

# 發明專利說明書

(本申請書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※申請案號：97125119

※申請日期：97年07月03日

※IPC分類：

C07D 239/95 (2006.01)

C07D 251/18 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

## 一、發明名稱：

(中) 二(芳胺基)芳基化合物

(英) Di(arylamino) aryl compound

## 二、申請人：(共 1 人)

1. 姓名：(中) 安斯泰來製藥股份有限公司  
(英) ASTELLAS PHARMA INC.

代表人：(中) 1. 野木森雅郁

(英) 1. NOGIMORI, MASAFUMI

地址：(中) 日本國東京都中央區日本橋本町二丁目三番一一號

(英) 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, Tokyo 103-8411,  
JAPAN

國籍：(中英) 日本 JAPAN

## 三、發明人：(共 11 人)

1. 姓名：(中) 近藤裕  
(英) KONDOH, YUTAKA國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN2. 姓名：(中) 飯久保一彥  
(英) IIKUBO, KAZUHIKO國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN3. 姓名：(中) 黑光貞夫  
(英) KUROMITSU, SADAO國籍：(中) 日本  
(英) JAPAN4. 姓名：(中) 新堂信昭  
(英) SHINDO, NOBUAKI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

5. 姓 名：(中) 曾我孝利  
(英) SOGA, TAKATOSHI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

6. 姓 名：(中) 古谷崇  
(英) FURUTANI, TAKASHI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

7. 姓 名：(中) 島田逸郎  
(英) SHIMADA, ITSURO

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

8. 姓 名：(中) 松矢高廣  
(英) MATSUYA, TAKAHIRO

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

9. 姓 名：(中) 黑澤一雄  
(英) KUROSAWA, KAZUO

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

10. 姓 名：(中) 神川晃雄  
(英) KAMIKAWA, AKIO

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

11. 姓 名：(中) 間野博行  
(英) MANO, HIROYUKI

國 籍：(中) 日本  
(英) JAPAN

#### 四、聲明事項：

◎本案申請前已向下列國家(地區)申請專利  主張國際優先權：

【格式請依：受理國家(地區)；申請日；申請案號數 順序註記】

1. 日本 ; 2007/07/06 ; 2007-178795  有主張優先權

## 五、中文發明摘要

發明之名稱：二（芳胺基）芳基化合物

本發明提供一種可使用作為 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙劑之化合物。

本發明人等對於具有阻礙 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之作用的化合物進行廣泛探討，結果發現本發明之二（芳胺基）芳基化合物具有 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，因而完成本發明。本發明化合物可使用作為預防及/或治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌等之醫藥組成物。

## 六、英文發明摘要

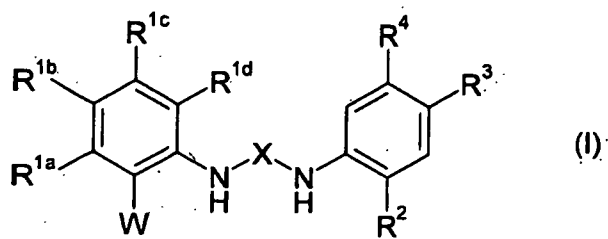
發明之名稱：

七、指定代表圖：

(一)、本案指定代表圖為：無

(二)、本代表圖之元件符號簡單說明：無

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：



(I)



## 九、發明說明

### 【發明所屬之技術領域】

本發明有關一種可作為醫藥組成物，尤其是癌症治療用醫藥組成物之有效成分之二（芳胺基）芳基化合物。

### 【先前技術】

肺癌係氣管、支氣管、肺泡之細胞失去正常機能的結果，因脫序增殖而發生者，因肺癌而死亡之人數佔所有癌症死亡人數之 17% 為最多，於世界中每年約 130 萬人死於肺癌。

對於肺癌之治療，大致可區分為手術（外科療法）、抗癌劑（化學療法）、放射線照射（放射線療法），但隨著其組織型所發揮之治療效果亦有所變動。例如，肺癌之確定診斷係藉由病理醫師的手以顯微鏡標本之細胞病理組織診斷加以進行，但佔肺癌之 20% 左右之小細胞肺癌一般為惡性度高，多數見到急速增大、發展、朝其他臟器轉移，故發現時大多已為進行癌。因此，大多進行化學療法或放射線療法，但由於即使對此等有較高敏感性但多半會再復發，故預後並不佳。另一方面，剩餘佔 80% 左右之非小細胞肺癌，雖已對某階段以前之手術療法進行檢討，但其階段以後對手術之適應無法負荷，故化學療法或放射療法成為治療主體。

因此，任一種肺癌化學療法均為其治療的重要選擇方案。

作為受體型酪胺酸激酶 ( tyrosine kinase ) 之 EGFR 若伴隨著配位體結合而活性化，則於受體細胞內區域繼續產生酪胺酸殘基之磷酸化，細胞內之蛋白質逐漸活性化，而使細胞朝向分化、增殖之方向 ( *Clinical Cancer Research*, 12 ( 18 ) , 2006, p.5268-5272 ) 。已提示在各種惡性腫瘤中觀察到 EGFR 過度表現 ( *Journal of Cellular Physiology*, 194 ( 1 ) , 2003, p.13-19 ) 、EGFR 過度表現顯示為癌預後不良之因子 ( *Annals of Oncology*, 15 ( 1 ) , 2004, p28-32; *Journal of Clinical Oncology*, 21 ( 20 ) , 2003, p.3798-3807 ) 。近幾年來，關於 EGFR 之阻礙劑，對非小細胞肺癌之有限集團觀察到高的臨床效果，報導有於該種患者片段中之 EGFR 活性變異 ( *N. Engl. J. Med.* 350, 2004, p.2129-2139; *Science* 304, 2004, p.1497-1500; *Proc., Natl. Acad. Sci.* 101, 2004, p.13306-13311 ) 。該變異 EGFR 據理解為 EGFR 之 ATP 結合部位引起構造變化之結果，即使未刺激配位體亦經常被活性化，而引起細胞癌化。藉由已知作為具有此變異 EGFR 之癌細胞的 EGFR 阻礙劑之兼菲替尼 ( Gefitinib ) 或愛羅替尼 ( Erlotinib ) 引起細胞凋亡，而使腫瘤縮小為已知 ( *Nat. Rev. Cancer* 7, 2007, p.169-181 ) 。

ALK ( 間變性淋巴瘤激酶 ( Anaplastic Lymphoma Kinase ) ) 為受體型酪胺酸激酶，於中央部具有貫穿細胞膜區域，為於其羧基末端側具有酪胺酸激酶區域、於胺基末端側具有細胞外區域之蛋白質。迄今，報導有於神經芽

細胞腫瘤、神經膠芽腫瘤、乳癌、骨髓瘤等之有些以外胚葉為起源之癌細胞中表現全長 ALK (非專利文獻 1)。又，以報導有於人類惡性淋巴腫瘤之一部份病例中，使 ALK 基因經染色體易位之結果，與其他基因 (例如 NPM 基因、CLTCL 基因、TFG 基因) 融合，製作具有癌化能之融合型酪胺酸激酶 (Science, vol. 263, p.1281, 1994; Blood, vol.86, p.1954, 1995; Blood, vol.95, p.3204, 2000; Blood, vol.94, p.3265, 1999)。發炎性肌纖維母細胞瘤 (Inflammatory Myofibroblastic Tumor) 中，染色體易位之結果，使 CARS 基因或 SEC31L1 基因等之其他基因與 ALK 基因融合，製作融合型酪胺酸激酶亦為已知 (Laboratory Investigation, a journal of technical methods and pathology, vol. 83, p.1255, 2003; International Journal of Cancer, vol.118, p.1181, 2006)。考慮到包含 EML4 (棘皮動物類微管相關類蛋白質-4, echinoderm microtubule associated protein like-4)、與 ALK 融合之夥伴分子多數具有複合體形成區域，融合體本身亦形成複合體，認為形成有該複合體之 ALK 無法控制酪胺酸激酶活性，於細胞內訊號異常活性化之結果而引起癌化 (Cellular and Molecular Life Science, vol.61, p.2939, 2004; Nature Reviews Cancer, vol.8, p.11, 2008)。

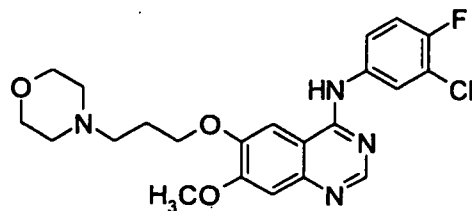
又，於最近之報導藉由 Proteomics 解析法顯示於食道癌中存在有 TPM4-ALK 融合蛋白 (World Journal of Gastroenterology, vol. 12, p.7140, 2006; Journal

Molecular Medicine, vol. 85, p.863, 2007)。再者，本申請案之優先權日之後，報導有自肺癌患者之檢體確認出 EML4 與 ALK 之融合基因，該 EML4-ALK 融合基因中有腫瘤形成能，為癌的原因基因，以及其激酶活性之阻礙劑可控制使 EML4-ALK 融合蛋白質表現之各種細胞之增殖（專利文獻 1、非專利文獻 2）。再者，該文獻中記載有該 EML4-ALK 融合蛋白質之阻礙劑可使用作為對 EML4-ALK 多核苷酸陽性之肺癌患者中之肺癌治療劑。

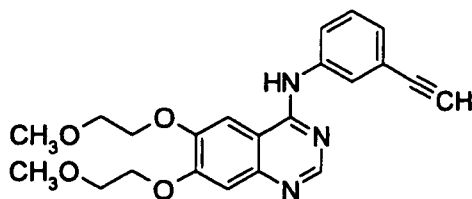
上述之 EGFR 阻礙劑的已知可作為非小細胞癌治療劑之兼非替尼及愛羅替尼具有以下化學結構。

〔化 1〕

兼非替尼



愛羅替尼

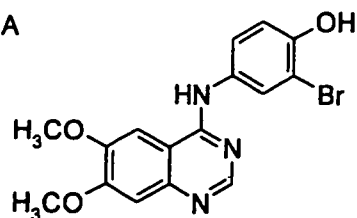


又，本申請案優先權日之後公開之專利文獻 1 中，作為 EML4-ALK 融合蛋白質之阻礙活性之化合物，例示有以下化合物（各化合物亦為已知作為 ALK 阻礙劑之化合物），並具體揭示其 EML4-ALK 融合蛋白質之阻礙活性值（專利文獻 1）。又，下述化合物各化合物之簡稱可使用專

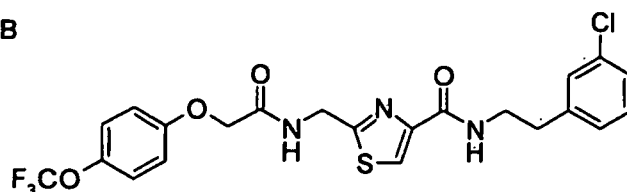
利文獻 1 中所使用者。

〔化 2〕

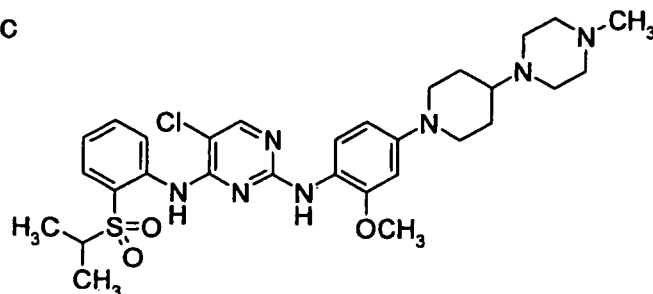
化合物A



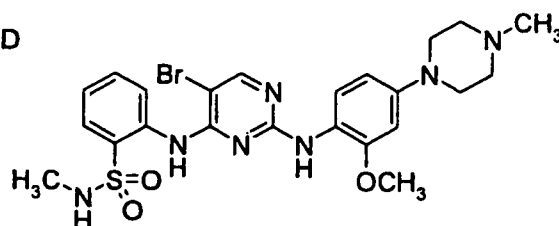
化合物B



化合物C



化合物D



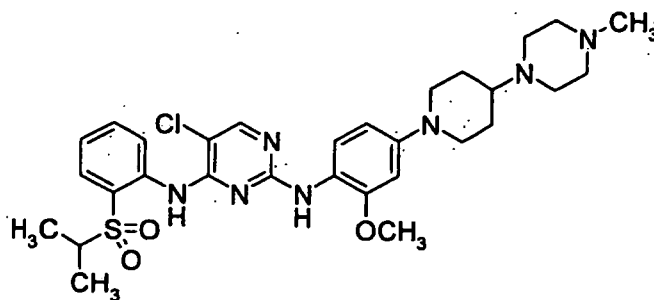
各化學名，於化合物 A 為 4-〔（3'-溴-4'-羥基苯基）胺基〕-6,7-二甲氧基喹啉（亦稱為 WHI-P154），化合物 B 為 N-〔2-（3-氯苯基）乙基〕-2-〔〔〔4-（三氟甲氧基）苯氧基〕乙基〕胺基〕甲基〕-1,3-噻唑-4-羧醯胺，化合物 C 為 5-氯-N<sup>4</sup>-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N<sup>2</sup>-〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕嘧啶-2,4-二胺，化合物 D 為 2-〔〔5-溴-2-〔〔2-甲氧基-4-（4-甲基哌嗪-1-基）苯基〕胺基〕嘧啶-4-基〕胺基

] -N-甲基苯磺醯胺。

又，於 ALK 融合體表現淋巴腫瘤細胞中，具有 ALK 阻礙活性之化合物之 WHI-P154 係抑制細胞增殖，報導有可誘導細胞凋亡（非專利文獻 3）。又，WHI-P154 為與上述化合物 A 為相同化合物。

又，作為因 NPM 基因與 ALK 基因之融合基因引起之融合蛋白質之阻礙劑，已知有以下式表示之 TAE684。再者，該化合物與上述化合物 C 為相同化合物。

〔化 3〕



TAE684 於夾於 2 個 -NH 基間之中央環為經氯取代之嘓啶環方面與本發明化合物之化學結構不同。

又，報導有 TAE684 係藉由 NPM-ALK 融合蛋白質之阻礙活性，而阻礙未分化大細胞性淋巴腫瘤（ALCL）之發展（非專利文獻 4）。其一方面，雖記載有包含 TAE684 之化合物有黏附斑激酶（FAK）之阻礙活性，由於其阻礙活性，而可用於非小細胞性肺癌、小細胞肺癌之預防及/或治療，但關於具體之肺癌治療效果則全然未記載（專利文獻 2）。

又，於本申請案優先權日之後，報導有 EML4-ALK 於非小細胞性肺癌細胞（NCI-H2228）中發現，TFG-ALK 在

非小細胞肺癌患者中發現，TAE684 可阻礙非小細胞性肺癌細胞（NCI-H2228）之增殖（專利文獻 1、非專利文獻 5、6）。

又，非專利文獻 6 之增補數據記載有於該文獻之條件中，TAE684 對於 HCC-827 細胞（變異 EGFR 蛋白質表現細胞）幾乎未顯示增殖抑制活性（抑制率：7.5%）。

又，本申請案之優先權日後，於最近，報導有 TAE684 對 EGFR（L858R 變異）/BaF 細胞顯示增殖抑制活性（非專利文獻 7）。

專利文獻 1：歐洲專利申請公開 EP 1914240 號公報

專利文獻 2：國際公開第 WO 2004/080980 號公報說明書

非專利文獻 1：International Journal of Cancer, 100 卷，49 頁，2002 年

非專利文獻 2：Nature, 448 卷，2 號，561 頁，2007 年

非專利文獻 3：Laboratory Investigation, 85 卷，1544 頁，2005 年

非專利文獻 4：Proceedings of the National Academy of Science, 104 卷，1 號，270 頁，2007 年

非專利文獻 5：Cell, 131 卷，1190 頁，2007 年

非專利文獻 6：Proceedings of the National Academy of Science, 104 卷，50 號，19936 頁，2007 年

非專利文獻 7：American Association for Cancer Research Annual Meeting 2008 Proceedings, vol. 49, April

2008, p.560, #2373

【發明內容】

〔發明欲解決之課題〕

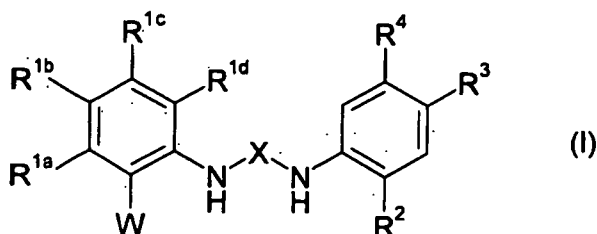
提供一種可使用作為醫藥組成物尤其是癌症治療用醫藥組成物之有效成分且可更安全使用於醫藥組成物之化合物。

〔用以解決課題之手段〕

本發明人等，就可使用作為癌症治療用醫藥組成物之有效成分之化合物積極檢討之結果，發現本發明之二（芳胺基）芳基化合物具有優異之 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，可使用作為癌症治療用之醫藥組成物之有效成分，因而完成本發明。

亦即，本發明係關於一種式（I）之化合物或其鹽，以及含有式（I）之化合物或其鹽及賦形劑之醫藥組成物。

〔化 4〕



（式中之符號表示如下之意義，

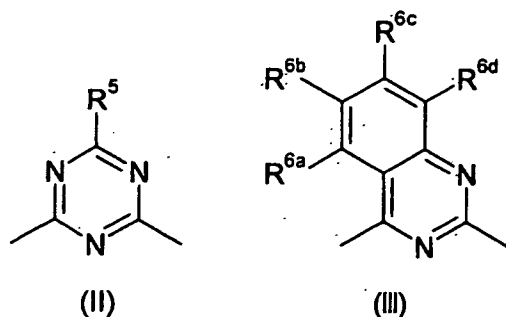
-X- 為

（I）式（II）之基，或



(2) 式 (III) 之基，

[化 5]



$-R^5$  為

(1)  $-H$ ，

(2)  $-OH$ ，

(3) 鹵素，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(5) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(6)  $-S$ -低級烷基，

(7) 氰基，

(8) 可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基，或

(9) 可經選自低級烷基、氧代基、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基及亦可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基（其中鍵結有  $-R^5$  之三嗪環係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結）；

$-R^{6a}$ 、 $-R^{6b}$ 、 $-R^{6c}$  及  $R^{6d}$  各為相同或不同，且為

(1)  $-H$ ，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(5) -S-低級烷基，或

(6) 氰基；

-W 為

(1) -H，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(5) -S-低級烷基，

(6) 氰基，或

(7) 以 -A-B 表示之基；

-A- 為

(1) -S(=O)<sub>2</sub>-，或

(2) -C(=O)-；

-B 為

(1) 低級烷基，

(2) 可經 1 或 2 個 R<sup>ZA</sup> 取代之胺基，

(3) 環狀胺基（其中 -A- 係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結），或

(4) 環烷基；

R<sup>ZA</sup> 為

(1) 低級烷基，或

(2) 環烷基；

-R<sup>1a</sup>、-R<sup>1b</sup>、-R<sup>1c</sup> 及 R<sup>1d</sup> 各為相同或不同，且為

(1) -H，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(5) -S-低級烷基，或

(6) 氰基；或者

-W 為 -H 時， $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之任一者為以 -A-B 表示之基， $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之另一者、 $-R^{1c}$  及  $-R^{1d}$  各為相同或不同且為上述 (1) ~ (6) 之任一者；

$-R^2$  為

(1) -H，

(2) -OH，

(3) 鹵素，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(5) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(6) -S-低級烷基，或

(7) 氰基；

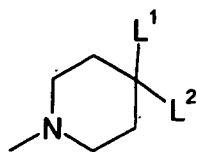
$-R^3$  及  $-R^4$  為

(1) 一者為 -H，另一者為可經選自  $R^{ZB}$ 、氧代基、-OH、-O-低級烷基及可經 1 或 2 個  $R^{ZB}$  取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基（其中，鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結），

(2) 一者為 -H，另一者為以式 (IV) 表示之基（其中， $-L^1$  及  $-L^2$  與鍵結之碳原子一起成爲一體表示非芳香族雜環，該非芳香族雜環含有氮原子時，該氮原子亦可經  $R^{ZC}$  取

代) ，

[ 化 6 ]



(IV)

( 3 ) 一者為 -H ， 另一者為以 -Y-Z 表示之基 ， 或

( 4 ) -R<sup>3</sup> 及 -R<sup>4</sup> 與鍵結之碳原子一起成爲一體爲非芳香族雜環 ( 其中該非芳香族雜環含有氮原子時 ， 該氮原子亦可經 -CO<sub>2</sub>- ( 亦可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基 ) 取代 ) ；

R<sup>ZB</sup> 爲

( 1 ) 可經選自氧代基 、 -OH 、 -O-低級烷基 、 -S-低級烷基 、 鹵素及亦可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之低級烷基 ；

R<sup>ZC</sup> 爲

( 1 ) 低級烷基 ， 或

( 2 ) -CO<sub>2</sub>- ( 可經苯基取代之低級烷基 ) ；

-Y- 爲

( 1 ) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之哌啶 -1,4-二基 ( 其中 ， 鍵結有 -R<sup>3</sup> 或 -R<sup>4</sup> 之苯環與該哌啶 1 位之氮原子鍵結 ， -Z 與該哌啶 4 位之碳原子鍵結 ) ，

( 2 ) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之哌嗪 -1,4-二基 ，

(3) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之吡咯啉-1,3-二基 (其中, 鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環與該吡咯啉 1 位之氮原子鍵結,  $-Z$  與該吡咯啉 3 位之碳原子鍵結),

(4) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之吡啶-1,3-二基 (其中, 鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環與該吡啶 1 位之氮原子鍵結,  $-Z$  與該吡啶 3 位之碳原子鍵結),

(5)  $-O-$ , 或

(6)  $-N(-R^{ZD})-$ ;

$-R^{ZD}$  為

(1)  $-H$ , 或

(2) 低級烷基;

$-Z$  為

(1) 可經選自  $-R^{ZE}$ 、氧代基、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、經鹵素取代之苯基、哌啶-1-基、嘧啶-2-基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基,

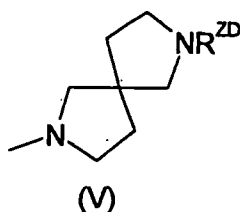
(2) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳基,

(3) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基、氰基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之環烷基,

(4) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、-OH、-O-低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳香族雜環，或

(5) 式 (V) 之基：

[化 7]



-R<sup>ZE</sup> 為

(1) 可經選自氧代基、-OH、可經鹵素取代之苯基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之低級烷基)。

又，若沒有特別記載，本說明書中之化學式中之符號亦用於其他化學式時，相同之符號表示相同之意義。

又，本發明係關於含有式 (I) 化合物或其鹽之變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙劑，作為某樣態為 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙劑。

又，本發明係關於含有式 (I) 化合物或其鹽之癌症治療醫藥組成物，亦即含有式 (I) 化合物或其鹽之癌症治療劑。

又，本發明係關於式 (I) 化合物或其鹽用以製造癌症治療用醫藥組成物之使用，式 (I) 化合物或其鹽用以治療癌症之使用，以及對患者投予有效量之式 (I) 化

物或其鹽而構成之癌症治療方法。

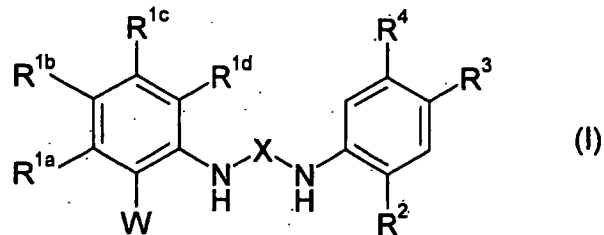
式 (I) 化合物或其鹽具有 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，以及，人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞及 HCC827 細胞之增殖抑制活性，因此可使用作為預防及/或治療癌症之治療用醫藥組成物之有效成分，該等癌症，某樣態為肺癌，其他樣態為非小細胞肺癌或小細胞肺癌，又其他樣態為 EML4-ALK 融合之多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌症，進而其他樣態為 EML4-ALK 融合之多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性肺癌，進而其他樣態為 EML4-ALK 融合之多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性非小細胞癌等。

實施發明之最佳形態

依據本發明，提供下列。

〔1〕式 (I) 之化合物或其鹽，

〔化 8〕



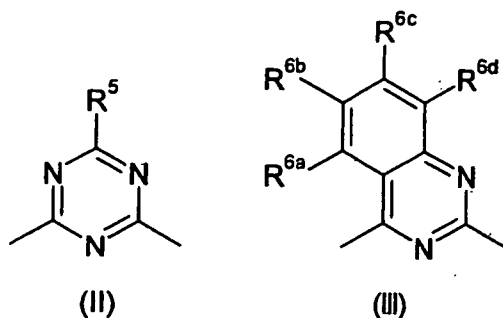
(式中之符號表示如下之意義，

-X- 為

(1) 式 (II) 之基，或

(2) 式 (III) 之基，

[化 9]



-R<sup>5</sup> 為

(1) -H，

(2) -OH，

(3) 鹵素，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(5) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(6) -S-低級烷基，

(7) 氰基，

(8) 可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基，或

(9) 可經選自低級烷基、氧代基、-OH、-O-低級烷基及亦可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基（其中鍵結有 -R<sup>5</sup> 之三嗪環係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結）；

-R<sup>6a</sup>、-R<sup>6b</sup>、-R<sup>6c</sup> 及 R<sup>6d</sup> 各為相同或不同，且為

(1) -H，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，



(5) -S-低級烷基，或

(6) 氰基；

-W 為

(1) -H，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(5) -S-低級烷基，

(6) 氰基，或

(7) 以 -A-B 表示之基；

-A- 為

(1) -S(=O)<sub>2</sub>-，或

(2) -C(=O)-；

-B 為

(1) 低級烷基，

(2) 可經 1 或 2 個 R<sup>Z<sup>A</sup></sup> 取代之胺基，

(3) 環狀胺基（其中 -A- 係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結），或

(4) 環烷基；

R<sup>Z<sup>A</sup></sup> 為

(1) 低級烷基，或

(2) 環烷基；

-R<sup>1a</sup>、-R<sup>1b</sup>、-R<sup>1c</sup> 及 R<sup>1d</sup> 各為相同或不同，且為

(1) -H，

(2) 鹵素，

(3) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(5) -S-低級烷基，或

(6) 氰基；或者

-W 為 -H 時， $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之任一者為以 -A-B 表示之基， $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之另一者、 $-R^{1c}$  及  $-R^{1d}$  各為相同或不同且為上述 (1) ~ (6) 之任一者；

$-R^2$  為

(1) -H，

(2) -OH，

(3) 鹵素，

(4) 可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基，

(5) 可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基，

(6) -S-低級烷基，或

(7) 氰基；

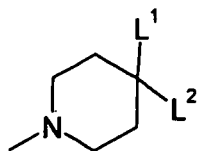
$-R^3$  及  $-R^4$  為

(1) 一者為 -H，另一者為可經選自  $R^{ZB}$ 、氧代基、-OH、-O-低級烷基及可經 1 或 2 個  $R^{ZB}$  取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基（其中，鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結），

(2) 一者為 -H，另一者為以式 (IV) 表示之基（其中， $-L^1$  及  $-L^2$  與鍵結之碳原子一起成爲一體表示非芳香族雜環，該非芳香族雜環含有氮原子時，該氮原子亦可經  $R^{ZC}$  取

代) ,

[ 化 10 ]



(IV)

(3) 一者為 -H , 另一者為以 -Y-Z 表示之基 , 或

(4) -R<sup>3</sup> 及 -R<sup>4</sup> 與鍵結之碳原子一起成爲一體爲非芳香族雜環 ( 其中該非芳香族雜環含有氮原子時 , 該氮原子亦可經 -CO<sub>2</sub>- ( 亦可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基 ) 取代 ) ;

R<sup>ZB</sup> 爲

(1) 可經選自氧代基、-OH、-O-低級烷基、-S-低級烷基、鹵素及亦可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之低級烷基 ;

R<sup>ZC</sup> 爲

(1) 低級烷基 , 或

(2) -CO<sub>2</sub>- ( 可經苯基取代之低級烷基 ) ;

-Y- 爲

(1) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之哌啶 -1,4-二基 ( 其中 , 鍵結有 -R<sup>3</sup> 或 -R<sup>4</sup> 之苯環與該哌啶 1 位之氮原子鍵結 , -Z 與該哌啶 4 位之碳原子鍵結 ) ,

(2) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之哌嗪 -1,4-二基 ,

(3) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之吡咯啉-1,3-二基 (其中, 鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環與該吡咯啉 1 位之氮原子鍵結,  $-Z$  與該吡咯啉 3 位之碳原子鍵結),

(4) 可經選自低級烷基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之吡啶-1,3-二基 (其中, 鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環與該吡啶 1 位之氮原子鍵結,  $-Z$  與該吡啶 3 位之碳原子鍵結),

(5)  $-O-$ , 或

(6)  $-N(-R^{ZD})-$ ;

$-R^{ZD}$  為

(1)  $-H$ , 或

(2) 低級烷基;

$-Z$  為

(1) 可經選自  $-R^{ZE}$ 、氧代基、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基、經鹵素取代之苯基、哌啶-1-基、嘧啶-2-基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基,

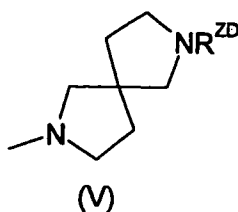
(2) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳基,

(3) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基、氰基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之環烷基,

(4) 可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、-OH、-O-低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳香族雜環，或

° (5) 式 (V) 之基：

[化 11]



-R<sup>ZE</sup> 為

(1) 可經選自氧代基、-OH、可經鹵素取代之苯基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之低級烷基)。

[2] 如 [1] 所述之化合物或其鹽，其中

-R<sup>5</sup> 為

(1) -H，

(2) -OH，

(3) 鹵素，

(4) 低級烷基，

(5) 可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基，或

(6) 環狀胺基 (其中鍵結有 -R<sup>5</sup> 之三嗪環係與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結)；

-R<sup>6a</sup>、-R<sup>6b</sup>、-R<sup>6c</sup> 及 R<sup>6d</sup> 各為相同或不同，且為

(1) -H，或

(2) 鹵素；

-W 爲

- (1) -H,
- (2) 鹵素, 或
- (3) 以 -A-B 表示之基;

$-R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 、 $-R^{1c}$  及  $R^{1d}$  各爲相同或不同, 且爲

- (1) -H,
- (2) 鹵素, 或
- (3) -O-低級烷基, 或者

-W 爲 -H 時,  $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之任一者爲以 -A-B 表示之基,  $-R^{1a}$  或  $-R^{1b}$  之另一者、 $-R^{1c}$  及  $-R^{1d}$  各爲相同或不同且爲上述 (1) ~ (3) 之任一者;

$-R^2$  爲

- (1) -H,
- (2) -OH,
- (3) 鹵素,
- (4) 低級烷基, 或
- (5) -O-低級烷基,

$-R^3$  及  $-R^4$  爲

(1) 一者爲 -H, 另一者爲可經選自  $R^{ZB}$ 、氧代基、-OH 及可經 1 或 2 個  $R^{ZB}$  取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基 (其中, 鍵結有  $-R^3$  或  $-R^4$  之苯環與該環狀胺基所具有之氮原子鍵結),

(2) 一者爲 -H, 另一者爲以式 (IV) 表示之基 (其中,  $-L^1$  及  $-L^2$  與鍵結之碳原子一起成爲一體表示非芳香族雜環

，該非芳香族雜環含有氮原子時，該氮原子亦可經  $R^{ZC}$  取代），

(3) 一者為  $-H$ ，另一者為以  $-Y-Z$  表示之基，或

(4)  $-R^3$  及  $-R^4$  與鍵結之碳原子一起成爲一體爲非芳香族雜環（其中該非芳香族雜環含有氮原子時，該氮原子亦可經  $-CO_2-$ （亦可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基）取代）；

$-Y-$  爲

(1) 哌啶-1,4-二基（其中，鍵結有  $-R^3$  及  $-R^4$  之苯環與該哌啶 1 位之氮原子鍵結， $-Z$  與該哌啶 4 位之碳原子鍵結）

，

(2) 哌嗪-1,4-二基，

(3) 吡咯啶-1,3-二基（其中，鍵結有  $-R^3$  及  $-R^4$  之苯環與該吡咯啶 1 位之氮原子鍵結， $-Z$  與該吡咯啶 3 位之碳原子鍵結），

(4) 吡丁啶-1,3-二基（其中，鍵結有  $-R^3$  及  $-R^4$  之苯環與該吡丁啶 1 位之氮原子鍵結， $-Z$  與該吡丁啶 3 位之碳原子鍵結），

(5)  $-O-$ ，或

(6)  $-N(-R^{ZD})-$ ；

$-Z$  爲

(1) 可經選自  $-R^{ZE}$ 、氧代基、 $-OH$ 、經鹵素取代之苯基、哌啶-1-基、嘧啶-2-基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基，

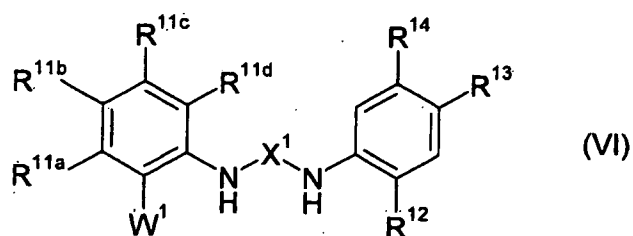
- (2) 芳基，  
 (3) 環烷基，  
 (4) 芳香族雜環，或  
 (5) 式 (V) 之基；

$-R^{ZE}$  為

(1) 可經選自氧代基、 $-OH$ 、苯基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之低級烷基)。

(3) 一種式 (VI) 之化合物或其鹽，

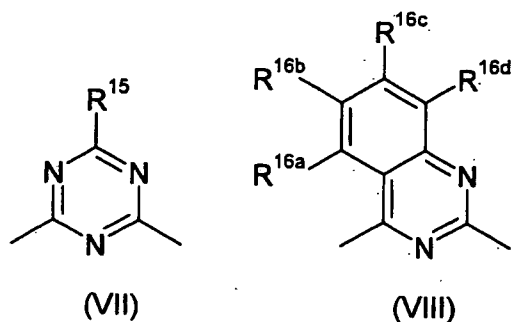
[化 12]



(式中之符號表示下列意義：

$-X^1-$ ：式 (VII) 或式 (VIII) 之基：

[化 13]



$-R^{15}$ ： $-H$ 、鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基、 $-S$ -低級烷基、氰基、可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基、或可經選自低



級烷基、氧代基、-OH、-O-低級烷基以及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基；

$-R^{16a}$ 、 $-R^{16b}$ 、 $-R^{16c}$  及  $-R^{16d}$ ：各為相同或不同，且為 -H、鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、可經 1 個以上之鹵素取代之 -O-低級烷基、-S-低級烷基、或氰基；

$-W^1$ ：鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、可經 1 個以上之鹵素取代之 O-低級烷基、-S-低級烷基、氰基或以  $-A^1-B^1$  所示之基，

$-A^1-$ ：-S(=O)<sub>2</sub>-或-C(=O)-；

$-B^1$ ：低級烷基或可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基；

$-R^{11a}$ 、 $-R^{11b}$ 、 $-R^{11c}$  及  $-R^{11d}$ ：各為相同或不同且為 -H、鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、可經 1 個以上之鹵素取代之 -O-低級烷基、-S-低級烷基或氰基；

$-R^{12}$ ：鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、可經 1 個以上之鹵素取代之 -O-低級烷基、-S-低級烷基或氰基，

$-R^{13}$  及  $-R^{14}$ ：一者表示 -H，另一者表示可經選自低級烷基、氧代基、-OH、-O-低級烷基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基、或以  $-Y^1-Z^1$  表示之基；

$-Y^1-$ ：可經選自低級烷基及氧代基所組成之組群之 1 個以上之基取代之哌啶-1,4-二基或哌嗪-1,4-二基、或 -O-或 -N(-R<sup>Y</sup>)-，又， $-R^{13}$  或  $-R^{14}$  為  $-Y^1-Z^1$ 、 $Y^1$  為哌啶-1,4-二基

時，鍵結有  $-R^{13}$  或  $-R^{14}$  之苯環與該哌啶 1 位之氮原子鍵結， $-Z$  與該哌啶 4 位之碳原子鍵結，又， $-R^Y$  為  $-H$  或低級烷基；

$-Z^1$ ：可經選自低級烷基、氧代基、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基及可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基所組成組群之 1 個以上之基取代之環狀胺基；可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳基；可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-O$ -低級烷基、氰基及氧代基所組成組群之 1 個以上之基取代之環烷基；或可經選自鹵素、可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基、 $-OH$ 、 $-O$ -低級烷基及氰基所組成組群之 1 個以上之基取代之芳香族雜環）。

〔4〕如〔1〕所示之化合物或其鹽，其中  $-R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 、 $-R^{1c}$  及  $-R^{1d}$  為  $-H$ ， $-R^2$  為  $-O$ -甲基， $-R^4$  為  $-H$ 。

〔5〕如〔4〕所述之化合物或其鹽，其中  $-R^3$  為 4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基。

〔6〕如〔5〕所述之化合物或其鹽，其中  $-X-$  為式 (II) 表示之基， $-R^5$  為  $-H$ 。

〔7〕如〔6〕所述之化合物或其鹽，其中  $-W$  為以  $-A-B$  表示之基， $-A-$  為  $-S(=O)_2-$ ， $-B$  為異丙基。

〔8〕如〔6〕所述之化合物或其鹽，其中  $-W$  為以  $-A-B$  表示之基， $-A-$  為  $-S(=O)_2-$ ， $-B$  為可經 1 或 2 個  $R^{ZA}$  取代之胺基， $R^{ZA}$  為甲基、乙基、異丙基或環丙基。

〔9〕如〔1〕所述之化合物或其鹽，其為

N-乙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N,N-二甲基苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N-甲基苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N-甲基苯磺醯胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基-4- [ 3- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 吡啶-1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

N<sup>4</sup>- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N<sup>2</sup>- { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } -啞唑啉-2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- ( 2-甲氧基-4-哌嗪-1-

基苯基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

N-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N'-[2-甲氧基-4-(1-甲基-1,8-二氮雜螺[4.5]癸烷-8-基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

N-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N'-[2-甲氧基-4-(1-甲基-1,9-二氮雜螺[5.5]十一烷-9-基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

N-環丙基-2-{[4-({2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-1,3,5-三嗪-2-基]胺基}苯磺醯胺,

N-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N'-{2-甲氧基-4-[甲基(1-甲基哌啶-4-基)胺基]苯基}-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

N-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N'-[2-甲氧基-4-(4-吡咯啶-1-基哌啶-1-基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺,

1-(1-{4-[(4-({2-(異丙基磺醯基)苯基}胺基)-1,3,5-三嗪-2-基)胺基]-3-甲氧基}哌啶-4-基)吡咯啶-3-醇,

N-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N'-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基)苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺, 或

N<sup>4</sup>-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N<sup>2</sup>-[2-甲氧基-4-[4-(1-甲基哌啶-4-基)哌嗪-1-基]苯基]-喹唑啉-2,4-二胺。

[10] 如 [9] 所述之化合物或其鹽, 其為

N-乙基-2-{[4-({2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯基}胺基)-1,3,5-三嗪-2-基]胺基}苯

磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N,N-二甲基  
 苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 }  
 苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -  
 N-甲基苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N-甲基苯磺  
 醯胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基-4- [ 3- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 吡啶-1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-  
 二胺，

N<sup>4</sup>- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N<sup>2</sup>- { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } -喹啉-2,4-二胺，  
 或

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-二  
 胺。

[ 11 ] 如 [ 10 ] 所述之化合物或其鹽，其為

N-乙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基

) 哌啶 -1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2-基 } 胺基 } 苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2-基 } 胺基 } -N,N-二甲基苯磺醯胺，或

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺。

[ 12 ] 如 [ 11 ] 所述之化合物或其鹽，其為

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺。

[ 13 ] 一種醫藥組成物，係含有如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽以及製藥學上可接受之賦形劑。

[ 14 ] 一種 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙劑，係含有如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽。

[ 15 ] 一種用於預防或治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及 / 或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及 / 或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及 / 或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物，係含有如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽。

[ 16 ] 一種如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽之使用，係用於製造供預防或治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物。

[ 17 ] 如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽，其係使用作為供預防或治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物之有效成分。

[ 18 ] 一種預防或治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之方法，係對於患者投予有效量之如 [ 1 ] 所述之化合物或其鹽。

以下詳細的說明本發明。

本說明書中，「鹵素」意指 F、Cl、Br、I。

「低級烷基」為直鏈或分支狀之碳數 1 至 6 (以下簡

寫為「C<sub>1-6</sub>」)之烷基，例如甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、異丁基、第二丁基、第三丁基、正戊基、正己基等，其他樣態為C<sub>1-4</sub>烷基，又其他樣態為甲基、乙基、異丙基。

「環狀胺基」表示具有至少1個氮原子，又進而具有1個以上之選自氮、氧及硫之相同或不同雜原子之環成員數3至8之單環式非芳香族胺之1價基，且具有之至少1個氮原子具有鍵結鍵之基。具體之例為例如氮丙啶基、吡啶基、吡咯啶基、哌啶基、氮雜環庚烷基、氮雜環辛烷基、哌嗪基、均哌嗪基、嗎啉基、氧雜氮雜環庚烷基、硫嗎啉基、硫雜氮雜環庚烷基等。又其他樣態為5至6員環之單環式非芳香族環狀胺之1價基。再者，該等之環亦可為如2,5-二氮雜雙環〔2.2.1〕庚烷等之橋接環狀胺，另外，亦可為如二氫吡咯基、四氫吡啶基、四氫哌啶基等之環一部份中具有不飽和鍵。

「非芳香族雜環」為具有1至4個選自氮、氧及硫之雜原子之環成員數5至10之單環式非芳香族雜環，例如，氮丙啶、吡啶、吡咯啶、哌啶、氮雜環庚烷、氮雜環辛烷、哌嗪、均哌嗪、嗎啉、氧雜氮雜環庚烷、硫嗎啉、硫雜氮雜環庚烷、四氫吡喃、四氫呋喃、二噁烷、二氧雜環戊烷等。其他樣態為5至6員環之單環式非芳香族環狀胺，例如吡咯啶、哌啶、哌嗪、嗎啉、硫嗎啉等。而且，該等環亦可為如二氫吡咯、四氫吡啶、四氫哌嗪等之環一部份具有不飽和鍵。



「芳基」為  $C_{6-14}$  之單環至三環式芳香族烴基，例如苯基、萘基等，至於其他樣態為苄基。

「環烷基」為可經橋接之  $C_{3-10}$  飽和烴基，例如環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基、環辛基、金剛烷基等。又，亦包含具有部份不飽和鍵之環己烯基、環辛二烯基等。再者，包含該環上之 1 或 2 個亞甲基經 -O- 取代之例如四氫吡喃基、四氫呋喃基、二噁烷基等。另外，亦包含該等環與苯環縮合之茛滿基、四氫萘基、茛基、二氫萘基、二氫色烯基等。

「芳香族雜環」為具有 1 至 4 個選自由氮、氧及硫組成之組群之雜原子之環成員數 5 至 10 之單環至二環式芳香族雜環之 1 價基，例如吡啶基、吡咯基、吡嗪基、嘧啶基、噻吩基、咪唑基、噁唑基、噁吩基、呋喃基、吡啶基、苯并咪唑基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、酞嗪基、苯并噁唑基、苯并噁吩基等，其他樣態為吡啶基、吡嗪基、嘧啶基、喹啉基、異喹啉基、喹唑啉基、喹噁啉基、酞嗪基，又其他樣態為吡啶基。

「可經取代」包含「經取代」之樣態及「未經取代」之樣態。以複數個基取代時，該等基可分別相同或不同。

「可經 1 個以上之鹵素取代之低級烷基」為例如經 1 至 7 個相同或不同之鹵素取代之低級烷基，至於其他之樣態為可經 1 至 5 個鹵素取代之低級烷基。又其他樣態為可經 1 至 3 個鹵素取代之低級烷基。

「可經 1 或 2 個  $R^{ZA}$  取代之胺基」中，於經兩個  $R^{ZA}$

取代時，兩個  $R^{ZA}$  可分別相同或不同。

本發明之樣態示於下列：

(1) 式 (I) 中， $-R^{1a}$ 、 $-R^{1b}$ 、 $-R^{1c}$  及  $-R^{1d}$  為  $-H$  之化合物，

(2) 式 (I) 中，(2-1)  $-R^2$  為  $-O$ -低級烷基之化合物，其他樣態為 (2-2)  $-R^2$  為  $-O$ -甲基之化合物，

(3) 式 (I) 中，(3-1)  $-R^3$  為可經低級烷基取代之環狀胺基之化合物（其中，鍵結有  $-R^3$  之苯環係與該環狀胺所具有之氮原子鍵結），其他樣態為 (3-2)  $-R^3$  為可經低級烷基取代之哌嗪基之化合物（其中，鍵結有  $-R^3$  之苯環係與該哌嗪所具有之氮原子鍵結），又其他樣態為 (3-3)  $-R^3$  為可經甲基取代之哌嗪基之化合物（其中，鍵結有  $-R^3$  之苯環係與該哌嗪所具有之氮原子鍵結），(3-4)  $-R^3$  為 4-甲基哌嗪-1-基之化合物，又其他樣態為 (3-5)  $-R^3$  為以式 (IV) 表示之基， $-L^1$  及  $-L^2$  一起表示可經低級烷基取代之環狀胺基之化合物，又其他樣態為 (3-6)  $-R^3$  為以式 (IV) 表示之基，且  $-L^1$  及  $-L^2$  一起表示可經低級烷基取代之吡咯啉基或哌啉基之化合物，又其他樣態為 (3-7)  $-R^3$  為以式 (IV) 表示之基，且  $-L^1$  及  $-L^2$  一起表示可經甲基取代之吡咯啉基或哌啉基之化合物，又其他樣態為 (3-8)  $-R^3$  為以  $-Y-Z$  表示之基， $-Y-$  為哌啉-1,4-二基、哌嗪-1,4-二基、吡丁啉-1,3-二基、或  $-N$ （低級烷基）， $-Z$  為可經選自由烷基及  $-OH$  組成之組群之一個以上之基取代之環狀胺基之化合物，又其他樣態為 (3-9)  $-R^3$  為以  $-Y-Z$

100年1月2日 修正頁(本) 登錄
--------------------------

表示之基， $-Y-$ 為哌啶-1,4-二基、哌嗪-1,4-二基、吡啶-1,3-二基或 $-N(-\text{甲基})-$ ， $-Z$ 為可經選自由甲基及 $-OH$ 組成之組群之一個以上之基取代之哌嗪基、哌啶基或吡咯啶基之化合物，又其他樣態為(3-10)  $-R^3$ 為4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基之化合物，

(4) 式(I)中， $-R^4$ 為 $-H$ 之化合物，

(5) 式(I)中，(5-1)  $-X-$ 為以式(II)表示之基， $-R^5$ 為 $-H$ 之化合物，其他樣態為(5-2)  $-X-$ 為以式(III)表示之基， $-R^{6a}$ 、 $-R^{6b}$ 、 $-R^{6c}$ 及 $-R^{6d}$ 為 $-H$ 之化合物，

(6) 式(I)中，(6-1)  $-W$ 為以 $-A-B$ 表示之基， $-A-$ 為 $-S(=O)_2-$ ， $-B$ 為低級烷基之化合物，其他樣態為(6-2)  $-W$ 為以 $-A-B$ 表示之基， $-A-$ 為 $-S(=O)_2-$ ， $-B$ 為異丙基之化合物，又其他樣態為(6-3)  $-W$ 為以 $-A-B$ 表示之基， $-A-$ 為 $-S(=O)_2-$ ， $-B$ 為可經1或2個 $R^{ZA}$ 取代之胺基，且 $R^{ZA}$ 為甲基、乙基、異丙基或環丙基之化合物，

(7) 上述(1)至(6)任兩種以上組合之化合物，

(8) 式(VI)中， $-R^{11a}$ 、 $-R^{11b}$ 、 $-R^{11c}$ 及 $-R^{11d}$ 為 $-H$ 之化合物，

(9) 式(VI)中，(9-1)  $-R^{12}$ 為 $-O-$ 低級烷基之化合物，其他樣態為(9-2)  $-R^{12}$ 為 $-O-$ 甲基之化合物，

(10) 式(VI)中，(10-1)  $-R^{13}$ 為可經低級烷基取代之環狀胺基之化合物(其中，鍵結有 $-R^{13}$ 之苯環係與該環狀胺所具有之氮原子鍵結)，其他樣態為(10-2)  $-R^{13}$ 為可經低級烷基取代之哌嗪基之化合物(但，鍵結有 $-R^{13}$

之苯環係與該哌嗪所具有之氮原子鍵結)，又其他樣態為 (10-3)  $-R^{13}$  為可經甲基取代之哌嗪基之化合物 (其中，鍵結有  $-R^{13}$  之苯環係與該哌嗪所具有之氮原子鍵結)，(10-4)  $-R^{13}$  為 4-甲基哌嗪-1-基之化合物，又其他樣態為 (10-5)  $-R^{13}$  為以  $-Y^1-Z^1$  表示之基， $-Y^1-$  為哌啶-1,4-二基、哌嗪-1,4-二基，或  $-N$  (-低級烷基)， $-Z^1$  為可經選自由烷基及  $-OH$  組成之組群之一個以上之基取代之環狀胺基之化合物，又其他樣態為 (10-6)  $-R^{13}$  為以  $-Y^1-Z^1$  表示之基， $-Y^1-$  為哌啶-1,4-二基、哌嗪-1,4-二基或  $-N$  (-甲基)-， $-Z^1$  為可經選自由甲基及  $-OH$  組成之組群之一個以上之基取代之哌嗪基、哌啶基或吡咯啶基之化合物，又其他樣態為 (10-7)  $-R^{13}$  為 4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基之化合物，

(11) 式 (VI) 中， $-R^{14}$  為  $-H$  之化合物，

(12) 式 (VI) 中，(12-1)  $-X^1-$  為以式 (VII) 表示之基， $-R^{15}$  為  $-H$  之化合物，其他樣態為 (12-2)  $-X^1-$  為以式 (VIII) 表示之基， $-R^{16a}$ 、 $-R^{16b}$ 、 $-R^{16c}$  及  $-R^{16d}$  為  $-H$  之化合物，

(13) 式 (VI) 中，(13-1)  $-W^1$  為以  $-A^1-B^1$  表示之基， $-A^1-$  為  $-S(=O)_2-$ ， $-B^1$  為低級烷基之化合物，其他樣態為 (13-2)  $-W^1$  為以  $-A^1-B^1$  表示之基， $-A^1$  為  $-S(=O)_2-$ ， $-B^1$  為異丙基之化合物，又其他樣態為 (13-3)  $-W^1$  為以  $-A^1-B^1$  表示之基， $-A^1-$  為  $-S(=O)_2-$ ， $-B^1$  為可經 1 或 2 個低級烷基取代之胺基之化合物，

(14) 上述 (8) 至 (13) 任兩種以上組合之化合物

本發明中包含之具體化合物之例舉例為選自下列所示之化合物群 P、化合物群 Q、化合物群 R 及化合物群 S 之化合物。

化合物群 P：

由 N-〔2-(異丙基磺醯基)苯基〕-N'-{2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基〕苯基}-1,3,5-三嗪-2,4-二胺及其鹽所組成之組群。

化合物群 Q：

由 N-乙基-2-〔〔4-(〔2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基〕苯基〕胺基)-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕苯磺醯胺，及

2-〔〔4-(〔2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基〕苯基〕胺基)-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕-N,N-二甲基苯磺醯胺，以及其等之鹽所組成之組群。

化合物群 R：

由 N-異丙基-2-〔〔4-(〔2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基〕苯基〕胺基)-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕苯磺醯胺，

N-異丙基-2-〔〔4-(〔2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基〕苯基〕胺基)-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕-N-甲基苯磺醯胺，

2-〔〔4-(〔2-甲氧基-4-〔4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌

啖 -1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2-基 } 胺基 } -N-甲基  
 苯磺醯胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 3- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 吡啶 -1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺，及

N<sup>4</sup>- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N<sup>2</sup>- { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } -喹啉 -2,4-二胺，及其等之鹽所組成之組群。

化合物群 S：

由 N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- ( 2-甲氧基 -4-哌嗪 -1-基 苯基 ) -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- ( 1-甲基 -1,8-二氮雜螺 [ 4.5 ] 癸烷 -8-基 ) 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- ( 1-甲基 -1,9-二氮雜螺 [ 5.5 ] 十一烷 -9-基 ) 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺，

N-環丙基 -2- { [ 4- ( { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2-基 } 胺基 } 苯磺醯胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 甲基 ( 1-甲基哌啶 -4-基 ) 胺基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- (

4-吡咯啉-1-基哌啉-1-基) 苯基) -1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

1-(1-{4-[(4-{[2-(異丙基磺醯基) 苯基] 胺基}-1,3,5-三嗪-2-基) 胺基]-3-甲氧基 苯基} 哌啉-4-基) 吡咯啉-3-醇，

N-[2-(異丙基磺醯基) 苯基]-N'-[2-甲氧基-4-(4-甲基哌嗪-1-基) 苯基]-1,3,5-三嗪-2,4-二胺，及

N<sup>4</sup>-[2-(異丙基磺醯基) 苯基]-N<sup>2</sup>-{2-甲氧基-4-[4-(1-甲基哌啉-4-基) 哌嗪-1-基] 苯基}-啞啞啉-2,4-二胺以及其等之鹽所組成之組群。

式(I)之化合物係依取代基種類而異而存在有互變異構物或幾何異構物。本說明書中，式(I)化合物僅以異構物之一形態說明，但本發明亦包含該等以外之異構物，亦包含異構物之經分離產物，或者該等之混合物。

又，式(I)之化合物中具有不對稱碳原子或不對稱軸時，基於此而存在有光學異構物。本發明包含式(I)化合物之光學異構物之經分離產物，或者該等之混合物。

再者，本發明包含以式(I)表示之化合物之製藥學上可接受之前藥。製藥學上可接受之前藥為具有藉由溶劑分解或在生理學之條件下可轉化成胺基、羥基、羧基等之基之化合物。形成前藥之基舉例為例如 Prog. Med., 5, 2157-2161 (1985) 及「醫藥品之開發」(廣川書店，1990年)第7卷 分子設計 163-198中所述之基。

又，式(I)化合物之鹽為式(I)化合物之製藥學上可接受之鹽，且係依據取代基種類而異，有形成酸加成鹽

或鹼加成鹽之情況。具體而言，舉例為與鹽酸、氫溴酸、氫碘酸、硫酸、硝酸、磷酸等無機酸，或甲酸、乙酸、丙酸、草酸、丙二酸、琥珀酸、富馬酸、馬來酸、乳酸、蘋果酸、扁桃酸、酒石酸、二苯甲醯基酒石酸、二甲苯基酒石酸、檸檬酸、甲烷磺酸、乙烷磺酸、苯磺酸、對-甲苯磺酸、天門冬胺酸、谷胺酸等有機酸之酸加成鹽，與鈉、鉀、鎂、鈣、鋁等之無機鹼、甲基胺、乙基胺、乙醇胺、離胺酸、鳥胺酸等有機鹼之鹽，與乙醯亮胺酸等各種胺基酸及胺基酸衍生物之鹽或銨鹽等。

另外，本發明之化合物包含式 (I) 之化合物及其鹽之各種水合物及溶劑化物，及結晶多態物質。又，本發明包含以各種放射性或非放射性同位素標示之化合物。

式 (I) 化合物及其製藥學上可接受之鹽可利用基於其基本骨架或取代基種類之特徵，適當的使用各種習知合成方法製造。此時，依據官能基之種類，有使該官能基在原料乃至中間物之階段，以適當的保護基（可容易轉化成該官能基之基）取代之製造技術上效果之情況。該等保護基可舉例為例如 Greene 及 Wuts 著之「有機合成之保護基（第 3 版，1999 年）」中所述之保護基，較好依據該等之反應條件適當選擇使用。該等方法若於導入該保護基而進行反應，則藉由因應需要去除保護基可獲得期望之化合物。

又，式 (I) 化合物之前藥係與上述保護基相同，可在原料至中間物之階段導入特定之基，或者使用所得之式

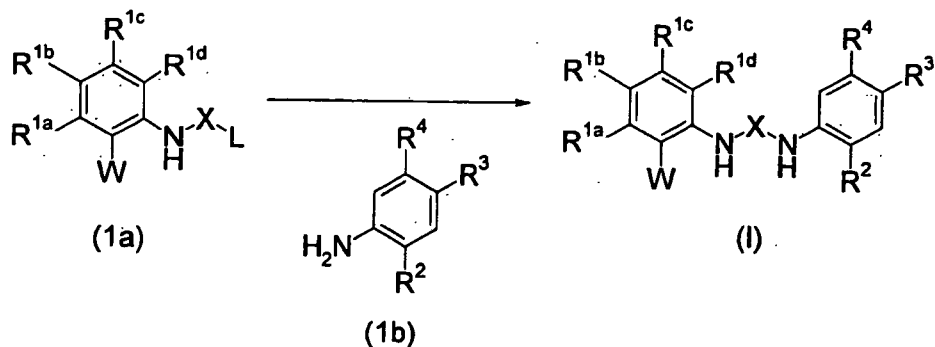


(I) 化合物進行反應製造。反應可藉由使用常用之酯化、醯胺化、脫水等熟悉本技藝者已知之方法進行。

以下說明式 (I) 化合物代表性製造方法。各製法可參照該說明中附加之參考文獻進行。然而，本發明之製造方法並不受以下所示之例限制。

(第 1 製法)

[化 14]



(式中，-L 表示離去基，以下相同)。

本製法係使具有離去基之化合物 (1a) 與苯胺衍生物 (1b) 反應，製造本發明化合物 (I) 之方法。其中，離去基之例包含 F、Cl 等鹵素、甲烷磺醯基氧基、對-甲苯磺醯基氧基、三氟甲烷磺醯基氧基等磺醯基氧基、或低級烷基硫烷基或低級烷磺醯基。

該反應係以等量或其一者過量使用具有離去基之化合物 (1a) 與苯胺衍生物 (1b)，使該等之混合物在對反應為惰性之溶劑中，或者無溶劑下，自冷卻至加熱回流下，較好在 0°C~80°C 下，且通常攪拌 0.1 小時~5 天。其中所用溶劑之例並無特別限制，可舉例為苯、甲苯、二甲苯等芳

香族烴、二乙醚、四氫呋喃、二噁烷、二甲氧基乙烷等醚類、二氯甲烷、1,2-二氯乙烷、氯仿等鹵化烴類、甲醇、乙醇、2-丙醇等醇類，N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、乙酸乙酯、乙腈及該等之混合物。三乙胺、N,N-二異丙基乙胺或 N-甲基嗎啉等有機鹼，或碳酸鉀、碳酸鈉或氫氧化鉀等無機鹼存在下進行反應，有使反應順利進行方面有利之情況。

另外，在如上述之鹼存在下進行時，可依據原料化合物之性質等，例如，使原料化合物分解等，不進行所需反應或進行該反應之情況。該情況下，在鹽酸或氫溴酸等之無機酸、乙酸或丙酸等有機酸、甲烷磺酸或對-甲苯磺酸等磺酸類之存在下進行反應，亦有使反應順利的進行方面有利之情況。

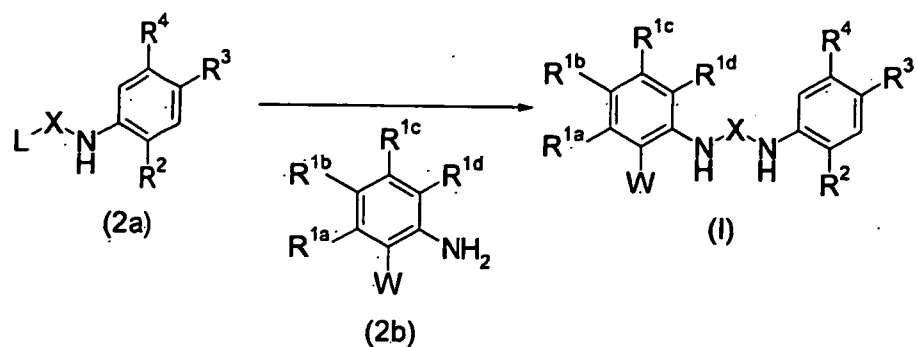
#### 文獻

S.R. Sandler 及 W. Karo 著「有機官能基之製備」，第 2 版，第 1 卷，Academic Press Inc., 1991 年。

日本化學會「實驗化學講座（第 5 版）」14 卷（2005 年）（丸善）

（第 2 製法）

〔化 15〕

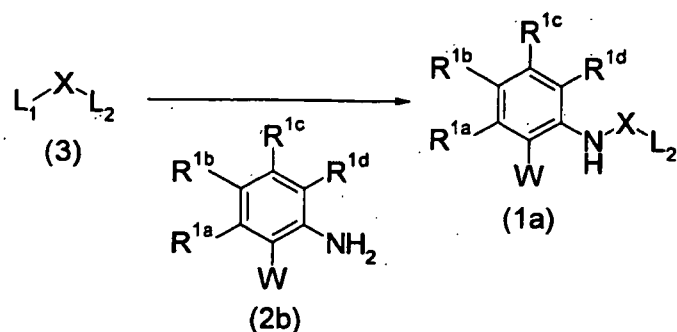


本製法為使具有離去基之化合物 (2a) 與苯胺衍生物 (2b) 反應，製造本發明化合物 (I) 之方法。

該反應可依據第 1 種製法之方法進行。

(原料合成)

〔化 16〕

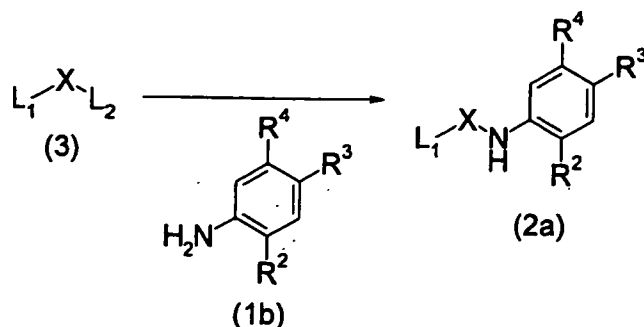


(式中，L<sub>1</sub> 及 L<sub>2</sub> 分別表示選自上述 L 之離去基，以下相同)。

本製法為使具有離去基之化合物 (3) 與苯胺衍生物 (2b) 反應而製造化合物 (1a) 之方法。

該反應可依據第 1 製法之方法進行。

〔化 17〕



本製法為使具有離去基之化合物 (3) 與苯胺衍生物 (1b) 反應而製造化合物 (2a) 之方法。

該反應可依據第 1 製法之方法進行。

式 (I) 化合物可單離、純化為游離化合物，其製藥學上可接受性鹽、水合物、溶劑化物或者結晶多態物質。式 (I) 化合物之製藥學上可接受性鹽可藉由慣用之鹽化反應製造。

單離、純化係使用萃取、分段結晶化、各種分畫層析等一般化學操作進行。

各種異構物可藉由選擇適當之原料化合物而製造，或者可利用異構物間之物理化學性質之差異而分離。例如，光學異構物係藉由一般之光學分離法（例如，導入光學活性之鹼或酸之非對映體鹽分別結晶化，或使用對掌性管柱等之層析等），可導入光學上純的異構物。亦可由適當的光學活性之原料化合物製造。

式 (I) 化合物之藥理活性係藉由下列試驗確認。而且，在未特別說明下，可依據習知方法實施下列所示之試驗例，當使用市售試藥或套組等時，可依據市售品之說明

書實施。

### 試驗例 1：EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之激酶活性之阻礙活性評價

使用激酶活性檢測套組（HTRF KinEASE-TK；Cisbio 公司）探討 EML4-ALK 融合蛋白質 v1（自可表現 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之 BA/F3 細胞純化）之對胜肽受質之磷酸化活性。被試驗化合物以最終濃度自 1000nM 至 0.3nM（TAE684 為自 100nM 至 0.03nM）之 8 階段添加於含酵素蛋白之反應液中，接著添加 ATP 反應 1 小時。ATP 濃度使用 100 $\mu$ M。製作含酵素蛋白但未添加被試驗化合物之反應液（僅添加 0.4%之 DMSO 溶劑替代被試驗化合物），添加 ATP，或未添加而進行相同反應。未添加被試驗化合物且未添加 ATP 以及添加 ATP 時之磷酸化計數分別作為 100%阻礙以及 0%阻礙，藉由邏輯回歸法算出 50%阻礙時之被試驗化合物濃度（IC<sub>50</sub>）。

其結果，本發明化合物及 TAE684 顯示對 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之激酶活性之阻礙活性，幾個本發明化合物及 TAE684 之 IC<sub>50</sub> 值表示於表 1。Ex 為實施例編號。

〔表 1〕

Ex	IC <sub>50</sub> (nM)	Ex	IC <sub>50</sub> (nM)
1	42	128	2.3
23	17	12	61
24	29	149	40
45	66	166	49
52	72	7	50
58	25	171	33
63	26	176	150
72	51	TAE684	0.63
120	74		
123	33		

## 試驗例 2 變異 EGFR ( L858R ) 蛋白質之激酶活性之阻礙活性評價

使用激酶活性檢測套組 ( HTRF KinEASE-TK ; Cisbio 公司 ) 探討變異 EGFR ( L858R ) 蛋白質 ( Carina Biosciences 股份有限公司 ) 之對胜肽受質之磷酸化活性。被試驗化合物以最終濃度自 10000nM 至 3nM 之 8 階段添加於含酵素蛋白之反應液中，接著添加 ATP 反應 1 小時。ATP 濃度使用 5 $\mu$ M。製作含酵素蛋白但未添加被試驗化合物之反應液 ( 僅添加 0.4% 之 DMSO 溶劑替代被試驗化合物 ) ，添加 ATP，或未添加而進行相同反應。未添加被試驗化合物且未添加 ATP 以及添加 ATP 時之磷酸化計數分別作為 100% 阻礙以及 0% 阻礙，藉由邏輯回歸法算出 50% 阻礙時之被試驗化合物濃度 ( IC<sub>50</sub> ) 。

其結果，本發明化合物及 TAE684 顯示對變異 EGFR ( L858R ) 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，幾個本發明化合物及 TAE684 之 IC<sub>50</sub> 值表示於表 2。Ex 為實施例編號。

〔表 2〕

Ex	IC <sub>50</sub> (nM)
23	120
123	100
128	98
TAE684	92

試驗例 3 人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞 (EML4-ALK 融合蛋白質表現細胞) 之固著非依存性 (anchorage-independent) 細胞增殖抑制作用評價

固著非依存性細胞增殖之測定 (選殖法) 係已知作為探討被試驗化合物之抗癌作用 (藥理效果) 之系統 (臨床腫瘤學 第二版, 癌及化學療法公司)。作為於選殖法中變化之細胞非接著性之增殖測定方法, 有如下列使用組織 (Spheroid) 盤之方法。

於 96 孔組織盤 (celltight spheroid 96U; 住友 BAKELITE) 中, 將人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞以含 10% 胎牛血清之 RPMI1640 培養基 (Invitrogen) 播種為每孔 2000 個細胞。又, NCI-H2228 細胞係藉由與 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 於 EML4 cDNA 方面之融合點不同但 ALK 區域為共通之 EML4-ALK 融合多核苷酸而可表現與 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 不同之 EML4-ALK 融合蛋白質之細胞。於盤中播種之上述 NCI-H2228 細胞在 5% CO<sub>2</sub> 存在下, 在 37°C 培養一晚後, 添加被試驗化合物 (最終濃度自 10 μM 至 1 nM) 以及作為陰性對照組之為被試驗化合物之溶劑的 DMSO, 其濃度與化合物相同。接著, 於 5% CO<sub>2</sub> 存在下, 在 37°C 培養 5 天, 添加細胞數測定試藥

( CellTiter-Glo™ 發光細胞存活分析 ; Promega 公司 ) 攪拌 20 分鐘後，使用發光測定裝置 ( ML 3000 微滴定盤發光計 ; Dynatech Laboratories 公司 ) 加以測定。僅培養基之測定值以及陰性對照組之測定值分別作為 100% 抑制率及 0% 抑制率，算出被試驗化合物之抑制率，藉由邏輯回歸法算出 50% 抑制濃度 ( IC<sub>50</sub> 值 ) 。

其結果，本發明化合物及 TAE684 顯示對人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞之增殖抑制活性。幾個本發明化合物及 TAE684 之 IC<sub>50</sub> 值表示於表 3。Ex 為實施例編號。

[ 表 3 ]

Ex	IC <sub>50</sub> (nM)	Ex	IC <sub>50</sub> (nM)
1	473	128	64
23	71	12	134
24	125	149	62
45	1039	166	125
52	159	7	87
58	156	171	61
63	96	176	119
72	93	TAE684	8.5
120	168		
123	30		

試驗例 4 人類非小細胞肺癌細胞株 HCC827 細胞 ( 變異 EGFR ( EGFR 之外顯子 ( exon ) 19 之部份缺失變異 ) 蛋白質表現細胞 ) ，美國細胞菌種庫 ( *American Type Culture Collection* ) 之固著非依存性細胞增殖抑制作用評價

以與試驗例 3 同樣方法加以評價。



其結果，本發明化合物及 TAE684 顯示對人類非小細胞肺癌細胞株 HCC827 細胞之增殖抑制活性。幾個本發明化合物及 TAE684 之  $IC_{50}$  值表示於表 4。Ex 為實施例編號。

[ 表 4 ]

Ex	$IC_{50}$ (nM)	Ex	$IC_{50}$ (nM)
1	2513	128	175
23	272	12	509
24	1027	149	512
45	1899	166	419
52	820	7	214
58	648	171	252
63	791	176	496
72	670	TAE684	301
120	660		
123	238		

由上述試驗例 1~4 之結果，確認本發明化合物以及 TAE684 具有 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之激酶活性之阻礙活性以及人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞之增殖抑制活性，TAE684 與本發明化合物比較，確認有更強活性。又，確認本發明化合物以及 TAE684 具有變異 EGFR (L858R) 蛋白質之激酶活性之阻礙活性以及人類非小細胞肺癌細胞株 HCC827 細胞之增殖抑制活性，TAE684 與本發明化合物有大致相同活性。

#### 試驗例 5 大鼠毒性試驗

被試驗化合物懸浮於 0.5% 甲基纖維素水溶液中，以各投予量對各雌雄分別為 2 例或 4 例之 SD 大鼠反覆經口

投予共 7 天。TAE684 以 10、30 及 100mg/kg 進行，實施例 23 之化合物以 10、30、100 及 300mg/kg 進行。

結果示於表 5。

[ 表 5 ]

	用量			
	實施例 23 之化合物		TAE684	
	雄(4 例)	雌(2 例)	雄(4 例)	雌(2 例)
無毒性用量	10	10	3	3
骨髓抑制	100	100	10	10
一般症狀惡化	(>300)	(>300)	100	30
瀕死	(>300)	(>300)	(>100)	100

關於本試驗之投予量，TAE684 如以下所示發現明顯毒性症狀，亦即，於 30mg/kg 投予群之雌例之如自發運動降低、閉眼、削瘦、臉裂縮小之一般症狀惡化，以及於 100mg/kg 投予群中除了上述所見以外，亦發現腹臥、呼吸徐緩、流涎，進而於 100mg/kg 投予群之雌 2 例（全例）中，第 7 天之投予後狀態顯著惡化（因此該等 2 例作成瀕死解剖）。另一方面，實施例 23 之化合物於 300mg/kg 投予群之雄 4 例中之 2 例確認到糞量減少，但於任一投予群，於 7 天之投予亦未觀察到 1 例的一般狀態惡化且全然未見到瀕死例。

亦即，實施例 23 之化合物就變異 EGFR 蛋白質表現細胞之增殖抑制而言，具有與 TAE684 相同之作用，而由 TAE684 之觀察到一般症狀惡化或瀕死例之 30mg/kg 至

100mg/kg 之用量，即使以更多的如 300mg/kg 之用量投予，亦未觀察到一般症狀惡化或瀕死例，可謂比 TAE684 安全性更高之化合物。

由以上結果，於 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性患者之癌治療之際，雖然相比於實施例 23 之化合物，TAE684 於較低用量有發現對一般症狀惡化等之安全性之憂慮（實驗例 5），但認為相比於實施例 23 之化合物，TAE684 以更底用量展現治療效果（試驗例 1 及試驗例 3），故就治療效果及安全性平衡方面而言，預測實施例 23 之化合物與 TAE684 為大致相同。其另一方面，於變異 EGFR 多核苷酸陽性患者之癌治療之際，雖認為實施例 23 之化合物與 TAE684 以大致相同之用量展現治療效果（試驗例 2 及試驗例 4），但相比於實施例 23 之化合物，TAE684 於較低用量有發現對一般症狀惡化等之安全性之憂慮（實驗例 5），故就治療效果及安全性平衡方面而言，實施例 23 之化合物可謂比 TAE684 更優異。

因此，即使於 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性患者之癌治療之際，實施例 23 之化合物與 TAE684 之兩化合物均具有某程度之安全性且展現癌治療效果，但於變異 EGFR 多核苷酸陽性患者之癌治療之際，TAE684 比實施例 23 之化合物有所謂之安全性狹小，為確保安全性而必須減少投予量，有無法充分獲得治療效果之可能性。其另一方面，實施例 23 之化合物由於比 TAE684 有更廣之安全區域，故可預測可以藉可獲得充分治療效果之投予量進行投予。

亦即，可預測實施例 23 之化合物為比 TAE684 可使用於更廣藥譜之癌患者之癌治療劑。

#### 試驗例 6 激酶阻礙輪廓 ( profiling )

進行被試驗化合物對 88 種類激酶 ( ABL、ACK、AXL、BMX、BTK、CSK、DDR2、EGFR、EphA2、EphB4、FES、FGFR1、FGFR3、FLT1、FLT4、FMS、INSR、JAK2、JAK3、KDR、MER、MUSK、PDGFR $\alpha$ 、RET、TEC、TIE2、TYK2、TYRO3、ABL [ T315I ]、EGFR [ L858R ]、EGFR [ T790M ]、AKT2、AurC、BMPRI1A、BRAF、BRAF [ V600E ]、CaMK2 $\alpha$ 、CaMK4、CDK3、CHK2、CK1 $\alpha$ 、CK1 $\delta$ 、COT、CRIK、DAPK1、DLK、Erk5、GSK3 $\alpha$ 、GSK3 $\beta$ 、IKK $\alpha$ 、IKK $\beta$ 、IKK $\epsilon$ 、IRAK4、JNK1、JNK3、MAP2K2、MAP2k3、MAP2K4、MAP2K5、MAP2K7、MAP3K1、MAP3K2、MAP3K3、MAP3K4、MAP3K5、MAPKAPK2、MAPKAPK3、MAPKAPK5、MLK1、MLK2、MLK3、MNK1、MNK2、MSK1、NEK2、p38 $\delta$ 、p38 $\gamma$ 、PAK6、PHKG1、PIM1、PKAC $\alpha$ 、PKC $\eta$ 、PKD2、ROCK1、RSK2、SRPK1、TAK1、TTK ) 於 100nM 之阻礙率計算。活性測定係於 Carina Biosciences 股份有限公司進行，至於數據解析方法，係以包含全部反應成分之對照孔之平均訊號作為 0%阻礙，以非添加酵素之平均訊號作為 100%阻礙，由各被試驗物質試驗兩孔之平均訊號計算阻礙率。

其結果，於 100nM 濃度，相對於 TAE684 對 29 種激

酶顯示 50%以上之阻礙活性，實施例 23 之化合物僅有 4 種。

亦即，相對於 TAE684 對較寬廣之激酶具有強的阻礙活性，相同濃度之實施例 23 之化合物，與 TAE684 之阻礙輪廓不同，對於特定激酶之選擇性高，亦即，成為副作用原因之因標的以外之激酶阻礙引起之安全性有顧慮，但相比於 TAE684 認為相當低。

又，若對實際上各種激酶阻礙輪廓進行仔細探查，與實施例 23 之化合物相較，TAE684 所具有較高阻礙活性之激酶舉例有 MUSK、MER、PHKG1，該等在 TAE684 為 100nM 之濃度顯示 90%以上之阻礙活性，相反地，實施例 23 之化合物於相同溫度幾乎不顯示阻礙活性（未達 20%）。

MUSK 為神經索接合部之乙醯膽鹼受體積能所必須之激酶，於該激酶有變異時或抗 MUSK 抗體陽性時，已知有發現顯示眼瞼下垂、唾液分泌、出現呼吸影響等症狀之肌肉無力症之遺傳疾病（Hum Mol Genet. 2004 13, 3229-3240 及 Nat Med. 2001 7, 365-368）。試驗例 5 中所示之 TAE684 所看到之一般症狀惡化，於 MUSK 有變異時之表現型大多有共通症狀，TAE684 以 30mg/kg 以上投予所看到之一般症狀惡化，認為與 MUSK 阻礙可能有關聯性。

MER 為網膜細胞維持生存所必須之激酶，已知於此激酶有變異之情況，亦慢慢有視野變狹窄而失明，為發現網膜色素變性症之遺傳疾病（Nature Genet. 2000 26, 270-

271) 。因此，藉由 TAE684 之 MER 阻礙活性，無法否定引起網膜細胞異常之可能性。另一方面，實施例 23 之化合物之 MER 阻礙活性由於與 TAE684 相比較弱，故認為不會有引起網膜細胞異常之疑慮。

PHKG1 為肌肉中糖原代謝所必須之酵素，擔心有出現糖原病、運動中之肌肉痛、易疲勞、肌肉僵直、肝腫大、腹部脹滿、因糖原病（糖原累積）引起之肌肉組織萎縮、代謝性肌病，已知為酵素複合體之次單元之變異引起之基因疾病（Am. J. Med. Genet. 2005 133A, 82-84）。因此，藉由 TAE684 之 PHKG1 阻礙活性，無法否定引起肌肉組織異常之可能性。另一方面，實施例 23 之化合物之 PHKG1 阻礙活性由於與 TAE684 相比較弱，故認為不會有引起肌肉組織異常之疑慮。

另一方面，實施例 23 之化合物比 TAE684 有較高阻礙活性之激酶舉例有 MNK1 及 MNK2。對於該等激酶，TAE684 於 100nM 時分別顯示 4.8% 及 32% 之阻礙活性，相對地，實施例 23 之化合物以相同濃度分別顯示 60% 及 80% 之阻礙活性，但有報導 MNK1 及 MNK2 同時基因被破壞之小鼠得以正常育成（Molecular and Cellular Biology 2004 24, 6539-6549）。因此，難以認為實施例 23 之化合物之 MNK1 及 MNK2 阻礙活性會引起嚴重疾病。

#### 試驗例 7 MUSK 蛋白質之激酶活性之阻礙活性評價

使用激酶活性檢測套組（HTRF KinEASE-TK；Cisbio

公司) 探討 MUSK 蛋白質 (Carna Biosciences 股份有限公司) 之對胜肽受質之磷酸化活性。被試驗化合物以最終濃度自 10000nM 至 3nM 之 8 階段添加於含酵素蛋白之反應液中，接著添加 ATP 反應 1 小時。ATP 濃度使用 10 $\mu$ M。製作含酵素蛋白但未添加被試驗化合物之反應液 (僅添加 0.4% 之 DMSO 溶劑替代被試驗化合物)，添加 ATP，或未添加而進行相同反應。未添加被試驗化合物且未添加 ATP 以及添加 ATP 時之磷酸化計數分別作為 100% 阻礙以及 0% 阻礙，藉由邏輯回歸法算出 50% 阻礙時之被試驗化合物濃度 (IC<sub>50</sub>)。

其結果，本發明化合物及 TAE684 顯示對 MUSK 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，幾個本發明化合物及 TAE684 之 IC<sub>50</sub> 值表示於表 6。Ex 為實施例編號。

[ 表 6 ]

Ex	IC <sub>50</sub> (nM)
23	1500
123	1100
128	1800
TAE684	17

由上述試驗例 7 之結果，確認關於 MUSK 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，與本發明化合物相較，TAE684 具有非常強的活性。於試驗例 5 所示之 TAE684 所見之一般症狀惡化，於 MUSK 有變異之情況之表現型多有共通症狀，TAE684 以 30mg/kg 以上投予所看到之一般症狀惡化，認為與 MUSK 阻礙可能有關聯性。

### 試驗例 8 對 NCI-H2228 細胞之抗腫瘤試驗（活體）

懸浮於 PBS 之 NCI-H2228 細胞  $3 \times 10^6$  個對 5 週齡雄性 NOD/SCID 小鼠（日本 Charles River 公司）進行背部皮下注射並植入。植入 3 週後開始投予被試驗化合物。試驗係對溶劑群及被試驗化合物投予群各進行 6 隻，將被試驗化合物溶解於由 10% 1-甲基-2-吡咯啉酮（SIGMA-ALDRICH 公司）/90% 聚乙二醇 300（Fluka 公司）所組成之溶劑中，經口投予 3mg/kg。投予進行 14 天每天一次，隔天測定體重以及腫瘤直徑。使用下式算出腫瘤體積。

$$[ \text{腫瘤體積 (mm}^3) ] = [ \text{腫瘤長徑 (mm)} ] \times [ \text{腫瘤短徑 (mm)} ]^2 \times 0.5$$

被試驗化合物投予開始日及投予終了日之溶劑群之腫瘤體積分別作為 100% 抑制、0% 抑制，算出被試驗化合物之抑制率。

其結果，本發明化合物顯示對 NCI-H2228 細胞（腫瘤）之抗腫瘤作用。其中尤其實施例 23 及實施例 123 之化合物對 NCI-H2228 細胞（腫瘤）之增殖分別抑制 116% 及 108%。

因此，藉由經口投予本發明化合物，對植入有 H2228 之小鼠抑制腫瘤增大，確認本發明化合物具有經口活性。

由以上之結果，本發明化合物於試驗例 1~4 中，確認



具有 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 及變異 EGFR (L858R) 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，具有人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞及 HCC827 細胞之增殖抑制活性。又，基於該等作用，於試驗例 8，確認對 NCI-H2228 細胞（腫瘤）具有抗腫瘤活性。再者，於試驗例 5 中，即使以高於 TAE684 觀察到一般症狀惡化之用量之高用量的 300mg/kg 投予時亦未發現毒性，確認為比 TAE684 安全性更高之化合物。由此可了解本發明化合物可作為預防及/或治療癌、某樣態為肺癌、其他樣態為非小細胞肺癌或小細胞肺癌、又其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、又其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、又再其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌等之醫藥組成物之有效成分。

又，於非專利文獻 7 中，確認 EML4-ALK 融合蛋白質表現肺癌細胞株中，存在有表現與 EML4-ALK 融合蛋白質共同恆定之活性化 EGFR 蛋白質之肺癌細胞株。就對於該等肺癌細胞株之增殖抑制而言，雖有必要阻礙兩者蛋白質（非專利文獻 7），但本發明化合物由於對 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 以及變異 EGFR (L858R) 蛋白質具有相等的阻礙活性，故認為即使對該等肺癌細胞株，以某一定用量亦具有優異之增殖抑制活性，而認為可作為預防及/或治療 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷

酸陽性之癌之醫藥組成物之有效成分。再者，認為本發明化合物對 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性之癌、對於變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌均可以單一用量使用。

另一方面，TAE684 雖具有與本發明相等之變異 EGFR (L858R) 蛋白質之激酶活性之阻礙活性以及 HCC827 細胞之增殖抑制活性，但於試驗例 5 中，與實施例 23 之化合物比較，由於於低用量發現到嚴重毒性，故對於變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌，與實施例 23 之化合物比較，為了獲得充分增殖抑制效果所需之藥效用量有安全性之顧慮。

又，式 (I) 化合物之藥理活性亦藉由下列一連串試驗加以確認。又，未特別說明之情況下，以下所示試驗可依據習知方法實施，當使用市售試藥或套組等時，可依據市售品之說明書實施。

全長 ALK cDNA 大多由 St. Jude Children's Research Hospital 之 Steven Morris 博士提供，又本研究計劃已由自治醫科大學基因解析研究倫理審查委員會所認可。

抗磷酸化 ALK 抗體係使用 Cell Signalling Technology 公司者，而抗 ALK 抗體則使用 NEOMARKERS 公司者。

試驗例 9 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 之單離

(1) cDNA 基因庫之構築

由自經告知且同意之 62 歲男性肺腺癌切除檢體，利

用 RNA 純化套組 (RNeasy Mini 管柱 ; Qiagen 公司) 抽出 RNA , 使用逆轉錄酶 (Power Script Reverse Transcriptase ) 與引子 (序列編號 3 之多核苷酸及 CDS 引子 IIA) (全部為 Clontech 公司) 合成 cDNA 。進而使用引子 (5'-PCR 引子 IIA ; Clontech 公司) 及聚合酶 (Prime STAR HSDNA 聚合酶 ; Takara Bio) , 藉由聚合酶連鎖反應 (PCR) (於 98°C 歷時 10 秒 , 於 68°C 歷時 6 分鐘共 17 個循環) 對全長 cDNA 選擇性擴增後 , 於 cDNA 兩端結合 BstXI 轉接基因 (adapter) (Invitrogen 公司) 。所得之 cDNA 結合於逆轉錄病毒質體上 , 導入大腸菌 DH10B (Invitrogen 公司) 而構築逆轉錄病毒質體基因庫 。其結果 , 成功構築由共計超過 150 萬選殖體形成單元之選殖體數所構成之質體基因庫 。

## (2) 焦點形成分析

上述基因庫之質體 2 $\mu$ g 與包裝用質體各 0.5 $\mu$ g (pGP , pE-eco , 均獲自 Takara Bio) 一起使用轉染用試藥 , 導入 BOSC23 包裝細胞中 。導入 2 天後之培養上澄液作為重組逆轉錄病毒基因庫溶液加以回收 , 添加 4 $\mu$ g/ml 濃度之聚凝胺 (polybrene ; Sigma 公司) 後 , 以 MOI (感染價數) 0.1 之濃度添加於小鼠 3T3 細胞中 。2 天後 , 於 3T3 細胞之培養上澄液與將 5% 胎牛血清 (Invitrogen 公司) 及 2mM L-穀胺醯胺添加於 DMEM-F12 培養基 (Invitrogen 公司) 者進行交換 , 又繼續培養 2 週 , 獲得 10 種類以上之轉形焦點 。單離個別的 3T3 細胞選殖體後 , 分別繼續培養

，抽出各選殖體之基因組 DNA。以該基因組 DNA 10ng 作為模板，使用 5'-PCR 引子 IIA 引子及 DNA 聚合酶（PrimeStar HS DNA 聚合酶；Takara Bio）進行 PCR（於 98℃ 歷時 10 秒，於 68℃ 歷時 6 分鐘共 30 個循環），擴增回收重組於各 3T3 選殖體中之病毒之 cDNA，選殖入 pT7Blue-2 載體中。

所得之 cDNA 之一具有 3926 鹼基對之長度，具有編碼 1059 殘基之蛋白質（序列編號 2）之單一長的開放讀取框架（序列編號 1 之第 271-3447 鹼基）（序列編號 1）。對具有高度有興趣之新穎全長序列之本 cDNA 編碼之蛋白質之胺基末端之約一半（序列編號 2 之 1-496 胺基酸殘基）與棘皮動物類微管相關類蛋白質 -4（echinoderm microtubule associated protein like-4；EML4，GenBank 寄存編號 NM\_019063）之 1-496 殘基完全一致，另一方面，羧基末端側之約一半（序列編號 2 之 497-1059 殘基）與間變性淋巴瘤激酶（anaplastic lymphoma kinase；ALK，GenBank 寄存編號 AB209477）之胺基酸序列完全一致。由以上，認為本 cDNA 為與 EML4 cDNA 及 ALK cDNA 之融合 cDNA。又，取得之 cDNA（EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 之 cDNA）係含有 ALK 之酪胺酸激酶。

試驗例 10 於臨床檢體之 EML4-ALK 融合多核苷酸之檢出

由 33 例之臨床檢體（非小細胞肺癌切除標本）及健康者 1 例之末梢血液單核細胞合成 cDNA。

為檢出 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 之 cDNA 之目的，由上述臨床檢體及健康者所製作之 cDNA 作為受質，以序列編號 4 及序列編號 5 所表示之鹼基序列所構成之寡核苷酸作為引子，使用定量之 PCR 套組（QuantiTect SYBR Green；Qiagen 公司）進行 PCR（於 94°C 歷時 15 秒，於 60°C 歷時 30 秒，於 72°C 歷時 1 分鐘共 50 個循環）。使用相同檢體，嘗試甘油醛-3-磷酸脫氫酶（以下稱 GAPDH）基因 cDNA 之 PCR 擴增作為對照組。為了檢出 GAPDH cDNA，使用序列編號 6 及序列編號 7 表示之鹼基序列所構成之寡核苷酸作為引子。使大小標記 DNA（Marker；50bp 階梯，Invitrogen 公司）與經擴增之各樣品一起進行電泳。其結果，如圖 1 上段所示，於 3 例之病例中檢出 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 之 cDNA。又，經解析之所有例中明白確認 GAPDH cDNA 之擴增（圖 1 下段）。又，該等 3 例之 PCR 產物之鹼基序列經解析結果，確認全部為相同序列（包含 EML4-ALK 基因之融合點之 247bp，序列編號 8）。亦即非小細胞肺癌病例 33 例之解析結果，於 9.1%之病例（3/33）中，確認產生 EML4 基因與 ALK 基因之融合。

作為肺癌原因之一，已知為 EGFR 基因之變異。於上述解析之 33 例檢體中，依據習知方法解析有無 EGFR 基因鹼基序列異常之後，確認有 6 例中外顯子 19 有部份缺失。具有 EGFR 基因變異之病例與 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性病例為不同之亞群。亦即預測對具有 EGFR 基因變

異之肺癌患者顯示治療效果之既有治療劑，對 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性之肺癌患者並無效。

又，於是否存在有全長 ALK 基因之上述解析之 33 例檢體進行調查後，明白於 8 例中存在全長 ALK 基因。此 8 例中之 7 例為不存在有 EML4-ALK 融合多核苷酸之檢體。亦即，EML4-ALK 融合多核苷酸為陽性之 3 例中之 2 例不存在有全長 ALK 基因。

試驗例 11 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之腫瘤形成能之探討

將 EML4-ALKv1/pMXS (於 pT7Blue-2 載體中使 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 於正方向進行選殖之選殖體中，藉由進一步以限制酶 EcoRI 及 Sall 消化而取出插入段，於 pMXS (J. Biol. Chem., 275 卷，24945-24952 頁，2000 年) 之 EcoRI-Sall 位點次選殖者) 作為受質，使用變異導入套組 (QuickChange Site-Directed Mutagenesis 套組; Stratagene 公司)，製作將 EML4-ALK 融合蛋白質之第 589 號胺基酸 (ATP 結合部位) 之離胺酸殘基置換成蛋胺酸之 EML4-ALK (K589M) /pMXS。於反應中使用由序列編號 9 及序列編號 10 所組成之寡核苷酸。ALK cDNA (Morris, SW 等人, Science. 1994 Mar 4; 263 (5151) : 1281-4) 係依據慣例選殖於逆轉錄病毒載體 pMXS 中 (各命名為 ALK/pMXS、ALK/pMX-iresCD8)。

上述 EML4-ALKv1/pMXS、全長 ALK/pMXS、EML4-ALK (K589M) /pMXS 表現質體以及未插入 cDNA 之空白

載體 ( pMXS ) 以磷酸鈣法導入 3T3 纖維芽細胞培養 21 天後，如圖 2 上段，在導入 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 表現病毒時之範圍內觀察到多數轉形焦點。比例尺表示 100 $\mu$ m。又於裸毛小鼠皮下接種  $5 \times 10^5$  個同樣導入之 3T3 細胞 20 天後觀察，僅於 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 表現細胞中依然形成腫瘤。又腫瘤形成數 ( 3T3 細胞接種處個數有多少處形成有腫瘤 ) 如下。全長 ALK 表現細胞之腫瘤形成數於 8 個中有 0 個，EML4-ALK 融合蛋白質 v1 表現細胞於 8 個中有 8 個。又，EML4-ALK ( K589M ) 表現細胞之腫瘤形成數於 8 個中有 0 個。由此等結果，即使使全長 ALK 蛋白質表現亦無腫瘤形成能，EML4-ALK 融合蛋白質有腫瘤形成能，故顯示 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 為癌的原因基因。又，於 EML4-ALK ( K589M ) 未觀察到 EML4-ALK 之腫瘤形成能，故認為腫瘤形成能倚賴於激酶活性。以下，導入 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 表現質體並使 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 表現之 3T3 細胞稱為 v1 表現 3T3 細胞。

試驗例 12 EML4-ALK 融合蛋白質之激酶活性阻礙劑之篩檢方法

( 1 ) EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之取得

將於 N 末端附加有 FLAG 標記之 EML4-ALK 融合蛋白質 v1，插入可同時表現插入 cDNA 及細胞表面抗原 CD8 之載體 pMX-iresCD8 ( J. Biol. Chem. 2001 年，276 卷，

p.39012- 39020) 中，製作使 FLAG-EML4-ALKv1 及 CD8 兩者表現之載體 FLAG-EML4-ALKv1/pMX-iresCD8。使用 FLAG-EML4-ALKv1/pMX-iresCD8 以與前述同樣的方法製作重組逆轉錄病毒，感染於小鼠淋巴系細胞株 BA/F3 細胞中。使用細胞分離用磁性珠粒試藥及純化管柱（對 CD8 結合磁性珠粒之單珠抗體及 MiniMACS 純化管柱；均獲自 Miltenyi Biotec 公司），簡便純化細胞表面 CD8 表現細胞。將可表現於 N 末端附加有 FLAG 標記之 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之 BA/F3 細胞培養於含 10% 胎牛血清之 RPMI1640 培養基中，獲得  $2.7 \times 10^9$  個細胞。於 PBS 中洗淨 3 次後，將細胞溶解於溶解液（50mM Tris-HCl (pH7.4) 、 150mM NaCl、1% Triton X100、5mM EDTA、5mM EGTA、1mM NaVO<sub>4</sub>、1mM DTT、蛋白酶抑制劑完全混合劑）中。離心後所得之上澄液中存在之 EML4-ALK 融合蛋白質 v1，使用抗 FLAG M2 抗體親和性膠體（ANTI-FLAG M2 Affinity Gel；SIGMA-ALDRICH 公司），依據製品資訊所記載之方法進行純化。

#### (2) EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之逆激酶活性之檢出

使用激酶活性檢測套組（HTRF KinEASE-TK；Cisbio 公司）探討於上述純化之 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之對胜肽受質之磷酸化活性。於受質使用套組同包裝之 TK 受質 1，未添加 ATP 及添加 ATP 100 $\mu$ M 後分別於室溫反應 1 小時，依據套組推薦檢出 HTRF 計數之結果，明白顯示添加 ATP 之 HTRF 計數相對於未添加 ATP 者（亦即胜肽受



質之磷酸化) 約增加 12 倍。如以上，藉由使用抗磷酸化 ALK 抗體或激酶活性檢出套組，可檢出 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之逆激酶活性。

(3) 化合物對於 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 逆激酶活性之阻礙作用

對於作為具有 ALK 阻礙作用之化合物之化合物 A、化合物 B、化合物 C 及化合物 D，使用上述激酶活性檢出套組探討對於 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 逆激酶活性之阻礙作用。於含有 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之反應液中，添加最終濃度為 10 $\mu$ M 或 10nM 之各化合物，一方面，添加 ATP 或未添加 ATP 進行反應。其他，依據上述(2)之方法進行。在化合物未存在下未添加 ATP 及添加 ATP 時之磷酸化計數分別作為 100%阻礙及 0%阻礙，由下式算出由化合物引起之 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 逆激酶活性之阻礙作用。

$$\left[ \text{由化合物引起之激酶活性阻礙} (\%) \right] = \left( 1 - \left[ \frac{\text{添加化合物及添加 ATP 時之磷酸化計數} - \text{未添加化合物及未添加 ATP 時之磷酸化計數}}{\text{未添加化合物及添加 ATP 時之磷酸化計數} - \text{未添加化合物及未添加 ATP 時之磷酸化計數}} \right] \right) \times 100$$

其結果示於表 7。

又，以下化合物 A~D 為上述專利文獻 1 中記載之化

合物 A~D。

[ 表 7 ]

被試驗化合物	最終濃度	活性阻礙(%)
化合物 A	10 $\mu$ M	99
化合物 B	10 $\mu$ M	56
化合物 C	10nM	99
化合物 D	10nM	99

各化合物均可阻礙純化 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之對胜肽受質之磷酸化活性。

由以上，以取得 EML4-ALK 融合蛋白質之逆激酶活性作為指標，顯示可篩檢阻礙本發明之蛋白質活性之物質。

試驗例 13 EML4-ALK 融合蛋白質激酶活性之阻礙劑對於表現 EML4-ALK 融合多核苷酸 v1 之細胞之細胞增殖阻礙作用

懸浮於 PBS 之 v1 表現 3T3 細胞  $3 \times 10^6$  個對 5 週齡雄性 Balb/c 裸毛小鼠（日本 Charles River 公司）進行背部皮下注射並植入。植入 7 天後開始投予 EML4-ALK 融合蛋白質之激酶活性之阻礙劑之化合物 C。試驗係對溶劑群及化合物 C 群各進行 4 隻，將化合物 C 溶解於由 10% 1-甲基-2-吡咯啉酮（SIGMA-ALDRICH 公司）/90% 聚乙二醇 300（Fluka 公司）所組成之溶劑中，經口投予 10mg/kg。投予進行 14 天每天一次，隔天測定體重以及腫瘤直徑。使用下式算出腫瘤體積。

[ 腫瘤體積 ( mm<sup>3</sup> ) ] = [ 腫瘤長徑 ( mm ) ] × [ 腫瘤短徑 ( mm ) ]<sup>2</sup> × 0.5

化合物投予開始日及投予終了日之溶劑群之腫瘤體積分別作為 100%抑制、0%抑制，算出化合物 C 之阻礙率。結果，化合物 C 對 v1 表現 3T3 細胞（腫瘤）之增殖阻礙 103%。

除了植入 6 天後開始投予化合物，投予進行 10 天每天一次以外，以與上述相同方法，探討化合物 D 之抗腫瘤作用。其結果，化合物 D 對 v1 表現 3T3 細胞（腫瘤）之增殖阻礙 101%。

試驗例 14 化合物對 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 逆激酶活性之阻礙作用

以與試驗例 12 ( 3 ) 同樣之方法，使用上述激酶活性檢出套組，探討化合物對 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 逆激酶活性之阻礙作用。被試驗化合物以最終濃度自 1000nM 至 0.3nM 之 8 階段添加於含 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之反應液中，接著添加 ATP。又製作含 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 但未添加被試驗化合物之反應液（僅添加 0.4% 之 DMSO 溶劑替代被試驗化合物），添加 ATP，或未添加而進行相同反應。其他依據試驗例 12 ( 2 ) 之方法進行。未添加被試驗化合物且未添加 ATP 以及添加 ATP 時之磷酸

化計數分別作為 100%阻礙以及 0%阻礙，藉由邏輯回歸法算出 50%阻礙時之被試驗化合物濃度（ $IC_{50}$ ）。

其結果，式（I）之化合物阻礙了 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之激酶活性。尤其，式（I）化合物中，於上述試驗中，顯示  $IC_{50}$  值為 1000nM 或 100nM 以下。其中尤其是實施例 1 之化合物顯示 42nM 之  $IC_{50}$  值。

上述各試驗結果，確認式（I）之化合物具有 EML4-ALK 融合蛋白質 v1 之激酶活性之阻礙作用。由此，可作為 EML4-ALK 融合基因陽性之癌，於其他樣態為 EML4-ALK 融合陽性之肺癌等之治療劑。

含有式（I）之化合物或其製藥學上可接受性鹽之 1 種或 2 種以上作為有效成分之醫藥組成物，係使用本技藝中常用之藥劑用賦形劑、藥劑用擔體等，藉由通常使用之方法進行調製。

投予係以錠劑、丸劑、膠囊劑、顆粒劑、散劑、液劑等經口投予，或以關節內、靜脈內、肌肉內等之注射劑、栓劑、點眼劑、眼軟膏、經皮用液劑、軟膏劑、經皮用貼附劑、經黏膜液劑、經黏膜貼附劑、吸入劑等非經口投予之任何型態投予。

至於用以經口投予之固體組成物，係使用錠劑、散劑、顆粒劑等。該種固體組成物中，係將 1 種或 2 種以上活性成分與至少一種惰性賦形劑例如乳糖、甘露糖、葡萄糖、羥丙基纖維素、微結晶纖維素、澱粉、聚乙烯吡咯啉酮及/或偏矽酸鋁酸鎂等混合。組成物，依據一般方法，亦

可含有惰性添加劑例如硬脂酸鎂等之滑澤劑或聚羧基甲基澱粉鈉等之崩解劑、安定化劑、溶解輔助劑。錠劑或丸劑可依據需要以糖衣或胃溶性或腸溶性物質之薄膜加以被膜。

用以經口投予之液體組成物包含藥劑上可接受之乳化劑、溶液劑、懸浮劑、糖漿劑或酏劑等，含有一般所用之惰性稀釋劑例如純化水或乙醇。該液體組成物亦可含有惰性稀釋劑以外之可溶化劑、濕潤劑、懸浮劑般之輔助劑、甜味劑、矯味劑、芳香劑、防腐劑。

用以非經口投予之注射劑含有無菌水性或非水性溶液劑、懸浮劑或乳化劑。至於水性溶劑，例如包含注射用蒸餾水或生理食鹽水。至於非水性溶劑，有例如丙二醇、聚乙二醇或如橄欖油之植物油、如乙醇之醇類、或聚山梨糖醇酯 80（藥方名）等。此種組成物又可進而含有等張化劑、防腐劑、濕潤劑、乳化劑、分散劑、安定化劑或溶解輔助劑。該等例如經由通過保留細菌之過濾膜加以過濾、配合殺菌劑或藉照射而無菌化。又，該等亦可製造為無菌固體組成物，而在使用前以無菌水或無菌注射用溶劑加以溶解或懸浮後使用。

至於外用劑，包含軟膏劑、硬膏劑、乳霜劑、膠凍劑、外敷軟膏劑、洗劑、點眼劑、眼軟膏等。含有一般所用之軟膏基劑、洗劑基劑、水性或非水性液劑、懸浮劑、乳劑。例如，作為軟膏或洗劑基劑，舉例有聚乙二醇、丙二醇、白色凡士林、白色蜜蠟、聚氧乙烯硬化蓖麻油、單硬

脂酸甘油酯、硬脂醇、鯨蠟醇、聚月桂醇 ( lauromacrogol )、倍半油酸山梨糖醇酐等。

吸入劑或經鼻劑等之經黏膜劑係使用固體、液體或半固體狀者，可依據以往習知方法製造。例如習知賦形劑或進而適當添加 pH 調節劑、防腐劑、界面活性劑、滑澤劑、安定劑或增黏劑等。投予可使用用以適當地吸入或吹送之裝置。例如使用計量投予吸入裝置等之習知裝置或噴霧器，化合物係為單獨或經處方之混合物之粉末，或與醫藥可接受性擔體組合成溶液或懸浮液而投予。乾燥粉末吸入器等可為單次或多次投予用者，亦可利用乾燥粉末或含有粉末之膠囊。或者，可為使用適當推進劑例如氯氟碳、氫氟碳或二氧化碳等之適宜氣體之加壓氣溶膠噴霧器等之形態。

通常經口投予時，1 日的投予量，每體重宜約為 0.001~100 mg/kg，較好為 0.1~30mg/kg，更好為 0.1~10mg/kg，其可 1 次投予或分 2 至 4 次投予。於靜脈內投予時，1 日的投予量，每體重宜為約 0.0001~10mg/kg，可 1 日 1 次至分數次投予。又，作為經黏膜劑，每體重宜為約 0.001~100mg/kg，可 1 日 1 次至分數次投予。投予量係考慮症狀、年齡、性別等依據各情況加以適當決定。

式 ( I ) 化合物可與認為前述式 ( I ) 化合物顯示有效性之疾病之種種治療劑或預防劑合併使用。一般於腫瘤尤其是惡性腫瘤之化學療法中單獨投予抗腫瘤劑時，由副作用之觀點而言，其效果有其界限，大多有無法充分獲得抗

腫瘤效果之情況。因此，於臨床情況係進行作用機制不同之 2 劑或 3 劑以上組合之多劑併用療法。該併用療法藉由組合作用機制不同之抗腫瘤劑，可達到下列目的：1) 減少非敏感性細胞集團；2) 預防或延遲抗藥性出現；3) 藉由組合毒性不同之藥劑而得以分散毒性等之減輕副作用或增強抗腫瘤作用。該併用可同時投予或亦可分別連續、或於所需時間間隔內投予。同時投予製劑可為調配劑亦可經個別製劑化。

作為併用之藥劑，可舉例為烷化劑、代謝拮抗劑等之化學療法、免疫療法劑、激素療法劑、細胞增殖因子阻礙劑，具體言之，舉例有例如順氯鉍鉑、碳鉍鉑、紫杉醇、多西紫杉醇、葛西他賓 (gemcitabine)、愛諾他賓 (irinotecan)、威諾他賓 (Vinorelbine)、癌思停 (bevacizumab) 等之藥劑。

## 【實施方式】

### 實施例

以下基於實施例詳細說明式 (I) 化合物之製造方法。又，本發明並不限於下列實施例中所述化合物。另外，原料化合物之製法分別顯示於製造例中。又，式 (I) 化合物之製造方法並非僅限於以下所示具體實施例之製造方法，亦可經由該等製造方法之組合或熟悉本技藝者瞭解之方法製造式 (I) 化合物。

另外，實施例、製造例及後述表中使用下列簡寫：

Rex : 製造例編號 , Ex : 實施例編號 , No. : 化合物編號 , Structure : 化學結構式 , Data : 物理化學數據 ( FAB+ : FAB-MS [ M+H ] <sup>+</sup> , FAB- : FAB-MS [ M-H ] <sup>-</sup> , ESI+ : ESI- MS [ M+H ] <sup>+</sup> , CI+ : CI [ M+H ] <sup>+</sup> , EI : EI [ M ] <sup>+</sup> , NMR-DMSO<sub>d6</sub> : 二甲基亞砜 -d<sub>6</sub> 中之 <sup>1</sup>H-NMR 中之峰的 δ ( ppm ) , NMR-CDCl<sub>3</sub> : 氘化氯仿中之 <sup>1</sup>H-NMR 中之峰的 δ ( ppm ) , MP : 熔點 ( °C ) , Amrph : 該化合物顯示為非晶形 , Cryst : 該化合物顯示為結晶 , Salt : 鹽 ( 空欄 : 該化合物顯示為游離態 ) , CL1 : 1 鹽酸鹽 , CL2 : 2 鹽酸鹽 , CL3 : 3 鹽酸鹽 , FM : 2 富馬酸鹽 , Me : 甲基 , Et : 乙基 , <sup>i</sup>Pr : 異丙基 , tBu : 第三丁基 , nBu : 正丁基 。 Rsyn 及 Syn : 製造方法 ( 數字表示該化合物係藉由與具有該編號之製造例編號或實施例編號之化合物相同之方法 , 使用相對應之原料製造 ) 。

### 製造例 1

在丙烷-2-硫醇 ( 1.5 毫升 ) 、碳酸鉀 ( 3 克 ) 及 N,N-二甲基甲醯胺 ( 20 毫升 ) 之混合溶液中添加 4-氯-2-氟硝基苯 ( 2.5 克 ) , 在室溫下攪拌 5 小時。於反應溶液中加水且以乙酸乙酯萃取 , 萃取液以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後 , 減壓餾除溶劑 , 獲得 4-氯-2-異丙基磺醯基-1-硝基苯 ( 3.30 克 ) 之黃色油狀物。

### 製造例 2



漿 2,3-二氯銷基苯 ( 4 克 ) 添加於異丙基亞磺酸鈉 ( 3.3 克 ) 及 N-甲基 -2-吡咯啉酮 ( 20 毫升 ) 之混合溶液中，且在 70℃ 下攪拌隔夜。於反應液中添加水且過濾收集所析出之固體，以二乙醚洗淨，獲得 3-氯 -2-異丙基磺醯基 -1-硝基苯 ( 3.0 克 ) 之白色固體。

### 製造例 3

將製造例 1 之化合物 ( 3.3 克 ) 及氯仿 ( 50 毫升 ) 之混合液添加於間 - 氯過苯甲酸 ( 7.89 克 ) 及氯仿 ( 100 毫升 ) 之混合液中，在 50℃ 下攪拌 7 小時。將反應液靜置冷卻後，添加飽和碳酸氫鈉水溶液且以氯仿萃取。有機層以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑，殘留物以矽膠管柱層析 ( 溶離液：正己烷：乙酸乙酯 = 3：1-2：1 ) 純化，獲得 4-氯 -2-異丙基磺醯基 -1-硝基苯 ( 3.33 克 ) 之黃色固體。

### 製造例 4

在冰冷卻下將三乙胺 ( 4.11 毫升 ) 添加於含 2-硝基苯磺醯氯 ( 5.09 克 )、N-甲基乙基胺 ( 1.35 克 ) 及氯仿 ( 100 毫升 ) 之混合液中，在室溫下攪拌 5 小時。於反應液中添加水且以氯仿萃取，有機層以 1M 鹽酸、飽和碳酸氫鈉水溶液及飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，獲得 N-乙基 -N-甲基 -2-硝基苯磺醯氯 ( 6.48 克 ) 之褐色油狀物。

## 製造例 5

於含 N-環丙基-2-硝基苯磺醯胺 (5.63 克)、碳酸鉀 (4.82 克) 及 N,N-二甲基磺醯胺 (60 毫升) 之混合液中添加甲基碘 (2.17 毫升)，且在室溫下攪拌 6 小時。減壓餾除反應溶液，於殘留物中添加水且以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗滌，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物經矽膠管柱層析 (溶離液；正己烷：二乙醚 = 1 : 0.1 : 1) 純化，獲得 N-環丙基-N-甲基-2-硝基苯磺醯胺 (5.35 克) 之茶色固體。

## 製造例 6

於製造例 3 之化合物 (3.3 克) 及乙酸 (30 毫升) 之混合液中添加鐵粉 (2.23 克)，在 80°C 下攪拌 3 小時後，去除反應液之不溶物且減壓餾除溶劑。將乙酸乙酯 (100 毫升) 添加於殘留物中去除不溶物後，以水及飽和食鹽水洗滌。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。殘留物經矽膠管柱層析 (溶離液；正己烷：乙酸乙酯 = 3 : 1.2 : 1) 純化，獲得 4-氯-2-異丙基磺醯基苯胺 (2.79 克) 之淡橙色固體。

## 製造例 7

於含 2,4-二氯-6-甲氧基-1,3,5-三嗪 (370 毫克) 及四氫呋喃 (10 毫升) 之混合液中添加 2-(異丙基磺醯基) 苯胺 (400 毫克)、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺 (0.72 毫

升) 及四氫呋喃 ( 5 毫升 ) 之混合液 , 在室溫下攪拌隔夜 , 接著在 70℃ 下攪拌 7 小時。使反應液經冰冷卻且加水 ( 60 毫升 ) , 過濾析出之固體 , 以矽膠管柱層析 ( 溶離液 ; 氯仿 ) 純化後 , 以己烷洗淨 , 獲得 4-氯-N-[ 2-( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -6-甲氧基-1,3,5-三嗪-2-胺 ( 200 毫克 ) 之白色固體。

#### 製造例 8

在冰冷卻下 , 於含 2-( 異丙基磺醯基 ) 苯胺 ( 450 毫克 ) 及 N,N-二甲基甲醯胺 ( 10 毫升 ) 之混合液中添加 55% 之油性氫化鈉 ( 200 毫克 ) , 攪拌 30 分鐘後 , 添加 2,4-二氯喹啉 ( 500 毫克 ) , 且在冰冷卻下攪拌 30 分鐘 , 接著在室溫下攪拌隔夜。反應液經冰冷卻且加水 , 以乙酸乙酯萃取 , 有機層以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後 , 減壓餾除溶劑 , 使殘留物經矽膠管柱層析 ( 溶離液 ; 正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1-3 : 1 ) 純化 , 獲得 2-氯-N-[ 2-( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] 喹啉-4-胺 ( 0.67 克 ) 之淡黃色固體。

#### 製造例 9

於 2-氟苯胺 ( 232 毫克 ) 、 2,4-二氯喹啉 ( 400 毫克 ) 及 N,N-二甲基甲醯胺 ( 4 毫升 ) 之混合液中添加碳酸鉀 ( 430 毫克 ) , 且在室溫下攪拌 8 小時。將水 ( 40 毫升 ) 加於反應液中並過濾收集析出之固體 , 以矽膠管柱層析

( 溶離液 ; 正己烷 : 乙酸乙酯 = 5 : 1-3 : 1 ) 純化 , 獲得 2- 氯 -N- ( 2- 氟苯基 ) 喹啉 -4- 胺 ( 0.22 克 ) 之淡黃色固體。

#### 製造例 10

於含製造例 24 之化合物 ( 309 毫克 ) 與乙腈 ( 5 毫升 ) 之混合液中添加吡丁啶鹽酸鹽 ( 112 毫克 ) 、 N- 乙基 -N- 異丙基丙烷 -2- 胺 ( 0.42 毫升 ) , 且在室溫下攪拌 1 小時。於反應液中添加水 , 過濾析出之固體後 , 經乾燥 , 獲得 4- 吡丁啶 -1- 基 -6- 氯 -N- ( 2- 氟苯基 ) -1,3,5- 三嗪 -2- 胺 ( 253 毫克 ) 之白色固體。

#### 製造例 11

在冰冷卻下 , 於含 4- 羥基哌啶 -1- 羧酸第三丁酯 ( 1.49 克 ) 及四氫呋喃 ( 30 毫升 ) 之混合液中添加第三丁氧化鉀 ( 830 毫克 ) , 攪拌 30 分鐘後 , 添加 4- 氟 -2- 甲氧基 -1- 硝基苯 ( 1.00 克 ) 及四氫呋喃 ( 20 毫升 ) 之混合溶液 , 在室溫下攪拌 3 小時。於反應液中加水、乙酸乙酯且萃取 , 以飽和食鹽水洗淨後 , 以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑 , 使殘留物經矽膠管柱層析 ( 溶離液 ; 正己烷 : 二乙醚 = 4 : 1 ) 純化 , 獲得 4- ( 3- 甲氧基 -4- 硝基苯氧基 ) 哌啶 -1- 羧酸第三丁酯 ( 898 毫克 ) 。

#### 製造例 12

於含 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯（5 克）、碳酸鉀（10 克）及 N,N-二甲基甲醯胺（50 毫升）之混合液中添加 1,4-二氧雜-8-氮雜螺〔4.5〕癸烷（5 克），且在 70℃ 下攪拌隔夜。於反應液中添加水（150 毫升），且過濾析出之固體。以二乙醚洗滌，獲得 8-（3-甲氧基-4-硝基苯基）-1,4-二氧雜-8-氮雜螺〔4.5〕癸烷（7.86 克）之淡黃色固體。

#### 製造例 13

於 3-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-羧酸第三丁酯（3.04 克）及氯仿（30 毫升）之混合液中添加三氟乙酸（10 毫升），在室溫下攪拌 1 小時。減壓餾除溶劑後，添加 4-氟-2-甲氧基-1-硝基苯（1.93 克）、碳酸鉀（12.2 克）及 N,N-二甲基甲醯胺（60 毫升）之混合液，在 80℃ 下攪拌隔夜。減壓餾除溶劑後，添加水於殘留物中，以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，獲得 1-〔1-（3-甲氧基-4-硝基苯基）吡咯啶-3-基〕-4-甲基哌嗪（2.16 克）。

#### 製造例 14

於含製造例 57 之化合物（6.68 克）、1-甲基哌嗪（4.17 毫升）及二氯甲烷（100 毫升）之混合液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（8.04 克），且在室溫下攪拌隔夜。於反應液中添加水、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，以

飽和食鹽水洗淨。減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=1：0-20：1）純化，獲得 1-〔1-（3-乙氧基-4-硝基苯基）哌啶-4-基〕-4-甲基哌嗪（6.68 克）。

#### 製造例 15

於 4-氟-2-甲基-1-硝基苯（3.08 克）、碳酸鉀（6.80 克）及 N,N-二甲基甲醯胺（30 毫升）之混合液中添加哌啶-4,4-二醇鹽酸鹽（3.83 克），在 70℃ 下攪拌兩天。減壓餾除反應溶液，於殘留物中添加水、乙酸乙酯，過濾析出之固體，乾燥後，添加二氯甲烷（56 毫升）、1-甲基哌嗪（3.00 毫升）及三乙醯氧基硼氫化鈉（5.75 克），在室溫下攪拌隔夜。於反應液中添加水、飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=1：0-20：1）純化，獲得 1-甲基-4-〔1-（3-甲基-4-硝基苯基）哌啶-4-基〕哌嗪（1.29 克）。

#### 製造例 16

於濃硫酸（40 毫升）及乙酸（60 毫升）之混合液中添加 N-〔2-（4-氯苯基）乙基〕-2,2,2-三氟乙醯胺（14.2 克）後，添加仲甲醛（2.79 克），且在氫氣下攪拌隔夜。於反應溶液中添加冰水，以乙酸乙酯萃取後，以飽和碳酸氫鈉水溶液、飽和食鹽水洗淨。以無機硫酸鎂乾燥後，減

壓餾除溶劑，獲得 7-氯-2-(三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 (13.7 克) 之淺黃色固體。

#### 製造例 17

將製造例 16 之化合物 (13.7 克) 溶解於濃硫酸 (60 毫升) 中之後，冷卻至 0°C，且在 1 小時內滴加硝酸鉀 (3.3 克) 及濃硫酸 (60 毫升)。接著在冰冷卻下攪拌 1 小時後，將水添加於反應液中。以乙酸乙酯萃取後，以飽和食鹽水洗滌有機層，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物於乙酸乙酯-己烷中再結晶，獲得 7-氯-6-硝基-2-(三氟乙醯基)-1,2,3,4-四氫異喹啉 (4.46 克) 之無色固體。

#### 製造例 18

在冰冷卻下，於含 1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5] 十一烷-9-羧酸第三丁酯 (5.80 克) 及二噁烷 (100 毫升) 之混合液中依序添加 1M 氫氧化鈉水溶液 (24.9 毫升)、氯甲酸苄酯 (3.55 毫升)，且在室溫下攪拌 16 小時。減壓濃縮反應液後，以乙酸乙酯萃取。減壓濃縮有機層，使殘留物經矽膠管柱層析 (溶離液；正己烷：乙酸乙酯=9：1-1：1) 純化，獲得 1-氧雜-4,9-二氮雜螺 [5.5] 十一烷-4,9-二羧酸 4-苄基酯 9-第三丁酯 (8.06 克) 之無色漿狀物。

#### 製造例 19

於含製造例 18 之化合物（8.06 克）及乙醇（200 毫升）之混合液中添加 4M 鹽酸二噁烷溶液（30 毫升），且在室溫下攪拌 16 小時。減壓餾除溶劑，使殘留物自二乙醚-乙醇再結晶，獲得 1-氧雜-4,9-二氮雜螺〔5.5〕十一烷-4-羧酸苄酯鹽酸鹽（3.86 克）之無色固體。

#### 製造例 20

於含製造例 12 之化合物（7.83 克）及乙醇（100 毫升）之混合液中添加 10% 被鈀碳（水份 53%）（2.83 克），且在常壓氫氣中，於室溫下攪拌隔夜。以矽藻土過濾後，減壓餾除溶劑，獲得 4-（1,4-二氧雜-8-氮雜螺〔4.5〕癸-8-基）-2-甲氧基苯胺（6.83 克）之淺紫色固體。

#### 製造例 21

於製造例 71 之化合物（1.32 克）及乙酸（30 毫升）之混合液中添加鐵粉（0.79 克），在 80℃ 下攪拌 3 小時後，去除反應溶液之不溶物且減壓餾除溶劑。將乙酸乙酯添加於殘留物中去除不溶物後，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑。獲得 2-氯-4〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯胺（290 毫克）。

上述製造例中製造之化合物之化學構造列於表 8~表 9。又，與上述製造例之方法同樣，使用分別對應之原料製造表 10~表 16 中所示之製造例化合物。又，該等製造例化合物之機器分析數據列於表 17~表 19。



## 實施例 1

於含 2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯胺 (230 毫克) 及乙醇 (3 毫升) 之混合液中添加甲烷磺酸 (0.11 毫升)，在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加製造例 8 之化合物 (200 毫克) 且在 100°C 下攪拌 3 小時。將反應液靜置冷卻後，添加水 (20 毫升)，且添加飽和碳酸氫鈉水溶液，過濾在 pH8 時析出之固體。所得固體經矽膠管柱層析 (溶離液；氯仿：甲醇：飽和氨水 = 50 : 1 : 0.1-30 : 1 : 0.1) 純化，獲得 N<sup>4</sup>-[2-(異丙基磺醯基)苯基]-N<sup>2</sup>-{2-甲氧基-4-[4-(4-甲基哌嗪-1-基)哌啶-1-基]苯基} 喹啉-2,4-二胺 (0.26 克) 之黃色非晶形。

## 實施例 2

於含 2-甲氧基-N<sup>4</sup>-甲基-N<sup>4</sup>-(1-甲基哌啶-4-基)苯-1,4-二胺 (150 毫克) 及乙醇 (3 毫升) 之混合液中添加甲烷磺酸 (0.08 毫升)，在室溫下攪拌 15 分鐘後，添加製造例 8 之化合物 (240 毫克) 且在 100°C 下攪拌 3 小時。將反應液靜置冷卻後，添加水及飽和碳酸氫鈉水溶液，在 pH8 下以乙酸乙酯萃取，以水及飽和食鹽水洗淨萃取液，以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析 (溶離液；氯仿：甲醇：飽和氨水 = 100 : 1 : 0.1-50 : 1 : 0.1) 純化，獲得褐色非晶形。使所得非晶形溶於乙醇 (5 毫升) 及乙酸乙酯 (5 毫升) 中，添加 4M 氯化氫之

乙酸乙酯溶液（0.3 毫升），攪拌 10 分鐘。添加乙酸乙酯（20 毫升）並過濾收集析出之固體，獲得  $N^4$ -〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕- $N^2$ -〔2-甲氧基-4-〔甲基（1-甲基哌嗪-4-基）胺基〕苯基〕喹啉-2,4-二胺 3 鹽酸鹽（0.15 克）之淡黃色固體。

### 實施例 3

於含製造例 27 之化合物（200 毫克）、2-甲氧基-4-（嗎啉-4-基）苯胺（158 毫克）及乙腈（10 毫升）之混合液中添加 N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（0.13 毫升），加熱回流 12 小時。於反應液中添加水，過濾析出之固體，並經乾燥。以矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=20：1）純化，獲得 2-〔4-〔（2-甲氧基-4-嗎啉-4-基苯基）胺基〕-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕-N-甲基苯甲醯胺（135 毫克）之白色固體。

### 實施例 4

使用微波反應裝置，使含製造例 22 之化合物（209 毫克）、2-甲氧基-4-（4-苯基哌嗪-1-基）苯胺（189 毫克）、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（0.12 毫升）及 N-甲基-2-吡咯啉酮（3 毫升）之混合物在 120°C 下攪拌 20 分鐘。於反應溶液中添加水且過濾析出之固體，經乾燥後，以矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=1：0-20：1）純化。溶解於乙酸乙酯中，添加 4M 氯化氫之乙酸乙酯溶液後，減

壓餾除溶劑。使殘留物自乙醇結晶化，獲得 N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-（4-苯基哌嗪-1-基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 3 鹽酸鹽（273 毫克）。

#### 實施例 5

在室溫下，於含製造例 34 之化合物（850 毫克）及乙腈（17 毫升）之混合液中添加製造例 37 之化合物（806 毫克）、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（0.44 毫升），且攪拌 1 小時。於反應液中添加水，以氯仿萃取後，以飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；正己烷：乙酸乙酯=1：1）純化。溶解於乙酸乙酯中，添加 4M 氯化氫之乙酸乙酯溶液後，減壓餾除溶劑。使殘留物自乙醇及乙酸乙酯之混合溶劑中再結晶，獲得 6-氯-N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-（哌啶-4-基氧基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺鹽酸鹽（323 毫克）。

#### 實施例 6

使用微波反應裝置，使含製造例 78 之化合物（320 毫克）、製造例 20 之化合物（260 毫克）、N-乙基-N-異丙基丙烷-2-胺（0.17 毫升）及 N-甲基-2-吡咯啶酮（1 毫升）之混合液在 120℃ 下反應 20 分鐘。反應溶液靜置冷卻後，倒入水（20 毫升）中且過濾析出之固體後，經乾燥獲得淺紫色固體。於所得固體中添加乙酸（2 毫升）及水（1

毫升)，在 70°C 下攪拌隔夜。減壓濃縮反應液，於殘留物中添加乙酸乙酯（50 毫升）及飽和碳酸氫鈉水溶液（25 毫升）使液體分層，有機層以水及飽和食鹽水洗淨。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；正己烷：乙酸乙酯=1：1-1：3）純化，獲得 N-異丙基-2-〔〔4-〔〔2-甲氧基-4-〔4-氧代哌啶-1-基〕苯基〕胺基〕-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕苯磺醯胺（0.32 克）之非晶形。

#### 實施例 7

使實施例 163 之化合物（174 毫克）、乙酸（2 毫升）及水（1 毫升）之混合液在 70°C 下攪拌隔夜。於反應液中添加乙酸乙酯及飽和碳酸氫鈉水溶液，有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥後，減壓餾除溶劑，使所得殘留物溶於二氯甲烷（5 毫升）中，添加 1-甲基哌嗪（0.063 毫升）及三乙醯氧基硼氫化鈉（122 毫克），且在室溫下攪拌兩天。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取後，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=1：0-20：1）純化，獲得 2-〔〔4-〔〔2-甲氧基-4-〔4-〔4-甲基哌嗪-1-基〕哌啶-1-基〕苯基〕胺基〕-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕-N-甲基苯磺醯胺（42 毫克）之無色固體。

#### 實施例 8

於實施例 31 之化合物 (76 毫克) 及乙腈 (5 毫升) 之混合液中添加吡咯啉 (0.041 毫升), 且加熱回流 1 小時。於反應液中添加水, 過濾收集析出之固體。經乾燥後, 以矽膠管柱層析 (溶離液; 氯仿 : 甲醇 = 20 : 1) 純化, 獲得 2- ( { 4- [ ( 2-甲氧基 -4-嗎啉 -4-基苯基 ) 胺基 ] -6-吡咯啉 -1-基 -1,3,5-三嗪 -2-基 } 胺基 ) -N-甲基苯甲醯胺 (46 毫克) 之白色粉末。

#### 實施例 9

於實施例 68 之化合物 (3.15 克) 及乙酸乙酯 (30 毫升) 之混合液中添加 4M 氯化氫之乙酸乙酯溶液 (30 毫升), 且在室溫下攪拌 1 小時。減壓餾除溶劑, 於殘留物中添加飽和碳酸氫鈉水溶液後, 以乙酸乙酯萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨後, 以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑, 使殘留物經矽膠管柱層析 (溶離液; 氯仿 : 甲醇 : 飽和氨水 = 100 : 10 : 1) 純化, 獲得 N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 哌啶 -4-基氧基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 (2.1 克) 之無色非晶形。

#### 實施例 10

於實施例 62 之化合物 (140 毫克)、嗎啉 (0.08 毫升) 及 1,2-二氯乙烷 (2 毫升) 之混合液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉 (80 毫克), 且在室溫下攪拌 5 小時。於反應液中添加碳酸氫鈉水溶液且以氯仿萃取, 有機層以無水硫

酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=100：0-100：1）純化後，以二乙醚洗淨，獲得  $N^4$ -〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕- $N^2$ -〔2-甲氧基-4-（4-嗎啉-4-基哌嗪-1-基）苯基〕-喹啉-2,4-二胺（0.1 克）之黃色粉末。

#### 實施例 11

於實施例 66 之化合物（150 毫克）、三乙胺（0.05 毫升）及四氫呋喃（2 毫升）之混合液中添加乙酸酐（0.03 毫升），且在室溫下攪拌 6 小時。於反應液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以乙酸乙酯萃取，有機層以水及飽和食鹽水洗滌。以無水硫酸鈉乾燥後，減壓餾除溶劑，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇=100：1-50：1）純化後，獲得  $N^2$ -〔4-（4-乙醯基哌嗪-1-基）-2-甲氧基苯基〕- $N^4$ -〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕喹啉-2,4-二胺（0.11 克）之黃色粉末。

#### 實施例 12

於實施例 147 之化合物（240 毫克）、甲醛水溶液（0.18 毫升）及 1,2-二氯乙烷（5 毫升）之混合液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（280 毫克），且在室溫下攪拌 3 天。於反應溶液中添加飽和碳酸氫鈉水溶液，以氯仿萃取，有機層以無水硫酸鈉乾燥。減壓餾除溶劑後，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇：飽和氨水=50：1：0.1-

30 : 10 : 1) 純化後，以二乙醚洗淨，獲得 N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 1-甲基 -二氮雜螺 [ 5.5 ] 十一烷 -9-基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ( 135 毫克 ) 之淡黃色粉末。

### 實施例 13

使實施例 22 之化合物 ( 169 毫克 ) 與 6M 鹽酸 ( 4 毫升 ) 之混合液在 50°C 下攪拌 2 小時。使反應液冷卻後，添加水及 1M 氫氧化鈉水溶液成爲鹼性，以氯仿萃取。有機層以飽和食鹽水洗淨，以無水硫酸鎂乾燥。減壓餾除溶劑，且自乙醇 - 二乙醚再結晶，獲得 6- { [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] 胺基 } -4- ( { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2 ( 1H ) -酮 ( 27 毫克 ) 。

### 實施例 14

使實施例 23 之化合物 ( 250 毫克 ) 及吡啶鹽酸鹽 ( 1 克 ) 之混合物在 200°C 下攪拌 10 分鐘。靜置冷卻至室溫，添加水後，以氯仿洗淨。減壓餾除水層，使殘留物經矽膠管柱層析 ( 溶離液 ; 氯仿 : 甲醇 = 1 : 0-10 : 1 ) 純化，獲得 2- [ ( 4- { [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] 胺基 } -1,3,5-三嗪 -2-基 ) 胺基 ] -5- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 酚 ( 45 毫克 ) 。

## 實施例 15

於實施例 102 之化合物（630 毫克）、乙醇（10 毫升）及四氫呋喃（10 毫升）之混合液中添加 10% 被鈀碳（水份 53%）（500 毫克）且在常壓氫氣中，於室溫下攪拌 2 小時。以矽藻土過濾後，減壓餾除濾液，使殘留物經矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇 = 1：0-20：1）純化，獲得 N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-（1-氧雜-4,9-二氮雜螺〔5.5〕十一烷-9-基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺（102 毫克）。

## 實施例 16

於實施例 177 之化合物（1.09 克）及乙酸乙酯（10 毫升）之混合液中添加 4M 氯化氫之乙酸乙酯溶液（10 毫升），且在室溫下攪拌 30 分鐘。減壓餾除反應溶液，殘留物以乙酸乙酯洗淨，過濾後乾燥，獲得 N-（7-氟-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基）-N'-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺 2 鹽酸鹽（950 毫克）之無色固體。

## 實施例 17

於實施例 178 之化合物（1.2 克）及甲醇（15 毫升）之混合液中添加 2M 鹽酸（15 毫升），且進行加熱回流隔夜。減壓濃縮反應液，添加飽和碳酸氫鈉水溶液且以氯仿萃取後，以飽和食鹽水洗淨。減壓去除溶劑，使殘留物經



矽膠管柱層析（溶離液；氯仿：甲醇 = 1：0-20：1）純化，獲得 N-（7-氯-1,2,3,4-四氫異喹啉-6-基）-N'-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺（260 毫克）之無色非晶形。

#### 實施例 18

於實施例 62 之化合物（13.6 毫克）、甲基胺鹽酸鹽（2.0 毫克）、三乙胺（3.0 毫克）、1,2-二氯乙烷（0.5 毫升）之混合液中添加三乙醯氧基硼氫化鈉（10.5 毫克），且在室溫下攪拌隔夜。於反應液中添加氯仿、水，進行分液操作，減壓餾除有機層，使殘留物經 HPLC（管柱：SunFire C18 5 $\mu$ m 19mm x 100mm（waters 公司），溶劑：MeOH/0.1%HCOOH-H<sub>2</sub>O=10/90（0 min）-10/90（1 min）-95/5（9 min）-95/5（12min），流速：25 毫升/min）進行分段純化，獲得 N<sup>4</sup>-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N<sup>2</sup>-〔2-甲氧基-4-〔4-（甲基胺基）哌啶-1-基〕苯基〕喹啉-2,4-二胺（12.5 毫克）。

又，實施例 76、實施例 77、實施例 78、實施例 85、實施例 110 係同樣在反應後，藉由去保護、分段純化獲得。

#### 實施例 19

於實施例 72 之化合物（9.6 毫克）、環己酮（2.9 毫克）及二氯甲烷（0.5 毫升）之混合液中添加三乙醯氧基

硼氫化鈉（10.5 毫克）且在室溫下攪拌隔夜。於反應液中添加氯仿、水，進行分液操作，減壓餾除有機層，使殘留物經 HPLC（管柱：SunFire C18 5 $\mu$ m 19mm x 100mm（waters 公司），溶劑：MeOH/ 0.1% HCOOH-H<sub>2</sub>O=10/90（0 min）-10/90（1 min）-95/5（9 min）-95/5（12 min），流速：25 毫升/min）進行分段純化，獲得 N-〔4-（4-環己基哌嗪-1-基）-2-甲氧基苯基〕-N'-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺（5.1 毫克）。

又，實施例 134、實施例 141 係同樣在反應後，藉由去保護、分段純化獲得。

#### 實施例 20

於實施例 72 之化合物（9.6 毫克）、乙酸（1.8 毫克）、1-羥基苯并三唑（3.4 毫克）、N,N-二甲基甲醯胺（0.5 毫升）之混合液中添加 100 毫克之 PS-碳醯亞胺（PS-carbodiimide）（Argonaute technology 公司），且在室溫下攪拌隔夜。在室溫下於反應液中添加 MP-碳酸酯（MP-carbonate）（Argonaute technology 公司）（50 毫克）及 PS-異氰酸酯（PS-isocyanate）（Argonaute technology 公司）（50 毫克），攪拌 2 小時，過濾不溶物。減壓濃縮濾液，使殘留物經 HPLC（管柱：SunFire C18 5 $\mu$ m 19mm x 100mm（waters 公司），溶劑：MeOH/0.1%HCOOH-H<sub>2</sub>O=10/90（0 min）-10/90（1 min）-95/5（9 min）-95/5（12min），流速：25 毫升/min）進行分段純化，獲得 N-〔

4- ( 4-乙醯基哌嗪 -1-基 ) -2-甲氧基苯基 ] -N'- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ( 6.8 毫克 ) 。

又，實施例 160、實施例 161、實施例 162 係同樣在反應後，藉由去保護、分段純化獲得。

以上述實施例製造之化合物之化學構造列於表 20~表 22。又，與上述實施例之方法同樣，使用分別對應之原料製造表 23~表 42 中所示之實施例化合物。又，該等實施例化合物之機器分析數據列於表 43~表 50。

[ 表 8 ]

Rev/Salt.	Structure	Rev/Salt.	Structure
1		6	
2		7	
3		8	
4		9	
5		10	

〔表 9〕

Rev/ Salt	Structure	Rev/ Salt	Structure
11		17	
12		18	
13		19/ CL1	
14		20	
15		21	
16			

[ 表 10 ]

Rex/Salt	Structure	Rex/Salt	Structure
22		27	
23		28	
24		29	
25		30	
26		31	

[ 表 11 ]

Rex/Salt	Structure	Rex/Salt	Structure
32		37	
33		38	
34		39	
35		40	
36		41	

〔 表 12 〕

Rex/ Salt	Structure	Rex/ Salt	Structure
42		47	
43		48	
44		49	
45		50	
46		51	

〔表 13〕

Rex/ Salt	Structure	Rex/ Salt	Structure
52		58	
53		59	
54		60	
55		61	
56		62	
57		63	

〔 表 14 〕

Rex/ Salt	Structure	Rex/ Salt	Structure
64		70	
65		71	
66		72	
67		73	
68		74	
69		75	



[ 表 15 ]

Rex/Salt	Structure	Rex/Salt	Structure
76		82	
77		83	
78		84	
79		85	
80		86	
81		87	

[ 表 16 ]

Rex/Salt	Structure	Rex/Salt	Structure
88		92	
89		93	
90		94	
91			

〔 表 17 〕

Rex	Data
1	EI: 230.9
2	CI+: 263.9
3	FAB+: 264.0
4	ESI+: 245.4
5	ESI+: 257.3
6	EI: 232.9
7	ESI+: 343.0
8	ESI+: 362.1
9	ESI+: 274.2
10	FAB+: 280.1
11	FAB+: 353.2

Rex	Data
12	ESI+: 295.1
13	FAB+: 321.1
14	FAB+: 349.2
15	ESI+: 319.15
16	EI: 262.9, 265.0
17	EI: 308.0
18	ESI+: 391.1
19	ESI+: 291.1
20	EI: 264.0
21	ESI+: 309.2

〔 表 18 〕

Rex	Rsyn	Data	Rex	Rsyn	Data
22	7	ESI+: 313.1	45	6	EI: 228.9
23	8	ESI+: 396.1	46	8	ESI+: 392.2
24	7	EI: 259.8	47	11	FAB+: 254.1
25	7	ESI+: 298.0, 300.0	48	20	EI: 223.1
26	7	ESI+: 225.09	49	6	EI: 232.9
27	7	EI: 264.11	50	7	FAB+: 327.0
28	8	ESI+: 396.1	51	8	ESI+: 396.1
29	8	FAB+: 396.0	52	8	ESI+: 313.1
30	8	EI: 395.0	53	8	ESI+: 334.2
31	1	EI: 230.9	54	8	ESI+: 334.1
32	3	CI+: 264.0	55	12	ESI+: 314.2
33	8	CI+: 396.1	56	20	ESI+: 284.2
34	7	FAB+: 346.9	57	12	EI: 264.0
35	6	EI: 232.9	58	12	EI: 278.0
36	8	FAB+: 396.0	59	14	ESI+: 363.2
37	20	EI: 322.1	60	20	ESI+: 319.2
38	10	ESI+: 398.2	61	20	ESI+: 333.2
39	1	EI: 226.9	62	12	ESI+: 392.1
40	3	EI: 258.9	63	12	ESI+: 442.2
41	1	EI: 226.9	64	20	ESI+: 362.0
42	6	EI: 228.9	65	21	ESI+: 412.2
43	3	EI: 258.9	66	7	FAB+: 285.0
44	8	ESI+: 392.2	67	7	ESI+: 314.1
			68	20	ESI+: 289.2

〔表 19〕

Rex	Rsyn	Data	Rex	Rsyn	Data
69	20	ESI+: 291.3	82	6	EI: 214.0
70	7	ESI+: 299.2	83	7	ESI+: 340.2, 342.0
71	12	ESI+: 338.9, 340.9	84	7	ESI+: 326.0, 327.9
72	2	EI: 227.9	85	7	ESI+: 327.9, 330.0
73	6	EI: 196.9	86	7	ESI+: 356.0, 357.9
74	7	ESI+: 314.1	87	6	EI: 226.0
75	7	EI: 309.9	88	7	ESI+: 340.2
76	12	EI: 305.1	89	7	ESI+: 354.3
77	20	EI: 275.1	90	12	ESI+: 225.2
78	7	ESI+: 328.2	91	20	ESI+: 195.0
79	7	EI: 341.0	92	20	EI: 278.0
80	7	ESI+: 300.06, 302.04	93	7	ESI+: 312.9
81	7	ESI+: 342.3	94	7	ESI+: 314

〔表 20〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
1		5/ CL1	
2/ CL3		6	
3		7	
4/ CL3		8	

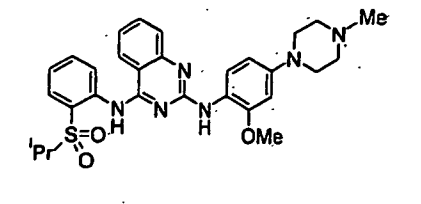
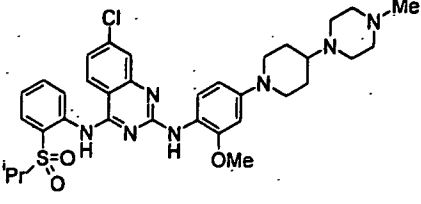
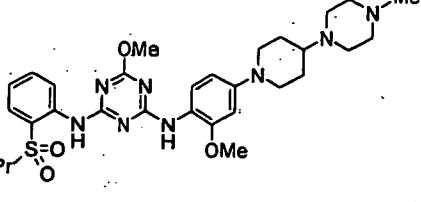
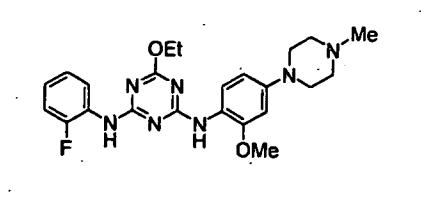
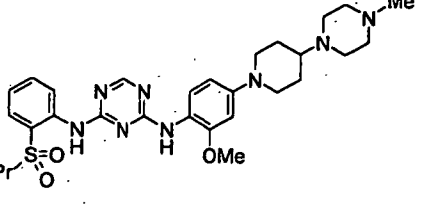
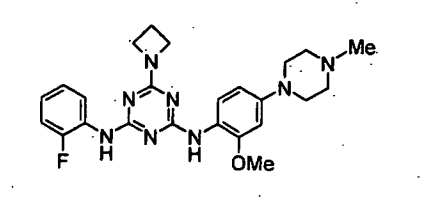
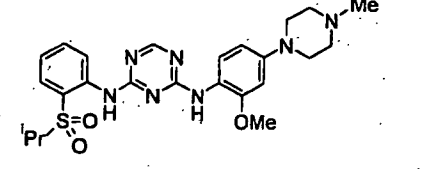
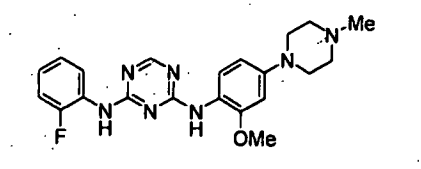
〔表 21〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
9		13	
10		14	
11		15	
12		16/ CL2	

〔表 22〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
17		19	
18		20	

〔表 23〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
21		25	
22		26/ FM	
23		27	
24		28	

〔表 24〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
29		33	
30		34/ CL2	
31		35	
32		36	



〔表 25〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
37		41	
38		42	
39		43	
40		44	

〔表 26〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
45		49	
46		50	
47		51	
48		52/ CL3	

〔表 27〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
53/ CL1		57	
54		58	
55		59	
56		60	

〔表 28〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
61		65	
62		66	
63/ CL3		67	
64		68	

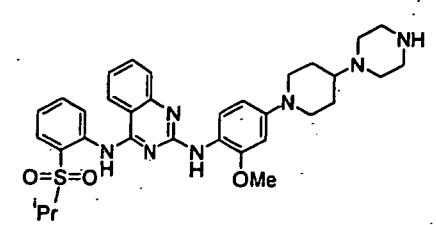
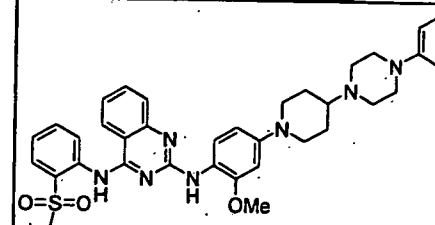
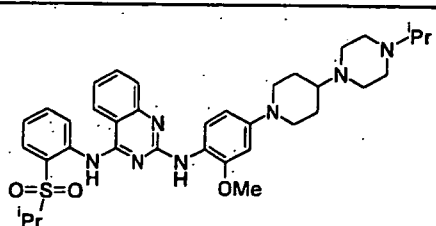
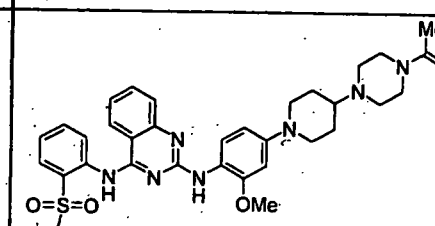
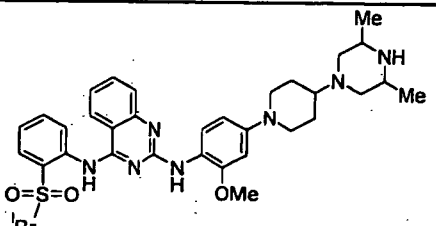
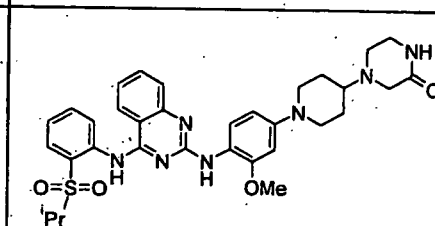
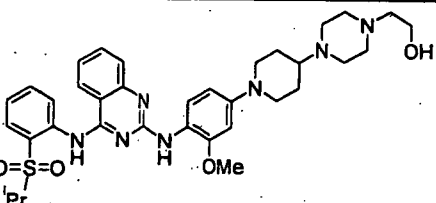
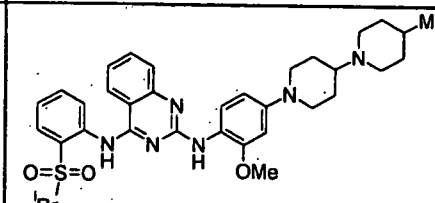
〔表 29〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
69		73	
70/ CL2		74	
71		75	
72		76	

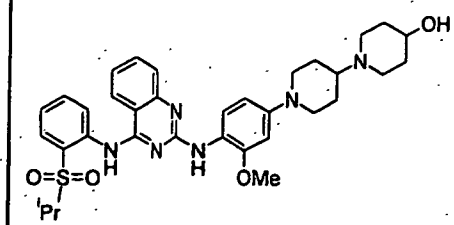
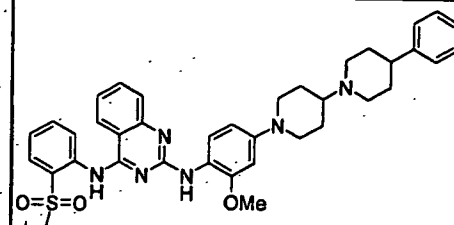
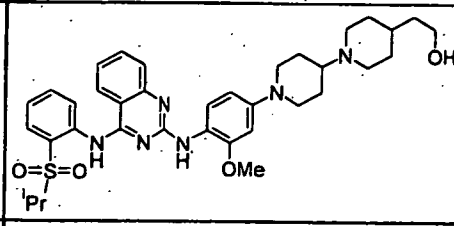
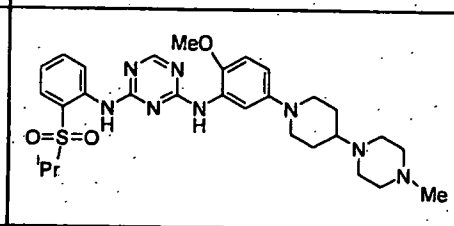
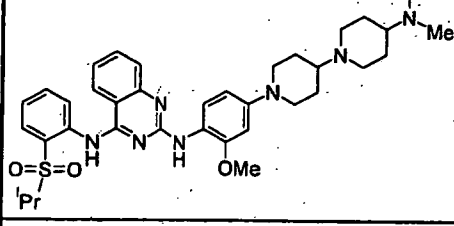
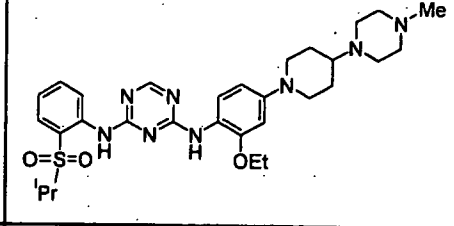
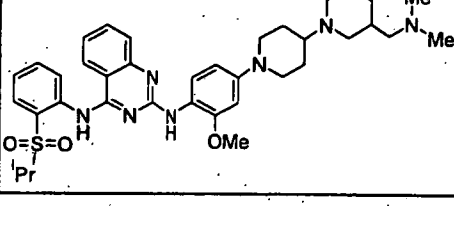
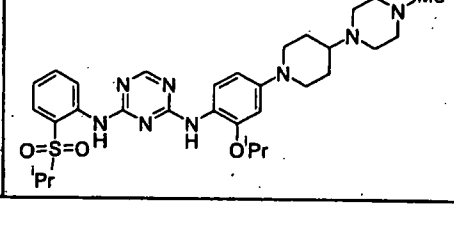
〔表 30〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
77		81	
78		82	
79		83	
80		84	

〔 表 31 〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
85		89	
86		90	
87		91	
88		92	

〔表 32〕

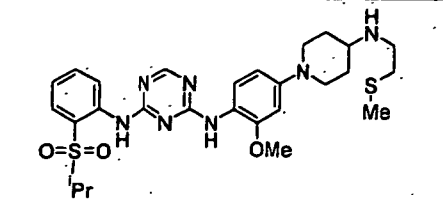
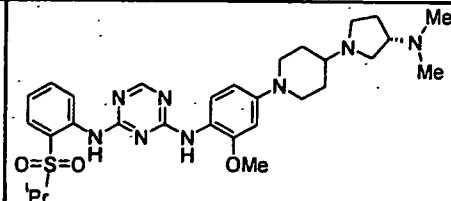
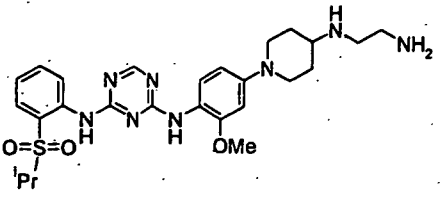
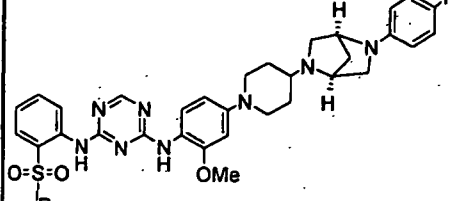
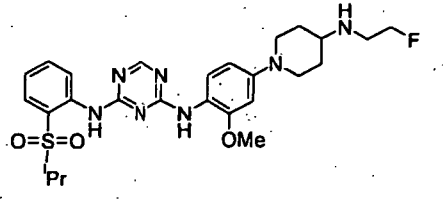
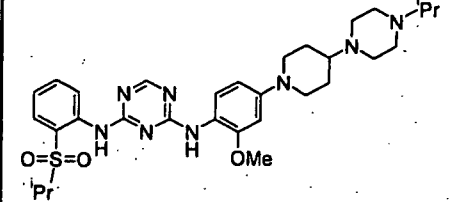
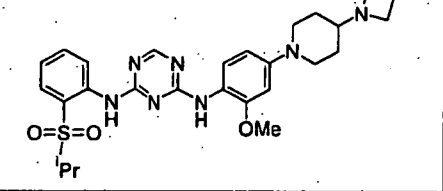
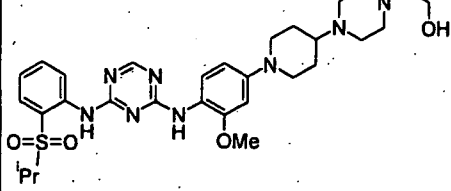
Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
93		97	
94		98	
95		99	
96		100	



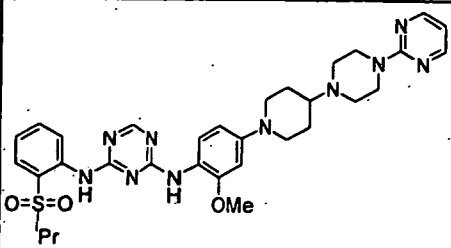
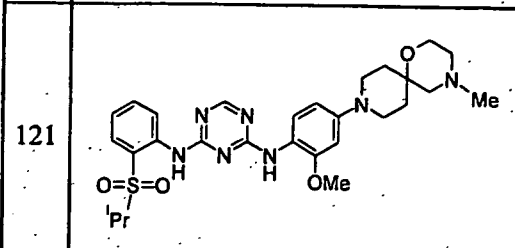
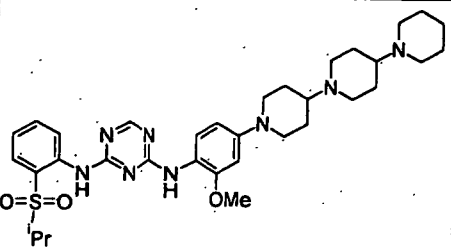
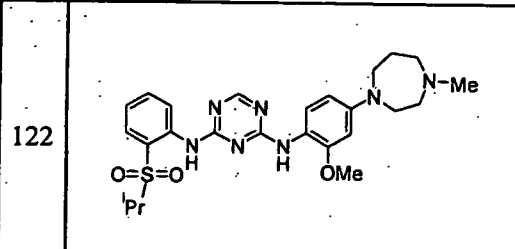
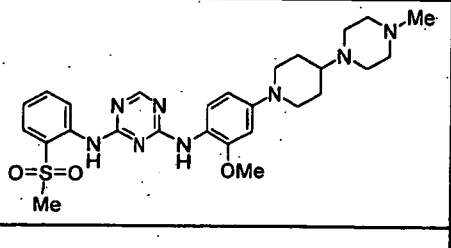
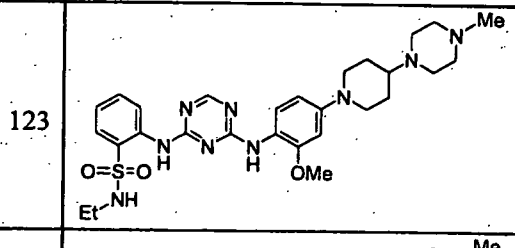
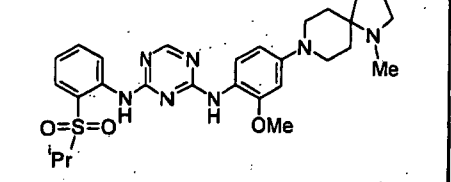
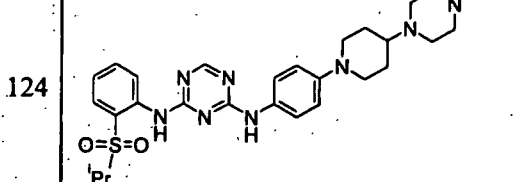
〔表 33〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
101		105	
102		106	
103		107	
104		108	

〔表 34〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
109		113	
110		114	
111		115	
112		116	

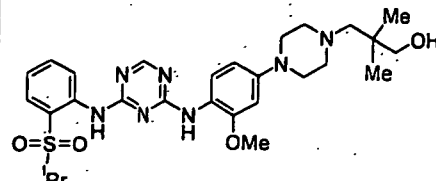
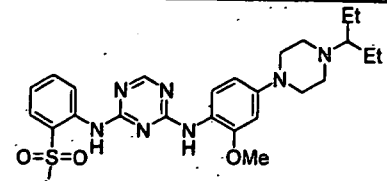
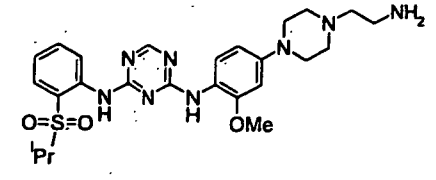
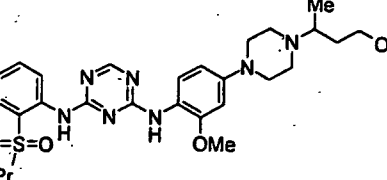
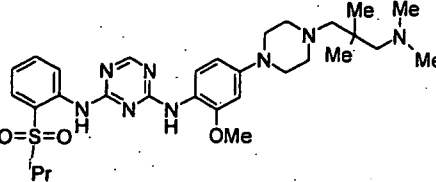
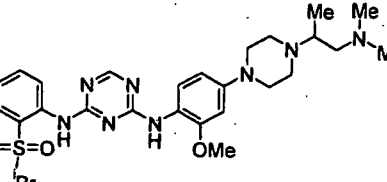
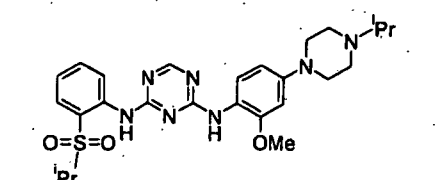
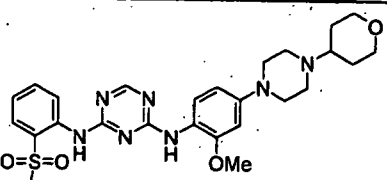
〔表 35〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
117		121	
118		122	
119		123	
120		124	

〔表 36〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
125		129	
126		130	
127		131	
128		132	

〔表 37〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
133		137	
134		138	
135		139	
136		140	

〔表 38〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
141		145	
142		146	
143		147	
144		148	

〔表 39〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
149		153	
150		154	
151		155	
152		156	

〔表 40〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
157		161	
158		162	
159		163	
160		164	



〔表 41〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
165		169	
166		170	
167		171	
168		172	

〔表 42〕

Ex/ Salt	Structure	Ex/ Salt	Structure
173		178	
174		179	
175		180	
176		181	
177			

〔 表 43 〕

Ex	Data	Ex	Data
1	ESI+: 630.3 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.30(6H,d,J=6.9Hz), 1.65-1.8(2H,m),1.96(2H,d,J=11.8Hz), 2.31(3H,s),2.35-2.8(1H,m),3.2- 3.3(1H,m),3.68(2H,d,J=12.3Hz),3.9 0(3H,s),6.58(2H,m),7.2-7.3(2H,m), 7.33(1H,s),7.6-7.7(3H,m),7.88(1H, d,J=8.2Hz),7.91(1H,d,J=8.0Hz),8.4 5(1H,d,J=8.2Hz),8.90(1H,d,J=8.5Hz), 10.18(1H,s) Amrph	8	ESI+: 505.3
2	ESI+: 575.3	9	FAB+: 499.1
3	ESI+: 436.1	10	ESI+: 617.4
4	ESI+: 560.4	11	ESI+: 575.3
5	FAB+: 533.1	12	ESI+: 566.4 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.31 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.5-1.7 (8H, m), 2.0-2.15 (2H, m), 2.37 (3H, s), 2.68 (2H, br), 2.99 (2H, t, J = 10.3 Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.4-3.5 (2H, m), 3.88 (3H, s), 6.55 (2H, br), 7.22 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.63 (2H, br), 7.88 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.10 (1H, br), 8.36 (1H, br), 8.54 (1H, br), 9.28 (1H, s) Cryst (MP: 132-135)
6	FAB+: 510.3	13	ESI+: 597.3
7	ESI+: 568.1 NMR-DMSO-d <sub>6</sub> : 1.40-1.59 (2H, m), 1.75-1.91 (2H, m), 2.08-2.19 (3H, m), 2.20-2.60 (12H, m), 2.60-2.78 (2H, m), 3.64-3.85 (5H, m), 6.40-6.55 (1H, m), 6.55-6.69 (1H, br), 7.10-7.30 (2H, m), 7.30-7.90 (2H, m), 8.19-8.42 (2H, m), 8.72-8.98 (1H, m), 8.98-9.16 (1H, m) Amrph	14	FAB+: 567.3
		15	ESI+: 554.4
		16	ESI+: 443.2
		17	ESI+: 459.2, 461.1
		18	ESI+: 561
		19	ESI+: 566
		20	ESI+: 526

〔 表 44 〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
21	1	FAB+: 547.2	32	1	ESI+: 664.3
22	1	ESI+: 611.2	33	8	FAB+: 465.2
23	1	ESI+: 581.2 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.31(6H,d,J=6.8Hz), 1.65-1.8(2H,m), 1.97(2H,d,J=11.7Hz), 2.34(3H,s), 2.3-2.8(1H,m), 3.2-3.3(1H,m), 3.70(2H,d,J=12.2Hz), 3.88(3H,s), 6.54(2H,m), 7.2(1H,m), 7.62(2H,br), 7.88(1H,dd,J=1.5,7.8Hz), 8.10(1H,br), 8.37(1H,br), 8.53(1H,br), 9.29(1H,s) Cryst (MP: 164-165)	34	8	FAB+: 468.2
		ESI+: 498.2 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.31(6H,d,J=6.8Hz), 2.42(3H,s), 2.68(4H,br), 3.15-3.35(5H,m), 3.89(3H,s), 6.54(2H,br), 7.2(1H,m), 7.63(2H,br), 7.89(1H,d,J=6.4Hz), 8.12(1H,br), 8.38(1H,br), 8.53(1H,br), 9.30(1H,s) Amorph	35	1	FAB+: 664.2
24	1	ESI+: 498.2 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.31(6H,d,J=6.8Hz), 2.42(3H,s), 2.68(4H,br), 3.15-3.35(5H,m), 3.89(3H,s), 6.54(2H,br), 7.2(1H,m), 7.63(2H,br), 7.89(1H,d,J=6.4Hz), 8.12(1H,br), 8.38(1H,br), 8.53(1H,br), 9.30(1H,s) Amorph	36	1	ESI+: 664.3
25	1	FAB+: 664.2	37	1	FAB+: 542.3
26	2	FAB+: 454	38	1	ESI+: 664.3
27	1	ESI+: 465	39	3	ESI+: 519.2, 521.2
28	1	ESI+: 410.3	40	8	ESI+: 570.4
29	3	ESI+: 397.2	41	8	ESI+: 554.4
30	3	ESI+: 431.2	42	8	ESI+: 556.3
31	3	ESI+: 470.1	43	1	ESI+: 666.4
			44	1	ESI+: 664.3
			45	1	ESI+: 630.4 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.30 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 1.86 (2H, d, J = 12.7 Hz), 1.97 (2H, t, J = 11.7 Hz), 2.28 (3H, s), 2.3-2.4 (1H, m), 2.77 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.94 (2H, d, J = 11.7 Hz), 3.19 (4H, t, J = 4.8 Hz), 3.2-3.3 (1H, m), 3.90 (3H, s), 6.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.58 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.6-7.7 (3H, m), 7.85-7.95 (2H, m), 8.45 (1H, br), 8.90 (1H, d, J = 8.3 Hz), 10.19 (1H, s) Cryst (MP: 109-114)

〔表 45〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
46	1	ESI+: 534.3			ESI+: 552.3
47	1	ESI+: 660.4			NMR-DMSOd6: 1.01-1.29 (6H, br), 1.40-1.60 (2H, m), 1.60-1.78 (4H, m), 1.83-2.00 (2H, m), 2.06-2.20 (1H, m), 2.41-2.62 (4H, m), 2.69-2.82 (2H, m), 3.19-3.52 (1H, m), 3.58-3.71 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.90-6.56 (1H, m), 6.56-6.71 (1H, br), 7.15-7.35 (2H, m), 7.45-7.62 (1H, m), 7.62-7.89 (1H, m), 8.20-8.45 (2H, m), 8.60-9.03 (1H, m), 9.15-9.35 (1H, br)
48	1	ESI+: 660.4			Amrph
49	1	ESI+: 582.3			
50	1	ESI+: 548.3			
51	6	ESI+: 497.3			
52	2	ESI+: 526.3 NMR-DMSOd6: 1.03-1.21 (6H, m), 1.80-2.05 (2H, m), 2.09-2.22 (2H, m), 2.60-2.78 (3H, m), 2.85-3.15 (5H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.83 (3H, s), 3.90-4.08 (1H, m), 4.10-4.70 (3H, br), 6.60-7.28 (1H, br), 7.30-7.90 (4H, m), 8.00-8.50 (2H, m), 9.28-9.52 (1H, br), 9.52-9.73 (1H, br), 10.51-10.85 (1H, br)	58	10	
		Amrph			
53	2	ESI+: 500.2	59	1	ESI+: 595.3
54	1	ESI+: 664.3	60	10	ESI+: 568.3
55	1	ESI+: 581.4	61	3	ESI+: 499.3
56	3	ESI+: 590.3	62	6	FAB+: 546.2
57	3	FAB+: 540.3	63	10	ESI+: 568.3 NMR-DMSOd6: 1.05-1.25 (6H, m), 1.78-2.10 (4H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.80-4.21 (17H, m), 4.35-4.51 (1H, m), 6.60-7.21 (1H, m), 7.30-7.55 (2H, m), 7.55-7.90 (2H, m), 8.10-8.50 (2H, m), 9.20-9.40 (1H, m), 9.40-9.65 (1H, m), 10.42-11.42 (1H, m)
					Amrph

〔 表 46 〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
64	1	ESI+: 602.3	82	18	ESI+: 601
65	1	FAB+: 602.3	83	18	ESI+: 615
66	1	ESI+: 533.3	84	18	ESI+: 670
67	1	ESI+: 534.3	85	18	ESI+: 616
68	1	FAB+: 599.2	86	18	ESI+: 658
69	12	ESI+: 513.3	87	18	ESI+: 644
70	2	ESI+: 566.4	88	18	ESI+: 660
71	1	FAB+: 583.3	89	18	ESI+: 692
72	9	ESI+: 484.3 NHR-DMSOd6: 1.02-1.29 (6H, br), 2.73-2.98 (4H, m), 2.98-3.16 (4H, m), 3.17-3.50 (2H, m), 3.76 (3H, s), 6.40-6.55 (1H, m), 6.55-6.71 (1H, br), 7.18-7.39 (2H, m), 7.40-7.62 (1H, m), 7.62-7.90 (1H, m), 8.20-8.46 (2H, m), 8.58-9.53 (2H, m) Amrph	90	18	ESI+: 658
73	10	ESI+: 644.3	91	18	ESI+: 630
74	18	ESI+: 605	92	18	ESI+: 629
75	18	ESI+: 619	93	18	ESI+: 631
76	18	ESI+: 590	94	18	ESI+: 659
77	18	ESI+: 604	95	18	ESI+: 658
78	18	ESI+: 619	96	18	ESI+: 672
79	18	ESI+: 618	97	18	ESI+: 691
80	18	ESI+: 632	98	1	FAB+: 581.3
81	18	ESI+: 587	99	1	FAB+: 595.3
			100	1	FAB+: 609.3
			101	3	ESI+: 638.2
			102	3	ESI+: 688.4
			103	9	ESI+: 538.4
			104	18	ESI+: 512
			105	18	ESI+: 526
			106	18	ESI+: 540
			107	18	ESI+: 556

〔 表 47 〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data		
108	18	ESI+: 570	123	10	FAB+: 582.1		
109	18	ESI+: 572			NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.03 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.6-1.7 (2H, m), 1.96 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.3-2.8 (13H, m), 2.98 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.87 (3H, s), 4.86 (1H, br), 6.51 (1H, br), 6.53 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.5-7.7 (2H, m), 7.94 (1H, dd, J = 1.5, 7.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.32 (1H, br), 8.40 (1H, br), 8.76 (1H, s)		
110	18	ESI+: 541			Cryst (MP: 155-160)		
111	18	ESI+: 544			124	1	FAB+: 551.2
112	18	ESI+: 538			125	1	FAB+: 565.2
113	18	ESI+: 595			126	1	ESI+: 567.3
114	18	ESI+: 673			127	1	ESI+: 567.4
115	19	ESI+: 609					
116	19	ESI+: 611					
117	19	ESI+: 645					
118	19	ESI+: 649					
119	1	ESI+: 553.3					
120	12	ESI+: 552.4					
		NMR-DMSO-d <sub>6</sub> : 1.03-1.22 (6H, m), 1.22-1.41 (2H, m), 1.59-1.87 (6H, m), 2.10-2.35 (2H, m), 2.60-2.85 (4H, m), 3.22-3.53 (4H, m), 3.76 (3H, s), 6.45-6.58 (1H, m), 6.58-6.70 (1H, m), 7.18-7.37 (2H, m), 7.42-7.61 (1H, m), 7.68-7.86 (1H, m), 8.21-8.42 (2H, m), 8.82-9.05 (1H, m), 9.20-9.31 (1H, m)					
		Amorph					
121	12	ESI+: 568.4					
122	1	FAB+: 512.3					

〔 表 48 〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
128	1	ESI+: 582.3 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.6-1.8 (2H, m), 1.96 (2H, d, J = 12.2 Hz), 2.30 (3H, s), 2.3-2.8 (10H, m), 2.75 (6H, s), 3.70 (2H, d, J = 12.7 Hz), 3.88 (3H, s), 4.86 (1H, br), 6.5-6.6 (2H, m), 7.15-7.25 (1H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.83 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.12 (1H, br), 8.35 (1H, br), 8.50 (1H, br), 9.11 (1H, s) Cryst (MP: 167-170)	145	19	ESI+: 607
129	1	ESI+: 579.3	146	19	ESI+: 657
130	1	ESI+: 585.4, 587.2	147	1	ESI+: 552.4
131	19	ESI+: 540	148	6	FAB-: 496.1
132	19	ESI+: 542	149	10	ESI+: 596.3 NMR-CDCl <sub>3</sub> : 1.00 (6H, d, J = 6.3 Hz), 1.6-1.8 (2H, m), 1.96 (2H, d, J = 11.7 Hz), 2.31 (3H, s), 2.3-2.8 (11H, m), 3.4-3.5 (1H, m), 3.69 (2H, d, J = 12.2 Hz), 3.88 (3H, s), 4.56 (1H, br), 6.48 (1H, br), 6.54 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.2-7.25 (1H, m), 7.5-7.7 (2H, m), 7.97 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.35 (2H, br), 8.61 (1H, s) Cryst (MP: 185-189)
133	19	ESI+: 570	150	20	ESI+: 568
134	19	ESI+: 527	151	20	ESI+: 554
135	19	ESI+: 597	152	20	ESI+: 570
136	19	ESI+: 526	153	20	ESI+: 556
137	19	ESI+: 554	154	20	ESI+: 584
138	19	ESI+: 584	155	20	ESI+: 569
139	19	ESI+: 569	156	20	ESI+: 583
140	19	ESI+: 568	157	20	ESI+: 597
141	19	ESI+: 567			
142	19	ESI+: 581			
143	19	ESI+: 595			
144	19	ESI+: 609			



〔 表 49 〕

Ex	Syn	Data	Ex	Syn	Data
158	20	ESI+: 611			ESI+: 594.3
159	20	ESI+: 583			NMR-DMSOd6: 0.28-0.51
160	20	ESI+: 584			(4H, m), 1.41-1.59 (2H, m),
161	20	ESI+: 555			1.76-1.91 (2H, m), 2.01-2.20
162	20	ESI+: 569			(4H, m), 2.20-2.39 (5H, m),
163	3	ESI+: 528.3			2.40-2.60 (4H, m), 2.60-2.76
164	3	ESI+: 570.3	171	1	(2H, m), 3.62-3.85 (5H, m),
165	6	ESI+: 526.4			6.42-6.55 (1H, m), 6.55-6.70
		ESI+: 610.3			(1H, m), 7.11-7.50 (2H, m),
		NMR-CDCl <sub>3</sub> : 0.99 (6H, d, J			7.72-7.89 (1H, m), 8.19-8.43
		= 6.3 Hz), 1.6-1.8 (2H, m),			(1H, m), 8.75-8.95 (1H, m),
		1.96 (2H, d, J = 11.7 Hz),			9.05-9.20 (1H, m)
		2.31 (3H, s), 2.3-2.8 (11H,			Amrph
		m), 2.7 (3H, m), 3.69 (2H, d,	172	1	ESI+: 596.3
		J = 12.2 Hz), 3.88 (3H, s),	173	1	ESI+: 608.3
166	10	4.15-4.2 (1H, m), 6.48 (1H,	174	1	ESI+: 622.4
		br), 6.54 (2H, br), 7.15-7.2	175	1	ESI+: 471.0
		(1H, m), 7.5-7.6 (1H, m),			
		7.91 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.11			
		(1H, d, J = 8.8 Hz), 8.36 (1H,			
		br), 8.42 (1H, br), 8.90 (1H,			
		s)			
		Cryst (MP: 162-164)			
167	6	ESI+: 526.6			
168	10	ESI+: 610.4			
169	1	ESI+: 624.3			
170	1	ESI+: 608.3			

〔表 50〕

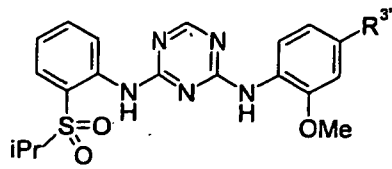
Ex	Syn	Data
176	10	ESI+: 553.3 NMR-DMSOd6: 1.04-1.29 (6H, br), 2.05-2.58 (11H, m), 3.18-3.50 (2H, m), 3.50-3.66 (2H, m), 3.73 (3H, s), 3.85-4.00 (2H, m), 5.90-6.22 (2H, m), 7.10-7.40 (2H, m), 7.40-7.88 (2H, m); 8.17-8.42 (2H, m), 8.60-9.01 (1H, m), 9.17-9.35 (1H, br) Amrph
177	3	ESI+: 543.2
178	1	ESI+: 555.2, 557.2
179	1	ESI+: 529.2
180	1	ESI+: 581.3
181	1	ESI+: 582

此外，本發明的其他化合物的結構列示於表 51~表 95，此等可經由使用上述的製造法或實施例所記載的方法、及對熟悉該項技術者而言為非常明顯的方法、或此等變法而合成，或可合成。

再者，表中的記號表示以下的意思。

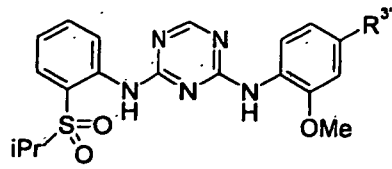
$-R^{1a'}$ 、 $-R^{1b'}$ 、 $-R^{1c'}$ 、 $-R^{1d'}$ 、 $-R^{2'}$ 、 $-R^{3'}$ 、 $-R^{4'}$ 、 $-R^{5'}$ 、 $-R^{6a'}$ 、 $-R^{6b'}$ 、 $-R^{6c'}$ 、 $-R^{6d'}$ 及 $-R^A$ ：一般式中的取代基。

〔表 51〕



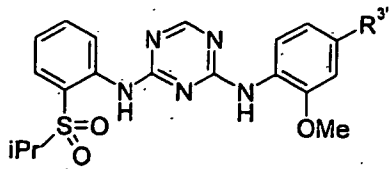
No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>
A1		A9		A17	
A2		A10		A18	
A3		A11		A19	
A4		A12		A20	
A5		A13		A21	
A6		A14		A22	
A7		A15		A23	
A8		A16		A24	

〔表 52〕



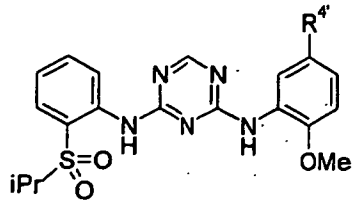
No	-R <sup>3'</sup>	No	-R <sup>3'</sup>	No	-R <sup>3'</sup>
A25		A33		A41	
A26		A34		A42	
A27		A35		A43	
A28		A36		A44	
A29		A37		A45	
A30		A38		A46	
A31		A39		A47	
A32		A40		A48	

〔表 53〕



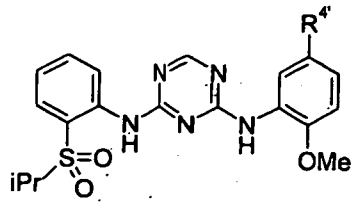
No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>
A49		A57		A65	
A50		A58		A66	
A51		A59		A67	
A52		A60		A68	
A53		A61		A69	
A54		A62		A70	
A55		A63		A71	
A56		A64		A72	

〔表 54〕



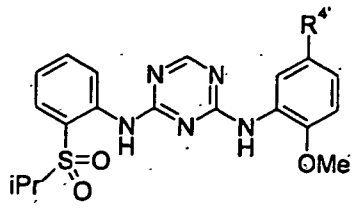
No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
B1		B9		B17	
B2		B10		B18	
B3		B11		B19	
B4		B12		B20	
B5		B13		B21	
B6		B14		B22	
B7		B15		B23	
B8		B16		B24	

〔表 55〕



No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
B25		B33		B41	
B26		B34		B42	
B27		B35		B43	
B28		B36		B44	
B29		B37		B45	
B30		B38		B46	
B31		B39		B47	
B32		B40		B48	

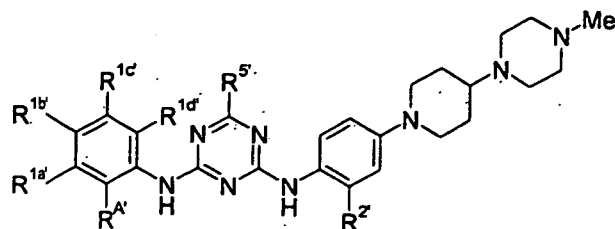
〔表 56〕



No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
B49		B57		B65	
B50		B58		B66	
B51		B59		B67	
B52		B60		B68	
B53		B61		B69	
B54		B62		B70	
B55		B63		B71	
B56		B64		B72	

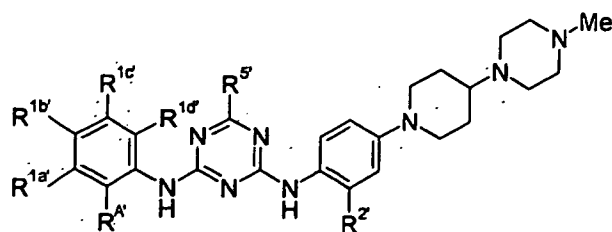


〔表 57〕



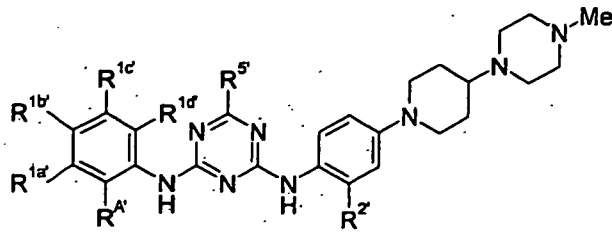
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
C1	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C8	-H	-H	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C9	-H	-H	-H	-H	Et	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C18	-H	-H	-H	-H	-OMe		-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C19	-H	-H	-H	-H	-OMe		-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C20	-H	-H	-H	-H	-OMe		-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C21	-H	-H	-H	-H	-OMe		-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 58〕



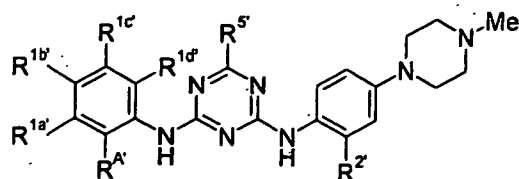
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
C27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
C59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr





〔表 59〕



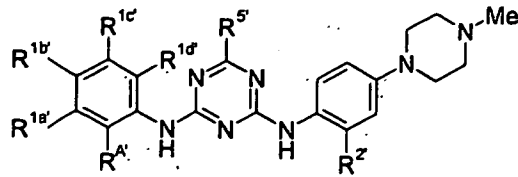
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
C60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Et
C61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Me
C62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
C63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
C64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
C65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
C66	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)iPr
C67	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)Et
C68	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-F
C69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Cl
C70	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Br
C71	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
C72	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OEt
C73	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OiPr
C74	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OCF <sub>3</sub>
C75	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SMe
C76	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SEt
C77	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SiPr
C78	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Me
C79	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Et
C80	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	iPr
C81	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-CF <sub>3</sub>

〔表 60〕



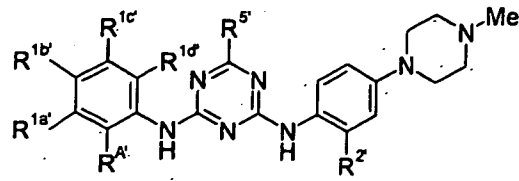
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>	-R <sup>4</sup>
D1	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D8	-H	-H	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D9	-H	-H	-H	-H	Et	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D18	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D19	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D20	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D21	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 61〕



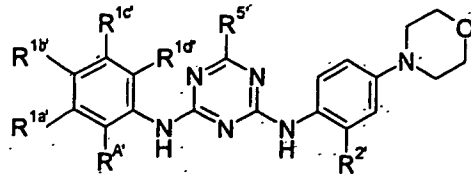
No.	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
D27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
D59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr





〔表 62〕



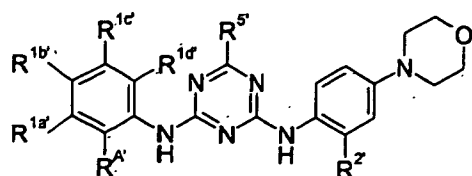
No.	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
D60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Et
D61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Me
D62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
D63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
D64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
D65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
D66	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)iPr
D67	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)Et
D68	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-F
D69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Cl
D70	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Br
D71	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
D72	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OEt
D73	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OiPr
D74	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OCF <sub>3</sub>
D75	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SMe
D76	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SEt
D77	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SiPr
D78	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Me
D79	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Et
D80	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	iPr
D81	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-CF <sub>3</sub>

〔表 63〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
E1	-H	-H	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E8	-H	-H	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E9	-H	-H	-H	-H	Et	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E18	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E19	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E20	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E21	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

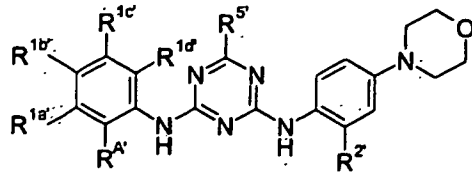
〔 表 64 〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
E27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
E59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

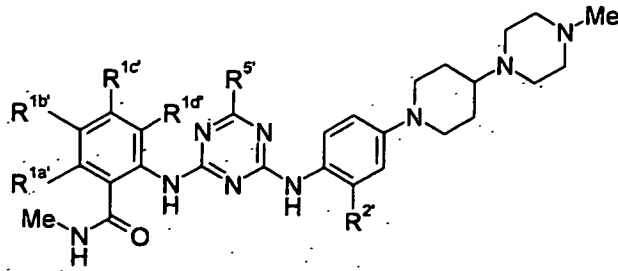






〔表 65〕



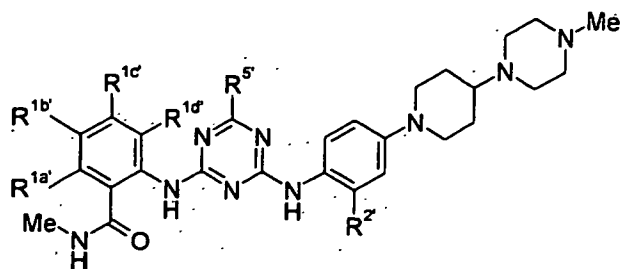
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>	-R <sup>A</sup>
E60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Et
E61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> Me
E62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
E63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
E64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
E65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
E66	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)iPr
E67	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)Et
E68	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-F
E69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Cl
E70	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-Br
E71	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
E72	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OEt
E73	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OiPr
E74	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-OCF <sub>3</sub>
E75	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SMe
E76	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SEt
E77	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-SiPr
E78	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Me
E79	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	Et
E80	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	iPr
E81	-H	-H	-H	-H	-OMe	-H	-CF <sub>3</sub>

〔表 66〕



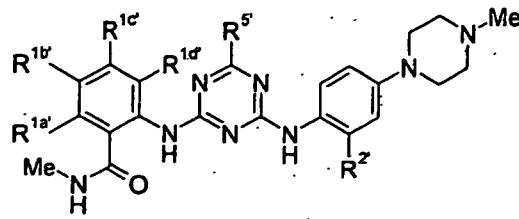
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>
F1	-H	-H	-H	-H	-F	-H
F2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H
F3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H
F4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H
F5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H
F6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H
F7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H
F8	-H	-H	-H	-H	Me	-H
F9	-H	-H	-H	-H	Et	-H
F10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H
F11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H
F12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
F13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
F14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
F15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
F16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>
F17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>
F18	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
F19	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
F20	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
F21	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
F22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN
F23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H
F24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H
F25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H
F26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H
F27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H
F28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H

〔表 67〕



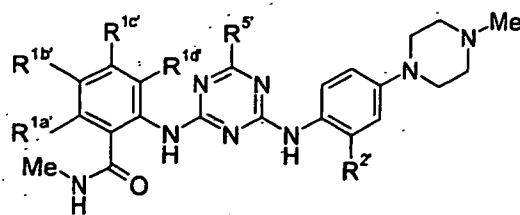
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>
F29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H
F30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H
F31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H
F32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H
F33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H
F34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H
F35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H
F36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H
F37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H
F39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H
F40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
F41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H
F42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H
F43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H
F44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H
F45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H
F46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H
F47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H
F48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
F49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
F50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
F51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H
F52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
F53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H
F54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H
F55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H
F56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
F57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
F58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
F59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H

〔表 68〕



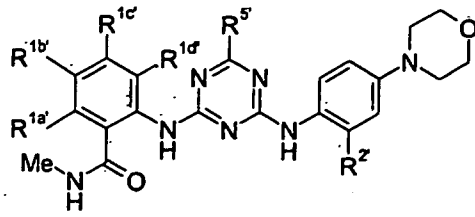
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>
G1	-H	-H	-H	-H	-F	-H
G2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H
G3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H
G4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H
G5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H
G6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H
G7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H
G8	-H	-H	-H	-H	Me	-H
G9	-H	-H	-H	-H	Et	-H
G10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H
G11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H
G12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
G13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
G14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
G15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
G16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>
G17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>
G18	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ O
G19	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
G20	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
G21	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N $\begin{array}{c} \diagup \\ \diagdown \end{array}$
G22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN
G23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H
G24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H
G25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H
G26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H





〔表 69〕



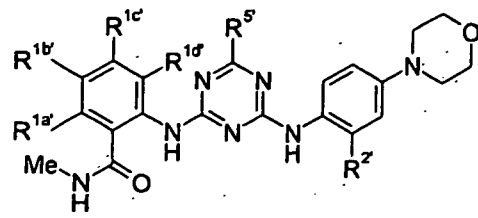
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>
G27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H
G28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H
G29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H
G30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H
G31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H
G32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H
G33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H
G34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H
G35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H
G36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H
G37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H
G39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H
G40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
G41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H
G42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H
G43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H
G44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H
G45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H
G46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H
G47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H
G48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
G49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
G50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
G51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H
G52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
G53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H
G54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H
G55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H
G56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
G57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
G58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
G59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H

〔表 70〕



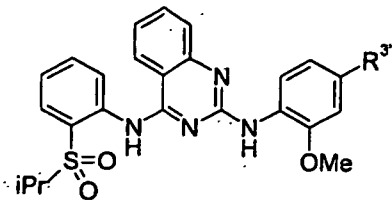
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>3</sup>
H1	-H	-H	-H	-H	-F	-H
H2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-H
H3	-H	-H	-H	-H	-Br	-H
H4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-H
H5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-H
H6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H
H7	-H	-H	-H	-H	-CN	-H
H8	-H	-H	-H	-H	Me	-H
H9	-H	-H	-H	-H	Et	-H
H10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-H
H11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H
H12	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
H13	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
H14	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
H15	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
H16	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NMe <sub>2</sub>
H17	-H	-H	-H	-H	-OMe	-NEt <sub>2</sub>
H18	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
H19	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
H20	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
H21	-H	-H	-H	-H	-OMe	-N 
H22	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CN
H23	-F	-H	-H	-H	-OMe	-H
H24	-H	-F	-H	-H	-OMe	-H
H25	-H	-H	-F	-H	-OMe	-H
H26	-H	-H	-H	-F	-OMe	-H

〔表 71〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>5</sup>
H27	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-H
H28	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-H
H29	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-H
H30	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-H
H31	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-H
H32	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-H
H33	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-H
H34	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-H
H35	Me	-H	-H	-H	-OMe	-H
H36	-H	Me	-H	-H	-OMe	-H
H37	-H	-H	Me	-H	-OMe	-H
H39	-H	-H	-H	Me	-OMe	-H
H40	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
H41	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-H
H42	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-H
H43	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-H
H44	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-H
H45	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-H
H46	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-H
H47	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-H
H48	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
H49	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
H50	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
H51	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-H
H52	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-H
H53	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-H
H54	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-H
H55	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-H
H56	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-H
H57	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-H
H58	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-H
H59	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-H

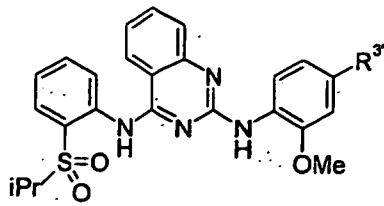
〔表 72〕



No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>
I1		I9		I17	
I2		I10		I18	
I3		I11		I19	
I4		I12		I20	
I5		I13		I21	
I6		I14		I22	
I7		I15		I23	
I8		I16		I24	

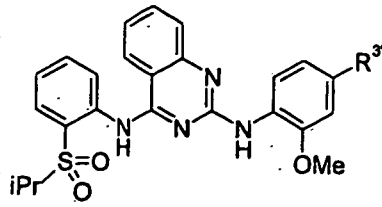


〔表 73〕



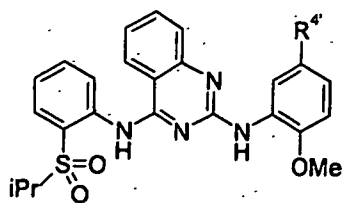
No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>
I25		I33		I41	
I26		I34		I42	
I27		I35		I43	
I28		I36		I44	
I29		I37		I45	
I30		I38		I46	
I31		I39		I47	
I32		I40		I48	

〔表 74〕



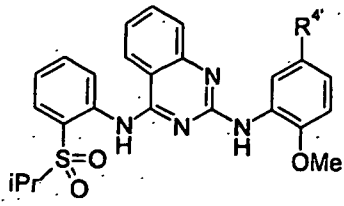
No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>	No	-R <sup>3</sup>
I49		I57		I65	
I50		I58		I66	
I51		I59		I67	
I52		I60		I68	
I53		I61		I69	
I54		I62		I70	
I55		I63		I71	
I56		I64		I72	

〔表 75〕



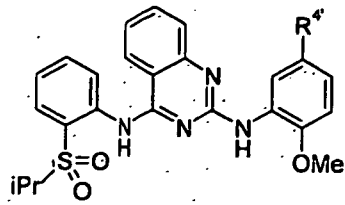
No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
J1		J9		J17	
J2		J10		J18	
J3		J11		J19	
J4		J12		J20	
J5		J13		J21	
J6		J14		J22	
J7		J15		J23	
J8		J16		J24	

〔表 76〕



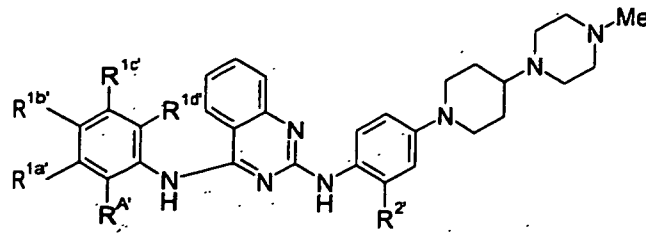
No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
J25		J33		J41	
J26		J34		J42	
J27		J35		J43	
J28		J36		J44	
J29		J37		J45	
J30		J38		J46	
J31		J39		J47	
J32		J40		J48	

〔表 77〕



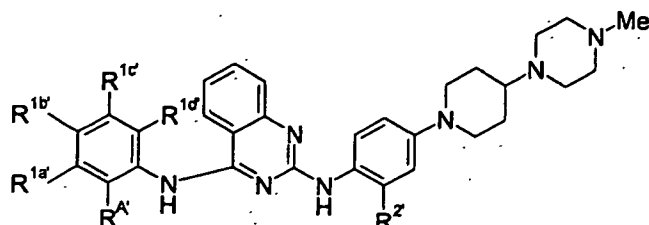
No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>	No	-R <sup>4</sup>
J49		J57		J65	
J50		J58		J66	
J51		J59		J67	
J52		J60		J68	
J53		J61		J69	
J54		J62		J70	
J55		J63		J71	
J56		J64		J72	

〔表 78〕



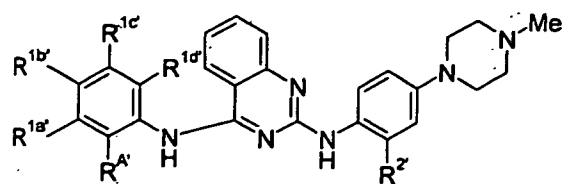
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
K1	-H	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K3	-H	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K7	-H	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K8	-H	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K9	-H	-H	-H	-H	Et	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K12	-F	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K13	-H	-F	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K14	-H	-H	-F	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K15	-H	-H	-H	-F	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K20	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K21	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K22	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K23	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K24	Me	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K25	-H	Me	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K26	-H	-H	Me	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K27	-H	-H	-H	Me	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K32	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K33	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K34	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K35	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 79〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
K36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
K48	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Et
K49	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Me
K50	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
K51	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
K52	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
K53	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
K54	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)iPr
K55	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)Et
K56	-H	-H	-H	-H	-OMe	-F
K57	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
K58	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
K59	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
K60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OEt
K61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OiPr
K62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OCF <sub>3</sub>
K63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
K64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SEt
K65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SiPr
K66	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
K67	-H	-H	-H	-H	-OMe	Et
K68	-H	-H	-H	-H	-OMe	iPr
K69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CF <sub>3</sub>

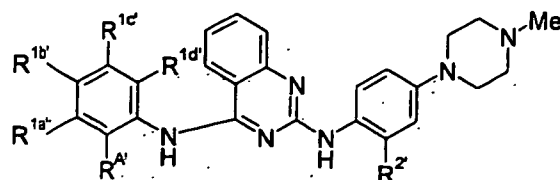
〔表 80〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
L1	-H	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L3	-H	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L7	-H	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L8	-H	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L9	-H	-H	-H	-H	Et	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L12	-F	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L13	-H	-F	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L14	-H	-H	-F	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L15	-H	-H	-H	-F	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L20	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L21	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L22	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L23	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L24	Me	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L25	-H	Me	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L26	-H	-H	Me	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L27	-H	-H	-H	Me	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L32	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L33	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L34	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L35	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

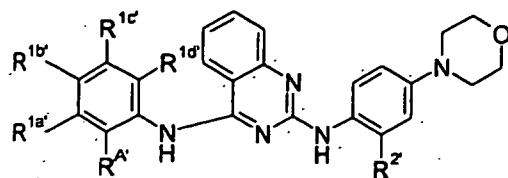


〔表 81〕



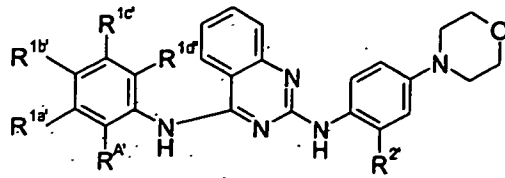
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
L36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
L48	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Et
L49	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Me
L50	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
L51	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
L52	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
L53	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
L54	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)iPr
L55	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)Et
L56	-H	-H	-H	-H	-OMe	-F
L57	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
L58	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
L59	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
L60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OEt
L61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OiPr
L62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OCF <sub>3</sub>
L63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
L64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SEt
L65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SiPr
L66	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
L67	-H	-H	-H	-H	-OMe	Et
L68	-H	-H	-H	-H	-OMe	iPr
L69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CF <sub>3</sub>

〔表 82〕



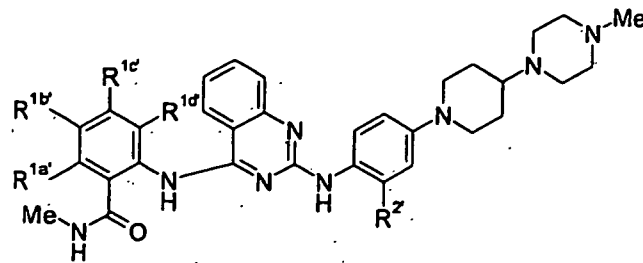
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
M1	-H	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M2	-H	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M3	-H	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M4	-H	-H	-H	-H	-OEt	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M5	-H	-H	-H	-H	-OiPr	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M7	-H	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M8	-H	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M9	-H	-H	-H	-H	Et	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M10	-H	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M12	-F	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M13	-H	-F	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M14	-H	-H	-F	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M15	-H	-H	-H	-F	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M20	-Br	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M21	-H	-Br	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M22	-H	-H	-Br	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M23	-H	-H	-H	-Br	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M24	Me	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M25	-H	Me	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M26	-H	-H	Me	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M27	-H	-H	-H	Me	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M32	-CN	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M33	-H	-CN	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M34	-H	-H	-CN	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M35	-H	-H	-H	-CN	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 83〕



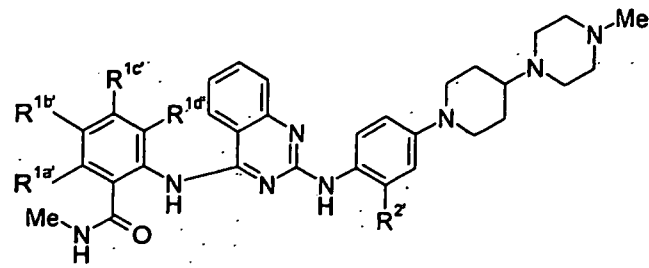
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>	-R <sup>A</sup>
M36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
M48	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Et
M49	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> Me
M50	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NHMe
M51	-H	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> NMe <sub>2</sub>
M52	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
M53	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NMe <sub>2</sub>
M54	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)iPr
M55	-H	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)Et
M56	-H	-H	-H	-H	-OMe	-F
M57	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Cl
M58	-H	-H	-H	-H	-OMe	-Br
M59	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
M60	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OEt
M61	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OiPr
M62	-H	-H	-H	-H	-OMe	-OCF <sub>3</sub>
M63	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SMe
M64	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SEt
M65	-H	-H	-H	-H	-OMe	-SiPr
M66	-H	-H	-H	-H	-OMe	Me
M67	-H	-H	-H	-H	-OMe	Et
M68	-H	-H	-H	-H	-OMe	iPr
M69	-H	-H	-H	-H	-OMe	-CF <sub>3</sub>

〔 表 84 〕



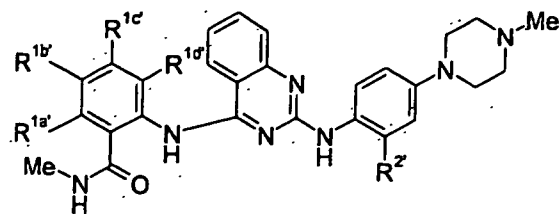
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
N1	-H	-H	-H	-H	-F
N2	-H	-H	-H	-H	-Cl
N3	-H	-H	-H	-H	-Br
N4	-H	-H	-H	-H	-OEt
N5	-H	-H	-H	-H	-OiPr
N6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>
N7	-H	-H	-H	-H	-CN
N8	-H	-H	-H	-H	Me
N9	-H	-H	-H	-H	Et
N10	-H	-H	-H	-H	-SMe
N11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>
N12	-F	-H	-H	-H	-OMe
N13	-H	-F	-H	-H	-OMe
N14	-H	-H	-F	-H	-OMe
N15	-H	-H	-H	-F	-OMe
N16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe
N17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe
N18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe
N19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe
N20	-Br	-H	-H	-H	-OMe
N21	-H	-Br	-H	-H	-OMe
N22	-H	-H	-Br	-H	-OMe
N23	-H	-H	-H	-Br	-OMe
N24	Me	-H	-H	-H	-OMe
N25	-H	Me	-H	-H	-OMe
N26	-H	-H	Me	-H	-OMe
N27	-H	-H	-H	Me	-OMe

〔表 85〕



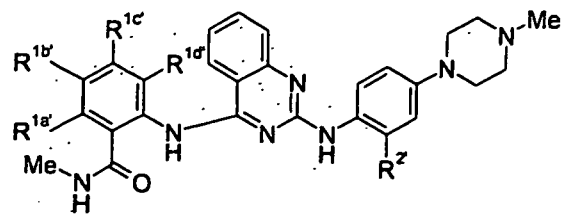
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
N28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe
N29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe
N30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
N31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
N32	-CN	-H	-H	-H	-OMe
N33	-H	-CN	-H	-H	-OMe
N34	-H	-H	-CN	-H	-OMe
N35	-H	-H	-H	-CN	-OMe
N36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
N37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
N38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe
N39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe
N40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe
N41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe
N42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe
N43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe
N44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
N45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
N46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe
N47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe

〔表 86〕



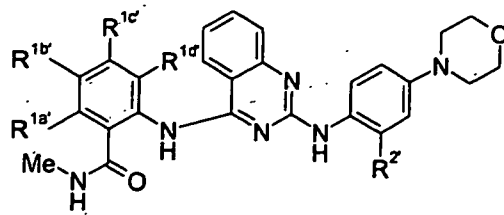
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
O1	-H	-H	-H	-H	-F
O2	-H	-H	-H	-H	-Cl
O3	-H	-H	-H	-H	-Br
O4	-H	-H	-H	-H	-OEt
O5	-H	-H	-H	-H	-OiPr
O6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>
O7	-H	-H	-H	-H	-CN
O8	-H	-H	-H	-H	Me
O9	-H	-H	-H	-H	Et
O10	-H	-H	-H	-H	-SMe
O11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>
O12	-F	-H	-H	-H	-OMe
O13	-H	-F	-H	-H	-OMe
O14	-H	-H	-F	-H	-OMe
O15	-H	-H	-H	-F	-OMe
O16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe
O17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe
O18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe
O19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe
O20	-Br	-H	-H	-H	-OMe
O21	-H	-Br	-H	-H	-OMe
O22	-H	-H	-Br	-H	-OMe
O23	-H	-H	-H	-Br	-OMe
O24	Me	-H	-H	-H	-OMe
O25	-H	Me	-H	-H	-OMe
O26	-H	-H	Me	-H	-OMe
O27	-H	-H	-H	Me	-OMe

〔表 87〕



No.	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
O28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe
O29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe
O30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
O31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
O32	-CN	-H	-H	-H	-OMe
O33	-H	-CN	-H	-H	-OMe
O34	-H	-H	-CN	-H	-OMe
O35	-H	-H	-H	-CN	-OMe
O36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
O37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
O38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe
O39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe
O40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe
O41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe
O42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe
O43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe
O44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
O45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
O46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe
O47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe

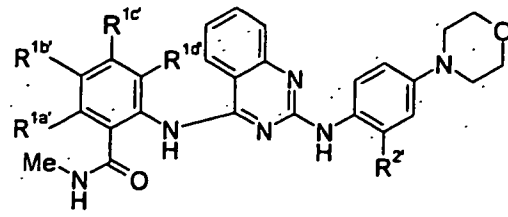
〔表 88〕



No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
P1	-H	-H	-H	-H	-F
P2	-H	-H	-H	-H	-Cl
P3	-H	-H	-H	-H	-Br
P4	-H	-H	-H	-H	-OEt
P5	-H	-H	-H	-H	-OiPr
P6	-H	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>
P7	-H	-H	-H	-H	-CN
P8	-H	-H	-H	-H	Me
P9	-H	-H	-H	-H	Et
P10	-H	-H	-H	-H	-SMe
P11	-H	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>
P12	-F	-H	-H	-H	-OMe
P13	-H	-F	-H	-H	-OMe
P14	-H	-H	-F	-H	-OMe
P15	-H	-H	-H	-F	-OMe
P16	-Cl	-H	-H	-H	-OMe
P17	-H	-Cl	-H	-H	-OMe
P18	-H	-H	-Cl	-H	-OMe
P19	-H	-H	-H	-Cl	-OMe
P20	-Br	-H	-H	-H	-OMe
P21	-H	-Br	-H	-H	-OMe
P22	-H	-H	-Br	-H	-OMe
P23	-H	-H	-H	-Br	-OMe
P24	Me	-H	-H	-H	-OMe
P25	-H	Me	-H	-H	-OMe
P26	-H	-H	Me	-H	-OMe
P27	-H	-H	-H	Me	-OMe

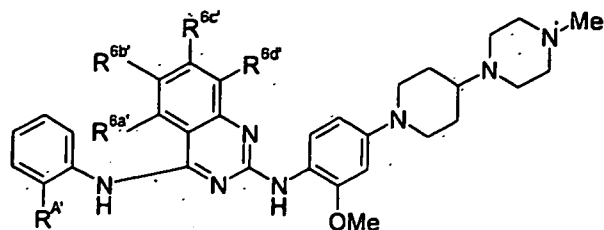


〔表 89〕



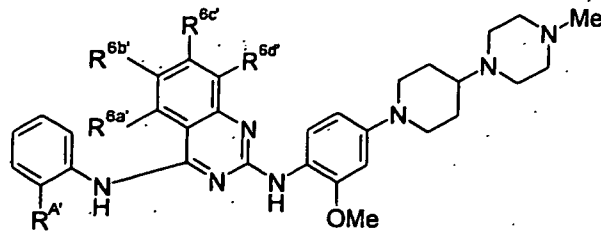
No	-R <sup>1a</sup>	-R <sup>1b</sup>	-R <sup>1c</sup>	-R <sup>1d</sup>	-R <sup>2</sup>
P28	-OMe	-H	-H	-H	-OMe
P29	-H	-OMe	-H	-H	-OMe
P30	-H	-H	-OMe	-H	-OMe
P31	-H	-H	-H	-OMe	-OMe
P32	-CN	-H	-H	-H	-OMe
P33	-H	-CN	-H	-H	-OMe
P34	-H	-H	-CN	-H	-OMe
P35	-H	-H	-H	-CN	-OMe
P36	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
P37	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
P38	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-OMe
P39	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-OMe
P40	-SMe	-H	-H	-H	-OMe
P41	-H	-SMe	-H	-H	-OMe
P42	-H	-H	-SMe	-H	-OMe
P43	-H	-H	-H	-SMe	-OMe
P44	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-OMe
P45	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-OMe
P46	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-OMe
P47	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-OMe

〔表 90〕



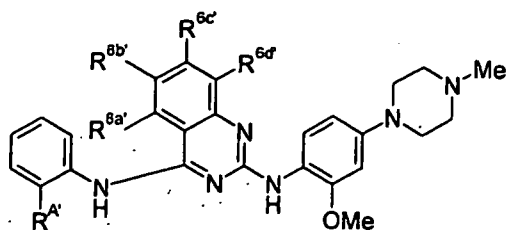
No	-R <sup>6a'</sup>	-R <sup>6b'</sup>	-R <sup>6c'</sup>	-R <sup>6d'</sup>	-R <sup>A</sup>
Q1	-F	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q2	-H	-F	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q3	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q4	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q5	-Cl	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q6	-H	-Cl	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q7	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q8	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q9	-Br	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q10	-H	-Br	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q11	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q12	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q13	Me	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q14	-H	Me	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q15	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q16	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q17	-OMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q18	-H	-OMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q19	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q20	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q21	-CN	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q22	-H	-CN	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q23	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q24	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q25	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q26	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q27	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q28	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q29	-SMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q30	-H	-SMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q31	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q32	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q33	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q34	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q35	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
Q36	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 91〕



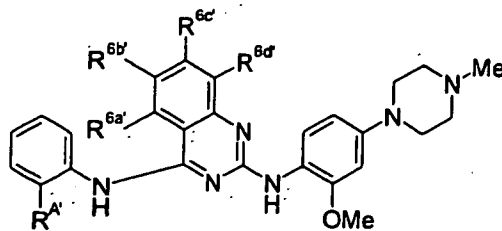
No	-R <sup>6a'</sup>	-R <sup>6b'</sup>	-R <sup>6c'</sup>	-R <sup>6d'</sup>	-R <sup>A'</sup>
Q37	-F	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q38	-H	-F	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q39	-H	-H	-F	-H	-C(=O)NHMe
Q40	-H	-H	-H	-F	-C(=O)NHMe
Q41	-Cl	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q42	-H	-Cl	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q43	-H	-H	-Cl	-H	-C(=O)NHMe
Q44	-H	-H	-H	-Cl	-C(=O)NHMe
Q45	-Br	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q46	-H	-Br	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q47	-H	-H	-Br	-H	-C(=O)NHMe
Q48	-H	-H	-H	-Br	-C(=O)NHMe
Q49	Me	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q50	-H	Me	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q51	-H	-H	Me	-H	-C(=O)NHMe
Q52	-H	-H	-H	Me	-C(=O)NHMe
Q53	-OMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q54	-H	-OMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q55	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
Q56	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
Q57	-CN	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q58	-H	-CN	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q59	-H	-H	-CN	-H	-C(=O)NHMe
Q60	-H	-H	-H	-CN	-C(=O)NHMe
Q61	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q62	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q63	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
Q64	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe
Q65	-SMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q66	-H	-SMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q67	-H	-H	-SMe	-H	-C(=O)NHMe
Q68	-H	-H	-H	-SMe	-C(=O)NHMe
Q69	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q70	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
Q71	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
Q72	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe

〔表 92〕



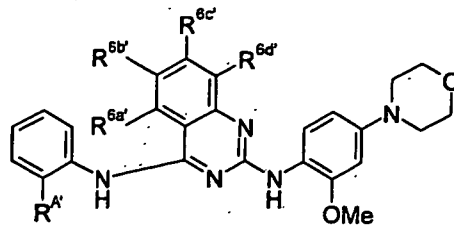
No	-R <sup>6a</sup>	-R <sup>6b</sup>	-R <sup>6c</sup>	-R <sup>6d</sup>	-R <sup>A</sup>
R1	-F	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R2	-H	-F	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R3	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R4	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R5	-Cl	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R6	-H	-Cl	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R7	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R8	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R9	-Br	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R10	-H	-Br	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R11	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R12	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R13	Me	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R14	-H	Me	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R15	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R16	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R17	-OMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R18	-H	-OMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R19	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R20	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R21	-CN	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R22	-H	-CN	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R23	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R24	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R25	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R26	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R27	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R28	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R29	-SMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R30	-H	-SMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R31	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R32	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R33	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R34	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R35	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
R36	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 93〕



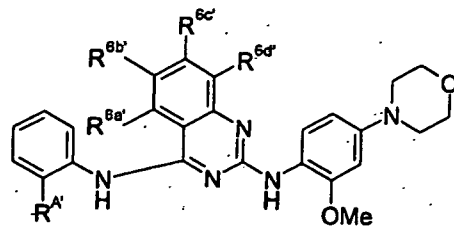
No	-R <sup>6a</sup>	-R <sup>6b</sup>	-R <sup>6c</sup>	-R <sup>6d</sup>	-R <sup>A</sup>
R37	-F	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R38	-H	-F	-H	-H	-C(=O)NHMe
R39	-H	-H	-F	-H	-C(=O)NHMe
R40	-H	-H	-H	-F	-C(=O)NHMe
R41	-Cl	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R42	-H	-Cl	-H	-H	-C(=O)NHMe
R43	-H	-H	-Cl	-H	-C(=O)NHMe
R44	-H	-H	-H	-Cl	-C(=O)NHMe
R45	-Br	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R46	-H	-Br	-H	-H	-C(=O)NHMe
R47	-H	-H	-Br	-H	-C(=O)NHMe
R48	-H	-H	-H	-Br	-C(=O)NHMe
R49	Me	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R50	-H	Me	-H	-H	-C(=O)NHMe
R51	-H	-H	Me	-H	-C(=O)NHMe
R52	-H	-H	-H	Me	-C(=O)NHMe
R53	-OMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R54	-H	-OMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
R55	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
R56	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
R57	-CN	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R58	-H	-CN	-H	-H	-C(=O)NHMe
R59	-H	-H	-CN	-H	-C(=O)NHMe
R60	-H	-H	-H	-CN	-C(=O)NHMe
R61	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R62	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
R63	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
R64	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe
R65	-SMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R66	-H	-SMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
R67	-H	-H	-SMe	-H	-C(=O)NHMe
R68	-H	-H	-H	-SMe	-C(=O)NHMe
R69	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
R70	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
R71	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
R72	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe

〔表 94〕



No	-R <sup>6a'</sup>	-R <sup>6b'</sup>	-R <sup>6c'</sup>	-R <sup>6d'</sup>	-R <sup>A</sup>
S1	-F	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S2	-H	-F	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S3	-H	-H	-F	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S4	-H	-H	-H	-F	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S5	-Cl	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S6	-H	-Cl	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S7	-H	-H	-Cl	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S8	-H	-H	-H	-Cl	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S9	-Br	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S10	-H	-Br	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S11	-H	-H	-Br	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S12	-H	-H	-H	-Br	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S13	Me	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S14	-H	Me	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S15	-H	-H	Me	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S16	-H	-H	-H	Me	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S17	-OMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S18	-H	-OMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S19	-H	-H	-OMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S20	-H	-H	-H	-OMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S21	-CN	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S22	-H	-CN	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S23	-H	-H	-CN	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S24	-H	-H	-H	-CN	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S25	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S26	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S27	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S28	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S29	-SMe	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S30	-H	-SMe	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S31	-H	-H	-SMe	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S32	-H	-H	-H	-SMe	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S33	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S34	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S35	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-S(=O) <sub>2</sub> iPr
S36	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-S(=O) <sub>2</sub> iPr

〔表 95〕



No	-R <sup>6a'</sup>	-R <sup>6b'</sup>	-R <sup>6c'</sup>	-R <sup>6d'</sup>	-R <sup>A'</sup>
S37	-F	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S38	-H	-F	-H	-H	-C(=O)NHMe
S39	-H	-H	-F	-H	-C(=O)NHMe
S40	-H	-H	-H	-F	-C(=O)NHMe
S41	-Cl	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S42	-H	-Cl	-H	-H	-C(=O)NHMe
S43	-H	-H	-Cl	-H	-C(=O)NHMe
S44	-H	-H	-H	-Cl	-C(=O)NHMe
S45	-Br	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S46	-H	-Br	-H	-H	-C(=O)NHMe
S47	-H	-H	-Br	-H	-C(=O)NHMe
S48	-H	-H	-H	-Br	-C(=O)NHMe
S49	Me	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S50	-H	Me	-H	-H	-C(=O)NHMe
S51	-H	-H	Me	-H	-C(=O)NHMe
S52	-H	-H	-H	Me	-C(=O)NHMe
S53	-OMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S54	-H	-OMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
S55	-H	-H	-OMe	-H	-C(=O)NHMe
S56	-H	-H	-H	-OMe	-C(=O)NHMe
S57	-CN	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S58	-H	-CN	-H	-H	-C(=O)NHMe
S59	-H	-H	-CN	-H	-C(=O)NHMe
S60	-H	-H	-H	-CN	-C(=O)NHMe
S61	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S62	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
S63	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
S64	-H	-H	-H	-CF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe
S65	-SMe	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S66	-H	-SMe	-H	-H	-C(=O)NHMe
S67	-H	-H	-SMe	-H	-C(=O)NHMe
S68	-H	-H	-H	-SMe	-C(=O)NHMe
S69	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-H	-C(=O)NHMe
S70	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-H	-C(=O)NHMe
S71	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-H	-C(=O)NHMe
S72	-H	-H	-H	-OCF <sub>3</sub>	-C(=O)NHMe

## 產業上之利用性

式 (I) 化合物或其鹽具有 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙活性，且具有人類非小細胞肺癌細胞株 NCI-H2228 細胞及 HCC827 細胞之增殖抑制活性，而可用作為癌、某樣態為肺癌，其他樣態為非小細胞肺癌或小細胞肺癌，又其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌，又其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌，又再其他樣態為 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌等之預防及/或治療用醫藥組成物之有效成分。

## 序列表清單

以下序列表之數字出現 <223> 係記載「人工序列」之說明。具體言之，以序列表之序列編號 9 及 10 所表示之各鹼基序列係人工合成之引子序列。

## 【圖式簡單說明】

圖 1 顯示於肺癌患者檢體中 EML4-ALK 融合多核苷酸之篩檢結果之圖。條帶 (lane) 「46,XX」表示使用自健康女性末梢血液單核細胞所得試料之結果，「ID#2」~「ID#42」表示使用自肺癌患者切除的標本所得試料之結果。又條帶「NTC」表示未添加受質 cDNA 之狀態的結果。條帶「標記」表示大小標記 DNA 泳動之條帶 (上段)。



擴增 GAPDH cDNA 之結果示於下段。各症狀之性別（M：男性；F：女性）、病理型（S：鱗狀上皮細胞癌，A：腺癌瘤，AS：腺鱗癌瘤，B：支氣管肺泡癌瘤）、EGFR 變異之有無以及有無抽煙史各表示於圖上部。

圖 2 為表示基因之腫瘤形成能之圖。圖上段（3T3）表示導入空載體、全長 ALK/pMXS（ALK）、EML4-ALKv1/pMXS（EML4-ALK）或 EML4-ALK（K589M）/pMXS 表現質體時之 3T3 纖維芽細胞。比例尺顯示 100 $\mu$ m。圖下段（裸毛小鼠）表示各 3T3 纖維芽細胞株接種於多核苷酸之結果。

## 序列表

&lt;110&gt; Astellas 醫藥公司

&lt;120&gt; 二(芳胺基)芳基化合物

&lt;130&gt; A08013-W0

&lt;160&gt; 10

&lt;170&gt; 專利版本3.2

&lt;210&gt; 1

&lt;211&gt; 3900

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; 智人種

&lt;220&gt;

&lt;221&gt; CDS

&lt;222&gt; (271)..(3447)

&lt;400&gt; 1

```

ggcggcgcg  cgcggcgctc gcggtgctg cctgggaggg aggccgggca ggcggctgag      60
cgcgcgcgct ctcaactga cggggaagtg gttcgggcgg ccgcggtta ctaccaccag      120
gcgaacggac ggacgacgga ggcgggagcc ggtagccgag ccgggagacc tagagaacga      180
gcgggtcagg ctacgctcg gccactctgt cggtccgctg aatgaagtgc ccgccctct      240
gagccccggg cccggcgctt tccccgcaag atg gac ggt ttc gcc ggc agt ctc      294
                               Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu
                               1                               5

gat gat agt att tct gct gca agt act tct gat gtt caa gat cgc ctg      342
Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu
  10                               15                               20

tca gct ctt gag tca cga gtt cag caa caa gaa gat gaa atc act gtg      390
Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val
  25                               30                               35                               40

cta aag gcg gct ttg gct gat gtt ttg agg cgt ctt gca atc tct gaa      438
Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu
                               45                               50                               55

gat cat gtg gcc tca gtg aaa aaa tca gtc tca agt aaa ggc caa cca      486

```

Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro	
60	65
70	
agc cct cga gca gtt att ccc atg tcc tgt ata acc aat gga agt ggt	534
Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly	
75	80
85	
gca aac aga aaa cca agt cat acc agt gct gtc tca att gca gga aaa	582
Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys	
90	95
100	
gaa act ctt tca tct gct gct aaa agt ggt aca gaa aaa aag aaa gaa	630
Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu	
105	110
115	120
aaa cca caa gga cag aga gaa aaa aaa gag gaa tct cat tct aat gat	678
Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp	
125	130
135	
caa agt cca caa att cga gca tca cct tct ccc cag ccc tct tca caa	726
Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln	
140	145
150	
cct ctc caa ata cac aga caa act cca gaa agc aag aat gct act ccc	774
Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro	
155	160
165	
acc aaa agc ata aaa cga cca tca cca gct gaa aag tca cat aat tct	822
Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser	
170	175
180	
tgg gaa aat tca gat gat agc cgt aat aaa ttg tcg aaa ata cct tca	870
Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser	
185	190
195	200
aca ccc aaa tta ata cca aaa gtt acc aaa act gca gac aag cat aaa	918
Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys	
205	210
215	
gat gtc atc atc aac caa gaa gga gaa tat att aaa atg ttt atg cgc	966
Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg	
220	225
230	
ggt cgg cca att acc atg ttc att cct tcc gat gtt gac aac tat gat	1014
Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp	
235	240
245	
gac atc aga acg gaa ctg cct cct gag aag ctc aaa ctg gag tgg gca	1062

Asp	Ile	Arg	Thr	Glu	Leu	Pro	Pro	Glu	Lys	Leu	Lys	Leu	Glu	Trp	Ala	
250						255					260					
tat	ggt	tat	cga	gga	aag	gac	tgt	aga	gct	aat	gtt	tac	ctt	ctt	ccg	1110
Tyr	Gly	Tyr	Arg	Gly	Lys	Asp	Cys	Arg	Ala	Asn	Val	Tyr	Leu	Leu	Pro	
265				270				275							280	
acc	ggg	gaa	ata	ggt	tat	ttc	att	gca	tca	gta	gta	gta	cta	ttt	aat	1158
Thr	Gly	Glu	Ile	Val	Tyr	Phe	Ile	Ala	Ser	Val	Val	Val	Leu	Phe	Asn	
			285					290						295		
tat	gag	gag	aga	act	cag	cga	cac	tac	ctg	ggc	cat	aca	gac	tgt	gtg	1206
Tyr	Glu	Glu	Arg	Thr	Gln	Arg	His	Tyr	Leu	Gly	His	Thr	Asp	Cys	Val	
			300				305						310			
aaa	tgc	ctt	gct	ata	cat	cct	gac	aaa	att	agg	att	gca	act	gga	cag	1254
Lys	Cys	Leu	Ala	Ile	His	Pro	Asp	Lys	Ile	Arg	Ile	Ala	Thr	Gly	Gln	
		315					320					325				
ata	gct	ggc	gtg	gat	aaa	gat	gga	agg	cct	cta	caa	ccc	cac	gtc	aga	1302
Ile	Ala	Gly	Val	Asp	Lys	Asp	Gly	Arg	Pro	Leu	Gln	Pro	His	Val	Arg	
	330					335					340					
gtg	tgg	gat	tct	ggt	act	cta	tcc	aca	ctg	cag	att	att	gga	ctt	ggc	1350
Val	Trp	Asp	Ser	Val	Thr	Leu	Ser	Thr	Leu	Gln	Ile	Ile	Gly	Leu	Gly	
345				350					355					360		
act	ttt	gag	cgt	gga	gta	gga	tgc	ctg	gat	ttt	tca	aaa	gca	gat	tca	1398
Thr	Phe	Glu	Arg	Gly	Val	Gly	Cys	Leu	Asp	Phe	Ser	Lys	Ala	Asp	Ser	
			365					370						375		
ggt	ggt	cat	tta	tgt	ggt	att	gat	gac	tcc	aat	gag	cat	atg	ctt	act	1446
Gly	Val	His	Leu	Cys	Val	Ile	Asp	Asp	Ser	Asn	Glu	His	Met	Leu	Thr	
			380				385						390			
gta	tgg	gac	tgg	cag	aag	aaa	gca	aaa	gga	gca	gaa	ata	aag	aca	aca	1494
Val	Trp	Asp	Trp	Gln	Lys	Lys	Ala	Lys	Gly	Ala	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	
		395					400					405				
aat	gaa	ggt	ggt	ttg	gct	gtg	gag	ttt	cac	cca	aca	gat	gca	aat	acc	1542
Asn	Glu	Val	Val	Leu	Ala	Val	Glu	Phe	His	Pro	Thr	Asp	Ala	Asn	Thr	
	410					415					420					
ata	att	aca	tgc	ggt	aaa	tct	cat	att	ttc	ttc	tgg	acc	tgg	agc	ggc	1590
Ile	Ile	Thr	Cys	Gly	Lys	Ser	His	Ile	Phe	Phe	Trp	Thr	Trp	Ser	Gly	
425				430					435					440		
aat	tca	cta	aca	aga	aaa	cag	gga	att	ttt	ggg	aaa	tat	gaa	aag	cca	1638

Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro	
445	450
455	
aaa ttt gtg cag tgt tta gca ttc ttg ggg aat gga gat gtt ctt act	1686
Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr	
460	465
470	
gga gac tca ggt gga gtc atg ctt ata tgg agc aaa act act gta gag	1734
Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu	
475	480
485	
ccc aca cct ggg aaa gga cct aaa gtg tac cgc cgg aag cac cag gag	1782
Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu	
490	495
500	
ctg caa gcc atg cag atg gag ctg cag agc cct gag tac aag ctg agc	1830
Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser	
505	510
515	520
aag ctc cgc acc tcg acc atc atg acc gac tac aac ccc aac tac tgc	1878
Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys	
525	530
535	
ttt gct ggc aag acc tcc tcc atc agt gac ctg aag gag gtg ccg cgg	1926
Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg	
540	545
550	
aaa aac atc acc ctc att cgg ggt ctg ggc cat gga gcc ttt ggg gag	1974
Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu	
555	560
565	
gtg tat gaa ggc cag gtg tcc gga atg ccc aac gac cca agc ccc ctg	2022
Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu	
570	575
580	
caa gtg gct gtg aag acg ctg cct gaa gtg tgc tct gaa cag gac gaa	2070
Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu	
585	590
595	600
ctg gat ttc ctc atg gaa gcc ctg atc atc agc aaa ttc aac cac cag	2118
Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln	
605	610
615	
aac att gtt cgc tgc att ggg gtg agc ctg caa tcc ctg ccc cgg ttc	2166
Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe	
620	625
630	
atc ctg ctg gag ctc atg gcg ggg gga gac ctc aag tcc ttc ctc cga	2214

Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg	
635	640 645
gag acc cgc cct cgc ccg agc cag ccc tcc tcc ctg gcc atg ctg gac	2262
Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp	
650	655 660
ctt ctg cac gtg gct cgg gac att gcc tgt ggc tgt cag tat ttg gag	2310
Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu	
665	670 675 680
gaa aac cac ttc atc cac cga gac att gct gcc aga aac tgc ctc ttg	2358
Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu	
685	690 695
acc tgt cca ggc cct gga aga gtg gcc aag att gga gac ttc ggg atg	2406
Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met	
700	705 710
gcc cga gac atc tac agg gcg agc tac tat aga aag gga ggc tgt gcc	2454
Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala	
715	720 725
atg ctg cca gtt aag tgg atg ccc cca gag gcc ttc atg gaa gga ata	2502
Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile	
730	735 740
ttc act tct aaa aca gac aca tgg tcc ttt gga gtg ctg cta tgg gaa	2550
Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu	
745	750 755 760
atc ttt tct ctt gga tat atg cca tac ccc agc aaa agc aac cag gaa	2598
Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu	
765	770 775
gtt ctg gag ttt gtc acc agt gga ggc cgg atg gac cca ccc aag aac	2646
Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn	
780	785 790
tgc cct ggg cct gta tac cgg ata atg act cag tgc tgg caa cat cag	2694
Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln	
795	800 805
cct gaa gac agg ccc aac ttt gcc atc att ttg gag agg att gaa tac	2742
Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr	
810	815 820
tgc acc cag gac ccg gat gta atc aac acc gct ttg ccg ata gaa tat	2790

Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr	
825	830 835 840
ggt cca ctt gtg gaa gag gaa gag aaa gtg cct gtg agg ccc aag gac	2838
Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp	
	845 850 855
cct gag ggg gtt cct cct ctc ctg gtc tct caa cag gca aaa cgg gag	2886
Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu	
	860 865 870
gag gag cgc agc cca gct gcc cca cca cct ctg cct acc acc tcc tct	2934
Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser	
	875 880 885
ggc aag gct gca aag aaa ccc aca gct gca gag gtc tct gtt cga gtc	2982
Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val	
	890 895 900
cct aga ggg ccg gcc gtg gaa ggg gga cac gtg aat atg gca ttc tct	3030
Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser	
	905 910 915 920
cag tcc aac cct cct tcg gag ttg cac agg gtc cac gga tcc aga aac	3078
Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu His Arg Val His Gly Ser Arg Asn	
	925 930 935
aag ccc acc agc ttg tgg aac cca acg tac ggc tcc tgg ttt aca gag	3126
Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu	
	940 945 950
aaa ccc acc aaa aag aat aat cct ata gca aag aag gag cca cac gag	3174
Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu	
	955 960 965
agg ggt aac ctg ggg ctg gag gga agc tgt act gtc cca cct aac gtt	3222
Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val	
	970 975 980
gca act ggg aga ctt ccg ggg gcc tca ctg ctc cta gag ccc tct tcg	3270
Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser	
	985 990 995 1000
ctg act gcc aat atg aag gag gta cct ctg ttc agg cta cgt cac	3315
Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val Pro Leu Phe Arg Leu Arg His	
	1005 1010 1015
ttc cct tgt ggg aat gtc aat tac ggc tac cag caa cag ggc ttg	3360

Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr Gly Tyr Gln Gln Gln Gly Leu  
 1020 1025 1030  
 ccc tta gaa gcc gct act gcc cct gga gct ggt cat tac gag gat 3405  
 Pro Leu Glu Ala Ala Thr Ala Pro Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp  
 1035 1040 1045  
 acc att ctg aaa agc aag aat agc atg aac cag cct ggg ccc 3447  
 Thr Ile Leu Lys Ser Lys Asn Ser Met Asn Gln Pro Gly Pro  
 1050 1055  
 tgagctcggc cacacactca cttctcttcc ttgggatccc taagaccgtg gaggagagag 3507  
 aggcaatcaa tggctccttc acaaaccaga gaccaaagt cacgttttgt tttgtgccaa 3567  
 cctattttga agtaccacca aaaaagctgt attttgaaaa tgctttagaa aggttttgag 3627  
 catgggttca tcctattcct tcgaaagaag aaaatatcat aaaaatgagt gataaataca 3687  
 aggccagat gtggttgcac aaggttttta tgcattgttg ttgtatactt ccttatgctt 3747  
 cttttaaatt gtgtgtgctc tgcttcaatg tagtcagaat tagctgcttc tatgtttcat 3807  
 agttggggtc atagatgttt ccttgccttg ttgatgtgga catgagccat ttgaggggag 3867  
 agggaacgga aataaaggag ttatttgtaa tga 3900

<210> 2  
 <211> 1059  
 <212> PRT  
 <213> 智人種

<400> 2

Met Asp Gly Phe Ala Gly Ser Leu Asp Asp Ser Ile Ser Ala Ala Ser  
 1 5 10 15

Thr Ser Asp Val Gln Asp Arg Leu Ser Ala Leu Glu Ser Arg Val Gln  
 20 25 30

Gln Gln Glu Asp Glu Ile Thr Val Leu Lys Ala Ala Leu Ala Asp Val  
 35 40 45

Leu Arg Arg Leu Ala Ile Ser Glu Asp His Val Ala Ser Val Lys Lys



50	55	60
Ser Val Ser Ser Lys Gly Gln Pro Ser Pro Arg Ala Val Ile Pro Met 65	70	75
Ser Cys Ile Thr Asn Gly Ser Gly Ala Asn Arg Lys Pro Ser His Thr 85	90	95
Ser Ala Val Ser Ile Ala Gly Lys Glu Thr Leu Ser Ser Ala Ala Lys 100	105	110
Ser Gly Thr Glu Lys Lys Lys Glu Lys Pro Gln Gly Gln Arg Glu Lys 115	120	125
Lys Glu Glu Ser His Ser Asn Asp Gln Ser Pro Gln Ile Arg Ala Ser 130	135	140
Pro Ser Pro Gln Pro Ser Ser Gln Pro Leu Gln Ile His Arg Gln Thr 145	150	155
Pro Glu Ser Lys Asn Ala Thr Pro Thr Lys Ser Ile Lys Arg Pro Ser 165	170	175
Pro Ala Glu Lys Ser His Asn Ser Trp Glu Asn Ser Asp Asp Ser Arg 180	185	190
Asn Lys Leu Ser Lys Ile Pro Ser Thr Pro Lys Leu Ile Pro Lys Val 195	200	205
Thr Lys Thr Ala Asp Lys His Lys Asp Val Ile Ile Asn Gln Glu Gly 210	215	220
Glu Tyr Ile Lys Met Phe Met Arg Gly Arg Pro Ile Thr Met Phe Ile 225	230	235
Pro Ser Asp Val Asp Asn Tyr Asp Asp Ile Arg Thr Glu Leu Pro Pro		

245

250

255

Glu Lys Leu Lys Leu Glu Trp Ala Tyr Gly Tyr Arg Gly Lys Asp Cys  
 260 265 270

Arg Ala Asn Val Tyr Leu Leu Pro Thr Gly Glu Ile Val Tyr Phe Ile  
 275 280 285

Ala Ser Val Val Val Leu Phe Asn Tyr Glu Glu Arg Thr Gln Arg His  
 290 295 300

Tyr Leu Gly His Thr Asp Cys Val Lys Cys Leu Ala Ile His Pro Asp  
 305 310 315 320

Lys Ile Arg Ile Ala Thr Gly Gln Ile Ala Gly Val Asp Lys Asp Gly  
 325 330 335

Arg Pro Leu Gln Pro His Val Arg Val Trp Asp Ser Val Thr Leu Ser  
 340 345 350

Thr Leu Gln Ile Ile Gly Leu Gly Thr Phe Glu Arg Gly Val Gly Cys  
 355 360 365

Leu Asp Phe Ser Lys Ala Asp Ser Gly Val His Leu Cys Val Ile Asp  
 370 375 380

Asp Ser Asn Glu His Met Leu Thr Val Trp Asp Trp Gln Lys Lys Ala  
 385 390 395 400

Lys Gly Ala Glu Ile Lys Thr Thr Asn Glu Val Val Leu Ala Val Glu  
 405 410 415

Phe His Pro Thr Asp Ala Asn Thr Ile Ile Thr Cys Gly Lys Ser His  
 420 425 430

Ile Phe Phe Trp Thr Trp Ser Gly Asn Ser Leu Thr Arg Lys Gln Gly

435

440

445

Ile Phe Gly Lys Tyr Glu Lys Pro Lys Phe Val Gln Cys Leu Ala Phe  
 450 455 460

Leu Gly Asn Gly Asp Val Leu Thr Gly Asp Ser Gly Gly Val Met Leu  
 465 470 475 480

Ile Trp Ser Lys Thr Thr Val Glu Pro Thr Pro Gly Lys Gly Pro Lys  
 485 490 495

Val Tyr Arg Arg Lys His Gln Glu Leu Gln Ala Met Gln Met Glu Leu  
 500 505 510

Gln Ser Pro Glu Tyr Lys Leu Ser Lys Leu Arg Thr Ser Thr Ile Met  
 515 520 525

Thr Asp Tyr Asn Pro Asn Tyr Cys Phe Ala Gly Lys Thr Ser Ser Ile  
 530 535 540

Ser Asp Leu Lys Glu Val Pro Arg Lys Asn Ile Thr Leu Ile Arg Gly  
 545 550 555 560

Leu Gly His Gly Ala Phe Gly Glu Val Tyr Glu Gly Gln Val Ser Gly  
 565 570 575

Met Pro Asn Asp Pro Ser Pro Leu Gln Val Ala Val Lys Thr Leu Pro  
 580 585 590

Glu Val Cys Ser Glu Gln Asp Glu Leu Asp Phe Leu Met Glu Ala Leu  
 595 600 605

Ile Ile Ser Lys Phe Asn His Gln Asn Ile Val Arg Cys Ile Gly Val  
 610 615 620

Ser Leu Gln Ser Leu Pro Arg Phe Ile Leu Leu Glu Leu Met Ala Gly

625 630 635 640

Gly Asp Leu Lys Ser Phe Leu Arg Glu Thr Arg Pro Arg Pro Ser Gln  
645 650 655

Pro Ser Ser Leu Ala Met Leu Asp Leu Leu His Val Ala Arg Asp Ile  
660 665 670

Ala Cys Gly Cys Gln Tyr Leu Glu Glu Asn His Phe Ile His Arg Asp  
675 680 685

Ile Ala Ala Arg Asn Cys Leu Leu Thr Cys Pro Gly Pro Gly Arg Val  
690 695 700

Ala Lys Ile Gly Asp Phe Gly Met Ala Arg Asp Ile Tyr Arg Ala Ser  
705 710 715 720

Tyr Tyr Arg Lys Gly Gly Cys Ala Met Leu Pro Val Lys Trp Met Pro  
725 730 735

Pro Glu Ala Phe Met Glu Gly Ile Phe Thr Ser Lys Thr Asp Thr Trp  
740 745 750

Ser Phe Gly Val Leu Leu Trp Glu Ile Phe Ser Leu Gly Tyr Met Pro  
755 760 765

Tyr Pro Ser Lys Ser Asn Gln Glu Val Leu Glu Phe Val Thr Ser Gly  
770 775 780

Gly Arg Met Asp Pro Pro Lys Asn Cys Pro Gly Pro Val Tyr Arg Ile  
785 790 795 800

Met Thr Gln Cys Trp Gln His Gln Pro Glu Asp Arg Pro Asn Phe Ala  
805 810 815

Ile Ile Leu Glu Arg Ile Glu Tyr Cys Thr Gln Asp Pro Asp Val Ile

820

825

830

Asn Thr Ala Leu Pro Ile Glu Tyr Gly Pro Leu Val Glu Glu Glu Glu  
 835 840 845

Lys Val Pro Val Arg Pro Lys Asp Pro Glu Gly Val Pro Pro Leu Leu  
 850 855 860

Val Ser Gln Gln Ala Lys Arg Glu Glu Glu Arg Ser Pro Ala Ala Pro  
 865 870 875 880

Pro Pro Leu Pro Thr Thr Ser Ser Gly Lys Ala Ala Lys Lys Pro Thr  
 885 890 895

Ala Ala Glu Val Ser Val Arg Val Pro Arg Gly Pro Ala Val Glu Gly  
 900 905 910

Gly His Val Asn Met Ala Phe Ser Gln Ser Asn Pro Pro Ser Glu Leu  
 915 920 925

His Arg Val His Gly Ser Arg Asn Lys Pro Thr Ser Leu Trp Asn Pro  
 930 935 940

Thr Tyr Gly Ser Trp Phe Thr Glu Lys Pro Thr Lys Lys Asn Asn Pro  
 945 950 955 960

Ile Ala Lys Lys Glu Pro His Glu Arg Gly Asn Leu Gly Leu Glu Gly  
 965 970 975

Ser Cys Thr Val Pro Pro Asn Val Ala Thr Gly Arg Leu Pro Gly Ala  
 980 985 990

Ser Leu Leu Leu Glu Pro Ser Ser Leu Thr Ala Asn Met Lys Glu Val  
 995 1000 1005

Pro Leu Phe Arg Leu Arg His Phe Pro Cys Gly Asn Val Asn Tyr

1010	1015	1020	
Gly Tyr Gln Gln Gln Gly	Leu Pro Leu Glu Ala Ala	Thr Ala Pro	
1025	1030	1035	
Gly Ala Gly His Tyr Glu Asp	Thr Ile Leu Lys Ser	Lys Asn Ser	
1040	1045	1050	
Met Asn Gln Pro Gly Pro			
1055			
<210> 3			
<211> 23			
<212> DNA			
<213> 智人種			
<400> 3			
aagcagtggg atcaacgcag agt			23
<210> 4			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> 智人種			
<400> 4			
gtgcagtgtt tagcattctt gggg			24
<210> 5			
<211> 24			
<212> DNA			
<213> 智人種			
<400> 5			
tcttgccagc aaagcagtag ttgg			24
<210> 6			
<211> 20			
<212> DNA			
<213> 智人種			
<400> 6			

gtcagtggg gacctgacct	20
<210> 7	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> 智人種	
<400> 7	
tgagcttgac aaagtggcgcg	20
<210> 8	
<211> 247	
<212> DNA	
<213> 智人種	
<400> 8	
gtgcagtgtt tagcattctt ggggaatgga gatgttctta ctggagactc aggtggagtc	60
atgcttatat ggagcaaac tactgtagag cccacacctg ggaaaggacc taaagtgtac	120
cgccggaagc accaggagct gcaagccatg cagatggagc tgcagagccc tgagtacaag	180
ctgagcaagc tccgcacctc gaccatcatg accgactaca accccaacta ctgctttgct	240
ggcaaga	247
<210> 9	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> 人工	
<220>	
<223> 人工序列之描述：人工合成之引子序列	
<400> 9	
ccctgcaagt ggctgtgatg acgctgcctg aagtg	35
<210> 10	
<211> 35	
<212> DNA	
<213> 人工	
<220>	

<223> 人工序列之描述：人工合成之引子序列

<400> 10

cacttcaggc agcgtcatca cagccacttg caggg

35



第 097125119 號專利申請案中文申請專利範圍修正本

民國 101 年 11 月 9 日修正

### 十、申請專利範圍

1. 一種化合物或其鹽，其係 N-乙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N,N-二甲基苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

N-異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N-甲基苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } -N-甲基苯磺醯胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基-4- [ 3- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 吡啶-1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

N<sup>4</sup>- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N<sup>2</sup>- { 2-甲氧基-4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 ] 苯基 } -喹啉-2,4-二胺，

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- ( 2-甲氧基 -4-哌嗪 -1-基 苯基 ) -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 1-甲基 -1,8-二氮雜螺 [ 4.5 ] 癸烷 -8-基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 1-甲基 -1,9-二氮雜螺 [ 5.5 ] 十一烷 -9-基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

N-環丙基 -2- { [ 4- ( { 2-甲氧基 -4- [ 4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 哌啶 -1-基 ] 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪 -2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- { 2-甲氧基 -4- [ 甲基 ( 1-甲基 -哌啶 -4-基 ) 胺基 ] 苯基 } -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 4-吡咯啶 -1-基哌啶 -1-基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 ,

1- ( 1- { 4- [ ( 4- { [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] 胺基 } -1,3,5-三嗪 -2-基 ) 胺基 ] -3-甲氧基 苯基 } 哌啶 -4-基 ) 吡咯啶 -3-醇 ,

N- [ 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 ] -N'- [ 2-甲氧基 -4- ( 4-甲基哌嗪 -1-基 ) 苯基 ] -1,3,5-三嗪 -2,4-二胺 , 或

$N^4$ - { 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 } - $N^2$ - { 2-甲氧基-4- { 4- ( 1-甲基哌啶-4-基 ) 哌嗪-1-基 } 苯基 } -喹啉-2,4-二胺。

2. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其係

$N$ -乙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } - $N,N$ -二甲基苯磺醯胺，

$N$ -異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } 苯磺醯胺，

$N$ -異丙基-2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } - $N$ -甲基苯磺醯胺，

2- { [ 4- ( { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 胺基 ) -1,3,5-三嗪-2-基 ] 胺基 } - $N$ -甲基苯磺醯胺，

$N$ - { 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 } - $N'$ - { 2-甲氧基-4- { 3- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 吡啶-1-基 } 苯基 } -1,3,5-三嗪-2,4-二胺，

$N^4$ - { 2- ( 異丙基磺醯基 ) 苯基 } - $N^2$ - { 2-甲氧基-4- { 4- ( 4-甲基哌嗪-1-基 ) 哌啶-1-基 } 苯基 } 喹啉-2,4-二

胺，或

N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

3. 如申請專利範圍第 2 項之化合物或其鹽，其係 N-乙基-2-〔〔4-（〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕胺基〕-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕苯磺醯胺，

2-〔〔4-（〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕胺基〕-1,3,5-三嗪-2-基〕胺基〕-N,N-二甲基苯磺醯胺，或

N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

4. 如申請專利範圍第 3 項之化合物或其鹽，其係 N-〔2-（異丙基磺醯基）苯基〕-N'-〔2-甲氧基-4-〔4-（4-甲基哌嗪-1-基）哌啶-1-基〕苯基〕-1,3,5-三嗪-2,4-二胺。

5. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其可使用於含有製藥學上可接受之賦形劑的一種醫藥組成物之製造上。

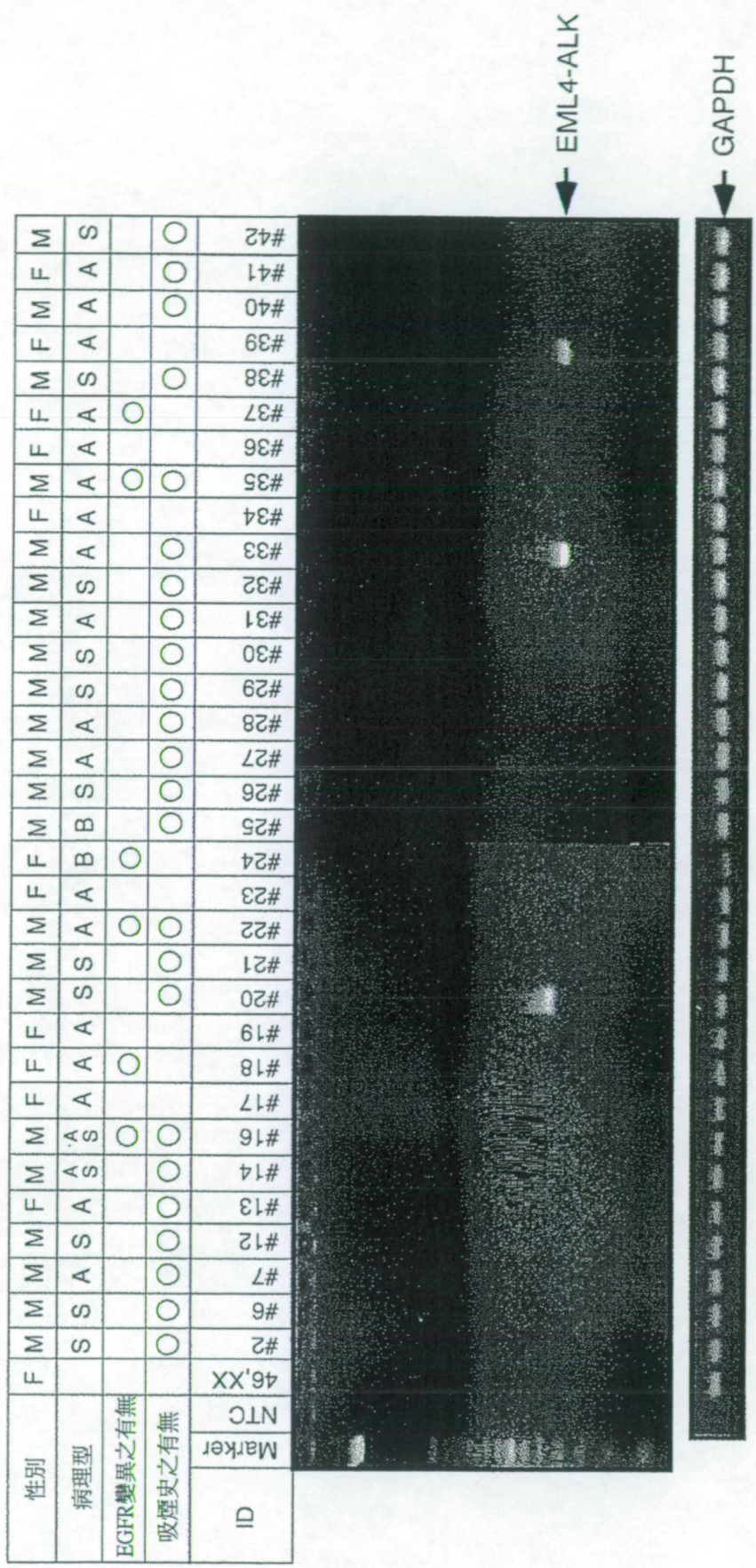
6. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其可使用於 EML4-ALK 融合蛋白質及變異 EGFR 蛋白質之激酶活性之阻礙劑的製造上。

7. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其可使用於治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物之製造上。

8. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其可使用於製造供治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物的製造上。

9. 如申請專利範圍第 1 項之化合物或其鹽，其係使用作為供治療癌、肺癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之癌、EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之肺癌、或 EML4-ALK 融合多核苷酸陽性及/或變異 EGFR 多核苷酸陽性之非小細胞肺癌之醫藥組成物之有效成分。

圖1





# 圖2

