), 6.53 (bs, 2H), 4.80 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.50–3.35 (m, 2H), 3.02 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.13–2.04 (m, 2H), 1.61–1.47 (m, 2H), 1.25 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

[0624] (実施例54)

5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化150]



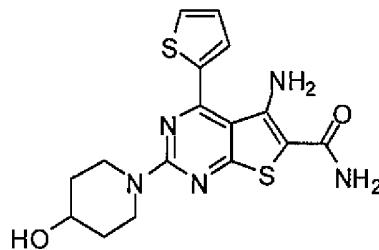
[0625] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.5 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.20 g) を加え、80°Cにて7時間攪拌した。反応液を室温に冷却したところ、固体が析出した。析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、60°Cにて減圧乾燥し、標題化合物を得た。

[0626]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.90 (d,  $J = 4.8$  Hz, 1H), 7.81 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 7.26 (dd,  $J = 4.8$  Hz, 3.6 Hz, 1H), 7.09 (brs, 2H), 6.60 (brs, 2H), 4.15–4.09 (brm, 4H), 2.50–2.45 (brm, 4H)。

[0627] (実施例55)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化151]



[0628] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解させ、これにジイソプロピルエチルアミン (0.5 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.18 g) を加え、80°Cにて6時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、酢酸エチルにて抽出

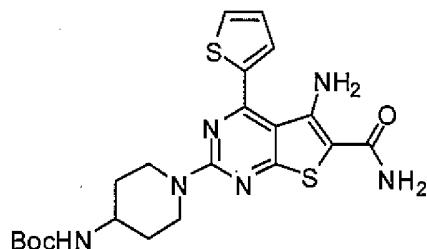
した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を0.23 g得た。

[0629]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.87 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 4.8 Hz, 4.0 Hz, 1H), 7.03 (brs, 2H), 6.56 (brs, 2H), 4.78–4.73 (m, 1H), 4.33–4.24 (m, 2H), 3.80–3.72 (m, 1H), 3.44–3.35 (m, 2H), 1.85–1.76 (m, 2H), 1.43–1.32 (m, 2H)。

[0630] (実施例56)

tert-ブチル N-1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化152]



[0631] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.79 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1 mL)、および4-(Bocアミノ)ピペリジン (1.16 g) を加え、80°Cにて6時間攪拌した。反応液を室温に冷却したところ、固体が析出した。析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、60°Cにて減圧乾燥し、標題化合物を 0.76 gを得た。

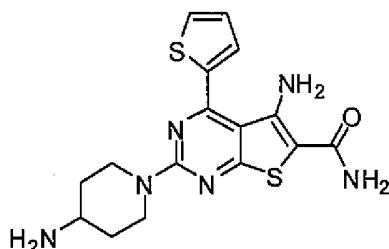
[0632]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.88 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 4.8 Hz, 3.2 Hz, 1H), 7.04 (brs, 2H), 6.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.57 (brs, 2H), 4.63–4.54 (m, 2H), 3.63–3.53 (m, 1H), 3.16–3.04 (m, 2H), 1.87–1.78 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.34–1.29 (m, 2H)。

[0633] (実施例57)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキ

サミド

[化153]



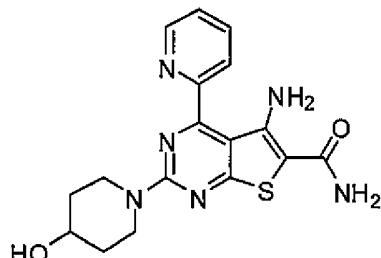
[0634] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.76 g) をジクロロメタン (10 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を加え、室温にて12時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。析出した固体を水、エタノール、およびジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を 0.60 g 得た。

[0635]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.89 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.79 (d,  $J = 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.25 (dd,  $J = 4.8 \text{ Hz}, 2.8 \text{ Hz}$ , 1H), 7.06 (brs, 2H), 6.57 (brs, 2H), 4.70–4.60 (m, 2H), 3.20–3.05 (m, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.42–1.30 (m, 2H)。

[0636] (実施例58)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化154]



[0637] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2-ピリジル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.44 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.8 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.28 g) を加え、80°Cにて5時間攪

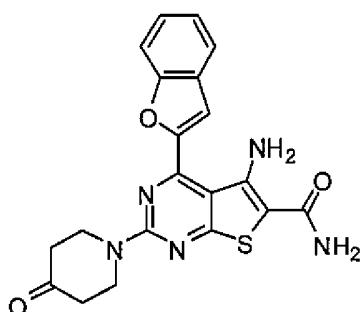
拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム：エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸ナトリウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣を、減圧下に溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標題化合物を 0.17 g 得た。

[0638]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.77 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.14 (br s, 2H), 8.14–8.10 (m, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0 Hz, 4.8 Hz, 1H), 6.94 (brs, 2H), 4.77 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.40–4.30 (brm, 2H), 3.83–3.73 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 1.88–1.76 (m, 2H), 1.48–1.33 (m, 2H)。

[0639] (実施例59)

5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化155]



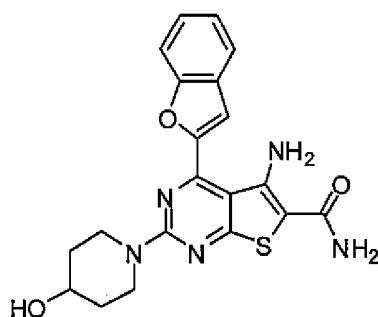
[0640] 5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.33 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.25 g, 1.61 mmol) を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.12 g 得た。

[0641]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.91 (s, 1H), 7.86–7.83 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 7.0 Hz, 7.0 Hz, 1H), 7.36 (brs, 2H), 7.09 (brs, 2H), 4.22–4.13 (m, 4H), 2.53–2.48 (m, 4H)。

[0642] (実施例60)

5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化156]



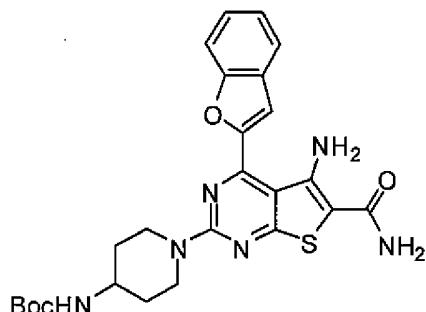
[0643] 5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.30 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に溶解させ、これにトリエチルアミン(0.22 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.17 g)を加え、80°Cにて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を0.18 g得た。

[0644]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.84 (s, 1H), 7.84–7.82 (m, 2H), 7.49 (dd,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd,  $J = 7.4\text{ Hz}$ , 7.4 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.04 (brs, 2H), 4.80–4.90 (brm, 1H), 4.40–4.30 (m, 2H), 3.83–3.73 (m, 1H), 3.50–3.40 (m, 2H), 1.88–1.78 (m, 2H), 1.45–1.35 (m, 2H)。

[0645] (実施例61)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-6-カルバモイルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化157]



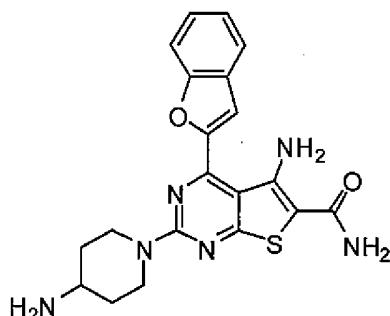
[0646] 5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.72 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (7 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.53 mL, 3.87 mmol), および4-(Bocアミノ)ピペリジン(0.58 g) を加え、80°C にて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.44 g 得た。

[0647]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.85 (s, 1H), 7.85–7.82 (m, 2H), 7.49 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 7.4 Hz, 7.4 Hz, 1H), 7.31 (brs, 2H), 7.05 (brs, 2H), 6.87 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.70–4.60 (m, 2H), 3.65–3.55 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 2H), 1.90–1.80 (m, 2H), 1.39 (s, 9H), 1.40–1.35 (m, 2H)。

[0648] (実施例62)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-ベンゾフラニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化158]



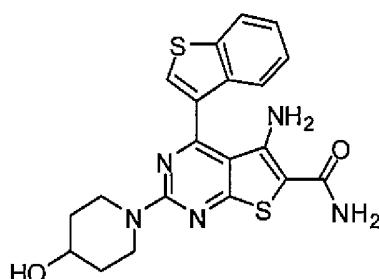
[0649] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-4-(2-ベンゾフリル)-6-カルバモイルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.42 g) をジクロロメタン (5 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。析出した固体を水および酢酸エチルにて洗浄し、標題化合物を 0.32 g 得た。

[0650]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.87 (s, 1H), 7.85–7.82 (m, 2H), 7.50 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.39 (dd, J = 8.0 Hz, 8.0 Hz, 1H), 7.33 (brs, 2H), 7.07 (brs, 2H), 4.80–4.70 (m, 2H), 3.25–3.08 (m, 3H), 2.00–1.90 (m, 2H), 1.45–1.35 (m, 2H)。

[0651] (実施例63)

5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化159]



[0652] 5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.21 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン (0.11 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.14 g 得た。

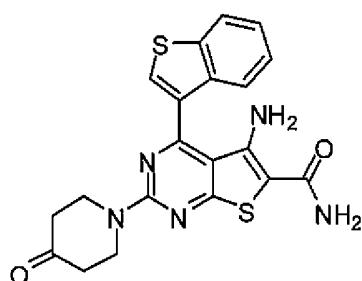
[0653]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.15 (s, 1H), 8.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 7.00 (brs, 2H), 6.15 (brs, 2H), 4.75 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.32–4.22 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.43–1.

33 (m, 2H)。

[0654] (実施例64)

5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化160]



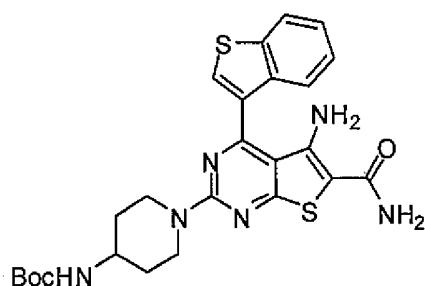
[0655] 5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.53 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.35 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、減圧下に溶媒を留去した。析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.19 g 得た。

[0656]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 2H), 7.05 (brs, 2H), 6.20 (brs, 2H), 4.14–4.08 (m, 4H), 2.50–2.45 (m, 4H)。

[0657] (実施例65)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化161]



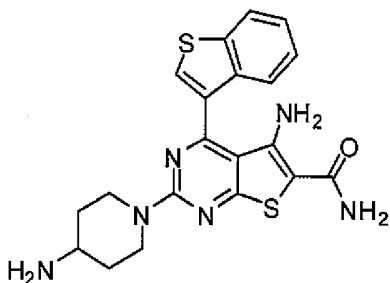
[0658] 5-アミノ-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.40 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.29 mL)、および4-(Bocアミノ)ピペリジン (0.31 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、減圧下に溶媒を留去した。析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.28g 得た。

[0659]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 8.15 (s, 1H), 8.13 (d,  $J = 8.8$  Hz, 1H), 7.83 (d,  $J = 8.0$  Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 7.01 (brs, 2H), 6.85 (d,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 6.15 (brs, 2H), 4.61–4.51 (m, 2H), 3.62–3.50 (m, 1H), 3.17–3.05 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.42 (s, 9H), 1.38–1.28 (m, 2H)。

[0660] (実施例66)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化162]



[0661] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3-ベンゾ[b]チエニル)チエノ[2,3-

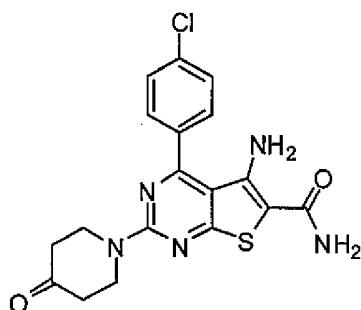
d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.26 g) をジクロロメタン (1 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を 0.19 g 得た。

[0662]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 40°C) δ : 8.12 (s, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 2H), 6.92 (brs, 2H), 6.10 (brs, 2H), 4.58–4.48 (m, 2H), 3.18–3.08 (m, 2H), 2.95–2.83 (m, 1H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.30–1.15 (m, 2H)。

[0663] (実施例67)

5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化163]



[0664] 5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.34 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.25 g) を加え、80°Cにて4.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 83 mg 得た。

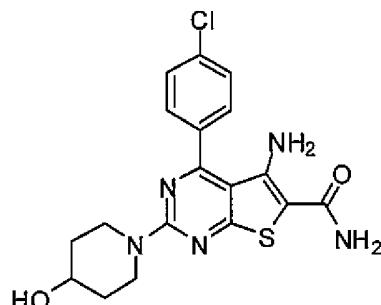
[0665]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.68 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.05 (brs, 2H), 6.13 (brs, 2H), 4.15–4.05 (m, 4H), 2.49–2.39 (m, 4H)。

[0666] (実施例68)

5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-

カルボキサミド

[化164]



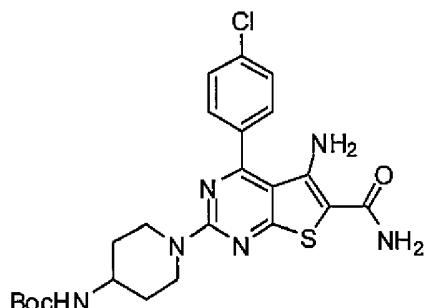
[0667] 5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.27 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.2 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.15 g) を加え、80°Cにて3時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.16 g 得た。

[0668]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.64 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.61 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.08 (brs, 2H), 4.76 (d,  $J = 3.2$  Hz, 1H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.44–3.34 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.43–1.32 (m, 2H)。

[0669] (実施例69)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化165]



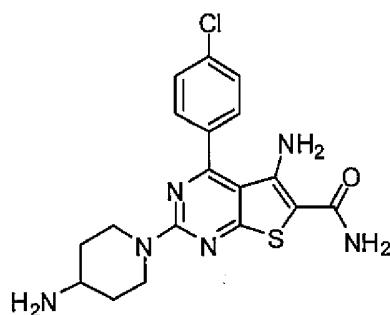
[0670] 5-アミノ-4-(4-クロロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.77 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.58 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン(0.63 g) を加え、80°Cにて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.56 g 得た。

[0671]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.64 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01 (br s, 2H), 6.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.09 (brs, 2H), 4.70–4.60 (m, 2H), 3.60–3.50 (m, 1 H), 3.15–3.00 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.38–1.28 (m, 2H)。

[0672] (実施例70)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化166]



[0673] tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.54 g) をジクロロメタン (6 mL) に溶解させ、トリフルオロ酢酸 (1 mL) を加え、室温にて17時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。析出した固体を水およびジエチルエーテルにて洗浄し、標題化合物を 0.43 g 得た。

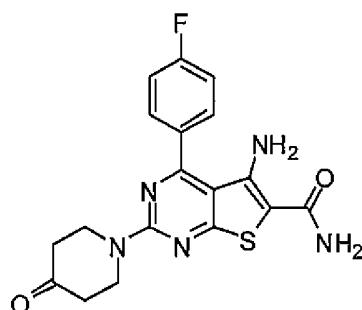
[0674]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.65 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (br s, 2H), 6.08 (brs, 2H), 4.60–4.50 (m, 2H), 3.1,4–3.05 (m, 2H), 2.93–2.83 (m, 1H), 1

.85–1.75 (m, 2H), 1.26–1.16 (m, 2H)。

[0675] (実施例71)

5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化167]



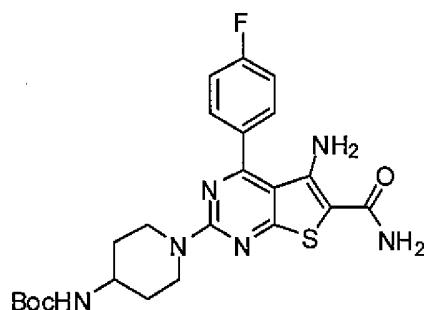
[0676] 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.60 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.39 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.13 g 得た。

[0677]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.74–7.66 (m, 2H), 7.43–7.35 (m, 2H), 7.04 (brs, 2H), 6.10 (brs, 2H), 4.15–4.10 (m, 4H), 2.50–2.42 (m, 4H)。

[0678] (実施例72)

tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化168]



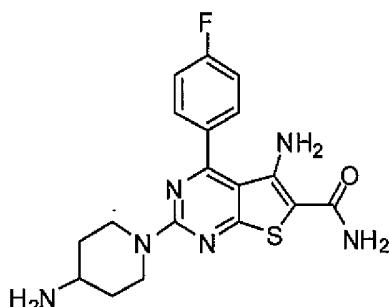
[0679] 5-アミノ-4-(4-フルオロフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.41 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.32 mL)、および4-(Bocアミノ)ピペリジン (0.28 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム：エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.30g 得た。

[0680]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 40°C) δ : 7.70–7.63 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 2H), 6.92 (brs, 2H), 6.82–6.72 (brm, 1H), 6.04 (brs, 2H), 4.64–4.54 (m, 2H), 3.61–3.50 (m, 1H), 3.15–3.05 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.40–1.37 (m, 2H)。

[0681] (実施例73)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化169]



[0682] tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)ピペリジン-4-イル]カルバメート (0.27 g) をジクロロメタン (2 mL) に

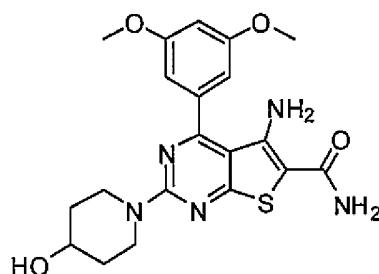
溶解させ、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL) を加え、室温にて24時間攪拌した。反応終了後溶媒を減圧下に留去し、水および2M 炭酸ナトリウムを加え、pH 12に調製した。析出した固体を水および酢酸エチルにて洗浄し、標題化合物を 0.14 g 得た。

[0683]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.70–7.63 (m, 2H), 7.42–7.34 (m, 2H), 7.00 (brs, 2H), 6.06 (brs, 2H), 4.62–4.52 (m, 2H), 3.15–3.05 (m, 2H), 2.90–2.80 (m, 1H), 1.83–1.73 (m, 2H), 1.25–1.12 (m, 2H)。

[0684] (実施例74)

5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化170]



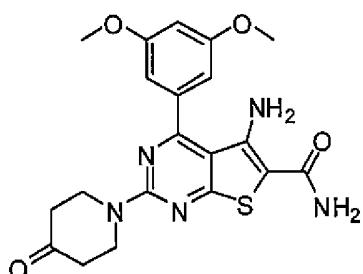
[0685] 5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.21 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.25 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.10 g 得た。

[0686]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.96 (brs, 2H), 6.70–6.66 (m, 3H), 6.09 (brs, 2H), 4.76–4.71 (m, 1H), 4.34–4.24 (m, 2H), 3.80–3.77 (m, 1H), 3.79 (s, 6H), 3.40–3.30 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.40–1.30 (m, 2H)。

[0687] (実施例75)

5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化171]



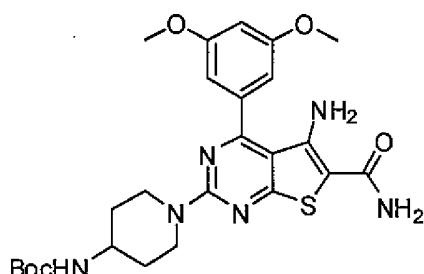
[0688] 5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.30 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (3 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.53 mL)、および4-ピペリドン1水和物塩酸塩 (0.35 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、減圧下に溶媒を留去した。析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.14 g 得た。

[0689]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.02 (brs, 2H), 6.72 (s, 2H), 6.69 (s, 1H), 6.14 (brs, 2H), 4.15–4.08 (m, 4H), 3.80 (s, 6H), 2.50–2.40 (m, 4H)。

[0690] (実施例76)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(3,5-ジメトキシフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化172]



[0691] 5-アミノ-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.40 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解させ、これにト

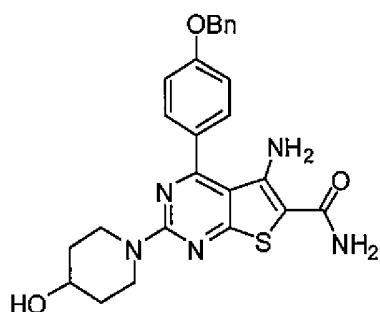
リエチルアミン (0.28 mL)、および4-(Boc-アミノ)ピペリジン (0.30 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.18 g 得た。

[0692]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.97 (brs, 2H), 6.90–6.80 (m, 1H), 6.70–6.65 (m, 3H), 6.09 (brs, 2H), 4.64–4.54 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.60–3.50 (m, 1H), 3.14–3.04 (m, 2H), 1.85–1.75 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.40–1.30 (m, 2H)。

[0693] (実施例77)

5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化173]



[0694] 5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.60 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (0.38 mL)、および4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.21 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.52 g 得た。

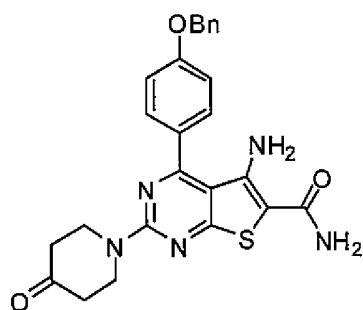
[0695]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>, 40°C)  $\delta$  : 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.43–7.39 (m, 2H), 7.36–7.34 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.89 (brs, 2H), 6.08 (brs, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.67 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.34–4.26 (m, 2H), 3.80–3.70 (m, 1

H), 3.44–3.35 (m, 2H), 1.84–1.75 (m, 2H), 1.43–1.32 (m, 2H)。

[0696] (実施例78)

tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]ピペリジン-4-イル]カルバメート

[化174]



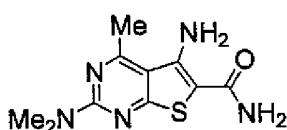
[0697] 5-アミノ-4-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (0.68 g) をN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) に溶解させ、これにトリエチルアミン (1.08 mL)、および4-ピペリドン1水和物1塩酸塩 (0.71 g) を加え、マイクロウェーブで80°Cにて30分攪拌した。反応液を室温に冷却したのち、水を加え、クロロホルム:エタノール=4:1にて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥した。減圧下に溶媒を留去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。析出した固体を酢酸エチルにて洗いこみながら濾取し、標題化合物を 0.50 g 得た。

[0698]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ , 40°C)  $\delta$  : 7.60 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.49 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45–7.37 (m, 2H), 7.40–7.33 (m, 1H), 7.19 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 6.94 (brs, 2H), 6.12 (brs, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.16–4.10 (m, 4H), 2.50–2.40 (m, 4H)。

[0699] (実施例79)

5-アミノ-4-メチル-2-ジメチルアミノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化175]

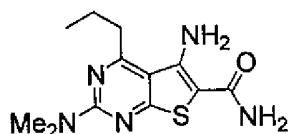


[0700] 2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-メチルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド(0.11g)に1,4-ジオキサン(10 mL)、および2M 炭酸ナトリウム(1.0 mL)を加え、100°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち水を加え、減圧濃縮して生成した結晶を濾取した。これをクロロホルム-メタノール混合溶媒に溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下に留去して生成した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を黄色結晶として得た(0.04g)。

[0701]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.84(bs, 4H)、3.17(s, 6H)、2.69(s, 3H)。

[0702] (実施例80)

5-アミノ-4-プロピル-2-ジメチルアミノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化176]

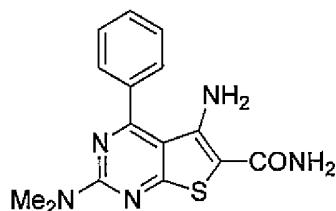


[0703] 2-(5-シアノ-2-ジメチルアミノ-6-プロピルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド(0.23g)に1,4-ジオキサン(10 mL)、および2M 炭酸ナトリウム(2.5 mL)を加え、100°Cにて3時間攪拌した。反応終了後室温に冷却したのち水を加え、減圧濃縮して生成した結晶を濾取した。これをクロロホルムに溶解し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、溶媒を減圧下に留去して生成した結晶を濾取し、エーテルで洗浄後乾燥して標題化合物を結晶として得た(0.19g)。

[0704]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.84(bs, 4H)、3.17(s, 6H)、3.02(t, J = 7.3Hz, 2H)、1.78(m, J = 7.3Hz, 2H)、0.99(t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0705] (実施例81)

5-アミノ-2-ジメチルアミノ-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化177]

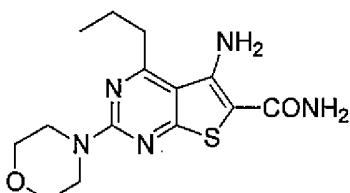


[0706] 2-(2-ジメチルアミノ-5-シアノ-6-フェニルピリミジン-4-イルチオ)アセトアミド(0.26 g)を1,4-ジオキサン(50 mL)に懸濁し、2M 炭酸ナトリウム水溶液(0.5 mL)を加えて100°Cで1時間、15% 水酸化ナトリウム水溶液(4滴)およびエタノール(10 mL)を加えてさらに1時間攪拌した。放冷後、水を加えて濃縮し、析出した結晶を濾取、水洗した。得られた結晶をクロロホルムに溶解し、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去し、析出した結晶を濾取して標題化合物0.26 gを得た。

[0707]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.64-7.57(m, 2H), 7.57-7.49(m, 3H), 6.03(bs, 2H), 5.20(bs, 2H), 3.28(s, 6H)。

[0708] (実施例82)

5-アミノ-2-モルホリノ-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化178]



[0709] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.22g)、モルホリン(0.13 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)中に加え、80°Cで4時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し(クロロホルム:エタノール=20:1)、クロロホルムおよびジエチルエーテル中で粉体にして、析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を0.19 g得た。

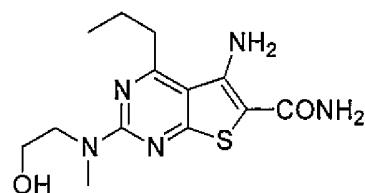
[0710]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.90(s, 2H), 6.86(s, 2H), 3.77(t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 3.67(t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 3.03(t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 1.77(sext,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 0.98(t,  $J$  = 7.3 Hz,

*z, 3H)。*

[0711] (実施例83)

5-アミノ-2-[N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化179]

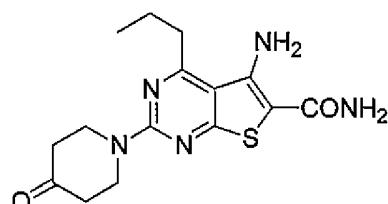


[0712] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.23 g)、2-(メチルアミノ)エタノール(0.15 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中に加え、80°Cで15時間攪拌した。反応液を濃縮し、少量のクロロホルムを加えて放置し、析出した結晶を濾取した。得られた結晶をクロロホルム:エタノール=10:1中に加えて攪拌、濾過、乾燥して標題化合物0.10 gを得た。

[0713]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.84(bs, 4H), 4.63(t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.71(t, 2H), 3.61(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.19(s, 3H), 3.01(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.77(sext, J = 7.3 Hz, 2H), 0.98(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0714] (実施例84)

5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化180]



[0715] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.31 g)、4-ピペリドン1水和物1塩酸塩(0.41 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.53 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)中に加え、80°Cで6時間攪拌した。反応

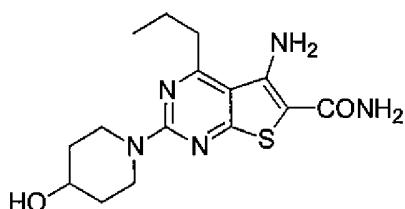
液を濃縮し、クロロホルム：エタノール＝10:1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジクロロメタンに溶解した後、エーテルを加えて析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を 0.11 g 得た。

[0716]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.44(bs, 2H), 5.20(bs, 2H), 4.23(t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.00(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.53(t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.89(sext, J = 7.3 Hz, 2H), 1.09(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0717] (実施例85)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化181]

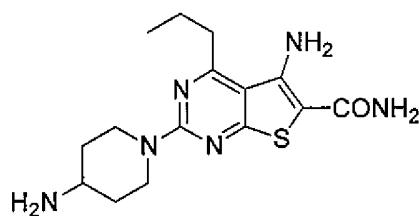


[0718] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.19 g)、4-ヒドロキシピペリジン(0.13 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (3.0 mL) 中に加え、80°Cで 2.5 時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し少量のジクロロメタン、ジェチルエーテルから結晶化して標題化合物0.12 gを得た。

[0719]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.86(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 4.66(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.36–4.23(m, 2H), 3.80–3.70(m, 1H), 3.41–3.30(m, 2H), 3.01(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84–1.71(m, 4H), 1.42–1.29(m, 2H), 0.98(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0720] (実施例86)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化182]



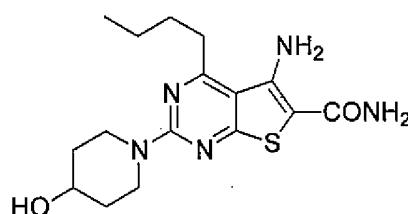
- [0721] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.28 g)、4-(Bocアミノ)ピペリジン(0.34 g)、N,N-ジイソプロピルエチラミン(0.40 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)中に加え、80°Cで2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のクロロホルム、ジエチルエーテルから結晶化させてtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを0.26 g 結晶として得た。
- [0722] これをジクロロメタン(10 mL)に懸濁させ、トリフルオロ酢酸(2.0 mL)を滴下し、室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、残渣を少量のクロロホルム、ジエチルエーテル中で粉体にして得られた結晶を濾取、乾燥して標題化合物を0.16 g 得た。

[0723]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.85(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 4.59-4.49(m, 2H), 3.12-3.03(m, 2H), 3.01(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 2.83(m, 1H), 1.82-1.71(m, 4H), 1.54(br, 2H), 1.22-1.11(m, 2H), 0.98(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0724] (実施例87)

5-アミノ-4-ブチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化183]



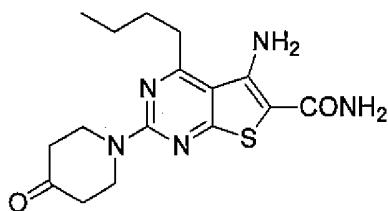
[0725] 5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミ

ド(0.24 g)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.11 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.0 mL)に溶解し、80°Cで2時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.23 g得た。

[0726]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.86(bs, 2H), 6.83(bs, 2H), 4.66(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.34–4.23(m, 2H), 3.80–3.69(m, 1H), 3.40–3.30(m, 2H), 3.03(t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.84–1.67(m, 4H), 1.45–1.29(m, 4H), 0.92(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0727] (実施例88)

5-アミノ-4-ブチル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化184]

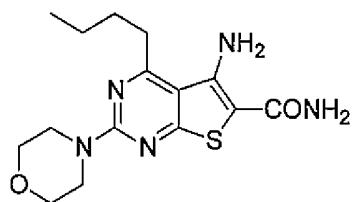


[0728] 5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.25 g)、4-ピペリドン1水和物1塩酸塩(0.21 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中に加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジクロロメタン、ジエチルエーテル中で粉体にして、標題化合物を0.082 g得た。

[0729]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.91 (bs, 2H), 6.87(bs, 2H), 4.11 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 3.08(t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.45 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 1.75(quint, J = 7.3 Hz, 2H), 1.41(sext, J = 7.3 Hz, 2H), 0.98(t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0730] (実施例89)

5-アミノ-4-ブチル-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化185]

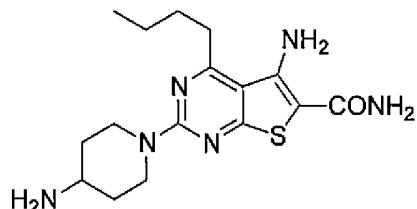


[0731] 5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、モルホリンを使用し、(実施例94)と同様にして標題化合物を得た。

[0732]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.42(bs, 2H), 5.21(bs, 2H), 3.91(t,  $J = 4.9$  Hz, 4H), 3.78(t,  $J = 5.3$  Hz, 4H), 2.97(t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.81(quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.48(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 0.99(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0733] (実施例90)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化186]



[0734] 5-アミノ-4-ブチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.35 g)、4-(Bocアミノ)ピペリジン(0.30 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL)中に加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを0.43 g 得た。

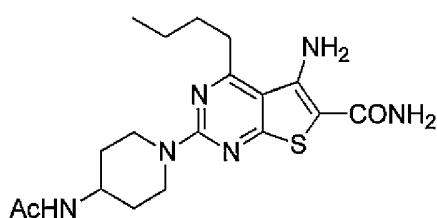
[0735] これをジクロロメタン(20 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(7.0 mL)を滴下して室温で2時間放置した。反応液を濃縮し、水に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルム:メタノール=10:1で3回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.20 g得た。

[0736]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.41(bs, 2H), 5.16(bs, 2H), 4.81(dt,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.03(dt, 2H), 3.00–2.91(m, 3H), 1.95–1.87(m, 2H), 1.81(quint,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 1.48(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.37–1.26(m, 2H), 1.70–1.25(br, 2H), 0.99(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0737] (実施例91)

5-アミノ-2-[4-(アセトアミド)ピペリジノ]-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化187]



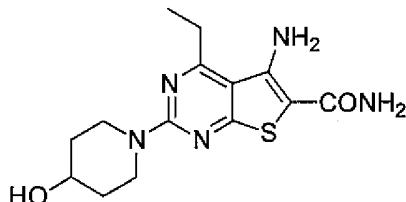
[0738] 5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.10 g)をピリジン(3.0 mL)に溶解し、無水酢酸(0.033g)を加え、室温で3時間放置した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム：メタノール=10:1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣を少量のクロロホルムで粉体にし、結晶を濾取、乾燥して標題化合物 0.11 gを得た。

[0739]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 7.73(d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 6.87(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 4.56(d,  $J = 13.2$  Hz, 2H), 3.91–3.79(m, 1H), 3.13(dt, 2H), 3.04(t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.85–1.78(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.72(quint,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.40(sext,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 1.38–1.26(m, 2H), 0.92(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0740] (実施例92)

5-アミノ-4-エチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化188]



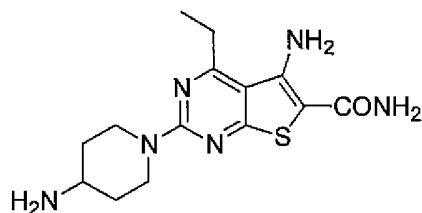
[0741] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.97 g)をジクロロメタン:メタノール=8:1中に加え室温攪拌下に、メタクロロ過安息香酸(0.89 g)を加え30分反応させた。析出した黄色結晶を濾取して5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.78 g得た。

[0742] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.20 g)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.10 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.20 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中に加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジクロロメタン中で粉体にして、標題化合物を0.134 g得た。

[0743]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.86 (bs, 2H), 6.85 (bs, 2H), 4.66 (d, J = 4.4Hz, 1H), 4.36-4.25 (m, 2H), 3.75 (m, 1H), 3.40-3.10 (m, 2H), 3.06 (q, J = 7.3Hz, 2H), 1.84-1.76 (m, 2H), 1.42-1.30 (m, 2H), 1.25 (t, J = 7.3Hz, 3H)。

[0744] (実施例93)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化189]



[0745] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.38 g)、4-(Bocアミノ)ピペリジン(0.36 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.40 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中に加え、80°Cで2.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に少量の酢酸エチルを加えて放置し、析出した結晶を濾取、酢酸エチルで洗浄してtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを0.38 g得た。

[0746] 得られた結晶(0.38 g)をジクロロメタン(10 mL)、トリフルオロ酢酸(5 mL)に溶解し、室温で1時間放置した。反応液を濃縮し、クロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。水層をクロロホルム:メタノール=10:1(20

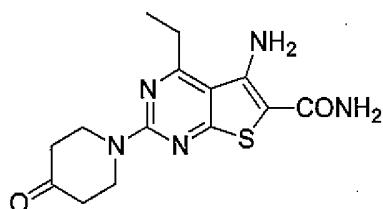
mL)で6回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。残渣に少量のジクロロメタン-ヘキサンを加え、粉体にして析出した結晶を濾取して、標題化合物を 0.25 g 得た。

[0747]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.86 (bs, 2H), 6.85 (bs, 2H), 4.61–4.49 (m, 2H), 3.13–3.01 (m, 4H), 2.84 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.49 (br, 2H), 1.25 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.23–1.11 (m, 2H)。

[0748] (実施例94)

5-アミノ-4-エチル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化190]



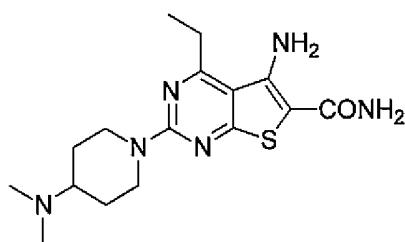
[0749] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.25 g)、4-ピペリドン1水和物1塩酸塩(0.23 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.46 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (6 mL) 中に加え、80°Cで 6 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジクロロメタン中で粉体にして、標題化合物を 0.09 g 得た。

$^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.90 (bs, 4H), 4.12 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.11 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 2.46 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H)。

[0750] (実施例95)

5-アミノ-4-エチル-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化191]



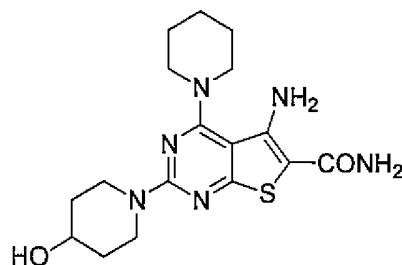
[0751] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.191 g)、4-ジメチルアミノピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩(0.498 g)、トリエチルアミン(0.708 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)中に加え、120°Cで 3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量の酢酸エチル中で粉体にして、標題化合物を淡黄色粉末として0.18 g 得た。

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 9.75 (bs, 1H), 6.99 (bs, 2H), 6.94 (bs, 2H), 4.91 (bd, J = 12.4 Hz, 2H), 3.53–3.43 (m, 1H), 3.10 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 12.4 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.07 (bd, J = 11.6 Hz, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.26 (t, J = 7.8 Hz, 3H)。

[0752] (実施例96)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化192]



[0753] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.20 g)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩 (0.090 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12 g)をN,N-ジメチルホルムアミド (3mL)中に加え、80°Cで1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、クロロホルム(ca 5mL)を加えて室温で1時間放置し、析出した結晶を

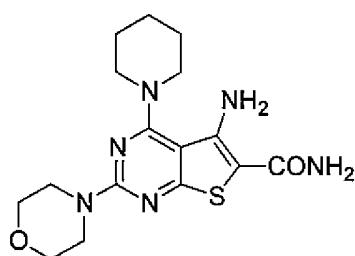
濾取、クロロホルム洗、乾燥して標題化合物 0.15 gを得た。

[0754]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.71(bs, 2H), 6.60(bs, 2H), 4.64(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.29–4.20 (m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.34–3.25(m, 6H), 1.82–1.73(m, 2H), 1.71–1.62(m, 4H), 1.62–1.54(m, 2H), 1.40–1.28(m, 2H)。

[0755] (実施例97)

5-アミノ-2-モルホリノ-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化193]



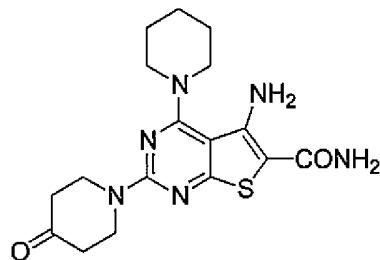
[0756] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、モルホリンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0757]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.73(bs, 2H), 6.61(bs, 2H), 3.72(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.65(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.36–3.27(m, 4H), 1.72–1.63(m, 4H), 1.63–1.55(m, 2H)。

[0758] (実施例98)

5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化194]



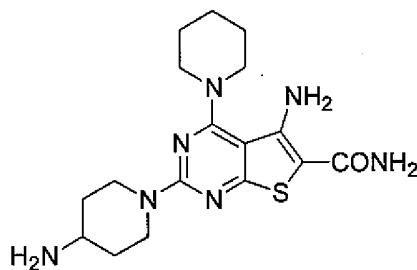
[0759] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、4-ピペリドン1水和物1塩酸塩を使用し、(実施例96)と同様に反応を行った。溶媒を留去し、残渣をクロロホルム:エタノール=10:1に溶解した後、飽和炭酸水素ナ

トリウム水溶液で洗浄、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジエチルエーテル中で粉体にして標題化合物を得た。

[0760]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.77(bs, 2H), 6.64(bs, 2H), 4.05(t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.40-3.28(m, 4H), 2.43(t, J = 5.9 Hz, 4H), 1.73-1.64(m, 4H), 1.64-1.55(m, 2H)。

[0761] (実施例99)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化195]



[0762] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.28 g)、4-(Bocアミノ)ピペリジン(0.25 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.30 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中に加え、80°Cで2時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、クロロホルム(ca 10mL)を加えて析出した結晶を濾取、クロロホルム洗、乾燥してtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを0.25 g得た。

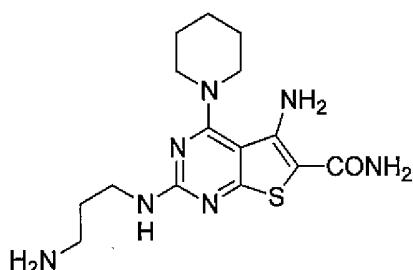
[0763] これをジクロロメタン(5 mL)に懸濁し、トリフルオロ酢酸(3 mL)を加えて室温で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、少量の水に溶解し、炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、クロロホルム:メタノール=10:1で4回抽出した。無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、極少量のエタノールから結晶化して、標題化合物を0.14 g得た。

[0764]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.73(bs, 2H), 6.61(bs, 2H), 5.30-4.95(br, 1.5H), 4.56(d, 2H), 3.35-3.27(m, 4H), 3.10-2.95(m, 2H), 1.89-1.80(m, 2H), 1.71-1.63(m, 4H), 1.63-1.55(m, 2H), 1.35-1.22(m, 2H)。

[0765] (実施例100)

5-アミノ-2-[(3-アミノプロピル)アミノ]-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化196]



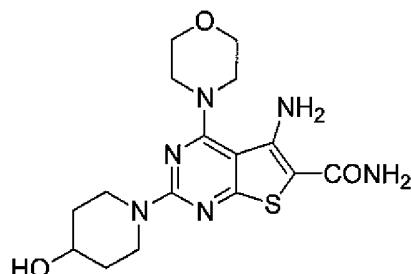
[0766] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-ピペリジノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド, 1,3-ジアミノプロパンを使用し、(実施例96)と同様に反応を行った。溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のジエチルエーテル中で粉体にして標題化合物を得た。

[0767]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.18(bt, 1H), 6.69(bs, 2H), 6.61(bs, 2H), 3.37-3.29(m, 2H), 3.33-3.18(m, 4H), 2.59(t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.72-1.63(m, 4H), 1.63-1.53(m, 4H)。

[0768] (実施例101)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化197]



[0769] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.16 g)、4-ヒドロキシピペリジン(0.070 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.10 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中に加え、80°Cで1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エーテル中粉体にして、標

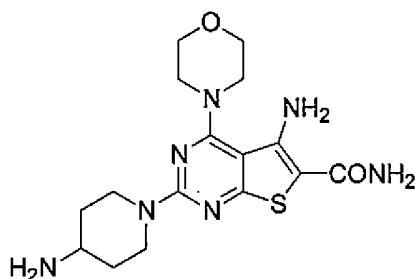
題化合物 0.13 gを得た。

[0770]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.76(bs, 2H), 6.64(bs, 2H), 4.65(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.28–4.19(m, 2H), 3.77(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.79–3.69(m, 1H), 3.37–3.26(m, 6H), 1.83–1.73(m, 2H), 1.40–1.29(m, 2H)。

[0771] (実施例102)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化198]



[0772] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド-4-(Boc-アミノ)-ピペリジンを使用し、(実施例101)と同様に反応させた。反応液を濃縮し、酢酸エチル(10 mL)を加え、析出した結晶を濾取してtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを0.23 g得た。

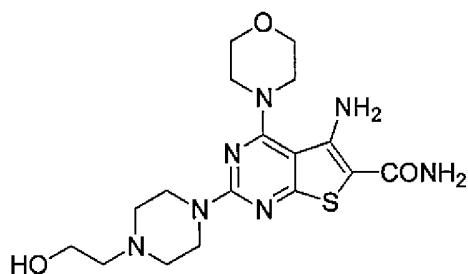
[0773] 以後(実施例99)と同様に、脱保護、後処理し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を0.21 g得た。

[0774]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.75(bs, 2H), 6.64(bs, 2H), 4.47(dm, J = 13.2 Hz, 2H), 3.77(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.34(t, J = 4.4 Hz, 4H), 3.08–2.98(m, 2H), 2.82(m, 1H), 1.80–1.70(m, 2H), 1.52(bs, 2H), 1.22–1.11(m, 2H)。

[0775] (実施例103)

5-アミノ-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化199]



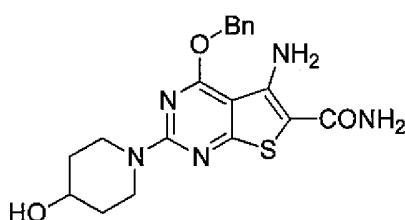
[0776] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.23 g)-1-ピペラジンエタノール(0.11 g)を使用し、(実施例101)と同様にして標題化合物 0.14 gを得た。

[0777]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.77(bs, 2H), 6.65(bs, 2H), 4.34(t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.79–3.69(m, 8H), 3.53(q,  $J = 5.9$  Hz, 2H), 3.35(t,  $J = 4.4$  Hz, 4H), 2.50–2.45(m, 4H), 2.43(t,  $J = 5.9$  Hz, 2H)。

[0778] (実施例104)

5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(4-ヒドロキシペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化200]



[0779] 5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(製造例62)と同様にして5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを得た。

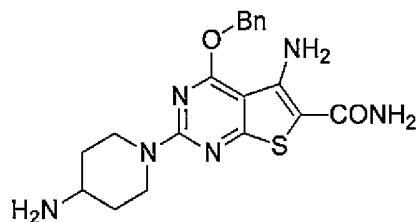
[0780] 得られた5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0781]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.52–7.47(m, 2H), 7.41–7.29(m, 3H), 6.73(bs, 2H), 6.71(bs, 2H), 5.57(s, 2H), 4.66(d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.27–4.17(m, 2H), 3.74(m, 1H), 3.39–3.29(m, 2H), 1.80–1.70(m, 2H), 1.38–1.26(m, 2H)。

[0782] (実施例105)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ベンジルオキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化201]



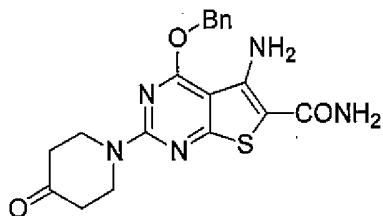
[0783] 5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(実施例96)と同様に、tert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-ベンジルオキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを得た後、(実施例99)と同様に、脱保護、後処理し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

[0784]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.52–7.48(m, 2H), 7.41–7.29(m, 3H), 6.73(bs, 2H), 6.70(bs, 2H), 5.57(s, 2H), 4.50–4.41(m, 2H), 3.12–3.02(m, 2H), 2.82(m, 1H), 1.79–1.70(m, 2H), 1.49(br, 2H), 1.20–1.07(m, 2H)。

[0785] (実施例106)

5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化202]



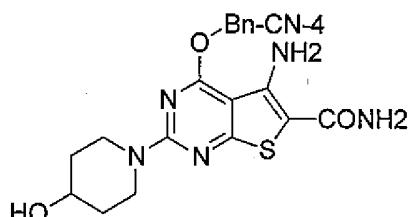
[0786] 5-アミノ-4-ベンジルオキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0787]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.58–7.54(m, 2H), 7.47–7.39(m, 3H), 6.78(bs, 2H), 6.75(bs, 2H), 5.61(s, 2H), 4.06(t,  $J$  = 5.9 Hz, 4H), 2.41(t,  $J$  = 5.9 Hz, 4H)。

[0788] (実施例107)

5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化203]



[0789] 5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.68 g)をジクロロメタン:メタノール=10:1に溶解し、メタクロロ過安息香酸(77%, 0.45 g)を加えて室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを得た。

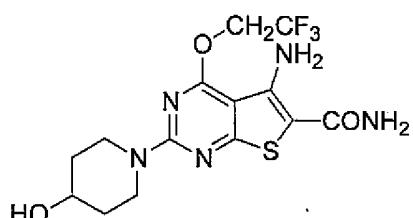
[0790] 5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た(収率89%)。

[0791]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.84(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.68(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.77(bs, 2H), 6.75(bs, 2H), 5.64(s, 2H), 4.65(d,  $J$  = 4.4 Hz, 1H), 4.20–4.10(m, 2H), 3.72(m, 1H), 3.35–3.24(m, 2H), 1.77–1.66(m, 2H), 1.33–1.21(m, 2H)。

[0792] (実施例108)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化204]



[0793] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-

カルボキサミド(0.64 g)をジクロロメタン:メタノール=10:1に懸濁し、メタクロロ過安息香酸(77%, 0.47 g)を加えて室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.67 g得た。

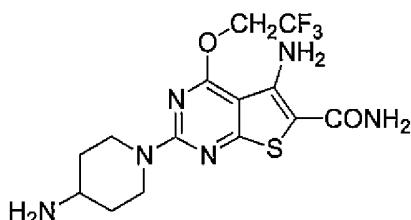
[0794] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド-4-ヒドロキシピペリジンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0795]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.82(bs, 2H), 6.56(bs, 2H), 5.19(q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.68(d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.29-4.18(m, 2H), 3.76(m, 1H), 3.44-3.33(m, 2H), 1.86-1.74(m, 2H), 1.44-1.31(m, 2H)。

[0796] (実施例109)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化205]



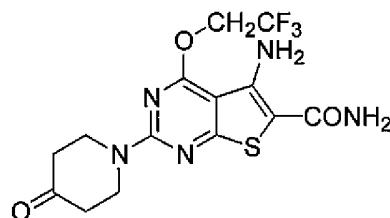
[0797] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様に、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートを得た後、(実施例99)と同様に、脱保護、後処理し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

[0798]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.81(bs, 2H), 6.56(bs, 2H), 5.19(q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.51-4.42(m, 2H), 3.15-3.05(m, 2H), 2.85(m, 1H), 1.82-1.73(m, 2H), 1.54(br, 2H), 1.25-1.12(m, 2H)。

[0799] (実施例110)

5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化206]



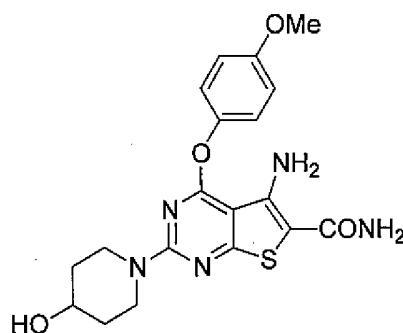
[0800] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0801]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 6.86(bs, 2H), 6.60(bs, 2H), 5.24(q,  $J = 8.8$  Hz, 2H), 4.09(t,  $J = 6.3$  Hz, 4H), 2.47(t,  $J = 6.3$  Hz, 4H)。

[0802] (実施例111)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化207]



[0803] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.55 g)をジクロロメタン:メタノール=10:1に溶解し、メタクロロ過安息香酸(7%, 0.38 g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.47 g得た。

[0804] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-

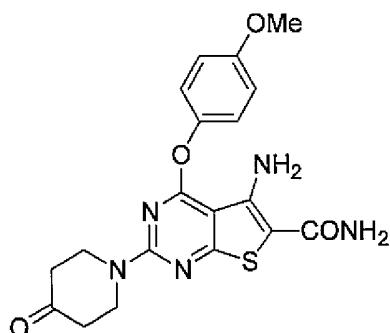
-カルボキサミド(0.20 g)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.065 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.11 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中に加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=4:1に溶解した後、溶媒を濃縮し、生成した結晶を濾取、少量のメタノールで洗浄して標題化合物を得た。

[0805]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.24(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.85(bs, 2H), 6.79(bs, 2H), 4.62(d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.08–3.89(m, 2H), 3.78(s, 3H), 3.67(m, 1H), 3.22–3.11(m, 2H), 1.75–1.62(m, 2H), 1.32–1.18(m, 2H)。

[0806] (実施例112)

5-アミノ-4-(4-メトキシフェノキシ)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化208]



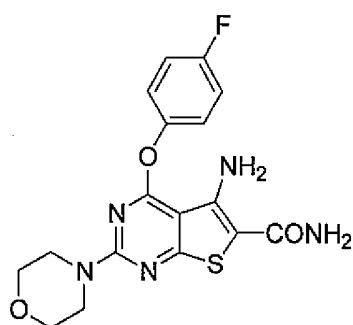
[0807] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-メトキシフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0808]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.27(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.01(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.89(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 3.88–3.80(m, 4H), 3.78(s, 3H), 2.36(t, J = 5.9 Hz, 4H)。

[0809] (実施例113)

5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化209]



[0810] 5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様にして5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを得た。

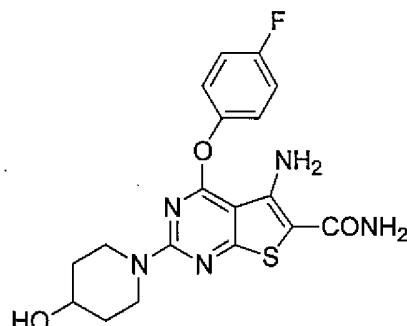
[0811] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.16 g)、モルホリン(0.12 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)に加え、80°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=10:1に溶解、放置して析出した結晶を濾取して標題化合物を0.052 g得た。

[0812]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 7.41–7.34(m, 2H), 7.29(t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.90(bs, 2H), 6.84(bs, 2H), 3.59–3.47(m, 8H)。

[0813] (実施例114)

5-アミノ-4-(4-フルオロフェノキシ)-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化210]



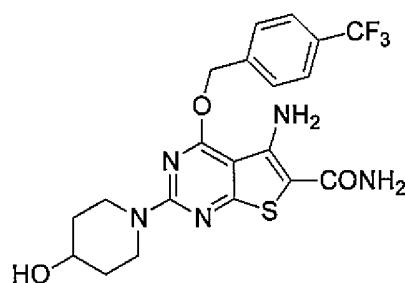
[0814] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-フルオロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0815]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.40–7.34(m, 2H), 7.29(t, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87(bs, 2H), 6.80(bs, 2H), 4.62(bs, 1H), 4.07–3.83(m, 2H), 3.72–3.62(m, 1H), 3.24–3.08(m, 2H), 1.74–1.61(m, 2H), 1.32–1.18(m, 2H)。

[0816] (実施例115)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化211]



[0817] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから(実施例96)と同様にして5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを得た。

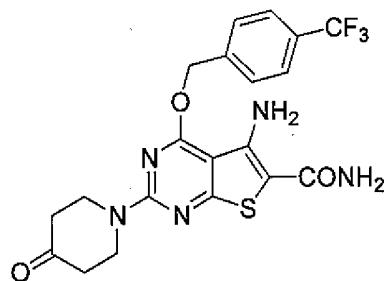
[0818] 以後、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0819]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.77–7.68(m, 4H), 6.76(bs, 2H), 6.74(bs, 2H), 5.65(s, 2H), 4.65(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.22–4.11(m, 2H), 3.77–3.67(m, 1H), 3.36–3.27(m, 2H), 1.77–1.67(m, 2H), 1.35–1.22(m, 2H)。

[0820] (実施例116)

5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化212]



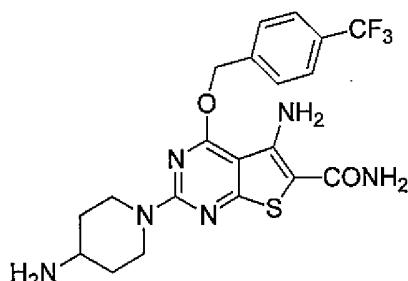
[0821] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0822]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.78–7.69(m, 4H), 6.85–6.74(br, 4H), 5.69(s, 2H), 4.02(t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.37(t, J = 5.9 Hz, 4H)。

[0823] (実施例117)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化213]



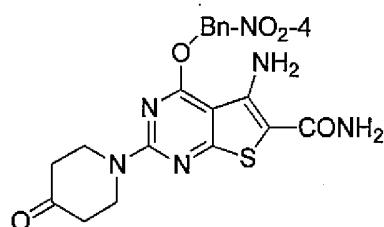
[0824] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)と同様に、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートを得た後、(実施例99)と同様に、脱保護、後処理し、カラムクロマトグラフィーで精製し、標題化合物を得た。

[0825]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.77–7.68(m, 4H), 6.76(bs, 2H), 6.74(bs, 2H), 5.65(s, 2H), 4.44–4.34(m, 2H), 3.09–2.99(m, 2H), 2.81(m, 1H), 1.75–1.66(m, 2H), 1.47(br, 2H), 1.16–1.02(m, 2H)。

[0826] (実施例118)

5-アミノ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化214]



[0827] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.89 g)をジクロロメタン:メタノール=5:1に懸濁し、3-クロロ過安息香(7%, 0.56 g)を加えて室温で1時間攪拌した。クロロホルムおよびメタノールを追加し、50°Cで30分反応させた。反応液を濃縮し、析出した結晶を濾取、メタノール洗して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.54 g得た。

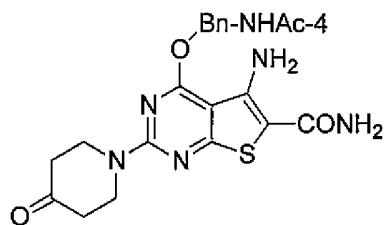
[0828] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.30 g)、4-ピペリドン1水和物1塩酸塩(0.23 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.38 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)中に加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=10:1に懸濁し、不溶結晶を濾取、洗浄して標題化合物を0.19 g得た。

[0829]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 8.24(d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.77(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.83(bs, 2H), 6.80(bs, 2H), 5.73(s, 2H), 4.01(t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 2.37(t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H)。

[0830] (実施例119)

4-[4-(アセトアミド)ベンジルオキシ]-5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化215]



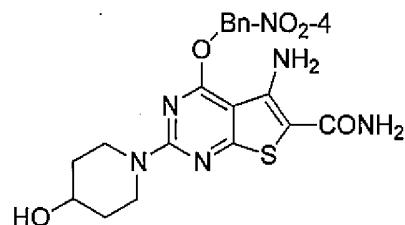
[0831] 5-アミノ-4-(4-ニトロベンジルオキシ)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.10 g)を酢酸(5 mL)に溶解し、無水酢酸(0.04 g)、5% Pd/C(0.04 g)を加えて水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。5% Pd/C(0.05 g)を追加してさらに18時間攪拌した後、触媒を濾別し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、N,N-ジアセチルアミノ体を0.05 g得た。これをクロロホルム:メタノール=1:1に溶解し、炭酸ナトリウムを加えて室温で0.5時間攪拌した。反応液を濃縮し、クロロホルム:メタノール=10:1に溶解し、飽和食塩水で洗浄した。水層をクロロホルム:メタノール=10:1で4回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.040 g得た。

[0832]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 10.57(bs, 1H), 7.63(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.51(d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.77(bs, 2H), 6.73(bs, 2H), 5.58(s, 2H), 4.08(t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 2.42(t,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 2.19(s, 3H)。

[0833] (実施例120)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化216]



[0834] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジ

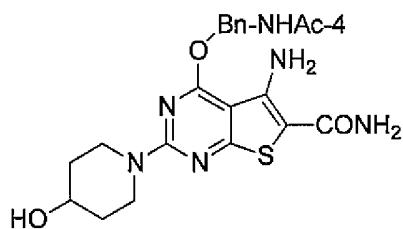
ン-6-カルボキサミドおよび4-ヒドロキシピペリジンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0835]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 8.24(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.79(bs, 2H), 6.75(bs, 2H), 5.69(s, 2H), 4.64(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.19–4.11(m, 2H), 3.71(m, 1H), 3.33–3.25(m, 2H), 1.75–1.66(m, 2H), 1.32–1.21(m, 2H)。

[0836] (実施例121)

4-[4-(アセトアミド)ベンジルオキシ]-5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化217]



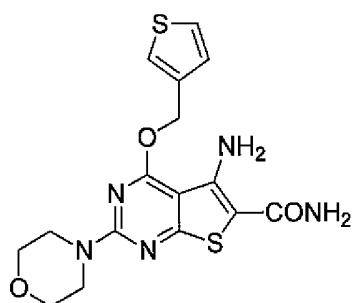
[0837] 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドから、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0838]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 10.57(bs, 1H), 7.63(d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49(d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.72(bs, 2H), 6.69(bs, 2H), 5.53(s, 2H), 4.67(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.30–4.16(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.40–3.30(m, 2H), 2.20(s, 3H), 1.83–1.71(m, 2H), 1.39–1.28(m, 2H)。

[0839] (実施例122)

5-アミノ-2-モルホリノ-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化218]



[0840] 5-アミノ-2-(メチルチオ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.60 g)をジクロロメタン:メタノール=10:1混合溶媒(77 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(77%, 0.49 g)を加え、室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し(20 mL)、析出した結晶を濾取、乾燥して5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.49 g得た。

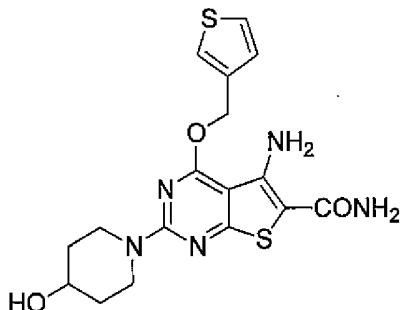
[0841] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドおよびモルホリンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0842]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 7.63(bs, 1H), 7.54(dd,  $J$  = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.25(d,  $J$  = 4.9 Hz, 1H), 6.76(bs, 2H), 6.67(bs, 2H), 5.58(s, 2H), 3.77(t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H), 3.66(t,  $J$  = 4.4 Hz, 4H)。

[0843] (実施例123)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化219]



[0844] 5-アミノ-2-(メチルスルフィニル)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-

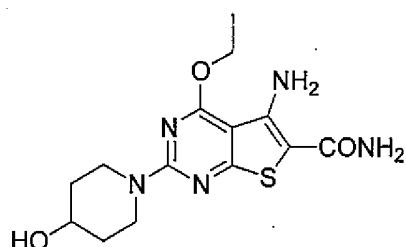
カルボキサミドおよび4-ヒドロキシピペリジンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0845]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 7.61(bs, 1H), 7.54(dd, J = 4.9, 2.9 Hz, 1H), 7.24(d, J = 4.9 Hz, 1H), 6.73(bs, 2H), 6.66(bs, 2H), 5.56(s, 2H), 4.67(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.30–4.20(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.41–3.32(m, 2H), 1.83–1.74(m, 2H), 1.40–1.29(m, 2H)。

[0846] (実施例124)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化220]



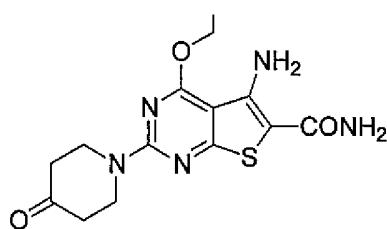
[0847] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.21g)、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩(0.10 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中に加え、80°Cで1.5時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、ジエチルエーテル中で粉体にして析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を0.18 g得た。

[0848]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  : 6.71 (bs, 2H), 6.67(bs, 2H), 4.67(d, J = 4.4 Hz, 1H), 4.51(q, J = 6.8 Hz, 2H), 4.27–4.17(m, 2H), 3.75(m, 1H), 3.41–3.30(m, 2H), 1.83–1.73(m, 2H), 1.40(t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.40–1.31(m, 2H)。

[0849] (実施例125)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化221]

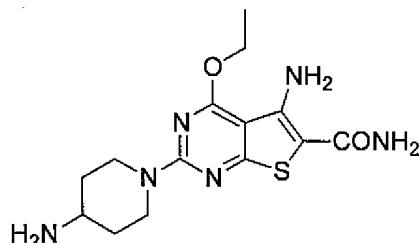


[0850] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.40g)、4-ビペリドン1水和物1塩酸塩(0.35 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.50g)をN,N-ジメチルホルムアミド(12 mL)中に加え、80°Cで3時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量のクロロホルム、ジエチルエーテル中で粉体にして析出した結晶を濾取、乾燥して標題化合物を0.23 g得た。

[0851]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 6.76(bs, 2H), 6.71(bs, 2H), 4.55(q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 4.07(t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 4H), 2.46(t,  $J = 6.3 \text{ Hz}$ , 4H), 1.41(t,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 3H)。

[0852] (実施例126)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
[化222]



[0853] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、4-(Bocアミノ)ピペリジンを使用し、(実施例96)と同様に反応、後処理し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製してtert-ブチル N-[1-(5-アミノ-6-カルバモイル-4-エトキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル)-4-ピペリジル]カルバメートを得た。

[0854] 以後、(実施例99)と同様に脱保護、精製し、少量のクロロホルム、ジエチルエーテルで粉体にして、標題化合物を0.41 g得た。

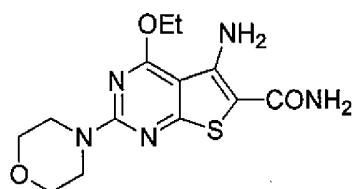
[0855]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.63(bs, 2H), 5.13(bs, 2H), 4.71(dt,  $J = 13.7 \text{ Hz}$ , 2H), 4.53(q,  $J = 7.3 \text{ Hz}$ , 2H), 3.06-2.91(m, 3H), 1.94-1.86(m, 2H), 1.53(br, 2H), 1.46(t,  $J = 7.3$

Hz, 3H), 1.37–1.26(m, 2H)。

[0856] (実施例127)

5-アミノ-4-エトキシ-2-モルホリノチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化223]



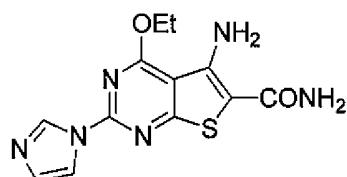
[0857] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド, モルホリンを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0858] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.75 (bs, 2H), 6.69(bs, 2H), 4.52(q, J = 6.8 Hz, 2H), 3.77–3.71(m, 4H), 3.69–3.63(m, 4H), 1.40(t, J = 6.8 Hz, 3H)。

[0859] (実施例128)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(1H-イミダゾール-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化224]



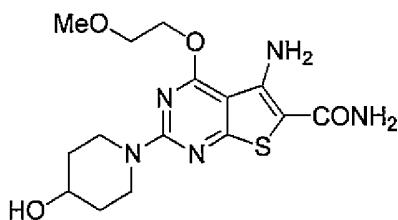
[0860] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド, イミダゾールを使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0861] <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.62(s, 1H), 7.97(s, 1H), 7.14(bs, 3H), 6.86(bs, 2H), 4.73(q, J = 6.8 Hz, 2H), 1.48(t, J = 6.8 Hz, 3H)。

[0862] (実施例129)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化225]



[0863] 5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.35 g)をジクロロメタン(40 mL)に溶解し、メタクロロ過安息香酸(0.27g)を加えて室温で30分攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をクロロホルムで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナatrium乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.22 g得た。

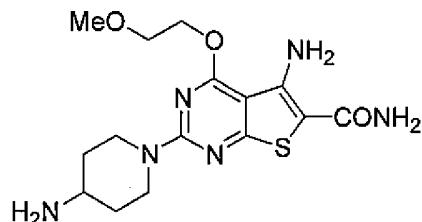
[0864] 5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、4-ヒドロキシピペリジン塩酸塩を使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た。

[0865]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  : 6.73(bs, 2H), 6.65(bs, 2H), 4.67(d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.59(t,  $J = 4.4$  Hz, 2H), 4.27-4.17(m, 2H), 3.80-3.70(m, 3H), 3.39-3.30(m, 2H), 3.32(s, 3H), 1.83-1.74(m, 2H), 1.42-1.31(m, 2H)。

[0866] (実施例130)

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化226]



[0867] 5-アミノ-4-(2-メトキシエトキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを使用し、(実施例96)、tert-ブチル N-[1-[5-アミノ-6-カルバモイル-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-2-イル]-4-ピペリジル]カルバメートを

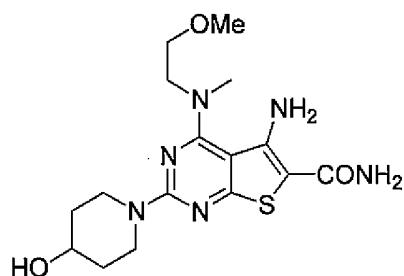
得た後、(実施例99)と同様にして標題化合物を得た。

[0868]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.65(bs, 2H), 5.04(bs, 2H), 4.70(dt,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 4.62(t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.78(t,  $J = 4.9$  Hz, 2H), 3.43(s, 3H), 3.07–2.97(m, 2H), 2.95(m, 1H), 1.94–1.86(m, 2H), 1.37–1.24(m, 2H)。

[0869] (実施例131)

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化227]



[0870] 5-アミノ-4-[N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.36 g)を使用し、(製造例62)と同様にして5-アミノ-4-(N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.22 g得た。

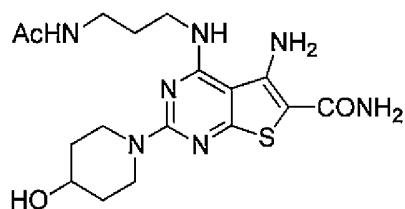
[0871] これを、(実施例102)と同様に反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.13 g得た。

[0872]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 6.87(bs, 2H), 5.06(bs, 2H), 4.44(dt,  $J = 13.7, 4.9$  Hz, 2H), 3.95(m, 1H), 3.65(t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.53(t,  $J = 5.4$  Hz, 2H), 3.39–3.32(m, 2H), 3.38(s, 3H), 2.99(s, 3H), 2.00–1.91(m, 2H), 1.60–1.49(m, 2H)。

[0873] (実施例132)

5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化228]



[0874] 5-アミノ-4-[3-(アセトアミド)プロピルアミノ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.30 g)をジクロロメタン:メタノール=50:30に溶解し、メタクロロ過安息香酸(77%, 0.23 g)を加えて室温で30分攪拌した。反応液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-(3-(アセチルアミノ)プロピルアミノ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.23 g得た(収率73%)。

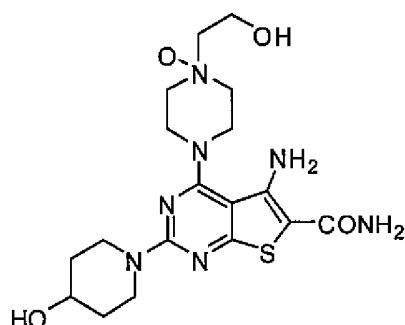
[0875] 以後、(実施例96)と同様にして標題化合物を得た(収率59%)。

[0876]  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$ : 7.83(bt, 1H), 6.93(bs, 2H), 6.84(bt,  $J = 5.4$  Hz, 1H), 6.67(bs, 2H), 4.61(d,  $J = 3.9$  Hz, 1H), 4.30–4.19(m, 2H), 3.76–3.66(m, 1H), 3.48–3.39(m, 2H), 3.26–3.18(m, 2H), 3.15–3.07(m, 2H), 1.80(s, 3H), 1.81–1.68(m, 4H), 1.39–1.26(m, 2H)。

[0877] (実施例133)

4-[5-アミノ-6-カルバモイル-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イレ]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-オキシド

[化229]



[0878] 5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イレ]-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.42 g)をジクロロメタン(40 mL)に懸濁し、メタクロロ過

安息香酸(77%, 0.31 g)を加え室温で2時間攪拌した。メタノール(5 mL)、メタクロロ過安息香酸(0.07 g)を加えてさらに1時間反応させた後、反応液を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して2-(メチルスルフィニル)体を0.29 g得た。

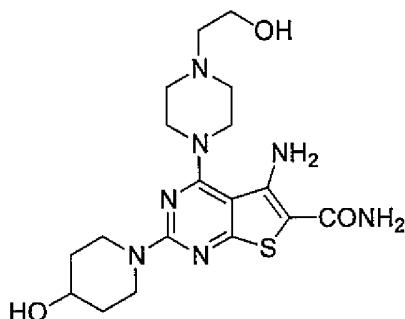
[0879] 得られた固体(0.29 g)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 mL)中に加え4-ヒドロキシピペリジン(0.10 g)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.15 g)を添加して80°Cで1時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣をクロロホルム:メタノール=8:1に懸濁させた後、結晶を濾取、クロロホルム洗、乾燥して標題化合物を0.11 g得た。

[0880]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.04(bs, 1H), 6.77(bs, 2H), 6.72(bs, 2H), 4.67(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.28–4.19(m, 2H), 3.94–3.82(m, 2H), 3.81–3.62(m, 5H), 3.58–3.48(m, 2H), 3.37–3.20(m, 6H), 1.83–1.74(m, 2H), 1.42–1.31(m, 2H)。

[0881] (実施例134)

5-アミノ-4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化230]



[0882] 4-[5-アミノ-6-カルバモイル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イル]-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-オキシド(0.08 g)をクロロホルム:エタノール=4:1に懸濁し、トリエチルホスファイト(0.05 g)を加えて60°Cで18時間攪拌した後、トリエチルホスファイト(0.05 g)を追加し、70°Cで10日間反応させた。反応液を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィーで精製して、標題化合物を0.01 g得た。

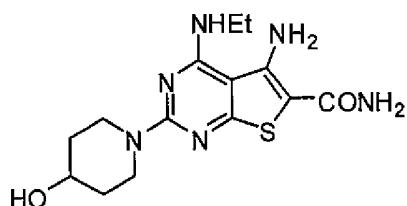
[0883]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 6.73(bs, 2H), 6.60(bs, 2H), 4.65(d, J = 3.9 Hz, 1H), 4.33(t, J = 4.9 Hz, 1H), 4.29–4.18(m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.53(q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.38–3.28(m, 6H), 2.62–2.55(m, 4H), 2.45(t, J = 5.9 Hz, 2H), 1.83–1.72(m, 2H), 1.41–1.28(

m, 2H)

(実施例135)

5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(4-ヒドロキシビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化231]



[0884] 5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.20 g)をジクロロメタン:メタノール=50:3中に懸濁し、3-クロロ過安息香(0.20g, 77%)を加えて室温で1 h攪拌した。少量の飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、水層をクロロホルム:メタノール=10:1で10回抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥、溶媒留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミドを0.12 g得た。

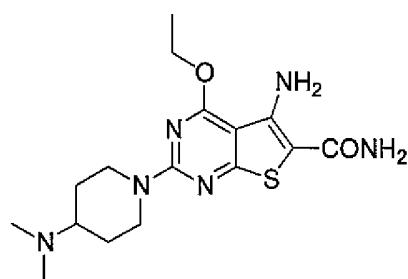
[0885]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$ : 7.62(t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 7.17(bs, 2H), 7.09(bs, 2H), 3.57(q uint,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 2.84(s, 3H), 1.22(t,  $J = 6.9$  Hz, 3H)。

[0886] 5-アミノ-4-(エチルアミノ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.22 g)を使用し、(実施例96)と同様にして標題化合物0.15 gを得た。 $\delta$   $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.94(bs, 2H), 6.81(t,  $J = 4.9$  Hz, 1H), 6.65(bs, 2H), 4.61(d,  $J = 4.4$  Hz, 1H), 4.30-4.20(m, 2H), 3.75-3.66(m, 1H), 3.47(quint,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.27-3.18(m, 2H), 1.81-1.71(m, 2H), 1.38-1-26(m, 2H), 1.20(t,  $J = 7.3$  Hz, 3H)。

[0887] (実施例136)

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ジメチルアミノビペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化232]



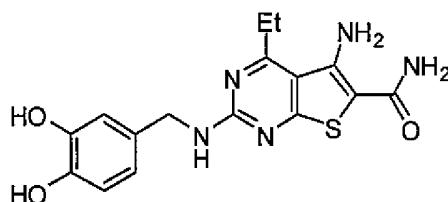
[0888] 5-アミノ-4-エトキシ-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(0.21 g)、4-ジメチルアミノピペリジン 2トリフルオロ酢酸塩 (0.498 g)、トリエチルアミン(0.708 g)を N,N-ジメチルホルムアミド (2 mL)中に加え、120°Cで 3時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、少量の酢酸エチル中で粉体にして、標題化合物を淡黄色粉末として0.078 g 得た。

[0889]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  : 6.84 (bs, 2H), 6.73 (bs, 2H), 4.80 (bd,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 4.52 (q,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 3.48–3.38 (m, 1H), 2.93 (t,  $J = 12.4$  Hz, 2H), 2.73 (s, 6H), 2.05 (bd,  $J = 11.6$  Hz, 2H), 1.62–1.49 (m, 2H), 1.41 (t,  $J = 7.8$  Hz, 3H)。

[0890] (実施例137)

5-アミノ-2-(3, 4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

[化233]



[0891] 5-アミノ-4-エチル-2-(メチルスルフィニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (100 mg) のN-メチルピペリドン(2.5 ml) 溶液に3,4-ジヒドロキシベンジルアミン ハイドロブロミド (116 mg)、ジイソプロピルエチルアミン (185  $\mu$  l)を加え100°Cで1 時間攪拌した。反応終了後、反応液を氷水中に注ぎ、酢酸エチル・エタノール混合溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた固体をエタノールで洗浄し、標題

化合物を36.2 mg得た。

[0892]  $^1\text{H-NMR}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ : 8.72 (bs, 1 H), 7.89 (bs, 1 H), 6.89 (bs, 3 H), 6.71 (s, 1H), 6.63 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 6.57 (d, J = 8.3 Hz, 1 H), 4.35 (bs, 2 H), 3.03 (bs, 2 H), 1.23 (t, J = 7.3 Hz, 3 H)。

[0893] (試験例1) IKK-β 阻害活性の測定

0.2 μ M ビオチン標識IkB-ペプチド(Bio-GLKKERLLDRHDSDLDSMKD-OH)溶液をアビシンコートした96穴ウェルプレートに100 μ Lずつ添加し、25°Cで60分間静置して固相化した。ブランクとなるウェルには、PBSのみを100 μ L添加した。300 μ LのPBS-0.05% Tween20(PBS-T)で3回洗浄した後、200 μ Lの3%BSA溶液含有PBSを各ウェルに添加し、25°Cにて600 rpmで1時間、振盪した。再度、300 μ LのPBS-Tで3回洗浄した。次いで、ヒト型IKK-β (upstate社)含有キナーゼアッセイ緩衝液 (25 mM Tris (pH7.4)、2mM DTT、0.01% Tween20)を90 μ Lずつ各ウェルに添加した(IKK-β 最終濃度150 ng/ウェル)。ブランクのウェルと0% IKK活性のウェルには、キナーゼアッセイ緩衝液のみを90 μ L添加した。ここに、各濃度の1% DMSOに溶解した試験化合物溶液5 μ Lを添加した。100% IKK活性のウェルには、5 μ Lの1% DMSOを添加した。各試料の添加後、25°C、600 rpmで10分間振盪した。10分間の前処理後、60 μ M ATP/200 mM MgCl<sub>2</sub>溶液 5 μ Lを各ウェルに添加し、リン酸化反応を開始した(最終濃度3mM ATP、10mM MgCl<sub>2</sub>)。25°Cにおいて60分間600 rpmで振盪して反応を行った。反応終了後は、直ちに300 μ LのPBS-Tで3回洗浄して反応を終了させた。200倍希釈した抗ホスホ-I κ B抗体溶液(cell signaling 社)、100 μ Lを全てのウェルに添加し、4°Cで一晩300 rpmで振盪した。300 μ LのPBS-Tで4回洗浄し、7000倍希釈した抗マウスIgG-HRP抗体溶液(GEヘルスケア バイオサイエンス社)を100 μ Lずつ各ウェルに添加した。その後、25°Cで1時間 600 rpmで振盪した。300 μ LのPBS-Tで4回洗浄後、100 μ LのTMB試薬(BioFX社)を各ウェルに添加し、25°Cで10分間 600 rpmで振盪した。ここに100 μ Lの1N HClを添加して発色を停止させ、450 nmにおいて吸光度を測定した。全ての測定値から、0% IKK活性の吸光度値(IKK未添加 ウェルの吸光度値)をバック値として差し引いた。100%のIKK活性値は、溶媒である1% DMSOを添加したウェルの吸光度値とした。各試験物質の活性は、以下の式によって阻害

活性を求めて評価した。

[数1]

$$\text{阻害\%} = \frac{100\% \text{IKK 活性の吸光度} - \text{試験化合物処理の吸光度} \times 100}{100\% \text{IKK 活性の吸光度}}$$

- [0894] IKK- $\beta$  阻害活性IC<sub>50</sub> 値の算出は、下記のように行った。DMSO処理した培養上清の吸光度値を100% IKK阻害活性として、試験化合物の各濃度におけるIKK- $\beta$  阻害活性を求めた。50%の抑制率を挟む2点間の濃度から、1次直線を求め、IC<sub>50</sub> 値を算出した。

- [0895]  $y-y_1 = (y_2-y_1) / (\log(x_2)-\log(x_1)) * (\log(x)-\log(x_1))$   
 $y_1$ : 50%以下の抑制率を示した時の抑制率  $x_1$ : その時の濃度  
 $y_2$ : 50%以上の抑制率を示した時の抑制率  $x_2$ : その時の濃度

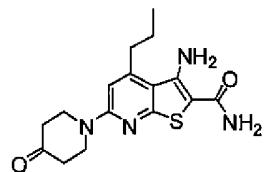
#### (試験例2) TNF- $\alpha$ 阻害活性の測定

10% 非動化牛胎児血清およびペニシリン(100単位/mL)/ストレプトマイシン(100  $\mu$  g/mL)(インビトロジェン)を含むRPMI 1640培地(シグマ社)で希釈したTHP-1細胞198  $\mu$  Lを96穴ウェルプレートへ $2 \times 10^5$ 細胞/ウェルとなるように播種した。各96ウェルプレートに試験化合物を2  $\mu$  L添加し、37°Cで、1時間、炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、LPS(シグマ社)を最終濃度1  $\mu$  g/mLとなるように添加した。得られる混合物を37°Cで、6時間、炭酸ガスインキュベーター中で培養した後、3000 rpmで3分間遠心分離した。得られる上清中のTNF- $\alpha$  濃度を、ELISA法を用いて測定した。

- [0896] DMSO処理した培養上清のTNF- $\alpha$  濃度をTNF- $\alpha$  産生率100%(抑制率0%)として、試験化合物の各濃度におけるTNF- $\alpha$  抑制率を求めた。濃度依存的なTNF- $\alpha$  産生抑制作用が認められた場合は、50%の抑制率を挟む2点間の濃度から、1次直線を求め、IC<sub>50</sub> 値を算出した。

- [0897]  $y-y_1 = (y_2-y_1) / (\log(x_2)-\log(x_1)) * (\log(x)-\log(x_1))$   
 $y_1$ : 50%以下の抑制率を示した時の抑制率  $x_1$ : その時の濃度  
 $y_2$ : 50%以上の抑制率を示した時の抑制率  $x_2$ : その時の濃度  
 ベーリングガーイングルハイム社(WO 03/103661)21ページ記載化合物:

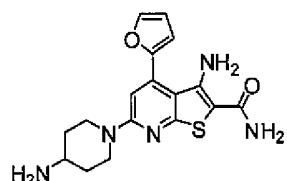
3-アミノ-6-(4-オキソピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド  
[化234]



[0898] およびタケダ社(特開2005-194198)実施例26の化合物:

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリジン-6-カルボキサミド

[化235]



[0899] を対照化合物として、実施例記載化合物との薬理活性を比較した。

[0900] 試験例1、2の結果を表1に示す。

[表1]

化合物	50%抑制率(μM)		化合物	50%抑制率(μM)	
	IKK-β	TNF-α		IKK-β	TNF-α
3-アミノ-6-(4-オキソピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキサミド(WO 03/103661)	0.6	4.8	5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリジン-6-カルボキサミド(特開2005-194198)	0.1	0.4
実施例1	0.5	3.1	実施例90	0.2	1.1
実施例2	0.2	4.4	実施例92	0.5	5.6
実施例4	0.1	0.9	実施例93	0.2	0.8
実施例6	0.5	6.2	実施例94	1.3	10
実施例7	0.3	11	実施例60	0.6	1.3
実施例9	1	1.5	実施例70	0.6	4
実施例10	0.3	3.5	実施例62	0.06	0.8
実施例13	0.6	2.3	実施例130	0.3	15
実施例12	10	4	実施例41	0.6	4
実施例19	0.8	2.8	実施例105	0.4	0.7
実施例32	0.2	2	実施例108	0.1	3.6
実施例15	0.3	2	実施例109	0.06	<0.3
実施例55	0.5	11	実施例110	0.5	2.9
実施例57	0.3	2	実施例107	0.2	2.5
実施例85	0.2	2.7	実施例117	0.3	2
実施例86	<0.1	0.8	実施例73	0.5	2.3
実施例26	0.6	1.6	実施例120	0.5	1.6
実施例27	0.1	0.5	実施例51	2.9	0.9
実施例124	0.3	8.7	実施例136	1.7	3.8
実施例125	1.0	3.7	実施例137	0.5	1.2
実施例126	0.1	0.3	実施例123	0.5	0.9
実施例87	0.5	16	実施例31	1.7	3.1

[0901] 表1から明らかなように、本発明化合物はIKK阻害作用、TNF- $\alpha$  阻害作用を示すことが明らかになった。対照化合物よりもIKK- $\beta$  阻害活性および／またはTNF- $\alpha$  產生抑制が強い化合物が見いだされた。

[0902] 試験例3 in vivo 血中TNF $\alpha$  阻害活性の測定

6-7週齢の雌DBA/2マウスにLPS投与60分前に、試験化合物を経口投与した。60分後、LPS、1 μgを腹腔内投与した。LPS 投与90分後に尾静脈から採血(50-100 μL)した。採った血液を6000rpmで5分間遠心し、得られた上清中のTNF- $\alpha$  濃度を、ELISAキット(バイオソース社)を用いて測定した。溶媒投与群から得られたTNF- $\alpha$  濃度をTNF- $\alpha$  產生率100%(抑制率0%)として、試験化合物群の各用量におけるTNF- $\alpha$  抑制率を求めた。試験例3の結果を表2に示す。

[0903] 試験例4 ラットDSS誘発大腸炎モデルにおける大腸障害面積抑制効果の測定

7-8週齢の雄SDラットに3% DSS(デキストラン硫酸ナトリウム)溶液を10-11日間、飲

水させた。その後7日間水を飲水させた後に群分けし、再び3% DSS溶液の飲水に切り替えて7日間飼育した。群分けは媒体投与群と試験化合物投与群とした。試験化合物の投与は、2度目の3% DSS溶液の飲水の開始日から行い、1日1回7日間連続投与した。投与終了の翌日に各投与群の大腸を摘出し、ホルマリン固定した。その後大腸組織をアルシアンブルーにより染色して、大腸障害面積を測定した。媒体投与群の大腸障害面積を大腸障害面積率100%(抑制率0%)として、試験化合物群の大腸障害面積抑制率を求めた。試験例4の結果を表3に示す。

[表2]

化合物	LPSマウス (mg/kg)
	ED50
特開2005-194198 実施例26	60
実施例9	26
実施例10	19
実施例85	45
実施例86	33
実施例124	54
実施例125	33
実施例126	39
実施例94	33
実施例109	37
実施例110	37
実施例51	40

[0904] 上記タケダ社(特開2005-194198)実施例26の化合物、5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリジン-6-カルボキサミドを対照化合物として、実施例記載化合物との薬理活性を比較した。対照化合物よりもLPS刺激マウス試験におけるTNF- $\alpha$ 産生抑制が強い化合物が見いだされた。

[表3]

	用量(mg/kg)	大腸障害面積抑制率(%)
control		0%
SASP	300mg/kg	23%
実施例9	30mg/kg	42%
実施例10	30mg/kg	34%
実施例124	30mg/kg	41%
実施例94	30mg/kg	46%

[0905] ラットDSS誘発大腸炎モデルにおける大腸障害面積抑制効果を測定した。本発明の化合物は、既存薬サラゾスルファピリジン(SASP)よりも低用量で大腸障害面積を有意に抑制した(表3)。

[0906] WO2006/100095に記載されるチエノピリミジン誘導体のIKK阻害作用は、 $10\ \mu M$ での阻害活性が21%である。これは、上記において示される本願発明に係る化合物の9.9%の阻害作用と比較すると、著しく弱いものである。そして、一般式(1)の置換基R<sub>2</sub>がビペリジノ-1-ビペラジニル基又はアミノ基である化合物は、WO2006/100095号には具体的に開示されていない化合物群である。また、一般式(1)の置換基R<sub>2</sub>にモルホリン環を有する化合物も、84%のIKK阻害作用を有しており、WO2006/100095で開示された化合物よりも強いIKK阻害作用を有する。

[0907] (製剤実施例1)カプセルの製造

- 1)実施例1の化合物 30 mg
- 2)微粉末セルロース 10 mg
- 3)乳糖 19 mg
- 4)ステアリン酸マグネシウム 1 mg

計 60 mg

1)、2)、3)および4)を混合して、ゼラチンカプセルに充填し、実施例1の化合物30mgを含有するカプセル剤を製造した。

[0908] (製剤実施例2)錠剤の製造

- 1)実施例1の化合物 30 g
- 2)乳糖 50 g
- 3)トウモロコシデンプン 15 g

4)カルボキシメチルセルロースカルシウム 44 g

5)ステアリン酸マグネシウム 1 g

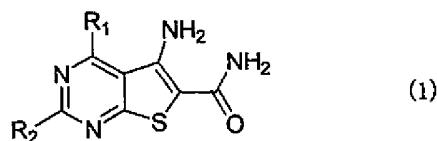
1000錠 計 140 g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行った。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により常法に従って打錠した。このようにして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を製造した。

## 請求の範囲

[1] 一般式(1):

[化1]



[式中、R<sub>1</sub> は、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよいC1-C6アルキルアミノ基であり、R<sub>2</sub> は置換されていてもよいアミノ基または置換されていてもよいメルカプト基である]

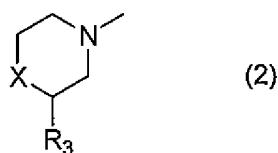
で表される化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[2] R<sub>1</sub> が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいC1-C6アルキル基である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[3] R<sub>2</sub> がNR<sub>a</sub>R<sub>b</sub>基であり、ここで、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>は、同一でも異なっていてもよく、水素原子、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC2-C6アルケニル基、置換されていてもよいC2-C6アルキニル基を表すが、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>の一方が水素原子であれば他方は水素原子ではなく、あるいは、R<sub>a</sub>およびR<sub>b</sub>が窒素原子と一緒になって、置換されていてもよい5~10員の複素環基を形成している、請求項1または2記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[4] R<sub>2</sub> が、一般式(2):

[化2]

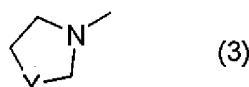


[式中、R<sub>3</sub> は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは、酸素原子、硫黄原子、-C(O)-

、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{NR}_4-$ または $-\text{CR}_5\text{R}_6-$ であり、 $\text{R}$ は、水素原子、CHO基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基またはC1-C6アルコキシカルボニル基であり、 $\text{R}$ は、水素原子、オキソ基、ヒドロキシル基、ハロゲン原子、アミノ基、CHO基、カルバモイル基、C1-C6アルコキシカルボキサミド基、アセトアミド基、C1-C6アシリル基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、C1-C6アルキルアミノ基、C1-C6アルコキシ基、C1-C6アルコキシカルボニル基、C1-C6アルコキシカルバミド基または置換されていてもよいフェニル基であり、 $\text{R}$ は、水素原子、ハロゲン原子または置換されていてもよいフェニル基である]

で表される基であるか、または一般式(3):

[化3]

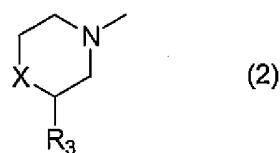


[式中、 $\text{Y}$ は $-\text{CH}_2-$ または $-\text{CR}_7\text{R}_8-$ であり、 $\text{R}_7$ はアミノ基、C1-C6アルコキシカルボキサミド基、ハロゲン原子またはヒドロキシル基であり、 $\text{R}_8$ は水素原子またはハロゲン原子である]

で表される基である、請求項3記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[5]  $\text{R}_1$ が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフリル基、置換されていてもよいチエニル基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基または置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基であり、 $\text{R}_2$ が $\text{NR}_{\text{a}}\text{R}_{\text{b}}$ 基(ここで、 $\text{R}_{\text{a}}$ および $\text{R}_{\text{b}}$ は同一でも異なっていてもよく、C1-C6アルキル基を表す)または一般式(2):

[化4]



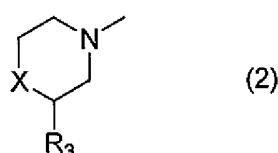
[式中、 $\text{R}_3$ は水素原子またはヒドロキシ基であり、 $\text{X}$ は $-\text{CH}_2-$ 、酸素原子、硫黄原子、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CH}(\text{NH}_2)-$ 、 $-\text{CH}(\text{NMe}_2)-$ または $-\text{NR}_4-$ であり、 $\text{R}_4$ は水素原子、C HO基、C1-C6アルキル基またはヒドロキシC2-C6アルキル基である]

で表される基である、請求項4記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[6]  $R_1$  が、置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいヘテロアリール基、置換されていてもよいC1-C6アルキル基、置換されていてもよいC1-C6アルコキシ基、置換されていてもよいフェニル(C1-C6)アルコキシ基、置換されていてもよいヘテロアリール(C1-C6)アルコキシ基、置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよい(C2-C6)ヘテロシクロアルキル基、または置換されていてもよいC1-C6アルキルアミノ基であり、

$R_2 R_a R_b$  基(ここで、 $R_2$  および $R_a$  は、同一または異なって、水素原子、C1-C6アルキル基、または1もしくは2個のヒドロキシ基で置換されていてもよいアルキル基を表す)、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基、1H-イミダゾール-1-イル基、3,5-ジメチルピペリジノ基、一般式(2):

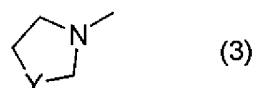
[化5]



[式中、 $R_3$  は水素原子またはヒドロキシ基であり、Xは酸素原子、硫黄原子、-C(O)-、-NR<sub>4</sub>-、-CR<sub>5</sub>R<sub>6</sub>-であり、R<sub>4</sub> は、水素原子、CHO基、C1-C6アルキル基またはtert-ブトキシカルボニル基であり、R<sub>5</sub> は、アミノ基、アセトアミド基、tert-ブトキシカルボキサミド基、C1-C6アルキルアミノ基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、アシリル基、C1-C6アルキル基またはヒドロキシ(C1-C6)アルキル基、C1-C6アルコキシ基、またはC1-C6アルコキシカルバミド基であり、R<sub>6</sub> は、水素原子、ハロゲン原子、フェニル基またはハロゲンで置換されたフェニル基である]

で表される基、または一般式(3):

[化6]



[式中、Yは-CH<sub>2</sub>-または- $CR_7R_8$ -であり、R<sub>7</sub> はアミノ基、tert-ブトキシカルボキサミド基、ハロゲン原子、またはヒドロキシ基であり、R<sub>8</sub> は水素原子またはハロゲン原子である] で表される基であり、

ただし、 $R_2$  が  $1H$ -イミダゾール-1-イル基または、一般式(2)のXが酸素原子または硫黄原子の時、 $R_1$  はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラン基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フルオロフェノキシ基、または3-チエニルメトキシ基である、請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[7]  $R_1$  が、メチル基、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、3,5-ジメトキシフェニル基、4-(ベンジルオキシ)フェニル基、3-ニトロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラン基、3-ベンゾ[b]チエニル基、2-ピリジル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-(アセトアミド)ベンジルオキシ基、3-チエニルメトキシ基、4-メトキシフェノキシ基、4-フルオロフェノキシ基、ピペリジノ基、4-モルホリノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、エチルアミノ基、N-メチル-N-(2-メトキシエチル)アミノ基、または3-(アセトアミド)プロピルアミノ基であり、

$R_2$  はジメチルアミノ基、N-メチル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、3-ヒドロキシプロピルアミノ基、N-(2,3-ジヒドロキシプロピル)-N-メチルアミノ基、3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基、1-ピロリジニル基、3-アミノピロリジン-1-イル基、3,3-ジフルオロピロリジン-1-イル基、3-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピロリジン-1-イル基、3,5-ジメチルピペリジノ基、4-フルオロピペリジノ基、4,4-ジフルオロピペリジノ基、4-アミノピペリジノ基、4-(tert-ブトキシカルボキサミド)ピペリジノ基、4-イソプロピルアミノピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、3-ヒドロキシピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-メトキシピペリジノ基、4-(4-クロロフェニル)-4-ヒドロキシピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、3-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(ヒドロキシメチル)ピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ基、4-エトキシカルボニルピペリジノ基、4-カルバモイルピペリジノ基、4-カルボキシピペリジノ基、4-(1-メチル-2,4(1H,3H)-キナゾリンジオン-3-イ

ル)ピペリジノ基、4-(アセトアミド)ピペリジノ基、1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル基、1-ピペラジニル基、4-ホルミルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル基、1H-イミダゾール-1-イル基、モルホリノ基、またはチオモルホリノ基であり、

ただし、R<sub>2</sub>が1H-イミダゾール-1-イル基、モルホリノ基またはチオモルホリノ基の時、R<sub>1</sub>はプロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基、4-フルオロフェノキシ基または3-チエニルメトキシ基である、

請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[8] R<sub>1</sub>が、エチル基、プロピル基、ブチル基、フェニル基、4-クロロフェニル基、4-フルオロフェニル基、2-フリル基、3-フリル基、2-チエニル基、3-チエニル基、2-ベンゾフラニル基、エトキシ基、2-メトキシエトキシ基、2,2,2-トリフルオロエトキシ基、ベンジルオキシ基、4-シアノベンジルオキシ基、4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ基、4-ニトロベンジルオキシ基または3-チエニルメトキシ基であり、

R<sub>2</sub>が、4-アミノピペリジノ基、4-ヒドロキシピペリジノ基、4-オキソピペリジノ基、4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ基、4-ジメチルアミノピペリジノ基、1-ピペラジニル基、4-ホルミルピペラジン-1-イル基、4-メチルピペラジン-1-イル基、または3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ基である、

請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[9] 5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

ボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-チエニル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-フェニルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-フリル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(3-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-チエニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-プロピルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジノ]チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-ブチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ブチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-エチル-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-エチル-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(2-ベンゾフラニル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-クロロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-ベンゾフラニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2-メトキシエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(1-ピペラジニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-ベンジルオキシチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-オキソピペリジノ)-4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-4-(4-シアノベンジルオキシ)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド  
5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-[4-(トリフルオロメチル)ベンジルオキシ]チエノ[2,3-d]

d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-アミノピペリジノ)-4-(4-フルオロフェニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(4-ニトロベンジルオキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(3-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-エトキシ-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)-4-(3-チエニルメトキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ジメチルアミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

5-アミノ-2-(3,4-ジヒドロキシベンジルアミノ)-4-エチルチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

からなる群から選択される請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

[10] 5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-アミノピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(3-ヒドロキシピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-ホルミルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド、および

5-アミノ-4-(2-フリル)-2-(4-オキソピペリジノ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

からなる群から選択される請求項1記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩。

- [11] 請求項1～10のいずれか1項記載の化合物またはその薬学的に許容しうる塩を有効成分として含む医薬組成物。
- [12] IKK阻害剤である請求項11記載の医薬組成物。
- [13] 炎症性疾患または潰瘍性大腸炎の予防および／または治療剤である、請求項12記載の医薬組成物。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/JP2007/066015

**A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**

C07D495/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i, A61K31/541(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i, A61P1/14(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(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)  
C07D495/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/04, A61P13/10, A61P13/12,

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)  
BIOSIS (STN), CAplus (STN), EMBASE (STN), MEDLINE (STN), REGISTRY (STN)

**C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP 2005-509645 A (Pharmacia Corp.), 14 April, 2005 (14.04.05), Full text; particularly, Claim 5; Par. No. [0021]; example 34 & WO 2003/037886 A2 & WO 2003/037886 A3 & CA 2464924 A1 & AU 2002356871 A1 & EP 1444010 A2 & BR 2002013734 A	1-13
Y	WO 2000/005234 A1 (Suntory Ltd.), 03 February, 2000 (03.02.00), Full text; particularly, experimental example 2 & EP 1018514 A1 & EP 1018514 B1 & AT 266662 T & ES 2219033 T3 & US 6734180 B1	1-13

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 11 October, 2007 (11.10.07)	Date of mailing of the international search report 23 October, 2007 (23.10.07)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Faxsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

 International application No.  
 PCT/JP2007/066015

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TOBE, M. et al., A novel structural class of potent inhibitors of NF- $\kappa$ B activation: structure-activity relationships and biological effects of 6-aminoquinazoline derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol.11, No.18, p.3869-3878, full text, particularly, compound 2	1-13
Y	JP 2005-194198 A (Takeda Chemical Industries, Ltd.), 21 July, 2005 (21.07.05), Full text (Family: none)	1-13
Y	JP 2005-530816 A (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.), 13 October, 2005 (13.10.05), Full text & WO 2003/103661 A1 & CA 2483890 A1 & AU 2003237330 A1 & US 2004/053957 A1 & US 6964956 B2 & BR 2003011605 A & EP 1513516 A1 & CN 1649581 A & NZ 537394 A & US 2004/180922 A1 & US 6974870 B2 & NO 2004004599 A & US 2005/288285 A1	1-13
Y	WO 2005/056562 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.), 23 June, 2005 (23.06.05), Full text & AU 2004297250 A1 & CA 2548011 A1 & US 2005/182053 A1 & US 7119102 B2 & EP 1692141 A1 & CN 1890249 A & BR 2004017369 A & JP 2007-513187 A & US 2006/270671 A1	1-13
X	GEIES, A.A., Synthesis of Thieno[2',3':4,5]pyrimido[2,1-c][1,2,4]triazoles and Pyrazolylthieno[2,3-d][4,5-d']dipyrimidines, Journal of Chemical Research, Synopses, 1998, No.6, p.290-291, derivatives (1c), (2c), (6c)	1-3
A	WO 2006/010567 A1 (CURACYTE DISCOVERY GMBH), 02 February, 2006 (02.02.06), & EP 1619196 A1 & EP 1623987 A1 & EP 1773840 A1	1-13
P,X	WO 2007/084560 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, L.L.C.), 26 July, 2007 (26.07.07), Full text (Family: none)	1-8, 11-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/066015

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 2006/100095 A1 (CURACYTE DISCOVERY GMBH), 28 September, 2006 (28.09.06), Full text; particularly, Claim 1; pages 29 to 30 & DE 102005013621 A1	1-7, 11-13

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2007/066015

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

A61P3/04(2006.01)i, A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i,  
A61P7/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P9/12(2006.01)i,  
A61P11/00(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,  
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i,  
A61P19/02(2006.01)i, A61P19/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i,  
A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i, A61P25/28(2006.01)i,  
A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i,  
A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum documentation searched (International Patent Classification (IPC))

A61P15/00, A61P17/00, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/10, A61P21/04,  
A61P25/00, A61P25/28, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/12, A61P35/00,  
A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D519/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（I P C））

Int.Cl. 特別ページ参照

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

BIOSIS(STN), CAplus(STN), EMBASE(STN), MEDLINE(STN), REGISTRY(STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	JP 2005-509645 A (ファルマシア・コーポレーション) 2005.04.14, 文献全体、特に、請求項5、段落【0021】、実施例34参照 & WO 2003/037886 A2 & WO 2003/037886 A3 & CA 2464924 A1 & AU 2002356871 A1 & EP 1444010 A2 & BR 2002013734 A	1-13
Y	WO 2000/005234 A1 (サントリー株式会社) 2000.02.03, 文献全体、 特に、実験例2参照 & EP 1018514 A1 & EP 1018514 B1 & AT 266662 T & ES 2219033 T3 & US 6734180 B1	1-13

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
- 「E」国際出願目前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
- 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
- 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
- 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

## の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
- 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
- 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
- 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日  1 1 . 1 0 . 2 0 0 7	国際調査報告の発送日  2 3 . 1 0 . 2 0 0 7
国際調査機関の名称及びあて先  日本国特許庁 (I S A / J P) 郵便番号 1 0 0 - 8 9 1 5 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官（権限のある職員）  谷尾 忍 電話番号 0 3 - 3 5 8 1 - 1 1 0 1 内線 3 4 9 2

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	TOBE, M. et al., A novel structural class of potent inhibitors of NF- $\kappa$ B activation: structure-activity relationships and biological effects of 6-aminoquinazoline derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry, 2003, Vol. 11, No. 18, p. 3869-3878, 文献全体、特に、化合物 2 参照	1-13
Y	JP 2005-194198 A (武田薬品工業株式会社) 2005. 07. 21, 文献全体 (ファミリーなし)	1-13
Y	JP 2005-530816 A (ベーリンガー インゲルハイム ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド) 2005. 10. 13, 文献全体 & WO 2003/103661 A1 & CA 2483890 A1 & AU 2003237330 A1 & US 2004/053957 A1 & US 6964956 B2 & BR 2003011605 A & EP 1513516 A1 & CN 1649581 A & NZ 537394 A & US 2004/180922 A1 & US 6974870 B2 & NO 2004004599 A & US 2005/288285 A1	1-13
Y	WO 2005/056562 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMACEUTICALS, INC.) 2005. 06. 23, 文献全体 & AU 2004297250 A1 & CA 2548011 A1 & US 2005/182053 A1 & US 7119102 B2 & EP 1692141 A1 & CN 1890249 A & BR 2004017369 A & JP 2007-513187 A & US 2006/270671 A1	1-13
X	GEIES, A. A., Synthesis of Thieno[2', 3':4, 5]pyrimido[2, 1-c][1, 2, 4]triazoles and Pyrazolylthieno[2, 3-d][4, 5-d']dipyrimidines, Journal of Chemical Research, Synopses, 1998, No. 6, p. 290-291, 誘導体 (1 c)、(2 c) 及び (6 c) 参照	1-3
A	WO 2006/010567 A1 (CURACYTE DISCOVERY GMBH) 2006. 02. 02 & EP 1619196 A1 & EP 1623987 A1 & EP 1773840 A1	1-13
P X	WO 2007/084560 A2 (SIGNAL PHARMACEUTICALS, LLC) 2007. 07. 26, 文献全体 (ファミリーなし)	1-8, 11-13
P X	WO 2006/100095 A1 (CURACYTE DISCOVERY GMBH) 2006. 09. 28, 文献全体、特に、請求項 1、第 29-30 頁参照 & DE 102005013621 A1	1-7, 11-13

## 発明の属する分野の分類

C07D495/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61K31/541(2006.01)i, A61P1/00(2006.01)i, A61P1/04(2006.01)i, A61P1/12(2006.01)i,  
A61P1/14(2006.01)i, A61P1/16(2006.01)i, A61P1/18(2006.01)i, A61P3/04(2006.01)i,  
A61P3/06(2006.01)i, A61P3/10(2006.01)i, A61P7/00(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i,  
A61P9/12(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P11/04(2006.01)i, A61P13/10(2006.01)i,  
A61P13/12(2006.01)i, A61P15/00(2006.01)i, A61P17/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,  
A61P19/06(2006.01)i, A61P19/10(2006.01)i, A61P21/04(2006.01)i, A61P25/00(2006.01)i,  
A61P25/28(2006.01)i, A61P27/02(2006.01)i, A61P29/00(2006.01)i, A61P31/12(2006.01)i,  
A61P35/00(2006.01)i, A61P37/06(2006.01)i, A61P37/08(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i,  
C07D519/00(2006.01)i

調査を行った最小限資料

C07D495/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541, A61P1/00, A61P1/04, A61P1/12, A61P1/14, A61P1/16, A61P1/18, A61P3/04, A61P3/06, A61P3/10, A61P7/00, A61P9/10, A61P9/12, A61P11/00, A61P11/04, A61P13/10, A61P13/12, A61P15/00, A61P17/00, A61P19/02, A61P19/06, A61P19/10, A61P21/04, A61P25/00, A61P25/28, A61P27/02, A61P29/00, A61P31/12, A61P35/00, A61P37/06, A61P37/08, A61P43/00, C07D519/00