

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5275792号
(P5275792)

(45) 発行日 平成25年8月28日 (2013.8.28)

(24) 登録日 平成25年5月24日 (2013.5.24)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 9 5 / 0 4	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 9 5 / 0 4	1 O 5 A
A 6 1 K 3 1 / 4 3 6 5	(2 0 0 6 . 0 1)	C O 7 D 4 9 5 / 0 4	C S P
A 6 1 K 3 1 / 4 4 4	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 3 6 5	
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 K 3 1 / 4 4 4	
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2 0 0 6 . 0 1)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1

請求項の数 19 (全 276 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2008-511825 (P2008-511825)
 (86) (22) 出願日 平成18年5月19日 (2006.5.19)
 (65) 公表番号 特表2008-540639 (P2008-540639A)
 (43) 公表日 平成20年11月20日 (2008.11.20)
 (86) 国際出願番号 PCT/IB2006/003903
 (87) 国際公開番号 W02007/054831
 (87) 国際公開日 平成19年5月18日 (2007.5.18)
 審査請求日 平成21年5月18日 (2009.5.18)
 (31) 優先権主張番号 60/683,038
 (32) 優先日 平成17年5月20日 (2005.5.20)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 311000498
 メチルジーン インコーポレイテッド
 カナダ、エイチ・4・エス 2・エイ・1
 、ケベック州、サン・ローラン、フレデリ
 ック・バンタン、7150
 (74) 代理人 100102842
 弁理士 葛和 清司
 (72) 発明者 サーヴェドゥラ、オスカー、マリオ
 カナダ国 ケベック州 エイチ2ブイ 3
 エヌ2、ウトゥルモン、アベニュー ウト
 ウルモン 749
 (72) 発明者 クラリッジ、ステフェン、ウィリアム
 カナダ国 ケベック州 エイチ2ワイ 1
 シー9、モンリアル、#2、ノートルダ
 ム イー、443

最終頁に続く

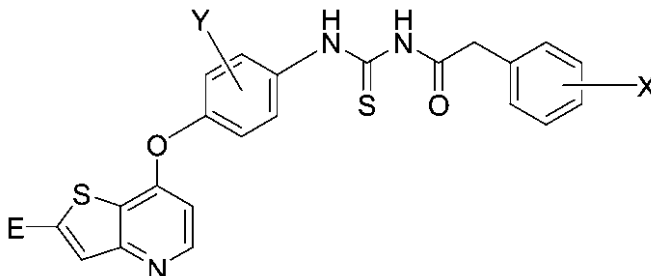
(54) 【発明の名称】 VEGFレセプターおよびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

下式

【化1】



式中、

Xは、ハロゲンであり、

Yは、ハロゲンであり、

Eは、ピリジンおよびフェニルからなる群から選択され、該ピリジンおよびフェニルはC
 H₂NH(CH₂)₂OCH₃で置換されている、

で表される化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N-オキシド、水和物もしくは溶
 媒和物、またはその複合体。

【請求項2】

E がピリジンである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

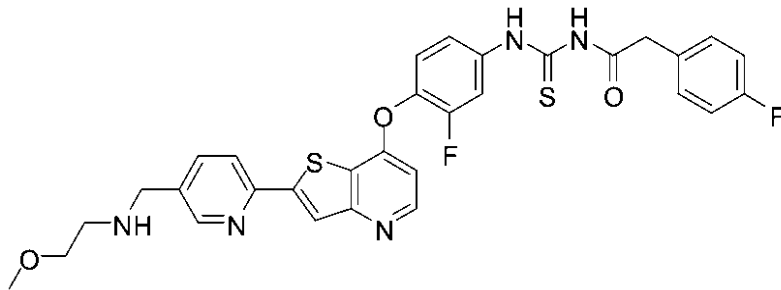
【請求項 3】

E がフェニルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

【請求項 4】

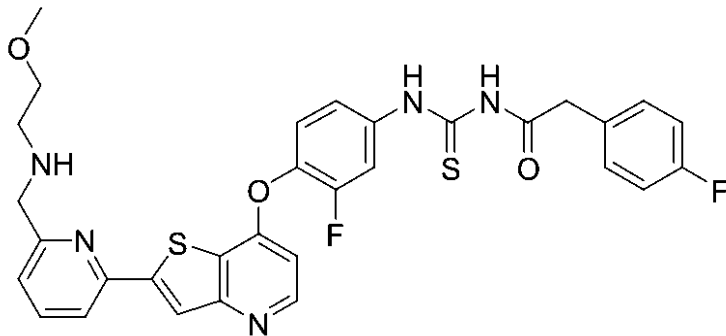
化合物が

【化 2】



10

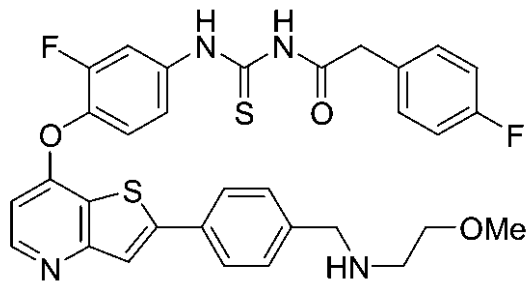
【化 3】



20

および

【化 4】



30

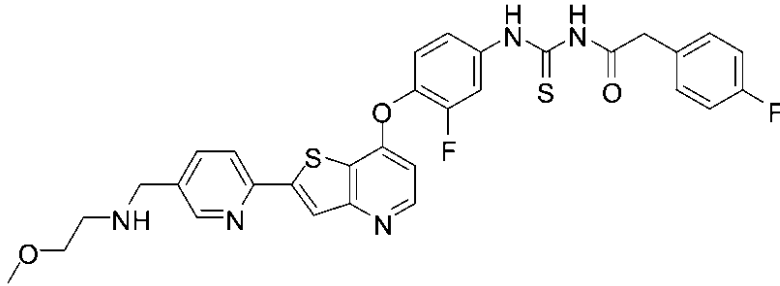
からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

40

【請求項 5】

構造

【化5】



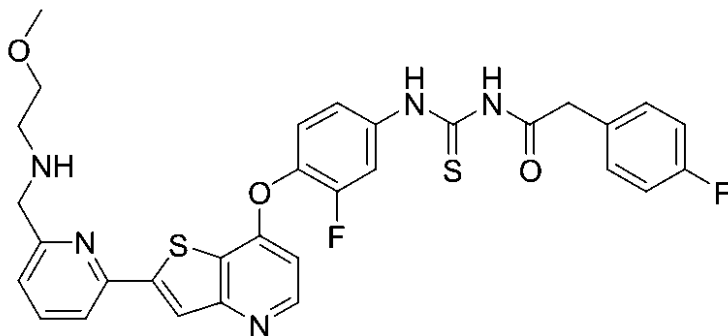
を有する化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

10

【請求項6】

構造

【化6】



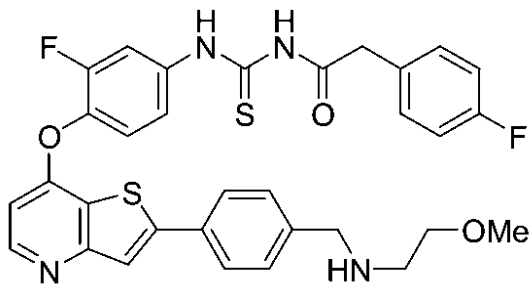
を有する化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

20

【請求項7】

構造

【化7】



を有する化合物、またはその薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物もしくは溶媒和物、またはその複合体。

30

【請求項8】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体と、薬学的に許容し得る担体とを含む、医薬組成物。

40

【請求項9】

さらに追加の治療剤を含む、請求項8に記載の医薬組成物。

【請求項10】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N - オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達を阻害するための組成物。

【請求項11】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N - オキシ

50

ド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、細胞中のVEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達を阻害するための組成物。

【請求項12】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、動物におけるVEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達を阻害するための組成物。

【請求項13】

動物がヒトである、請求項12に記載の組成物。

【請求項14】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、細胞の増殖活性を阻害するための組成物。

10

【請求項15】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、患者における細胞増殖性疾患を処置するための組成物。

【請求項16】

患者がヒトである、請求項15に記載の組成物。

【請求項17】

細胞増殖性疾患が癌である、請求項15または16に記載の組成物。

20

【請求項18】

請求項1～7のいずれか一項に記載の化合物、その薬学的に許容し得る塩、N-オキシド、水和物、溶媒和物、および/またはその複合体を含む、患者における腫瘍増殖を阻害するための組成物。

【請求項19】

患者がヒトである、請求項18に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

発明の背景

発明の分野

本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害に関する。さらに特に、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害のための化合物および方法に関する。

【背景技術】

【0002】

関連技術の概要

血管新生は、ある正常な生理学的プロセス、例えば胚形成および創傷治癒の重要な要素であるが、異常な血管新生は、いくつかの病理学的障害および特に腫瘍の成長につながる^{1、2}。VEGF-A(血管内皮増殖因子A)は、腫瘍の新血管新生(血管新生)を促進する重要な因子である^{3~7}。VEGFは、内皮細胞増殖および移動を、2つの高い親和性のレセプター、即ちfms様チロシンキナーゼレセプターであるFlt-1およびキナーゼ挿入ドメイン含有レセプターであるKDRを介してのシグナル伝達により誘発する^{8、9、10}。これらのシグナル伝達応答は、レセプター二量体形成および内因性のレセプターチロシンキナーゼ(RTK)活性の活性化に極めて大きく依存する。ジスルフィド結合ホモ二量体としてのVEGFの結合は、RTKドメインのレセプター二量体形成および活性化を刺激する¹¹。キナーゼ活性により、細胞質レセプターチロシン残基が自己リン酸化され、次にこれは、シグナル伝達カスケードの繁殖に関与する分子のための結合部位として作用する。複数の経路が、両方のレセプターについて解明されていると評価し得る

40

50

ところ、KDRシグナル伝達は、最も精力的に研究されており、分裂促進的応答は、ERK-1およびERK-2分裂促進因子活性化プロテインキナーゼを伴うと示唆されている¹²。

【0003】

VEGFレセプターシグナル伝達の崩壊は、癌における大変魅力的な治療のターゲットであるところ、その理由は、血管新生はすべての固体性腫瘍の発生に不可欠であること、および成熟した内皮は比較的静止的なまま（女性の生殖性システムおよび創傷治癒を除く）だからである。VEGFシグナル伝達を阻害するための多くの実験的方法が、試験されており、これには、中和抗体^{13、14、15}、レセプターアンタゴニスト¹⁶、可溶性レセプター¹⁷、アンチセンス作成物¹⁸およびドミナントネガティブ方法¹⁹の使用が含まれる。

10

【0004】

VEGF阻害のみによる血管新生防止療法は興味深いものであるが、いくつかの問題点によりこの方法は制限を受ける可能性がある。VEGF発現レベル自体を、多くの種々の刺激により高めることができ、おそらく最も重要なことは、VEGF阻害がもたらす腫瘍の低酸素状態によってこれら自体腫瘍侵入および転移を促進する因子の誘発がもたらされ、従ってその結果、癌療法としてのVEGF阻害剤の効果が低下し得るのである²⁰。

【0005】

HGF（肝細胞増殖因子）およびHGFレセプターであるc-metは、腫瘍細胞が、VEGF阻害の活性を低下減じせしめる能力に関係する²⁰。腫瘍細胞を包囲する間質性線維芽細胞から由来するか、または腫瘍自体から発現されるHGFは、腫瘍血管新生、侵入および転移において臨界的に重要な作用を奏すると示唆されている^{21、22}。例えば、ある癌細胞の侵入型増殖は、HGF/c-Met（HGFレセプター）経路に關与する腫瘍-間質相互作用により、大幅に増大される^{23、24、25}。最初は肝細胞についての有効な分裂促進因子として同定されたHGF^{26、27}は、主に間質細胞から分泌され、分泌されたHGFは、パラ分泌方式でc-Metを発現する種々の癌細胞の移動性および侵入を促進し得る^{28、29、30}。HGFのc-Metへの結合により、レセプターリン酸化およびRas/分裂促進因子活性化プロテインキナーゼ（MAPK）シグナル伝達経路の活性化がもたらされ、これにより、癌細胞の悪性挙動が増強される^{30、31}。さらに、HGF/c-met経路自体の刺激により、VEGF発現の誘発をもたらし、これ自体が血管新生活性に対する直接の原因となり得る³²。

20

30

【0006】

従って、VEGF/VEGFレセプターシグナル伝達およびHGF/c-metシグナル伝達の両方を標的とする抗腫瘍的血管新生防止の方策または方法により、腫瘍細胞が、VEGF阻害のみによる場合を克服する能力を回避して、癌療法を改善し得る。

【0007】

ここに本発明者らは、小さい分子について記載しているところ、このような分子はVEGFレセプターであるKDRおよびHGFレセプターであるc-metの両方に対する有効な阻害剤である。

【発明の開示】

40

【0008】

発明の簡潔な概要

本発明は、細胞増殖性疾患を処置するための新規な化合物および方法を提供する。本発明の化合物は、タンパク質チロシンキナーゼ活性の阻害剤である。好ましくは、本発明の化合物は、二重機能阻害剤であり、VEGFおよびHGFレセプターシグナル伝達を共に阻害することができる。従って、本発明は、タンパク質チロシンキナーゼレセプターシグナル伝達、例えばVEGFレセプターであるKDRおよびHGFレセプターであるc-metを含む、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の新規な阻害剤を提供する。

【0009】

50

第1の観点において、本発明は、キナーゼ阻害剤として有用であり、従って正常な、および疾患の状態の両方においてキナーゼの役割の研究のための有用な研究手段である、式Aで表される化合物を提供する。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤として有用であり、従って正常な、および疾患の状態の両方においてVEGFおよびHGFの役割の研究のための有用な研究手段である、式Iで表される化合物を提供する。

【0010】

第1の観点において、本発明は、キナーゼ阻害剤として有用であり、従って正常な、および疾患の状態の両方においてキナーゼの役割の研究のための有用な研究手段である、式A-0で表される化合物を提供する。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤として有用であり、従って正常な、および疾患の状態の両方においてVEGFおよびHGFの役割の研究のための有用な研究手段である、式Iで表される化合物を提供する。

10

【0011】

第3の観点において、本発明は、キナーゼの阻害剤である化合物、またはN-オキシド、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグ(prodrug)もしくは複合体、および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤である化合物、またはN-オキシド、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグもしくは複合体、および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。好ましい態様において、当該組成物はさらに、追加の治療剤を含む。

20

【0012】

第4の観点において、本発明は、キナーゼを阻害する方法を提供し、当該方法は、キナーゼを本発明の化合物と、または本発明の組成物と接触させることを含む。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達を阻害する方法であって、該方法が、レセプターを、本発明の化合物と、または本発明の組成物と接触させることを含む、前記方法を提供する。レセプタープロテインキナーゼ活性、好ましくはVEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害は、細胞または多細胞生物においてであってもよい。多細胞生物においての場合には、本発明のこの観点による方法は、当該生物に、本発明の化合物または本発明の組成物を投与することを含む。好ましくは、当該生物は、哺乳類であり、一層好ましくはヒトである。好ましい態様において、当該方法はさらに、キナーゼを追加の治療剤と接触させることを含む。

30

【0013】

第5の観点において、本発明は、細胞の増殖活性を阻害する方法を提供し、当該方法は、細胞を、有効な増殖阻害量の本発明の化合物またはこの組成物と接触させることを含む。好ましい態様において、当該方法はさらに、細胞を追加の治療剤と接触させることを含む。

【0014】

第6の観点において、本発明は、患者における細胞増殖性疾患を処置する方法を提供し、当該方法は、このような処置を必要としている患者に、有効な治療量の本発明の化合物またはこの組成物を投与することを含む。好ましい態様において、当該方法はさらに、追加の治療剤を投与することを含む。

40

【0015】

第7の観点において、本発明は、患者における腫瘍増殖を阻害する方法を提供し、当該方法は、これを必要としている患者に、有効な治療量の本発明の化合物またはこの組成物を投与することを含む。好ましい態様において、当該方法はさらに、追加の治療剤を投与することを含む。

【0016】

50

上記は、単に本発明のある観点を要約するものであり、事実上限定するべきものであることを意図しない。これらの観点および他の観点および態様を、以下に一層完全に記載する。

【0017】

好ましい態様の詳細な説明

本発明は、VEGFレセプターであるKDRおよびHGFレセプターであるc-metを阻害するための化合物および方法を提供する。本発明はまた、細胞増殖性疾患および状態を処置するための組成物および方法を提供する。本明細書中で参照する特許明細書および科学文献は、当業者に有用である知識を確立する。本明細書中で引用する、刊行された特許明細書、出願明細書および参考文献は、各々が特定のかつ個別に示されて参照により導入されたのと同程度の、参照により本明細書中に導入される。一貫性に欠ける場合には、本開示が優先する。

【0018】

本発明の目的のために、以下の定義を用いる（他に明確に述べない限り）：

【0019】

用語「VEGFレセプターシグナル伝達の阻害剤」および「HGFレセプターシグナル伝達の阻害剤」を用いて、HGFレセプターおよびVEGFレセプターと相互作用し、HGFおよびVEGFの活性を阻害することができる、本明細書において定義する構造を有する化合物を識別する。いくつかの好ましい態様において、活性のこのような減少は、少なくとも約50%、一層好ましくは少なくとも約75%、および尚一層好ましくは少なくとも約90%である。

【0020】

単純のために、化学的部分を、完全に主に1価の化学的部分（例えばアルキル、アリールなど）として定義し、言及する。しかし、またこのような用語を用いて、当業者に明らかである適切な構造的な状況の下で、対応する多価の部分伝達する。例えば、「アルキル」部分が、一般的に1価の基（例えば $\text{CH}_3 - \text{CH}_2 -$ ）を意味する一方、ある状況において、2価の結合部分は、「アルキル」であり得、この場合において、当業者は、アルキルが2価の基（例えば $-\text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ ）であり、これは用語「アルキレン」と同意義であると理解する。（同様に、2価の部分が必要であり、「アリール」であると述べられる状況において、当業者は、用語「アリール」は、対応する2価の部分であるアリーレンを意味すると理解する。）すべての原子は、結合形成のためのこれらの通常原子価の数（即ち、炭素について4、Nについて3、Oについて2、およびSについて、Sの酸化状態に依存して2、4または6）を有すると理解される。時々、部分は、例えば(A)_a - B - として定義され得、ここで、aは、0または1である。このような例において、aが0である場合には、当該部分はB - であり、aが1である場合には、当該部分はA - B - である。また、本明細書中に開示された多数の部分は、複数の互変異性型において存在し、これらはすべて、すべての所定の互変異性構造により包含されることを意図する。

【0021】

用語「ヒドロカルビル」は、各々本明細書中で定義した直鎖状、分枝状または環状アルキル、アルケニルまたはアルキニルを意味する。「C₀」ヒドロカルビルを用いて、共有結合を意味する。従って、「C₀ ~ C₃ヒドロカルビル」は、共有結合、メチル、エチル、エテニル、エチニル、プロピル、プロペニル、プロピニルおよびシクロプロピルを含む。

【0022】

本明細書中で用いる用語「アルキル」は、1 ~ 12個の炭素原子、好ましくは1 ~ 8個の炭素原子、一層好ましくは1 ~ 6個の炭素原子を有し、随意に1個、2個または3個の置換基で置換されている、直鎖状および分枝鎖の脂肪族基を意味する。好ましいアルキル基には、限定せずに、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、およびヘキシルが含まれる。「C₀」アルキル（「C₀ ~ C₃アルキル」におけるように）は、共有結合である（「C₀」ヒドロ

10

20

30

40

50

カルビルと同様に)。

【0023】

本明細書中で用いる用語「アルケニル」は、1つまたは2つ以上の炭素 - 炭素二重結合を有し、2 ~ 12個の炭素原子、好ましくは2 ~ 8個の炭素原子、および一層好ましくは2 ~ 6個の炭素原子を有し、随意に1個、2個または3個の置換基で置換されている、不飽和の直鎖状または分枝鎖の脂肪族基を意味する。好ましいアルケニル基には、限定されずに、エテニル、プロベニル、ブテニル、ペンテニルおよびヘキセニルが含まれる。

【0024】

本明細書中で用いる用語「アルキニル」は、1つまたは2つ以上の炭素 - 炭素三重結合を有し、2 ~ 12個の炭素原子、好ましくは2 ~ 8個の炭素原子、および一層好ましくは2 ~ 6個の炭素原子を有し、随意に1個、2個または3個の置換基で置換されている、不飽和の直鎖状または分枝鎖の脂肪族基を意味する。好ましいアルキニル基には、限定されずに、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニルおよびヘキシニルが含まれる。

10

【0025】

「アルキレン」、「アルケニレン」、または「アルキニレン」基は、2個の他の化学基の間に配置され、これらを結合する作用を奏する、上記で定義したアルキル、アルケニルまたはアルキニル基である。好ましいアルキレン基には、限定されずに、メチレン、エチレン、プロピレン、およびブチレンが含まれる。好ましいアルケニレン基には、限定されずに、エテニレン、プロベニレンおよびブテニレンが含まれる。好ましいアルキニレン基には、限定されずに、エチニレン、プロピニレンおよびブチニレンが含まれる。

20

【0026】

本明細書中で用いる用語「シクロアルキル」は、3 ~ 12個の炭素、好ましくは3 ~ 8個の炭素、および一層好ましくは3 ~ 6個の炭素を有する、飽和した、および部分的に不飽和の環状炭化水素基を含み、ここでシクロアルキル基は、さらに随意に置換されている。好ましいシクロアルキル基には、限定されずに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルが含まれる。

【0027】

用語「ヘテロアルキル」は、鎖中の1個または2個以上の炭素原子が、O、S、NH、N-アルキル、SO、SO₂、SO₂NH、またはNH₂SO₂からなる群から選択されたヘテロ原子により置換されている、上記で定義したアルキル基を意味する。

30

【0028】

「アリール」基は、随意に置換されている、1 ~ 3個の芳香環を含む、C₆ ~ C₁₄芳香族部分である。好ましくは、アリール基は、C₆ ~ C₁₀アリール基である。好ましいアリール基には、限定されずに、フェニル、ナフチル、アントラセニルおよびフルオレニルが含まれる。「アラルキル」または「アリールアルキル」基は、アルキル基に共有結合したアリール基を含み、これはいずれも、独立して、随意に置換されていても置換されていなくてもよい。好ましくは、アラルキル基は、(C₁ ~ C₆)アルク(C₆ ~ C₁₀)アリールであり、これには、限定されずに、ベンジル、フェネチルおよびナフチルメチルが含まれる。

40

【0029】

「ヘテロシクリル」または「複素環式」基は、約3 ~ 約12個の原子を有する環状構造であり、ここで、1個または2個以上の原子は、N、O、S、SOおよびSO₂からなる群から選択される。複素環式基は、1つまたは2つ以上の位置において、炭素上で随意に置換されている。複素環式基はまた、窒素上で、アルキル、アリール、アラルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリールカルボニル、アリールスルホニル、アルコキシカルボニルまたはアラルコキシカルボニルで独立して随意に置換されている。好ましい複素環式基には、限定されずに、エポキシ、アジリジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、チアゾリジニル、オキサゾリジニル、オキサゾリジノニルおよびモルホリノが含まれる。ある好ましい態様において、複素環式基は

50

、アリアル、ヘテロアリアルまたはシクロアルキル基に縮合している。このような縮合した複素環の例には、限定されずに、テトラヒドロキノリンおよびジヒドロベンゾフランが含まれる。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、環状のOまたはS原子が、他のOまたはS原子に隣接している化合物である。

【0030】

本明細書中で用いる用語「ヘテロアリアル」は、5～14個の環原子、好ましくは5個、6個、9個または10個の環原子を有する；環状配置中に共有された6個、10個または14個の電子を有する；および炭素原子に加えて、N、OおよびSからなる群から選択された、環あたり1個～3個のヘテロ原子を有する基を意味する。用語「ヘテロアリアル」はまた、単環式および二環式基を包含することを意味する。例えば、ヘテロアリアル基は、ピリミジニル、ピリジニル、ベンズイミダゾリル、チエニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾフラニルおよびインドリニルであってもよい。「ヘテロアルキル」または「ヘテロアリアルアルキル」基は、アルキル基に共有結合したヘテロアリアル基を含み、この各々は、独立して随意に置換されているか、または非置換である。好ましいヘテロアルキル基には、C₁～C₆アルキル基および5個、6個、9個または10個の環原子を有するヘテロアリアル基が含まれる。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、隣接した環状のOおよび/またはS原子を有する化合物である。好ましいヘテロアルキル基の例には、ピリジルメチル、ピリジルエチル、ピロリルメチル、ピロリルエチル、イミダゾリルメチル、イミダゾリルエチル、チアゾリルメチルおよびチアゾリルエチルが含まれる。この用語の範囲から具体的に除外されるのは、隣接する環状のOおよび/またはS原子を有する化合物である。

【0031】

単純のために、「C_n～C_m」ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルへの言及は、「n個」～「m個」の環状原子を有するヘテロシクリルまたはヘテロアリアルを意味し、ここで、「n」および「m」は、整数である。従って、例えば、C₅～C₆ヘテロシクリルは、少なくとも1個のヘテロ原子を有する5または6員環の環であり、ピロリジニル(C₅)およびピペリジニル(C₆)を含む；C₆ヘテロアリアルには、例えば、ピリジルおよびピリミジルが含まれる。

【0032】

「アリーレン」、「ヘテロアリーレン」または「ヘテロシクリレン」基は、2つの他の化学基の間に位置し、これらを結合する作用を奏する、上記で定義したアリアル、ヘテロアリアルまたはヘテロシクリル基である。

【0033】

好ましいヘテロシクリルおよびヘテロアリアルには、アクリジニル、アゾシニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾキサゾリル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ピリドトリアゾリル、ベンズイソキサゾリル、ベンズイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4aH-カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2H, 6H-1, 5, 2-ジチアジニル、ジヒドロフロ[2, 3-b]テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1H-インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3H-インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、メチレンジオキシフェニル、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 5-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキサゾリジニル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチイニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4-ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピラダジニル、ピリドオ

キサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2H-ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4H-キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6H-1,2,5-チアジアジニル、1,2,3-チアジアゾリル、1,2,4-チアジアゾリル、1,2,5-チアジアゾリル、1,3,4-チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1,2,3-トリアゾリル、1,2,4-トリアゾリル、1,3,4-トリアゾリルおよびキサントニルが含まれるが、これらには限定されない。

【0034】

本明細書中で用いるように、部分（例えばシクロアルキル、ヒドロカルビル、アリール、ヘテロアリール、複素環、尿素など）が、「随意に置換されている」と記載されている場合には、基は随意に、1つ～4つ、好ましくは1つ～3つ、一層好ましくは1つまたは2つの非水素置換基を有することを意味する。好適な置換基には、限定されずに、ハロ、ヒドロキシ、オキソ（例えば、オキソで置換された環状-CH-は、-C(O)-である）、ニトロ、ハロヒドロカルビル、ヒドロカルビル、アリール、アラルキル、アルコキシ、アリールオキシ、アミノ、アシルアミノ、アルキルカルバモイル、アリールカルバモイル、アミノアルキル、アシル、カルボキシ、ヒドロキシアルキル、アルカンシルホニル、アレーンシルホニル、アルカンシルホンアミド、アレーンシルホンアミド、アラルキルスルホンアミド、アルキルカルボニル、アシルオキシ、シアノおよびウレイド基が含まれる。これら自体さらに置換されていない（他に明確に述べない限り）好ましい置換基は、以下のものである：

(a) ハロ、ヒドロキシ、シアノ、オキソ、カルボキシ、ホルミル、ニトロ、アミノ、アミジノ、グアニジノ、

(b) C₁～C₅アルキルまたはアルケニルまたはアリールアルキルイミノ、カルバモイル、アジド、カルボキサミド、メルカプト、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、アルキルアリール、アリールアルキル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈アルケニル、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、C₂～C₈アシル、C₂～C₈アシルアミノ、C₁～C₈アルキルチオ、アリールアルキルチオ、アリールチオ、C₁～C₈アルキルスルフィニル、アリールアルキルスルフィニル、アリールスルフィニル、C₁～C₈アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、C₀～C₆N-アルキルカルバモイル、C₂～C₁₅N, N-ジアルキルカルバモイル、C₃～C₇シクロアルキル、アロイル、アリールオキシ、アリールアルキルエーテル、アリール、シクロアルキルもしくは複素環もしくは他のアリール環に縮合したアリール、C₃～C₇複素環、C₅～C₁₄ヘテロアリールまたはシクロアルキル、ヘテロシクリルもしくはアリールに縮合したか、もしくはスピロ縮合したすべてのこれらの環、ここで、前記の各々は、さらに上記(a)に列挙した1つまたは2つ以上の部分で随意に置換されている；および

(c) -(CH₂)_s-NR^{3 0}R^{3 1}、ここで、sは、0（この場合において、窒素は、置換されている部分に直接結合している）～6であり、R^{3 0}およびR^{3 1}は、各々独立して、水素、シアノ、オキソ、カルボキサミド、アミジノ、C₁～C₈ヒドロキシアルキル、C₁～C₃アルキルアリール、アリール-C₁～C₃アルキル、C₁～C₈アルキル、C₁～C₈アルケニル、C₁～C₈アルコキシ、C₁～C₈アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリール-C₁～C₃アルコキシカルボニル、C₂～C₈アシル、C₁～C₈アルキルスルホニル、アリールアルキルスルホニル、アリールスルホニル、アロイル、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、前記の各々は、さらに上記(a)に列挙した1つもしくは2つ以上の部分で随意に置換されているか；またはR^{3 0}およびR^{3 1}は、これらが結合しているNと一緒に、ヘテロシクリルもしくはヘテロアリールを形成し、この各々は、随意に、上記(a)からの1つ～3つの置換基で置換されている。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 5 】

アルキル基上の特に好ましい置換基には、ハロゲン、ヒドロキシ、アルコキシおよびアルキルアミンが含まれる。

【 0 0 3 6 】

特に好ましい置換基または環状基、例えばアリール、ヘテロアリール、シクロアルキルおよびヘテロシクリルには、ハロゲン、アルコキシおよびアルキルが含まれる。

【 0 0 3 7 】

「ハロヒドロカルビル」は、1個ないし全部の水素が1つまたは2つ以上のハロで置換されているヒドロカルビル部分である。

【 0 0 3 8 】

本明細書中で用いる用語「ハロゲン」または「ハロ」は、塩素、臭素、フッ素またはヨウ素を表す。本明細書中で用いる用語「アシル」は、アルキルカルボニルまたはアリールカルボニル置換基を表す。用語「アシルアミノ」は、窒素原子において結合したアミド基（即ち $R - CO - NH -$ ）を表す。用語「カルバモイル」は、カルボニル炭素原子において結合したアミド基（即ち $NH_2 - CO -$ ）を表す。アシルアミノまたはカルバモイル置換基の窒素原子は、さらに置換されている。用語「スルホンアミド」は、硫黄または窒素原子のいずれかにより結合したスルホンアミド置換基を表す。用語「アミノ」は、 NH_2 、アルキルアミノ、アリールアミノおよび環状アミノ基を含むことを意味する。本明細書中で用いる用語「ウレイド」は、置換されているかまたは非置換の尿素部分を表す。

【 0 0 3 9 】

本明細書中で用いる用語「ラジカル」は、1個または2個以上の不対電子を含む化学部分を意味する。

【 0 0 4 0 】

置換されている部分は、1個または2個以上の水素が、独立して他の化学置換基で置換されているものである。非限定的例として、置換フェニルには、2 - フルオロフェニル、3, 4 - ジクロロフェニル、3 - クロロ - 4 - フルオロ - フェニル、2 - フルオロ - 3 - プロピルフェニルが含まれる。他の非限定的例として、置換 n - オクチル類には、2, 4 - ジメチル - 5 - エチル - オクチルおよび3 - シクロペンチル - オクチルが含まれる。この定義内に含まれるのは、酸素で置換されてカルボニル - $CO -$ を形成するメチレン類（ $-CH_2-$ ）である。

【 0 0 4 1 】

上記で定義した「非置換」部分（例えば非置換シクロアルキル、非置換ヘテロアリールなど）は、部分の定義（上記）が他に示す随意の置換基のいずれをも有しない、上記で定義した当該部分を意味する。従って、例えば、「アリール」が、フェニルおよびハロで置換されたフェニルを含む一方、「非置換アリール」は、ハロで置換されたフェニルを含まない。

【 0 0 4 2 】

本明細書中に記載した、および本明細書中に記載した方法が有用である化合物および組成物により阻害されるキナーゼの例には、 $c - Met$ および KDR が含まれるが、これらには限定されない。

【 0 0 4 3 】

処置すべき特定の状態または疾患に依存して、当該状態を処置するために普通に投与され得る追加の治療剤がまた、本発明の組成物中に存在してもよい。言い換えると、本発明の化合物を、単一の薬学的剤として、または1種もしくは2種以上の他の追加の治療剤（薬学的剤）と組み合わせて投与することができ、ここで当該組み合わせは、許容されない悪影響を生じない。これは、過剰増殖性疾患、例えば癌の処置と特別の関連があり得る。この例において、本発明の化合物を、既知の細胞毒、シグナルトランスダクション阻害剤と、または他の抗癌剤と、並びにこの混合物および組み合わせと混ぜ合わせることができる。本明細書中で用いる、特定の疾患または状態を処置するために通常投与される追加の治療剤は、「処置される疾患または状態に適する」と知られている。本明細書中で用い

10

20

30

40

50

る「追加の治療剤」は、化学療法薬および他の抗増殖剤を含むことを意味する。

【 0 0 4 4 】

例えば、化学療法薬または他の抗増殖剤を、本発明の化合物と組み合わせて、増殖性疾患または癌を処置することができる。化学療法薬または他の抗増殖剤の例には、S A H A、M S - 2 7 5、M G 0 1 0 3、並びにWO 2006/010264、WO 03/024448、WO 2004/069823、US 2006/0058298、US 2005/0288282、WO 00/71703、WO 01/38322、WO 01/70675、WO 03/006652、WO 2004/035525、WO 2005/030705、WO 2005/092899に記載されているものを含むがこれらには限定されないH D A C阻害剤、並びに5 - アザ - d C、ビダザ(Vidaza)およびデシタピン並びにUS 6,268,137、US 5,578,716、US 5,919,772、US 6,054,439、US 6,184,211、US 6,020,318、US 6,066,625、US 6,506,735、US 6,221,849、US 6,953,783、US 11/393,380およびPCT/US2006/001791に記載されているものを含むがこれらには限定されない脱メチル化剤が含まれる。

【 0 0 4 5 】

本発明の他の態様において、例えば、化学療法薬または他の抗増殖剤を、本発明の化合物と組み合わせて、増殖性疾患および癌を処置することができる。既知の化学療法薬の例には、例えば、本発明の新たな抗癌剤と組み合わせて用いることができる他の療法または抗癌剤が含まれるがこれには限定されず、これには、手術、放射線療法（少数に過ぎない例において、2～3例を挙げると、ガンマ放射線、中性子ビーム放射線療法、電子ビーム放射線療法、プロトン療法、近接照射療法、および全身的放射活性同位体）、内分泌療法、タキサン類（タキソール、タキソテルなど）、白金誘導体、生物学的応答修飾因子（2～3例を挙げると、インターフェロン、インターロイキン、および腫瘍壊死因子(TNF)、T R A I Lレセプター標的剤）、高熱および寒冷療法、すべての悪影響を減衰させるための剤（例えば、制吐薬）が含まれ、また他の認可された化学療法薬が含まれ、これには、アルキル化薬（メクロレタミン、クロラムブシル、シクロホスファミド、メルファラン、イホスファミド）、代謝拮抗薬（メトトレキセート、ペメトトレキセドなど）、プリンアンタゴニストおよびピリミジンアンタゴニスト（6 - メルカプトプリン、5 - フルオロウラシル、シタラピン、ゲムシタピン）、紡錘体毒（ビンブラスチン、ビンクリスチン、ピノレルピン、パクリタキセル）、ポドフィロトキシン類（エトポシド、イリノテカン、トポテカン）、抗生物質（ドキシソルピシン、プレオマイシン、マイトマイシン）、ニトロソ尿素（カルムスチン、ロムスチン）、無機イオン（シスプラチン、カルボプラチン）、細胞サイクル阻害剤（K S P有糸分裂キネシン阻害剤、C E N P - EおよびC D K阻害剤）、酵素（アスパラギナーゼ）、並びにホルモン類（タモキシフェン、リュープロリド、フルタミド、およびメゲストロール）、Gleevec（登録商標）、アドリアマイシン、デキサメタゾン、およびシクロホスファミド、抗血管新生薬（アバスチン(Avastin)および他のもの）、キナーゼ阻害剤（イマチニブ(Gleevec)、ステント(Sutent)、ネキサバル(Nexavar)、エルピツックス(Erbitux)、ハーセプチン、タルセバ(Tarceva)、イレッサ(Iressa)および他のもの）、癌経路を阻害または活性化する剤、例えばm T O R、H I F（低酸素により誘発された因子）経路および他のものが含まれるが、これらには限定されない。更新された癌療法の一層包括的な討議について、<http://www.nci.nih.gov/>を参照されたく、F D Aにより認可された腫瘍学薬剤のリストは、<http://www.fda.gov/cder/cancer/druglistframe.htm>、およびThe Merck Manual、第18版、2006にあり、この内容全体を、参照により本明細書中に導入する。

【 0 0 4 6 】

他の態様において、本発明の化合物を、細胞毒性抗癌剤と組み合わせることができる。このような剤の例を、the Merck Index (2001)の第13版中に見出すことができる。これらの剤には、いかなる方法によっても限定されず、アスパラギナーゼ、プレオマイシン、カルボプラチン、カルムスチン、クロラムブシル、シスプラチン、コラスパーゼ(colaspase)、シクロホスファミド、シタラピン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルピシン、ドキシソルピシン（アドリアマイシン）、エピルピシン、エトポシド、5 - フルオロウラシル、ヘキサメチルメラミン、ヒドロキシ尿素、イホスファミド、イリノテカン、ロ

イコボリン、ロムスチン、メクロレタミン、6 -メルカプトプリン、メスナ、メトトレキセート、マイトマイシンC、ミトキサントロン、プレドニゾン、プレドニゾン、プロカルバジン、ラロキシフェン、ストレプトゾシン、タモキシフェン、チオグアニン、トポテカン、ピンブラスチン、ピンクリスチン、およびビンデシンが含まれる。

【0047】

本発明の化合物と共に用いるのに適する他の細胞障害性薬物には、腫瘍性疾患の処置において用いることが認識されている化合物、例えばGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics(第9版、1996、McGraw-Hill)におけるものが含まれるが、これらには限定されない。これらの剤には、いかなる方法によっても限定されず、アミノグルテチミド、L - アスパラギナーゼ、アザチオプリン、5 - アザシチジクシラドリン、ブスルファン、ジエチルスチルベストロール、2', 2' - ジフルオロデオキシシジン、ドセタキセル、エリスロヒドロキシノニルアデニン、エチニルエストラジオール、5 - フルオロデオキシウリジン、リン酸5 - フルオロデオキシウリジン、リン酸フルダラビン、フルオキシメステロン、フルタミド、カブロン酸ヒドロキシプロゲステロン、イダルビシン、インターフェロン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、メルファラン、ミトタン、パクリタキセル、ペントスタチン、L - アスパラギン酸N - ホスホノアセチル(N-phosphonoacetyl-L-aspartate) (PALA)、プリカマイシン、セムスチン、テニポシド、プロピオン酸テストステロン、チオテパ、トリメチルメラミン、ウリジン、およびピノレルピンが含まれる。

【0048】

本発明の化合物と組み合わせて用いるのに適する他の細胞毒性抗癌剤にはまた、新たに発見された細胞毒性本質、例えばオキサリプラチン、ゲムシタピン、カペシタピン、エボシロンおよびこの天然の、または合成の誘導体、テモゾロミド(Quinnら、J. Clin. Oncology 2003, 21(4), 646-651)、トシツモマブ(Bexxar)、トラベデクチン(trabectedin)(Vidalら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3181)、およびキネシン紡錘体タンパク質Eg5の阻害剤(Woodら、Curr. Opin. Pharmacol. 2001, 1, 370-377)が含まれる。

【0049】

他の態様において、本発明の化合物を、他のシグナルトランスダクション阻害剤と組み合わせることができる。特に興味深いものは、EGFR族を標的とするシグナルトランスダクション阻害剤、例えばEGFR、HER-2、およびHER-4(Raymondら、Drugs 2000, 60(補完1), 15-23; Harariら、Oncogene 2000, 19(53), 6102-6114)、並びにこれらのそれぞれのリガンドである。このような剤の例には、いかなる方法によっても限定されず、抗体療法、例えばハーセプチン(トラスツズマブ)、エルビツックス(Erbixux)(セツキシマブ)、およびパーツズマブ(pertuzumab)が含まれる。このような療法の例にはまた、いかなる方法によっても限定されず、小分子キナーゼ阻害剤、例えばZD-1839/イレツサ(Baselgaら、Drugs 2000, 60(補完1), 33-40)、OSI-774/タルセバ(Tarceva)(Pollackら、J. Pharm. Exp. Ther. 1999, 291(2), 739-748)、CI-1033(Bridges, Curr. Med. Chem. 1999, 6, 825-843)、GW-2016(Lackeyら、92nd AACR Meeting, New Orleans, 2001年3月24~28日、抜粋4582)、CP-724, 714(Janiら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3122)、HKI-272(Rabindranら、Cancer Res. 2004, 64, 3958-3965)、およびEKB-569(Greenbergerら、11th NCI-EORTC-AACR Symposium on New Drugs in Cancer Therapy, Amsterdam, 2000年11月7~10日、抜粋388)が含まれる。

【0050】

他の態様において、本発明の化合物を、スプリットキナーゼ(split-kinase)ドメイン族(VEGFR、FGFR、PDGFR、flt-3、ckit、cfmsなど)のレセプターキナーゼを標的とする他のシグナルトランスダクション阻害剤およびこれらのそれぞれのリガンドと組み合わせることができる。これらの剤には、いかなる方法によっても限定されず、抗体、例えばアバスタチン(Avastin)(ベバシズマブ)が含まれる。これら

10

20

30

40

50

の剤にはまた、いかなる方法によっても限定されず、小分子阻害剤、例えば S T I - 5 7 1 / Gleevec (Zvelebil, Curr. Opin. Oncol., Endocr. Metab. Invest. Drugs 2000, 2(1), 74-82)、P T K - 7 8 7 (Woodら、Cancer Res. 2000, 60(8), 2178-2189)、S U - 1 1 2 4 8 (Demetriら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3001)、Z D - 6 4 7 4 (Hennequinら、92nd AACR Meeting, New Orleans, 2001年3月24~28日、抜粋3152)、A G - 1 3 7 3 6 (Herbstら、Clin. Cancer Res. 2003, 9, 16 (補完1)、抜粋C253)、K R N - 9 5 1 (Taguchiら、95<th> AACR Meeting, Orlando, Fla, 2004, 抜粋2575)、C P - 5 4 7 , 6 3 2 (Beebeら、Cancer Res. 2003, 63, 7301-7309)、C P - 6 7 3 , 4 5 1 (Robertsら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋3989)、C H I R - 2 5 8 (Leeら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋2130)、M L N - 5 1 8 (Shenら、Blood 2003, 102, 11, 抜粋476)、および A Z D - 2 1 7 1 (Hennequinら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋4539)が含まれる。

10

【 0 0 5 1 】

他の態様において、本発明の化合物を、R a f / M E K / E R K トランスダクション経路 (Avruchら、Recent Prog. Horm. Res. 2001, 56, 127-155)、または P K B (a k t) 経路 (Lawlorら、J. Cell Sci. 2001, 114, 2903-2910) の阻害剤と組み合わせることができる。これらには、いかなる方法によっても限定されず、P D - 3 2 5 9 0 1 (Sebolt-Leopoldら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋4003)、および A R R Y - 1 4 2 8 8 6 (Wallaceら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋3891)が含まれる。

20

【 0 0 5 2 】

他の態様において、本発明の化合物を、ヒストンデアセチラーゼの阻害剤と組み合わせることができる。このような剤の例には、いかなる方法によっても限定されず、ヒドロキサム酸スベロイルアニリド (suberoylanilide hydroxamic acid) (S A H A)、L A Q - 8 2 4 (Ottmannら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3024)、L B H - 5 8 9 (Beckら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3025)、M S - 2 7 5 (Ryanら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋2452)、F R - 9 0 1 2 2 8 (Piekarczykら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3028) および M G C D 0 1 0 3 (US 6,897,220)が含まれる。

30

【 0 0 5 3 】

他の態様において、本発明の化合物を、他の抗癌剤、例えばプロテアソーム阻害剤、および m - T O R 阻害剤と組み合わせることができる。これらには、いかなる方法によっても限定されず、ボルテゾミブ (Mackayら、Proceedings of the American Society for Clinical Oncology 2004, 23, 抜粋3109)、および C C I - 7 7 9 (Wuら、Proceedings of the American Association of Cancer Research 2004, 45, 抜粋3849)が含まれる。本発明の化合物を、他の抗癌剤、例えばカンプトテシンを含むがこれには限定されないトポイソメラーゼ阻害剤と組み合わせることができる。

40

【 0 0 5 4 】

当該追加の剤を、複数の投与計画の一部として化合物含有組成物とは別に投与してもよい。あるいはまた、当該剤を、単一の組成物中の本発明の化合物と混合した単一の投与形態の部分としてもよい。複数の投与計画の一部として投与する場合には、2種の活性剤を、同時に、連続的に、または互いにある期間内に提示し、これにより当該剤の所望の活性をもたらしてもよい。

【 0 0 5 5 】

担体物質と混ぜ合わせて単一の投与形態を生じることができる化合物および追加の治療剤の両方の (上記の追加の治療剤を含む当該組成物中での) 量は、処置される宿主および投与の特定の様式に依存して変化する。

50

【 0 0 5 6 】

追加の治療剤を含む当該組成物において、当該追加の治療剤および本発明の化合物は、相乗的に作用し得る。

【 0 0 5 7 】

明細書全体を通して、1つまたは2つ以上の化学置換基の好ましい態様を識別する。また好ましいのは、好ましい態様の組み合わせである。例えば、段落[0 0 8 9]には、Eの好ましい態様が記載されており、段落[0 0 6 0]には、Tの好ましい態様が記載されている。従って、また本発明の範囲内として意図されるのは、Eが段落[0 0 8 9]中に記載された通りであり、Tが段落[0 0 6 0]中に記載された通りである化合物である。さらに、化合物のいずれか1つの特定の属から除外される化合物(例えばただし節により)

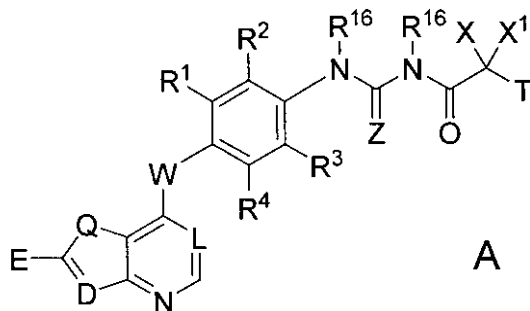
10

【 0 0 5 8 】

化合物

第1の観点において、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤である、式(A)で表される化合物並びにN-オキド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体を含む：

【化1】



20

式中、Tは、アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールからなる群から選択され、ここで、前記アリーールアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリーールおよびヘテロアリーールの各々は、随意に1~3個の独立して選択された R^{20} で置換されており；

30

各々の R^{20} は、独立して、-H、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR¹⁷、-OCF₃、-NR¹⁷R¹⁸、-S(O)₀₋₂R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁷R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁷R¹⁷、-N(R¹⁷)SO₂R¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)R¹⁷、-N(R¹⁷)C(O)OR¹⁷、-C(O)R¹⁷、-C(O)SR¹⁷、C₁~C₄アルコキシ、C₁~C₄アルキルチオ、-O(CH₂)_nアリーール、-O(CH₂)_nヘテロアリーール、-(CH₂)₀₋₅(アリーール)、-(CH₂)₀₋₅(ヘテロアリーール)、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂~C₆アルキニル、-CH₂(CH₂)₀₋₄-T²、随意に置換されているC₁~C₄アルキルカルボニル、C₁~C₄アルコキシ、随意にC₁~C₄アルコキシにより置換されているC₁~C₄アルキルにより随意に置換されているアミノおよび飽和または不飽和の3~7員環炭素環式または複素環式基からなる群から選択され、ここで、T²は、-OH、-OMe、-OEt、-NH₂、-NHMe、-NMe₂、-NHEtおよび-NEt₂からなる群から選択され、かつここで、アリーール、ヘテロアリーール、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルおよびC₂~C₆アルキニルは、随意に置換されており；

40

Wは、O、S、NHおよびNMeからなる群から選択され；

Zは、OまたはSおよびNHからなる群から選択され；

XおよびX¹は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、ハロ、シアノまたはニトロからな

50

る群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており、あるいは X および X^1 は、これらが結合している原子と一緒に、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを形成し；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、ハロ、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルを表し、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

R^{17} は、 H および R^{18} からなる群から選択され；

R^{18} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、アリール、アリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、この各々は、随意に置換されており、あるいは

R^{17} および R^{18} は、これらが結合している共通の窒素と一緒に、随意に置換されている 5 ~ 7 員環ヘテロシクリル、 N 、 O 、 S および P からなる群から選択された少なくとも 1 個の追加の環状のヘテロ原子を随意に含む、随意に置換されている 5 ~ 7 員環ヘテロシクリルを形成し；

R^{16} は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (ヘテロアリール)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2(CH_2)_{0 \sim 4}-T^2$ 、随意に置換されている $C_1 \sim 4$ アルキルカルボニルおよび飽和または不飽和の 3 ~ 7 員環炭素環式または複素環式基からなる群から選択され、ここで、 T^2 は、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NEt$ および $-NEt_2$ からなる群から選択され、かつここで、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

Q は、 CH_2 、 O 、 S 、 $N(H)$ 、 $N(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $N-Y$ (アリール)、 $-N-OMe$ 、 $-NCH_2OMe$ および $-N-Bn$ からなる群から選択され；

D は、 $C-E$ および N からなる群から選択され；

L は、 N または CR であり、ここで、 R は、 $-H$ 、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；また

E は、 E^1 、 E^2 および E^3 からなる群から選択され、ここで

E^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、ニトロ、アジド、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $-Y-NR^{42}R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(=O)R^{43}$ 、 $-SO_2R^{42}$ 、 $-SO_2NR^{42}R^{43}$ 、 $-NR^{37}SO_2R^{42}$ 、 $-NR^{37}SO_2NR^{42}R^{43}$ 、 $-C(=N-OR^{42})R^{43}$ 、 $-C(=NR^{42})R^{43}$ 、 $-NR^{37}C(=NR^{42})R^{43}$ 、 $-C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$ 、 $-NR^{37}C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$ 、 $-C(O)R^{42}$ 、 $-CO_2R^{42}$ 、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-C(O)$ (ヘテロアリール)、 $-Y$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-Y$ (ヘテロアリール)、 $-Y$ (5 ~ 10 員環複素環)、 $-NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}SO_2R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}C(O)R^{6b}$ 、 $-OC(O)R^{6b}$ 、 $-NR^{6a}C(O)OR^{6b}$ 、 $-OC(O)NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-OR^{6a}$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-S(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{6a}$ 、 $-SO_3R^{6a}$ 、 $-SO_2NR^{6a}R^{6b}$ 、 $-SO_2NR^{42}R^{43}$ 、 $-COR^{6a}$ 、 $-CO_2R^{6a}$ 、 $-CONR^{6a}R^{6b}$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ フルオロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4)$ フルオロアルコキシ、 $-(CZ^3Z^4)_a$ CN からなる群から選択され、ここで、 n は、0 ~ 6 の範囲内の整数であり、 $-H$ およびハロゲン以外の前記 E^1 基は、随意に、1 ~ 5 個の独立して選択された R^{38} により置換されており、または E^1 は、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - アリール、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - 複素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - $(C_5 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アル

10

20

30

40

50

ケニルおよび ($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択された部分から選択され、これは、随意に、1~3個の独立して選択された Y^2 基で置換されており、ここで、aは、0、1、2または3であり、またここで、aが2または3である場合には、 CZ^3Z^4 単位は、同一であっても異なっていてもよく；ここで、

各々の R^{38} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-NR^{36}R^{39}$ 、 $-OR^{37}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10}$ アリー

ル)、 $-(CH_2)_n(C_5 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)； $-C(O)(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_i(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)、 $-C(O)(CH_2)_n(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1 \sim C_6$ アルキル)、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ 、 $-SO_2(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-SO_2(CH_2)_n(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 、 $-NR^{37}SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 SO_2R^{36} 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノから選択され、ここで、jは、0~2の範囲内の整数であり、nは、0~6の範囲内の整数であり、iは、0~6の範囲内の整数であり、前記 R^{38} 基の $-(CH_2)_i$ および $-(CH_2)_n$ 部分は、随意に、炭素-炭素二重または三重結合を含み、ここで、nは、2~6の整数であり、前記 R^{38} 基のアルキル、アリール、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ からなる群から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここでnは、0~6の範囲内の整数であり、iは、2~6の範囲内の整数であり；

各々の R^{42} および R^{43} は、独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-Y-(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-Y-(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-Y-(C_6 \sim C_{10}$ ヘテロアリール)、 $-Y-(5 \sim 10$ 員環複素環)、 $-Y-O-Y^1-OR^{37}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{37}$ および $-Y-OR^{37}$ からなる群から選択され、ここで前記 R^{42} および R^{43} 基のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環部分は、随意に、独立して R^{44} から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで、

Yは、結合であるかまたは $-(C(R^{37})(H))_n$ であり、

nは、1~6の範囲内の整数であり、また

Y^1 は、 $-(C(R^{37})(H))_n$ であり、あるいは

R^{42} および R^{43} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に、1~5個の独立して選択された R^{44} 置換基により置換されており、ただし、 R^{42} および R^{43} は、両方は、直接酸素を介して窒素に結合しておらず；

各々の R^{44} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-NR^{36}$

10

20

30

40

50

R^{39} 、 $-OR^{37}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 $-SO_2R^{36}$ 、 $-NR^{36}SO_2R^{39}$ 、 $-NR^{36}SO_2NR^{37}R^{41}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_i(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ 、 $-SO_2(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ および $-SO_2(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ からなる群から選択され、ここで、 j は、 $0 \sim 2$ の整数であり、 n は、 $0 \sim 6$ の整数であり、 i は、 $2 \sim 6$ の範囲内の整数であり、前記 R^{44} 基の $-(CH_2)_i$ および $-(CH_2)_{n-1}$ 部分は、随意に、炭素-炭素二重または三重結合を含み、ここで、 n は、 $2 \sim 6$ の整数であり、前記 R^{44} 基のアルキル、アリールおよび複素環部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 、 $-SO_2R^{36}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ からなる群から選択された 1 個または 2 個以上の置換基により置換されており、ここで n は、 $0 \sim 6$ の整数であり、 i は、 $2 \sim 6$ の整数であり；また各々の R^{40} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ から選択され、ここで n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり；各々の R^{36} および R^{39} は、独立して H 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ からなる群から選択され、ここで、 n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、 i は、 $2 \sim 6$ の範囲内の整数であり、前記 R^{36} および R^{39} 基のアルキル、アリールおよび複素環部分は、随意に、独立して $-OH$ 、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-CO(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{37}C(O)R^{41}$ 、 $-C(O)NR^{37}R^{41}$ 、 $-NR^{37}R^{41}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ から選択された 1 個または 2 個以上の置換基により置換されており、ここで n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、 i は、 $2 \sim 6$ の範囲内の整数であり、ただし R^{36} および R^{39} が共に同一の窒素に結合している場合には、 R^{36} および R^{39} は、両方は、直接酸素を介して窒素に結合しておらず；各々の R^{37} および R^{41} は、独立して、 H 、 OR^{36} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルからなる群から選択され；各々の R^{6a} および R^{6b} は、独立して、水素、 $-(CZ^5Z^6)_u$ 、 $-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CZ^5Z^6)_u$ 、 $-(C_5 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 $-(CZ^5Z^6)_u$ 、 $-アリール$ 、 $-(CZ^5Z^6)_u$ 、 $-ヘテロアリール$ 、 $-(CZ^5Z^6)_u$ 、 $-複素環$ 、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、この各々は、随意に、 $1 \sim 3$ 個の独立して選択された Y^3 基で置換されており、ここで、 u は

10

20

30

40

50

、0、1、2または3であり、またここで、uが2または3である場合には、 CZ^5Z^6 単位は、同一であっても異なってもよく、あるいは

R^{6a} および R^{6b} は、隣接する原子と一緒に複素環を形成することができ；

各々の Z^3 、 Z^4 、 Z^5 および Z^6 は、独立して、H、Fおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、あるいは、

各々の Z^3 および Z^4 、または Z^5 および Z^6 は、一緒に炭素環を形成するように選択され、あるいは

隣接する炭素原子上の2個の Z^3 基は、一緒に随意に炭素環を形成するように選択され；

各々の Y^2 および Y^3 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、グアニ

ジノ、アミジノ、メチルグアニジノ、アジド、 $-C(O)Z^7$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-$

$OC(O)NHZ^7$ 、 $-OC(O)NZ^7Z^8$ 、 $-NHC(O)Z^7$ 、 $-NHC(O)N$

H_2 、 $-NHC(O)NHZ^7$ 、 $-NHC(O)NZ^7Z^8$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)$

OZ^7 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHZ^7$ 、 $-C(O)NZ^7Z^8$ 、 $-P(O)$

$_3H_2$ 、 $-P(O)_3(Z^7)_2$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-S(O)Z^7$ 、 $-S(O)_2Z^7$

、 $-S(O)_3Z^7$ 、 $-Z^7$ 、 $-OZ^7$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHZ^7$ 、 $-NZ^7Z^8$

、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NOH)NH_2$ 、N-モルホリノ、 $(C_1 \sim C_6)$

アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロ

アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキニル、 $(C_1 \sim C$

$_6)$ ハロアルコキシ、 $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$ 、 $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$ 、 $-$

$(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$ 、 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ 、 $-(C_3 \sim C_8)$ シクロアル

キル、 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ 、 $-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-X^6(CZ^9Z$

$^{10})_r$ 、アリーールおよび $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ 、複素環からなる群から選択され、

ここで、

rは、1、2、3または4であり；

X^6 は、O、S、NH、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)$

$-$ 、 $-S(O)_2-$ および $-S(O)_3-$ からなる群から選択され；

Z^7 および Z^8 は、独立して、1~12個の炭素原子を有するアルキル、2~12個の炭

素原子を有するアルケニル、2~12個の炭素原子を有するアルキニル、3~8個の炭素

原子を有するシクロアルキル、5~8個の炭素原子を有するシクロアルケニル、6~14

個の炭素原子を有するアリーール、5~14個の環原子を有する複素環、7~15個の炭素

原子を有するアラルキル、および5~14個の環原子を有するヘテロアラルキルからなる

群から選択され、あるいは、

Z^7 および Z^8 は、一緒に随意に複素環を形成することができ；

Z^9 および Z^{10} は、独立して、H、F、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$

アリーール、 $(C_5 \sim C_{14})$ ヘテロアリーール、 $(C_7 \sim C_{15})$ アラルキルおよび $(C_5$

$\sim C_{14})$ ヘテロアラルキルからなる群から選択され、あるいは、

Z^9 および Z^{10} は、一緒に炭素環を形成し、あるいは、

隣接している炭素原子上の2個の Z^9 基は、一緒に炭素環を形成し；あるいは、

隣接する炭素原子に結合した2つの Y^2 または Y^3 基はいずれも、一緒になって、 $-O[$

$C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ または $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$ であってもよく

、あるいは、

同一の、または隣接する炭素原子に結合した2つの Y^2 または Y^3 基はいずれも、炭素環

または複素環を形成するように一緒に選択されてもよく；またここで、

ハロゲン、SOもしくは SO_2 基またはN、OもしくはS原子に結合していない CH_3 （

メチル）、 CH_2 （メチレン）、または CH （メチン）基を含む前述の置換基はいずれも

、随意に、前記基上に、ヒドロキシ、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_4)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_4)$

アルコキシおよび $-N[(C_1 \sim C_4)$ アルキル] $[(C_1 \sim C_4)$ アルキル]から選

択された置換基を有し；

E^2 は、 $-CCH$ または $-CC-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$ であり；

R^{45} は、独立して、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルおよび $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル

10

20

30

40

50

からなる群から選択され；

R^{46} は、ヘテロシクリル、 $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$ 、 $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$ 、 $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{48}$ 、 $-(CH_2)_nSR^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$ 、 $-OC(O)R^{49}$ 、 $-OC(O)OR^{49}$ 、 $-C(O)NR^{47}R^{48}$ 、並びにハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているヘテロアリール、並びにハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているアリールからなる群から選択され；

R^{47} および R^{48} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{50}$ 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$ 、 $-C(O)_2R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nSR^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nR^{49}$ 、 $-(CH_2)_nCN$ 、並びにハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nOR^{49}$ 、 $-(CH_2)_n$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているアリール、並びにハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nOR^{49}$ 、 $-(CH_2)_n$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているヘテロアリールからなる群から選択され、あるいは、

R^{47} および R^{48} は、これらが結合している原子と一緒に、3～8員環を形成し；

R^{49} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、ヘテロシクリル $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン、アリールが随意にハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン、ヘテロアリールが随意にハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているヘテロアリール $(C_1 \sim C_6)$ アルキレン、並びに随意にハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているアリール、並びに随意にハロ、 $-CF_3$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-NO_2$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているヘテロアリールからなる群から選択され；

R^{50} および R^{51} は、独立して、 H 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルおよび $-C(O)R^{45}$ からなる群から選択され、あるいは、

R^{50} および R^{51} は、これらが結合している原子と一緒に、3～8員環を形成し；また E^3 は、 $-(Z^{11})-(Z^{12})_m-(Z^{13})_{m1}$ により定義される基であり、ここで、

Z^{11} は、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリレンであり；

Z^{12} は、 $OC(O)$ 、 $OC(S)$ および $C(O)$ からなる群から選択され；

Z^{13} は、ヘテロシクリル、アラルキル、 $N(H)R^{52}$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-OR^{52}$ 、ハロ、 $S(O)_2R^{56}$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルおよび $(C_1 \sim$

10

20

30

40

50

C_3) ハロアルキルからなる群から選択され;

m は、0 または 1 であり;

m 1 は、0 または 1 であり;

R^{52} は、H、 $-(CH_2)_q S(O)_2 R^{54}$ 、 $R^{55} NR^{53} R^{53}$ 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-(CH_2)_q OR^{53}$ 、 $-C(O)R^{54}$ および $-C(O)OR^{53}$ からなる群から選択され;

q は、0、1、2、3 または 4 であり;

R^{53} は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルであり;

R^{54} は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルまたは $N(H)R^{53}$ であり;

R^{55} は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり; また

R^{56} は、 NH_2 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキルおよび OR^{52} からなる群から選択される。

【0059】

本発明の化合物の好ましい態様において、T は、アリーールまたはヘテロアリーールであり、ここで、前記アリーールおよびヘテロアリーールの各々は、随意に 1 ~ 3 個の独立して選択された R^{20} で置換されている。

【0060】

本発明の化合物の好ましい態様において、T は、アリーールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルからなる群から選択され、ここで前記アリーールアルキル、シクロアルキルおよびヘテロシクリルの各々は、随意に 1 ~ 3 個の独立して選択された R^{20} で置換されている。

【0061】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{20} は、H、ハロゲン、 $-OR^{17}$ および $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択される。

【0062】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{20} はフッ素または塩素である。

【0063】

本発明の化合物の好ましい態様において、W は O である。

【0064】

本発明の化合物の好ましい態様において、Z は S または O である。

【0065】

本発明の化合物の好ましい態様において、Z は S である。

【0066】

本発明の化合物の好ましい態様において、X および X^1 は、独立して H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されている。

【0067】

本発明の化合物の好ましい態様において、X および X^1 は共に H である。

【0068】

本発明の化合物の好ましい態様において、X および X^1 は、これらが結合している原子と一緒に、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを形成する。

【0069】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、H、ハロゲン、トリハロメチル、 OR^{17} 、 $-NR^{17}R^{18}$ および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0070】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 、 R^2 および R^4 は、独立して、H、ハロゲンおよび $-OR^{17}$ からなる群から選択される。

【0071】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は H またはハロゲンである。

【0072】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はハロゲンである。

【0073】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^2 、 R^3 および R^4 は各々 H である。

【0074】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{17} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0075】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{16} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0076】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は、 CH_2 、S、 $-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $N-Y-(\text{アリール})$ および $-N-OMe$ からなる群から選択される。 10

【0077】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は S である。

【0078】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は CH_2 である。

【0079】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は $-N-(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ である。

【0080】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は $-N-Y-(\text{アリール})$ である。

【0081】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は $-N-OMe$ である。 20

【0082】

本発明の化合物の好ましい態様において、D は C-E である。

【0083】

本発明の化合物の好ましい態様において、D は CH である。

【0084】

本発明の化合物の好ましい態様において、L は C-R である。

【0085】

本発明の化合物の好ましい態様において、R は H またはハロゲンである。

【0086】

本発明の化合物の好ましい態様において、L は N である。 30

【0087】

本発明の化合物の好ましい態様において、E は、 E^1 および E^2 からなる群から選択される。

【0088】

本発明の化合物の好ましい態様において、E は E^1 である。

【0089】

本発明の化合物の好ましい態様において、E は E^1 であり、ここで E^1 は、H、ハロゲン、 $-C(=N-OR^{42})R^{43}$ 、 $-C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $-SO_2NR^{42}R^{43}$ 、 $C(=NR^{42})NR^{37}R^{43}$ 、 $-CO_2R^{42}$ 、 $-C(O)(\text{ヘテロシクリル})$ 、 $-C(O)(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-Y-(C_6 \sim C_{10} \text{ アリール})$ 、 $-Y-(\text{ヘテロアリール})$ 、 $-Y-(5 \sim 10 \text{ 員環複素環})$ 、 $-SR^{6a}$ 、 $-S(O)R^{6a}$ 、 $-SO_2R^{6a}$ からなる群から選択され、ここで、H およびハロゲン以外の前記 E^1 の各々は、随意に、1 ~ 5 個の独立して選択された R^{38} で置換されており、または E^1 は、随意に 1 ~ 3 個の独立して選択された Y^2 基で置換されている ($C_1 \sim C_6$) アルキルである。 40

【0090】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{38} は、ハロゲン、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-NR^{36}R^{39}$ 、 $-OR^{37}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n-(5 \sim 10 \text{ 員環複}$ 50

素環)、 $-(CH_2)_iO(CH_2)_i$ (5~10員環複素環)、 $-(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロアリアル)、 $-(CH_2)_jNR^{3,9}(CH_2)_iNR^{3,6}R^{3,9}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{3,9}(CH_2)_nR^{3,6}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{3,6}R^{3,9}$ からなる群から選択され、ここでjは、0~2の範囲内の整数であり、nは、0~6の範囲内の整数であり、iは、1~6の範囲内の整数であり、前記 $R^{3,8}$ 基の $-(CH_2)_i$ -および $-(CH_2)_n$ -部分は、随意に、炭素-炭素二重または三重結合を含み、ここでnは、2~6の整数であり、前記 $R^{3,8}$ 基のアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{4,0}$ 、 $-C(O)OR^{4,0}$ 、 $-OC(O)R^{4,0}$ 、 $-OC(O)OR^{4,0}$ 、 $-NR^{3,6}C(O)R^{3,9}$ 、 $-C(O)NR^{3,6}R^{3,9}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{3,6}R^{3,9}$ 、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_{10} シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6$ ~ C_{10} アリアル)、 $-(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{3,7}$ および $-(CH_2)_nOR^{3,7}$ からなる群から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここでnは、0~6の範囲内の整数であり、iは、2~6の範囲内の整数である。

10

【0091】

本発明の化合物の好ましい態様において、前記 $R^{3,8}$ 基のアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環部分は、随意に、独立して $-OH$ および $-C(O)OR^{4,0}$ からなる群から選択された1個または2個以上の置換基により置換されている。

【0092】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ は、独立してH、 $-Y-(C_3$ ~ C_{10} シクロアルキル)、 $-Y-(C_6$ ~ C_{10} アリアル)、 $-Y-(C_6$ ~ C_{10} ヘテロアリアル)および $-Y-(5$ ~ 10 員環複素環)からなる群から選択され、ここで前記 $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ 基のシクロアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよび複素環部分は、随意に、独立して $R^{4,4}$ から選択された1個または2個以上の置換基により置換されている。

20

【0093】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ は、独立してH、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_1 ~ C_6 ヘテロアルキル、 $-Y^1-CO_2-R^{3,7}$ および $-Y-OR^{3,7}$ からなる群から選択される。

30

【0094】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ の一方はHである。

【0095】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ の一方は $-(C_6$ ~ C_{10} ヘテロアリアル)または $-Y-(5$ ~ 10 員環複素環)である。

【0096】

本発明の化合物の好ましい態様において、Yは結合である。

【0097】

本発明の化合物の好ましい態様において、Yは $-(C(R^{3,7})(H))_n$ である。

【0098】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ は、これらが結合している窒素と一緒に、 C_5 ~ C_9 ヘテロシクリル環またはヘテロアリアル環を形成し、ここで、前記環は、随意に、1~5個の独立して選択された $R^{4,4}$ 置換基により置換されており、ただし、 $R^{4,2}$ および $R^{4,3}$ は、両方は、直接酸素を介して窒素に結合していない。

40

【0099】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{4,4}$ は、独立して、 $-C(O)NR^{3,6}R^{3,9}$ 、 $-OR^{3,7}$ および C_1 ~ C_6 アルキルからなる群から選択される。

【0100】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の $R^{4,0}$ は、独立して、Hおよび C_1 ~ C_{10} アルキルからなる群から選択される。

50

【0101】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の R^{36} および R^{39} は、独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_n$ (5~10員環複素環)、 $-(CH_2)_nOR^{37}$ および $-C(O)OR^{40}$ からなる群から選択され、ここでnは、0~6の範囲内の整数であり、iは、2~6の範囲内の整数であり、ただし R^{36} および R^{39} が共に同一の窒素に結合している場合には、 R^{36} および R^{39} は、両方は、直接酸素を介して窒素に結合していない。

【0102】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の R^{37} および R^{41} は、独立して、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

10

【0103】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{6a} は、 $-(CZ^5Z^6)_u$ -アリール、 $-(CZ^5Z^6)_u$ -ヘテロアリールおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、この各々は、随意に、1~3個の独立して選択された Y^3 基で置換されており、ここで、uは、0、1、2または3であり、またここで、uが2または3である場合には、 CZ^5Z^6 単位は、同一であっても異なってもよい。

【0104】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{6a} は、 $-(CZ^5Z^6)_u$ -アリールおよび $-(CZ^5Z^6)_u$ -ヘテロアリールからなる群から選択され、この各々は、随意に、1~3個の独立して選択された Y^3 基で置換されており、ここでuは0である。

20

【0105】

本発明の化合物の好ましい態様において、 Y^2 は-OHである。

【0106】

本発明の化合物の好ましい態様において、 Y^3 は-OHである。

【0107】

本発明の化合物の好ましい態様において、 E^2 は $-C-C-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$ であり、ここでnは、1~6の範囲内の整数である。

【0108】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{45} はHである。

【0109】

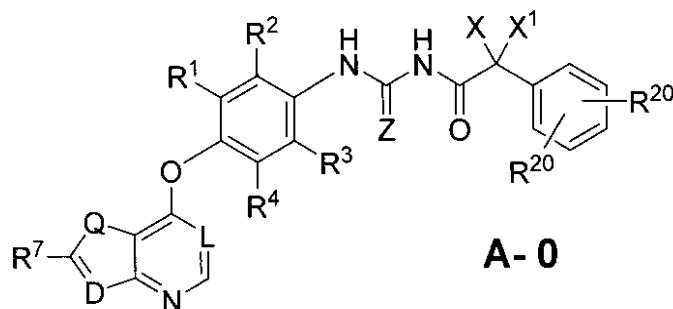
本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{46} はヘテロシクリルである。

30

【0110】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びにN-オキソド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式A-0により表される：

【化2】



40

式中、

ZはOまたはSであり；

XおよびX¹は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており；

50

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、ハロゲン、トリハロメチル、 $-OR^{17}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

Q は、O、S、NH、N ($C_1 \sim C_6$ アルキル) または N - Y - (アリール) であり；

D は、 CR^{11} または N であり；

L は、N または CR であり、ここで R は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルであり、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；また

R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (アリール)、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(=O)$ (ヘテロアリール)、 $-Y$ - (アリール)、 $-Y$ - (ヘテロシクリル)、 $-Y$ - (ヘテロアリール)、 $-S$ - アリール、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ または CO_2R^9 であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、複素環およびヘテロアリールは、各々独立して、随意に置換されており；

R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y$ - (シクロアルキル)、 $-Y$ - (アリール)、 $-Y$ - (ヘテロシクリル)、 $-Y$ - (ヘテロアリール)、 $-Y-O$ 、 $-Y^1-O-R^{11}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ および $-Y-O-R^{11}$ から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、各々随意に置換されており、あるいは、

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は随意に置換されており；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{11}))(H)_t-$ であり、ここで t は 1 ~ 6 の整数であり；

Y^1 は、 $-(C(R^{11}))(H)_t-$ であり、

R^{11} は、各々の存在において、独立して H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは随意に置換されており、

各々の R^{20} は、独立して、水素、ハロゲン、トリハロメチル、 OR^{17} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは随意に置換されており、また

各々の R^{17} は、独立して選択された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキルは随意に置換されている。

【0111】

本発明の化合物の好ましい態様において、X および X^1 は共に水素である。

【0112】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0113】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0114】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 は水素またはハロゲンである。

【0115】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はフッ素である。

【0116】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^2 は、H、ハロゲン、トリハロメチルおよび $-OR^{17}$ からなる群から選択される。

【0117】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^3 および R^{20} は各々水素である。

【0118】

10

20

30

40

50

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{20} は $-OR^{17}$ である。

【0119】

本発明の化合物の好ましい態様において、 Q は S 、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ または $N-Y-$ (アリール)、一層好ましくは S である。

【0120】

本発明の化合物の好ましい態様において、 Q は NH である。

【0121】

本発明の化合物の好ましい態様において、 D は CR^{11} 、一層好ましくは CH である。

【0122】

本発明の化合物の好ましい態様において、 L は CH または N 、一層好ましくは CH である。 10

【0123】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=N-OR^{42})R^{43}$ 、 $-C(O)-$ ヘテロシクリル、 $Y-$ アリール、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Y-$ ヘテロシクリル、 $-Y-$ ヘテロアリール、 $-S-$ アリール、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。 20

【0124】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $-CONR^9R^{10}$ である。

【0125】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $Y-$ ヘテロアリールである。

【0126】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-O-R^{11}$ 、 $-Y-$ (複素環)、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ 、または $-Y-$ (アリール)であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンおよびヘテロシクリルの1つもしくは2つで置換されており、アリールは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。 30

【0127】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル環を形成し、ここで、前記環は、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

【0128】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)または $-Y-$ (ヘテロアリール)であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。 40

【0129】

本発明の化合物の好ましい態様において、 Z は硫黄である。

【0130】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、随意に置換された $Y-$ ヘテロアリールである。

【0131】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、随意に炭素上でアルキル、 $-アルキ$ 50

ル - C (O) - N R ^{3 6} R ^{3 9}、 - (C H ₂) _{0 - 6} ヘテロシクリルおよび - (C H ₂) _{0 - 2} N R ^{3 9} (C H ₂) _{0 - 6} R ^{3 6} からなる群から選択された置換基で、また窒素上で酸素で置換されている Y - ヘテロアリールである。

【 0 1 3 2 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、 - C (= N - O R ^{4 2}) R ^{4 3} および - N R ^{6 a} R ^{6 b} からなる群から選択され、この各々は随意に置換されている。

【 0 1 3 3 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、随意に置換された - C (O) - ヘテロシクリルである。

【 0 1 3 4 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、随意に - N R ^{3 6} R ^{3 9} で置換されている - C (O) - ヘテロシクリルである。

【 0 1 3 5 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、随意に置換されたヘテロシクリルである。

【 0 1 3 6 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、アルキルおよび - C (O) R ^{4 0} からなる群から選択された置換基で随意に置換されているヘテロシクリルである。

【 0 1 3 7 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、随意に置換されたアリールである。

【 0 1 3 8 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ⁷ は、 - (C H ₂) _{0 - 2} N R ^{3 9} (C H ₂) _{0 - 6} R ^{3 6}、ヘテロシクリル、ハロゲン、 - S (O) ₂ アルキル、 - C (O) N R ^{3 6} R ^{3 9}、 - (C H ₂) _{0 - 6} ヘテロシクリルからなる群から選択された置換基で随意に置換されているアリールであり、この各々は、ハロゲンを除いて、随意に置換されていてもよい。好ましくは、ヘテロシクリル部分は、随意にアルキルまたは - C (O) N R ^{3 6} R ^{3 9} で置換されている。

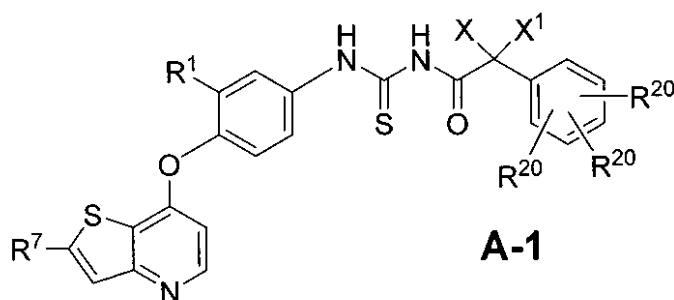
【 0 1 3 9 】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R ^{2 0} は、 H、ハロゲン、アルキル、アルケニル、アルキニルおよび - O R ^{1 7} からなる群から選択され、ここでアルキル、アルケニル、アルキニルおよび - O R ^{1 7} は随意に置換されている。

【 0 1 4 0 】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びに N - オキシド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式 A - 1 により表される：

【 化 3 】



式中、

R ¹ は、水素、ハロ、 C ₁ ~ C ₆ アルキル、 C ₂ ~ C ₆ アルケニルまたは C ₂ ~ C ₆ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 C ₁ ~ C ₆ アルキル、 C ₂ ~ C ₆ アルケニルおよび C ₂ ~ C ₆ アルキニルは、随意に置換されており；

X および X ¹ は、独立して、 H および C ₁ ~ C ₆ アルキルからなる群から選択され、こ

10

20

30

40

50

ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており、または

X および X^1 は、これらが結合している原子と一緒に、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを形成し；

R^7 は、 H 、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (アリール)、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(=O)$ (ヘテロアリール)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-SR^6$ 、 $-S-$ アリール、 $-S-$ (ヘテロアリール)、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 CO_2R^9 、 $-C-C-(CR^4R^5)_n-R^4$ および $-C(=NR^4)NR^3R^4$ であり、ここで、 n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、またここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、複素環およびヘテロアリールは、各々独立して、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されており；

R^9 および R^{10} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-$ (シクロアルキル)、 $-Y-$ ($C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ 、 $Y-C(O)OR^3$ および $-Y-O-R^{11}$ から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、各々随意に 1 個または 2 個以上の独立して選択された R^{44} で置換されており、あるいは、

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{44} で置換されており；

各々の R^{20} は、独立して、 H 、ハロ、 $-OR^{17}$ および $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択され；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{11})(H))_t-$ であり、ここで t は、 $1 \sim 6$ の整数であり；

Y^1 は、 $-(C(R^{11})(H))_t-$ であり、

R^{11} は、各々の存在において、独立して H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されている。

【0141】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0142】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0143】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、 H 、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロアリール) および $-S-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、前記 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロアリール) および $-S-C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0144】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、随意に 1 個または 2 個以上の独立して選択された R^{44} で置換されている $-C(=O)NR^9R^{10}$ である。

【0145】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されている $-Y-$ (アリール) である。

【0146】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されている $-Y-$ (ヘテロアリール) である。

【0147】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{38} は、ハロゲン、 $-OR^{37}$ 、 $C_1 \sim C$

10

20

30

40

50

6 アルキル、 $-(CH_2)_n$ ($5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_j NR^{3^8}$
 $9 (CH_2)_n R^{3^6}$ 、 $-(CH_2)_j NR^{3^9} (CH_2)_i NR^{3^6} R^{3^9}$ 、 $-(CH_2)_n$
 $2) n$ - ヘテロアリール、 $-C(O)NR^{3^6} R^{3^9}$ 、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_i$ ($5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル) および $-(CH_2)_j O(CH_2)_i NR^{3^6} R^{3^9}$ から
 なる群から選択され、ここで、 n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、 j は、 $0 \sim 2$ の範囲
 内の整数であり、 i は、 $1 \sim 6$ の範囲内の整数であり、またここで、前記 R^{3^8} 基のアル
 キル、ヘテロアリールおよびヘテロシクリル部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニ
 トロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{4^0}$ 、 $-C(O)OR^{4^0}$ 、
 $-OC(O)R^{4^0}$ 、 $-OC(O)OR^{4^0}$ 、 $-NR^{3^6}C(O)R^{3^9}$ 、 $-C(O)NR^{3^6}R^{3^9}$ 、
 10 $-(CH_2)_n NR^{3^6}R^{3^9}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シク
 ロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_n (5 \sim 10$ 員環
 ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_n O(CH_2)_i OR^{3^7}$ および $-(CH_2)_n OR^{3^7}$
 7 からなる群から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで
 n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、 i は、 $2 \sim 6$ の範囲内の整数である。

【0148】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{3^8} は、 $-OR^{3^7}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル
 $、-(CH_2)_n (5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル) および $-(CH_2)_n O(CH_2)_i$
 $(5 \sim 10$ 員環ヘテロシクリル) からなる群から選択される。

【0149】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{1^0} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim$
 20 C_6 アルキル、 $-C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-Y$ - (アリール)、 $-Y$ - (ヘテロシク
 リル)、 $-Y$ - (ヘテロアリール)、 $-Y-O-R^{1^1}$ および $Y-C(O)OR^{3^7}$ から
 なる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、アリー
 ル、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、各々随意に1個または2個以上の独立して
 選択された R^{4^4} で置換されている。

【0150】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{4^4} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-OR^{3^7}$
 $、-C(O)NR^{3^6}R^{3^9}$ および $-C(O)OR^{4^6}$ からなる群から選択される。

【0151】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{3^6} は、 H 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(C$
 30 $H_2)_n OR^{3^7}$ および $-(CH_2)_n$ (ヘテロシクリル) からなる群から選択される。

【0152】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{3^9} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである
 。

【0153】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{3^7} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである
 。

【0154】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{2^0} は、 H 、ハロゲン、 $-OR^{1^7}$ および
 40 $-C(O)OR^{1^7}$ からなる群から選択される。

【0155】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{1^7} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである
 。

【0156】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{2^0} はハロゲンである。

【0157】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{2^0} は Cl または F である。

【0158】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{6^a} は $-(CZ^5Z^6)_u$ - アリールであ
 る。

10

20

30

40

50

【0159】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Y$ -ヘテロシクリル、 $-Y$ -ヘテロアリアル、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

【0160】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-Y$ -(ヘテロシクリル)、 $-Y$ -(ヘテロアリアル)、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

10

【0161】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル、 $-Y-O-R^{11}$ 、 $-Y$ -(複素環)、 $-Y-CO_2-R^{11}$ 、 $-Y$ -(アリアル)および $-Y$ -(ヘテロアリアル)からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

20

【0162】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル環を形成し、ここで、前記環は、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

30

【0163】

本発明の化合物の好ましい態様において、 NR^9R^{10} は、以下のものから選択される：

【化4】

10

20

30

40

【0164】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は非置換ヘテロアリールである。

【0165】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 はチアゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびイミダゾリルであり、この各々は好ましくは非置換であるか、またはアルコキシもしくはアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

【0166】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は非置換の、またはヒドロキシで置換されている $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

50

【0167】

本発明の化合物の好ましい態様において、XおよびX¹は共にHである。

【0168】

本発明の化合物の好ましい態様において、R¹⁷は、HおよびC₁~C₆アルキルからなる群から選択される。

【0169】

本発明の化合物の好ましい態様において、R³⁸は、-OR³⁷、C₁~C₆アルキルおよび-(CH₂)_n(5~10員環複素環)からなる群から選択され、ここでnは、0~6の範囲内の整数である。

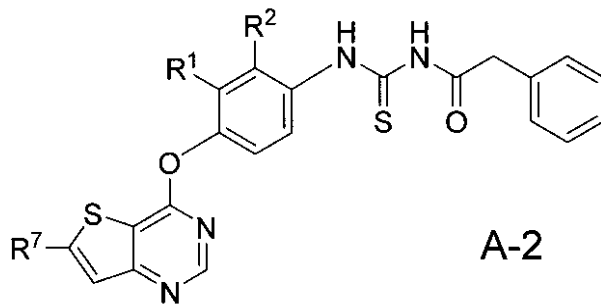
【0170】

本発明の化合物の好ましい態様において、R³⁷はHおよびC₁~C₆アルキルからなる群から選択される。

【0171】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びにN-オキソド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式A-2により表される：

【化5】



式中、

R¹は、水素、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルまたはC₂~C₆アルキニルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルおよびC₂~C₆アルキニルは、随意に置換されており；

R⁴は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；

R⁷は、H、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)(アリール)、-C(=O)(ヘテロシクリル)、-C(=O)(ヘテロアリール)、-Y-(アリール)、-Y-(ヘテロシクリル)、-Y-(ヘテロアリール)、-S-アリール、-S-C₁~C₆アルキル、-SO-C₁~C₆アルキル、-SO₂-C₁~C₆アルキル、-Y-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰およびCO₂R⁹からなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、アリール、複素環およびヘテロアリールは、各々独立して、随意に1~5個の独立して選択されたR³⁸で置換されており；

R⁹およびR¹⁰は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、-Y-(シクロアルキル)、-Y-(アリール)、-Y-(ヘテロシクリル)、-Y-(ヘテロアリール)、-Y-O-Y¹-O-R¹¹、-Y¹-CO₂-R¹¹および-Y-O-R¹¹からなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、各々随意に1個または2個以上の独立して選択されたR⁴⁴で置換されており、あるいは、

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒に、C₅~C₉ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に置換されており；

Yは、結合であるかまたは-(C(R¹¹)(H))_t-であり、ここでtは、1~6の整数であり；

Y₁は、-(C(R¹¹)(H))_t-であり、また

10

20

30

40

50

R^{11} は、各々の存在において、独立してHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されている。

【0172】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0173】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0174】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はHおよびハロゲンからなる群から選択される。

【0175】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はフッ素である。

【0176】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Y$ -ヘテロシクリル、 $-Y$ -ヘテロアリアル、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロアリアルおよびアリアルは、各々随意に1~5個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0177】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Y$ -ヘテロシクリル、 $-Y$ -ヘテロアリアル、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキル、ハロアルキルもしくは $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ の1つもしくは2つで置換されている。

【0178】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-Y$ -(ヘテロシクリル)、 $-Y$ -(ヘテロアリアル)、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキル、ハロアルキルもしくは $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ の1つもしくは2つで置換されている。

【0179】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-Y$ -(ヘテロシクリル)、 $-Y$ -(ヘテロアリアル)、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキル、ハロアルキルもしくは $(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ の1つもしくは2つで置換されている。

【0180】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $CONR^9R^{10}$ である。

【0181】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-O-R^{11}$ 、 $-Y$ -(複素環)、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ および $-Y$ -(アリアル)からなる群から選択され、ここで、前記 R^9 および R^{10} 基のアルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロシクリルおよびアリール部分は、随意に R^{44} から独立して選択された 1 個または 2 個以上の置換基で置換されている。

【0182】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-O-R^{11}$ 、 $-Y-$ （複素環）、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ および $-Y-$ （アリール）からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの 1 つもしくは 2 つで置換されており、ヘテロシクリルおよびアリールは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキル、ハロアルキルもしくは $(CH_2)_j NR_{39} (CH_2)_n O (CH_2)_i OR_{37}$ の 1 つもしくは 2 つで置換されている。

10

【0183】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に置換されている。

【0184】

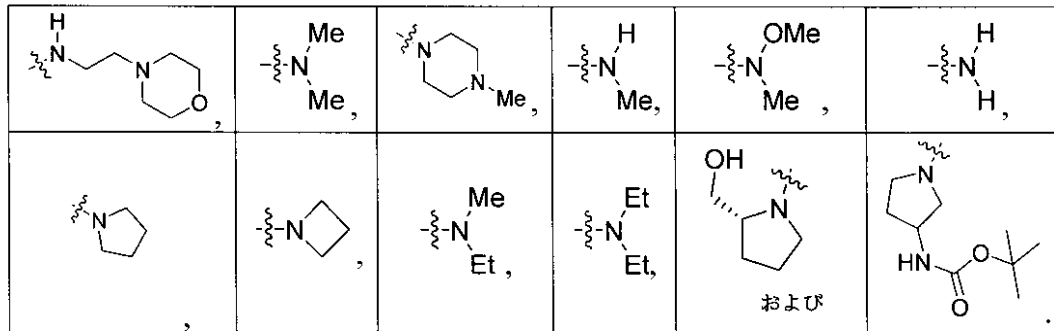
本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル環を形成し、ここで、前記環は、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの 1 つもしくは 2 つで置換されている。

【0185】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $NR^9 R^{10}$ は、以下のもの：

20

【化6】



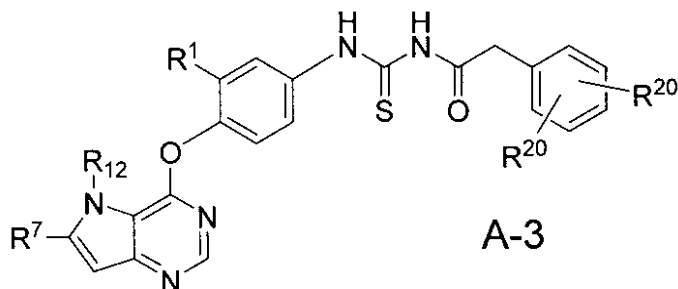
30

からなる群から選択される。

【0186】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びに N - オキド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式 A - 3 により表される：

【化7】



40

式中、

R^7 は、H、 $-Y-$ （アリール）および $-Y-$ （ヘテロアリール）からなる群から選択され、ここで、 $-Y-$ （アリール）および $-Y-$ （ヘテロアリール）は、随意に 1 ~ 5 個

50

の独立して選択された R^{3-8} で置換されており；

R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

R^{1-2} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-O(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ および $-Y-$ (アリーール) からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリーールは、随意に置換されており；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{1-1}))(H)_t-$ であり、ここで t は、1 ~ 6 の整数であり；

R^{1-1} は、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており；また

各々の R_{2-0} は、独立して H およびハロゲンからなる群から選択される。

【0187】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0188】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0189】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{1-2} は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは非置換 $-Y-$ フェニルである。

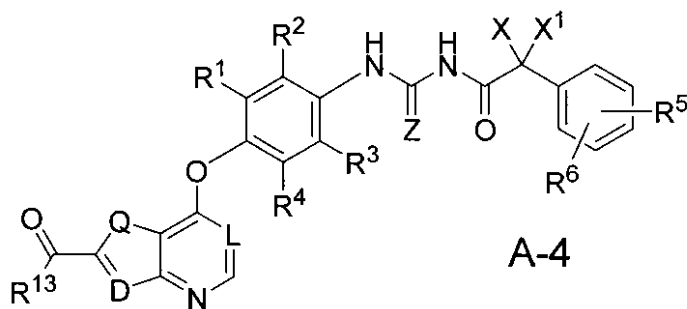
【0190】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{2-0} は C1 である。

【0191】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びに N - オキッド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式 A - 4 により表される；

【化8】



式中、

Z は O または S であり；

X および X^1 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ハロ、シアノおよびニトロからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており；

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、独立して、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニルおよび $NR^{1-7}R^{1-8}$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

R^{1-7} および R^{1-8} は、独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

Q は、O、S、NH、 $N(C_1 \sim C_6 \text{ アルキル})$ または $N-Y-$ (アリーール) であり；

D は、 CR^{1-1} または N であり；

L は、N または CR であり、ここで、R は、H、ハロ、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換さ

10

20

30

40

50

れており；また

$R^{1\ 3}$ は、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルであり、ここで、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、随意に 1 ~ 5 個の独立して選択された $R^{3\ 8}$ で置換されており；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{1\ 1})(H))_t-$ であり、ここで t は、1 ~ 6 の整数であり；また

$R^{1\ 1}$ は、各々の存在において、独立して H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されている。

【0192】

本発明の化合物の好ましい態様において、X および X^1 は共に水素である。

【0193】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は独立して H またはハロゲンである。

【0194】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0195】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素または塩素である。

【0196】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 は水素またはハロゲンである。

【0197】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はフッ素または塩素である。

【0198】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^2 、 R^3 、 R^5 および R^6 は各々水素である。

【0199】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は、S、N ($C_1 \sim C_6$ アルキル) および N - Y - (アリアル) からなる群から選択される。

【0200】

本発明の化合物の好ましい態様において、Q は S である。

【0201】

本発明の化合物の好ましい態様において、D は $C R^{1\ 1}$ である。

【0202】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{1\ 1}$ は H である。

【0203】

本発明の化合物の好ましい態様において、L は CH または N である。

【0204】

本発明の化合物の好ましい態様において、L は CH である。

【0205】

本発明の化合物の好ましい態様において、Z は硫黄である。

【0206】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{3\ 8}$ は、 $C(O)OR^{4\ 0}$ および $NR^{3\ 6}$ $R^{3\ 9}$ から選択される。

【0207】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{4\ 0}$ は H または $C_1 \sim C_{10}$ アルキルである。

【0208】

本発明の化合物の好ましい態様において、 $R^{3\ 6}$ および $R^{3\ 9}$ は独立して $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0209】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びに N - オキソド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式 A - 5 により表

10

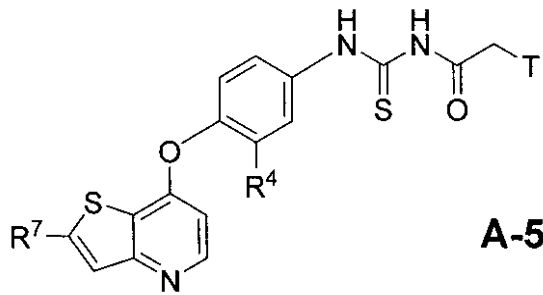
20

30

40

50

される：
【化9】



10

式中、

R^7 は、H、 $-C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $-Y-$ （アリアル）、 $-Y-$ （ヘテロアリアル）、 $-C(O)-(C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル)、 $-C(O)-(ヘテロシクリル)$ 、 $-C(O)-(C_6 \sim C_{10}$ アリアル)および $-C(O)-(ヘテロアリアル)$ からなる群から選択され、ここで、H以外の前記 R^7 基は、随意に1～5個の独立して選択された R^{38} で置換されており；

R^4 は、Hおよびハロゲンからなる群から選択され；また

T は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、ヘテロアリアルおよびアリアルアルキルからなる群から選択され、この各々は、随意に1～3個の独立して選択された R^2 で置換されている。

20

【0210】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、 $C(O)NR^{42}R^{43}$ および $-Y-$ （ヘテロアリアル）からなる群から選択され、ここで、 $-Y-$ （ヘテロアリアル）は、随意に1～5個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0211】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $C(O)NR^{42}R^{43}$ である。

【0212】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{42} および R^{43} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環を形成し、ここで、前記環は、随意に、1～5個の独立して選択された R^{44} 置換基で置換されており、ただし、 R^{42} および R^{43} は、両方は、直接酸素を介して窒素に結合していない。

30

【0213】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はハロゲンである。

【0214】

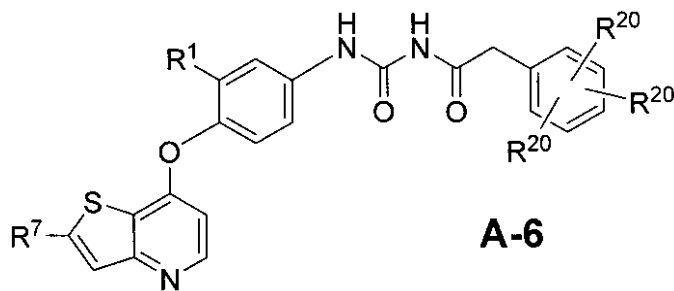
本発明の化合物の好ましい態様において、 R^4 はフッ素である。

【0215】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びにN-オキシド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式A-6により表される：

40

【化10】



10

式中、

R^1 は、水素、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (アリール)、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(=O)$ (ヘテロアリール)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-SR^6$ 、 $-S-$ アリール、 $-S-$ (ヘテロアリール)、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 CO_2R^9 、 $-C-C-(CR^4R^5)_n-R^4$ および $-C(=NR^4)NR^3R^4$ からなる群から選択され、ここで、 n は、 $0 \sim 6$ の範囲内の整数であり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、複素環およびヘテロアリールは、各々独立して、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されており；

20

R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-$ (シクロアルキル)、 $-Y-$ ($C_1 \sim C_6$ ヘテロアルキル)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ 、 $Y-C(O)OR^3$ および $-Y-O-R^{11}$ からなる群から選択され、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、各々随意に 1 個または 2 個以上の独立して選択された R^{44} で置換されており、あるいは、

30

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{44} で置換されており；

各々の R^{20} は、独立してH、ハロ、 $-OR^{17}$ および $-C(O)OR^{17}$ からなる群から選択され；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{11}))(H)_t-$ であり、ここで t は、 $1 \sim 6$ の整数であり；

Y^1 は、 $-(C(R^{11}))(H)_t-$ であり；また

R^{11} は、各々の存在において、独立してHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されている。

40

【0216】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、 $C(O)NR^9R^{10}$ および $-Y-$ (ヘテロアリール) からなる群から選択され、ここで、 $-Y-$ (ヘテロアリール) は、随意に $1 \sim 5$ 個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0217】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $C(O)NR^9R^{10}$ である。

【0218】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環を形成し、ここで、前記環は、随意に $1 \sim 5$

50

個の独立して選択された R^{44} 置換基で置換されている。

【0219】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は - Y - (ヘテロアリアル) であり、ここで前記 - Y - (ヘテロアリアル) は、随意に 1 ~ 5 個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0220】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は - Y - (ヘテロアリアル) であり、ここで前記 - Y - (ヘテロアリアル) は、随意に 1 つの $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換されている。

【0221】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はハロゲンである。

【0222】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0223】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{17} は、H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0224】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{38} は、-OR³⁷、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび - (CH₂)_n (5 ~ 10 員環複素環) からなる群から選択され、ここで n は、0 ~ 6 の範囲内の整数である。

【0225】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{37} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0226】

本発明の化合物の好ましい態様において、各々の R^{20} は、独立して H、ハロゲンおよび -O-($C_1 \sim C_6$) アルキルからなる群から選択される。

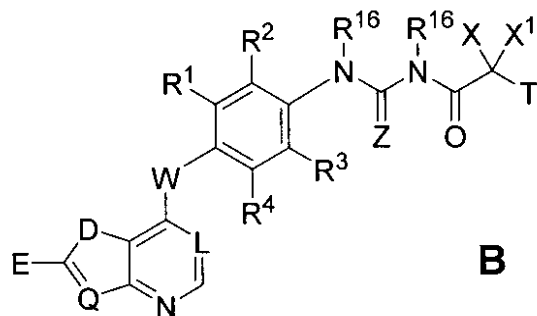
【0227】

本発明の化合物の好ましい態様において、2 つの R^{20} は H であり、第 3 の R^{20} は H、ハロゲンおよび -O-($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から選択される。

【0228】

第 2 の観点において、本発明は、VEGF レセプターシグナル伝達および HGF レセプターシグナル伝達の阻害剤である、式 (B) で表される化合物並びに N-オキシド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体を含む：

【化 11】



式中、T は、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアルからなる群から選択され、ここで、前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアルおよびヘテロアリアル各々は、随意に 1 ~ 3 個の R^{20} で置換されており；

各々の R^{20} は、独立して、-H、ハロゲン、トリハロメチル、-CN、-NO₂、-NH₂、-OR¹⁷、-OCF₃、-NR¹⁷R¹⁸、-S(O)₀₋₂R¹⁷、-S(O)₂NR¹⁷R¹⁷、-C(O)OR¹⁷、-C(O)NR¹⁷R¹⁷、-N(R¹⁷

10

20

30

40

50

) SO_2R^{17} 、 $-N(R^{17})C(O)R^{17}$ 、 $-N(R^{17})C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $-C(O)SR^{17}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $-O(CH_2)_n$ アリール、 $-O(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (ヘテロアリール)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2(CH_2)_{0 \sim 4}-T^2$ 、随意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニル、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、随意に $C_1 \sim C_4$ アルコキシにより置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルにより随意に置換されているアミノおよび飽和または不飽和の 3 ~ 7 員環炭素環式または複素環式基からなる群から選択され、ここで、 T^2 は、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ および $-NEt_2$ からなる群から選択され、かつここで、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

10

W は、O、S および NH からなる群から選択され；

Z は、O または S および NH からなる群から選択され；

X および X^1 は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、八口、シアノまたはニトロからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており、あるいは X および X^1 は、これらが結合している原子と一緒に、 $C_3 \sim C_7$ シクロアルキルを形成し；

R^1 、 R^2 、 R^3 および R^4 は、独立して、水素、八口、トリハロメチル、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-OR^{17}$ 、 $-NR^{17}R^{18}$ 、 $-C(O)OR^{17}$ 、 $-C(O)R^{17}$ 、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_4$ アルキルチオ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルまたは $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

20

R^{17} は、H および R^{18} からなる群から選択され；

R^{18} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、アリール ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、ヘテロシクリルおよびヘテロシクリル ($C_1 \sim C_6$ アルキル) からなる群から選択され、この各々は、随意に置換されており、あるいは

R^{17} および R^{18} は、これらが結合している共通の窒素と一緒に、随意に置換されている 5 ~ 7 員環ヘテロシクリル、N、O、S および P からなる群から選択された少なくとも 1 個の追加の環状のヘテロ原子を随意に含む、随意に置換されている 5 ~ 7 員環ヘテロシクリルを形成し；

30

R^{16} は、 $-H$ 、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (アリール)、 $-(CH_2)_{0 \sim 5}$ (ヘテロアリール)、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $-CH_2(CH_2)_{0 \sim 4}-T^2$ 、随意に置換されている $C_1 \sim C_4$ アルキルカルボニルおよび飽和または不飽和の 3 ~ 7 員環炭素環式または複素環式基からなる群から選択され、ここで、 T^2 は、 $-OH$ 、 $-OMe$ 、 $-OEt$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHMe$ 、 $-NMe_2$ 、 $-NHEt$ および $-NEt_2$ からなる群から選択され、かつここで、アリール、ヘテロアリール、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

40

D は、 CH_2 、O、S、NH、N - ($C_1 \sim C_6$ アルキル) または N - Y - (アリール)、 $-N-OMe$ 、 $-NCH_2OMe$ および $-N-Bn$ からなる群から選択され；

Q は、C - E および N からなる群から選択され；

L は、N または CR であり、ここで、R は、 $-H$ 、八口、 $-CN$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；また

E は、 E^1 、 E^2 および E^3 からなる群から選択され、ここで

E^1 は、 $-H$ 、ハロゲン、ニトロ、アジド、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C(O)NR^{42}R^{43}$ 、 $-Y-NR^{42}R^{43}$ 、 $-NR^{42}C(=O)R$

50

R^4 、 $-SO_2R^4$ 、 $-SO_2NR^4R^4$ 、 $-NR^3SO_2R^4$ 、 $-NR^3SO_2NR^4R^4$ 、 $-C(=N-OR^4)R^4$ 、 $-C(=NR^4)R^4$ 、 $-NR^3C(=NR^4)R^4$ 、 $-C(=NR^4)NR^3R^4$ 、 $-NR^3C(=NR^4)NR^3R^4$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-CO_2R^4$ 、 $-C(O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(O)$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリアル)、 $-C(O)$ (ヘテロアリアル)、 $-Y$ ($C_6 \sim C_{10}$ アリアル)、 $-Y$ (ヘテロアリアル)、 $-Y$ (5~10員環複素環)、 $-NR^6R^6$ 、 $-NR^6SO_2R^6$ 、 $-NR^6C(O)R^6$ 、 $-OC(O)R^6$ 、 $-NR^6C(O)OR^6$ 、 $-OC(O)NR^6R^6$ 、 $-OR^6$ 、 $-SR^6$ 、 $-S(O)R^6$ 、 $-SO_2R^6$ 、 $-SO_3R^6$ 、 $-SO_2NR^6R^6$ 、 $-SO_2NR^4R^4$ 、 $-COR^6$ 、 $-CO_2R^6$ 、 $-CONR^6R^6$ 、 $-(C_1 \sim C_4)$ フルオロアルキル、 $-(C_1 \sim C_4)$ フルオロアルコキシ、 $-(CZ^3Z^4)_a$ CNからなる群から選択され、ここで、 n は、0~6の範囲内の整数であり、 $-H$ およびハロゲン以外の前記 E^1 基は、随意に、1~5個の独立して選択された R^3 により置換されており、または E^1 は、 $-(CZ^3Z^4)_a$ -アリアル、 $-(CZ^3Z^4)_a$ -複素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CZ^3Z^4)_a$ - $(C_5 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択された部分から選択され、これは、随意に、1~3個の独立して選択された Y^2 基で置換されており、ここで、 a は、0、1、2または3であり、またここで、 a が2または3である場合には、 CZ^3Z^4 単位は、同一であっても異なってもよく；ここで、

各々の R^3 は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)OR^4$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-NR^3R^3$ 、 $-OR^3$ 、 $-SO_2NR^3R^3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^3R^3$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^3$ 、 $-(CH_2)_nOR^3$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10})$ アリアル)、 $-(CH_2)_n(C_5 \sim C_{10})$ ヘテロアリアル)、 $-(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロシクリル)； $-C(O)(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10})$ アリアル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6 \sim C_{10})$ アリアル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_i$ (5~10員環ヘテロシクリル)、 $-C(O)(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_jNR^3(CH_2)_iNR^3R^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^3CH_2C(O)NR^3R^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^3(CH_2)_iNR^3C(O)R^4$ 、 $-(CH_2)_jNR^3(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^3$ 、 $-(CH_2)_jNR^3(CH_2)_iS(O)_j(C_1 \sim C_6)$ アルキル)、 $-(CH_2)_jNR^3(CH_2)_nR^3$ 、 $-SO_2(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10})$ アリアル)、 $-SO_2(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_nNR^3R^3$ 、 $-NR^3SO_2NR^3R^3$ 、 SO_2R^3 、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノから選択され、ここで、 j は、0~2の範囲内の整数であり、 n は、0~6の範囲内の整数であり、 i は、0~6の範囲内の整数であり、前記 R^3 基の $-(CH_2)_i$ および $-(CH_2)_n$ 部分は、随意に、炭素-炭素二重または三重結合を含み、ここで、 n は、2~6の整数であり、前記 R^3 基のアルキル、アリアル、ヘテロアリアルおよびヘテロシクリル部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^4$ 、 $-C(O)OR^4$ 、 $-OC(O)R^4$ 、 $-OC(O)OR^4$ 、 $-NR^3C(O)R^3$ 、 $-C(O)NR^3R^3$ 、 $-(CH_2)_nNR^3R^3$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10})$ アリアル)、 $-(CH_2)_n$ (5~10員環ヘテロシクリル)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^3$ および $-(CH_2)_nOR^3$ から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで n は、0~6の範囲内の整数であり、 i は、2~6の範囲内の整数であり；

各々の R^4 および R^4 は、独立してH、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ヘテロアル

キル、 $-Y-(C_3 \sim C_{10} \text{シクロアルキル})$ 、 $-Y-(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-Y-(C_6 \sim C_{10} \text{ヘテロアリール})$ 、 $-Y-(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-Y-O-Y^1-OR^{37}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{37}$ および $-Y-OR^{37}$ からなる群から選択され、ここで前記 R^{42} および R^{43} 基のアルキル、ヘテロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環部分は、随意に、独立して R^{44} から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで、

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{37}))(H))_n$ であり、

n は、1～6の範囲内の整数であり、また

Y^1 は、 $-(C(R^{37}))(H))_n$ であり、あるいは

R^{42} および R^{43} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に、1～5個の R^{44} 置換基により置換されており、ただし、 R^{42} および R^{43} は、両方が直接酸素を介して窒素に結合していることはなく；

各々の R^{44} は、独立して、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-NR^{36}R^{39}$ 、 $-OR^{37}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 $-SO_2R^{36}$ 、 $-NR^{36}SO_2R^{39}$ 、 $-NR^{36}SO_2NR^{37}R^{41}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキルアミノ、

$-(CH_2)_jO(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、

$-(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-S(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n$

$(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_j(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、

$-(CH_2)_nO(CH_2)_i(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-C(O)(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_j$

$NR^{39}CH_2C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iNR^{37}C(O)R^{40}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_iS(O)_j(C_1 \sim C_6 \text{アルキル})$ 、 $-(CH_2)_jNR^{39}(CH_2)_nR^{36}$ 、 $-SO_2(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ および $-SO_2(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ からなる群から選択され、ここで、 j は、0～2の整数であり、 n は、0～6の整数であり、 i は、2～6の範囲内の整数であり、前記 R^{44} 基の $-(CH_2)_i$ および $-(CH_2)_{n-1}$ 部分は、随意に、炭素-炭素二重または三重結合を含み、ここで、 n は、2～6の整数であり、前記 R^{44} 基のアルキル、アリールおよび複素環部分は、随意に、独立してハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-OH$ 、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-OC(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{36}C(O)R^{39}$ 、 $-C(O)NR^{36}R^{39}$ 、 $-(CH_2)_nNR^{36}R^{39}$ 、 $-SO_2R^{36}$ 、 $-SO_2NR^{36}R^{39}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ からなる群から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで n は、0～6の整数であり、 i は、2～6の整数であり；また

各々の R^{40} は、独立して、 H 、 $C_1 \sim C_{10}$ アルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルおよび $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ から選択され、ここで n は、0～6の範囲内の整数であり；

各々の R^{36} および R^{39} は、独立して H 、 $-OH$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10} \text{アリール})$ 、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10 \text{員環複素環})$ 、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nOR^{37}$ 、 $-(CH_2)_nCN(CH_2)_nR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ からなる群から選択され、ここで、 n は、0～6の範囲内の整数であり、 i は、2～6の範囲内の整数であり、前記 R^{36} および R^{39} 基のアルキル、アリールおよび複素環部分は、

10

20

30

40

50

随意に、独立して -OH、ハロ、シアノ、ニトロ、トリフルオロメチル、アジド、 $-C(O)R^{40}$ 、 $-C(O)OR^{40}$ 、 $-CO(O)R^{40}$ 、 $-OC(O)OR^{40}$ 、 $-NR^{37}C(O)R^{41}$ 、 $-C(O)NR^{37}R^{41}$ 、 $-NR^{37}R^{41}$ 、 $-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-(CH_2)_n(C_6 \sim C_{10}$ アリール)、 $-(CH_2)_n(5 \sim 10$ 員環複素環)、 $-(CH_2)_nO(CH_2)_iOR^{37}$ および $-(CH_2)_nOR^{37}$ から選択された1個または2個以上の置換基により置換されており、ここで n は、0 ~ 6 の範囲内の整数であり、 i は、2 ~ 6 の範囲内の整数であり、ただし R^{36} および R^{39} が共に同一の窒素に結合している場合には、 R^{36} および R^{39} は、両方が直接酸素を介して窒素に結合していることはなく；

各々の R^{37} および R^{41} は、独立して、H、 OR^{36} 、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキルからなる群から選択され； 10

各々の R^{6a} および R^{6b} は、独立して、水素、 $-(CZ^5Z^6)_u-(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキル、 $-(CZ^5Z^6)_u-(C_5 \sim C_6)$ シクロアルケニル、 $-(CZ^5Z^6)_u$ - アリール、 $-(CZ^5Z^6)_u$ - 複素環、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニルおよび $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、これは、随意に、1 ~ 3 個の独立して選択された Y^3 基で置換されており、ここで、 u は、0、1、2 または 3 であり、またここで、 u は 2 または 3 である場合には、 CZ^5Z^6 単位は、同一であっても異なってもよく、あるいは

R^{6a} および R^{6b} は、隣接する原子と一緒に複素環を形成することができ；

各々の Z^3 、 Z^4 、 Z^5 および Z^6 は、独立して、H、F および $(C_1 \sim C_6)$ アルキルからなる群から選択され、あるいは、 20

各々の Z^3 および Z^4 、または Z^5 および Z^6 は、一緒に炭素環を形成するように選択され、あるいは

隣接する炭素原子上の2個の Z^3 基は、一緒に随意に炭素環を形成するように選択され；

各々の Y^2 および Y^3 は、独立して、ハロゲン、シアノ、ニトロ、テトラゾリル、グアニジノ、アミジノ、メチルグアニジノ、アジド、 $-C(O)Z^7$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-OC(O)NHZ^7$ 、 $-OC(O)NZ^7Z^8$ 、 $-NHC(O)Z^7$ 、 $-NHC(O)NH_2$ 、 $-NHC(O)NHZ^7$ 、 $-NHC(O)NZ^7Z^8$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OZ^7$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-C(O)NHZ^7$ 、 $-C(O)NZ^7Z^8$ 、 $-P(O)_3H_2$ 、 $-P(O)_3(Z^7)_2$ 、 $-S(O)_3H$ 、 $-S(O)Z^7$ 、 $-S(O)_2Z^7$ 、 $-S(O)_3Z^7$ 、 $-Z^7$ 、 $-OZ^7$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHZ^7$ 、 $-NZ^7Z^8$ 、 $-C(=NH)NH_2$ 、 $-C(=NOH)NH_2$ 、 $-N$ -モルホリノ、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-(CZ^9Z^{10})_rNH_2$ 、 $-(CZ^9Z^{10})_rNHZ^3$ 、 $-(CZ^9Z^{10})_rNZ^7Z^8$ 、 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキル、 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r-(C_5 \sim C_8)$ シクロアルケニル、 $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ - アリールおよび $-X^6(CZ^9Z^{10})_r$ - 複素環からなる群から選択され、ここで、 30

r は、1、2、3 または 4 であり；

X^6 は、O、S、NH、 $-C(O)-$ 、 $-C(O)NH-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ および $-S(O)_3-$ からなる群から選択され； 40

Z^7 および Z^8 は、独立して、1 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキル、2 ~ 12 個の炭素原子を有するアルケニル、2 ~ 12 個の炭素原子を有するアルキニル、3 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルキル、5 ~ 8 個の炭素原子を有するシクロアルケニル、6 ~ 14 個の炭素原子を有するアリール、5 ~ 14 個の環原子を有する複素環、7 ~ 15 個の炭素原子を有するアラルキル、および 5 ~ 14 個の環原子を有するヘテロアラルキルからなる群から選択され、あるいは、

Z^7 および Z^8 は、一緒に随意に複素環を形成することができ；

Z^9 および Z^{10} は、独立して、H、F、 $(C_1 \sim C_{12})$ アルキル、 $(C_6 \sim C_{14})$ アリール、 $(C_5 \sim C_{14})$ ヘテロアリール、 $(C_7 \sim C_{15})$ アラルキルおよび $(C$ 50

$5 \sim C_{14}$)ヘテロアルキルからなる群から選択され、あるいは、
 Z^9 および Z^{10} は、一緒に炭素環を形成し、あるいは、

隣接している炭素原子上の2個の Z^9 基は、一緒に炭素環を形成し；あるいは、
 隣接する炭素原子に結合した2つの Y^2 または Y^3 基はいずれも、一緒になって、 $-O$
 $[C(Z^9)(Z^{10})]_rO$ または $-O[C(Z^9)(Z^{10})]_{r+1}$ であってもよく、あるいは、

同一の、または隣接する炭素原子に結合した2つの Y^2 または Y^3 基はいずれも、炭素
 環または複素環を形成するように一緒に選択されてもよく；またここで、
 ハロゲン、 SO もしくは SO_2 基または N 、 O もしくは S 原子に結合していない CH_3 (10
 メチル)、 CH_2 (メチレン)、または CH (メチン)基を含む前述の置換基はいずれも
 、随意に、前記基上に、ヒドロキシ、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)
 アルコキシおよび $-N[(C_1 \sim C_4)$ アルキル][($C_1 \sim C_4$)アルキル]から選
 択された置換基を有し；

E^2 は、 $-CCH$ または $-CC-(CR^{45}R^{45})_n-R^{46}$ であり；

R^{45} は、独立して、 H 、($C_1 \sim C_6$)アルキルおよび($C_3 \sim C_8$)シクロアルキ
 ルからなる群から選択され；

R^{46} は、ヘテロシクリル、 $-N(R^{47})-C(O)-N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-$
 $N(R^{47})-C(S)-N(R^{47})(R^{48})$ 、 $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$ 、 $-N(R^{47})-C(O)-OR^{48}$
 8 、 $-N(R^{47})-C(O)-(CH_2)_n-R^{48}$ 、 $-N(R^{47})-SO_2R^{47}$
 8 、 $-(CH_2)_nNR^{47}R^{48}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{48}$ 、 $-(CH_2)_nSR^{49}$ 、
 $-(CH_2)_nS(O)R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$ 、 $-OC(O)R^{49}$ 、
 $-OC(O)OR^{49}$ 、 $-C(O)NR^{47}R^{48}$ 、並びにハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim$
 C_6)アルコキシ、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および
 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で
 随意に置換されているヘテロアリール、並びにハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim C_6$)アルコ
 シ、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_n$
 $NR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換され
 ているアリールからなる群から選択され；

R^{47} および R^{48} は、独立して、 H 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シク
 ロアルキル、ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ 、 $-(CH_2)_nOR^{50}$
 8 、 $-(CH_2)_nC(O)R^{49}$ 、 $-C(O)_2R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nSR^{49}$ 、 $-($
 $CH_2)_nS(O)R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nS(O)_2R^{49}$ 、 $-(CH_2)_nR^{49}$ 、
 $-(CH_2)_nCN$ 、並びにハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NO_2$ 、(
 $C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nOR^{49}$ 、 $-(CH_2)_n$ ヘテロシクリ
 ル、 $-(CH_2)_n$ ヘテロアリール、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$
 8 からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているアリー
 ル、並びにハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アル
 キル、 $-CN$ 、 $-(CH_2)_nOR^{49}$ 、 $-(CH_2)_n$ ヘテロシクリル、 $-(CH_2)_n$
 8 ヘテロアリール、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から
 選択された1つまたは2つ以上の置換基で随意に置換されているヘテロアリールからなる
 群から選択され、あるいは、

R^{47} および R^{48} は、これらが結合している原子と一緒に、3～8員環を形成し；

R^{49} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_3 \sim C_8$)シクロアルキル、ヘテロシクリル
 ($C_1 \sim C_6$)アルキレン、アリールは随意にハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim C_6$)アルコ
 シ、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および $-(CH_2)_n$
 $NR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されている
 アリール($C_1 \sim C_6$)アルキレン、ヘテロアリールは随意にハロ、 $-CF_3$ 、($C_1 \sim$
 C_6)アルコキシ、 $-NO_2$ 、($C_1 \sim C_6$)アルキル、 $-CN$ 、 $-SO_2R^{50}$ および
 $-(CH_2)_nNR^{50}R^{51}$ からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で
 置換されているヘテロアリール($C_1 \sim C_6$)アルキレン、並びに随意にハロ、 $-CF_3$
 50

、(C₁~C₆)アルコキシ、-NO₂、(C₁~C₆)アルキル、-CN、-SO₂R⁵⁰および-(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているアール、並びに随意にハロ、-CF₃、(C₁~C₆)アルコキシ、-NO₂、(C₁~C₆)アルキル、-CN、-SO₂R⁵⁰および-(CH₂)_nNR⁵⁰R⁵¹からなる群から選択された1つまたは2つ以上の置換基で置換されているヘテロアールからなる群から選択され；

R⁵⁰およびR⁵¹は、独立して、H、(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₈)シクロアルキルおよび-C(O)R⁴⁵からなる群から選択され、あるいは、

R⁵⁰およびR⁵¹は、これらが結合している原子と一緒に、3~8員環を形成し；また

E³は、-(Z¹¹)-(Z¹²)_m-(Z¹³)_{m1}により定義される基であり、ここで、

Z¹¹は、ヘテロシクリルまたはヘテロシクリレンであり；

Z¹²は、OC(O)、OC(S)およびC(O)からなる群から選択され；

Z¹³は、ヘテロシクリル、アラルキル、N(H)R⁵²、(C₁~C₃)アルキル、-OR⁵²、ハロ、S(O)₂R⁵⁶、(C₁~C₃)ヒドロキシアルキルおよび(C₁~C₃)ハロアルキルからなる群から選択され；

mは、0または1であり；

m₁は、0または1であり；

R⁵²は、H、-(CH₂)_qS(O)₂R⁵⁴、R⁵⁵NR⁵³R⁵³、(C₁~C₃)アルキル、-(CH₂)_qOR⁵³、-C(O)R⁵⁴および-C(O)OR⁵³からなる群から選択され；

qは、0、1、2、3または4であり；

R⁵³は、(C₁~C₃)アルキルであり；

R⁵⁴は、(C₁~C₃)アルキルまたはN(H)R⁵³であり；

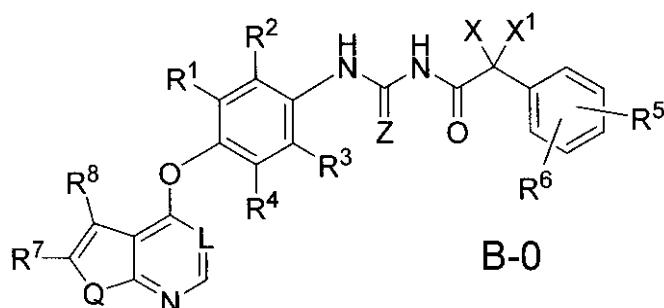
R⁵⁵は、(C₁~C₆)アルキルであり；また

R⁵⁶は、NH₂、(C₁~C₃)アルキルおよびOR⁵²からなる群から選択されている。

【0229】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びにN-オキソド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式B-0により表される；

【化12】



式中、

ZはOまたはSであり；

XおよびX¹は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、ハロ、シアノまたはニトロからなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキルは、随意に置換されており；

R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は、独立して、水素、ハロ、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルおよびC₂~C₆アルキニルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルおよびC₂~C₆アルキニルは、随意に

10

20

30

40

50

置換されており；

Qは、O、S、NH、N(C₁~C₆アルキル)またはN-Y-(アリール)であり；

Lは、NまたはCRであり、ここで、Rは、ハロゲン、-CN、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルまたはC₂~C₆アルキニルであり、ここで、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルおよびC₂~C₆アルキニルは、随意に置換されており；また

R⁷は、H、ハロゲン、C₁~C₆アルキル、-C(=O)NR⁹R¹⁰、-C(=O)(アリール)、-C(=O)(ヘテロシクリル)、-C(=O)(ヘテロアリール)、-Y-(アリール)、-Y-(ヘテロシクリル)、-Y-(ヘテロアリール)、-Y-NR⁹R¹⁰、-SO₂NR⁹R¹⁰およびCO₂R⁹からなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、アリール、ヘテロシクリルおよびヘテロアリールは、各々随意に置換されており；

10

R⁹およびR¹⁰は、独立して、H、C₁~C₆アルキル、-Y-(シクロアルキル)、-Y-(アリール)、-Y-(ヘテロシクリル)、-Y-(ヘテロアリール)、-Y-O-Y¹-O-R¹¹、-Y¹-CO₂-R¹¹および-Y-O-R¹¹からなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリル、およびヘテロアリールは、各々随意に置換されており、あるいは、

R⁹およびR¹⁰は、これらが結合している窒素と一緒にあって、C₅~C₉ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に置換されており；

R⁸は、H、ハロゲンおよびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、ここでC₁~C₆アルキルは、随意に置換されており；

20

Yは、結合であるかまたは-(C(R¹¹)(H))_t-であり、ここでtは、1~6の整数であり；

Y¹は、-(C(R¹¹)(H))_t-であり、また

R¹¹は、各々の存在において、独立してHまたはC₁~C₆アルキルであり、ここで、C₁~C₆アルキルは、随意に置換されている。

【0230】

本発明の化合物の好ましい態様において、XおよびX¹は共に水素である。

【0231】

本発明の化合物の好ましい態様において、R¹は水素またはハロゲンである。

【0232】

本発明の化合物の好ましい態様において、R¹はフッ素である。

30

【0233】

本発明の化合物の好ましい態様において、R⁴は水素またはハロゲンである。

【0234】

本発明の化合物の好ましい態様において、R⁴はフッ素である。

【0235】

本発明の化合物の好ましい態様において、R²、R³、R⁵およびR⁶は各々水素である。

【0236】

本発明の化合物の好ましい態様において、QはS、N(C₁~C₆アルキル)またはN-Y-(アリール)である。

40

【0237】

本発明の化合物の好ましい態様において、LはCHまたはNである。

【0238】

本発明の化合物の好ましい態様において、R⁸は、H、ハロゲンおよびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、ここでC₁~C₆アルキルは、随意にOHまたはNR¹⁴R¹⁵で置換されており、ここでR¹⁴およびR¹⁵は、独立してHもしくはC₁~C₆アルキルであるか、またはR¹⁴およびR¹⁵は、これらが結合している窒素と一緒に、C₅~C₉ヘテロシクリル環もしくはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に置換されている。

50

【0239】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-CONR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NH_2$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-Y$ -複素環、 $-Y$ -ヘテロアリアル、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、複素環およびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

【0240】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $-CONR^9R^{10}$ である。

10

【0241】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-O-R^{11}$ 、 $-Y$ -（複素環）、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ および $-Y$ -（アリアル）からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、複素環およびアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

【0242】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル環を形成し、ここで、前記環は、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

20

【0243】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO_2NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ （ヘテロシクリル）、 $-Y$ -（ヘテロシクリル）、 $-Y$ -（ヘテロアリアル）、 $-S$ -アリアル、 $-S-C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-SO-C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-SO_2-C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、非置換であるか、またはヒドロキシもしくはハロゲンの1つもしくは2つで置換されており、ヘテロシクリルおよびヘテロアリアルは、非置換であるか、またはアルコキシ、アルキルもしくはハロアルキルの1つもしくは2つで置換されている。

30

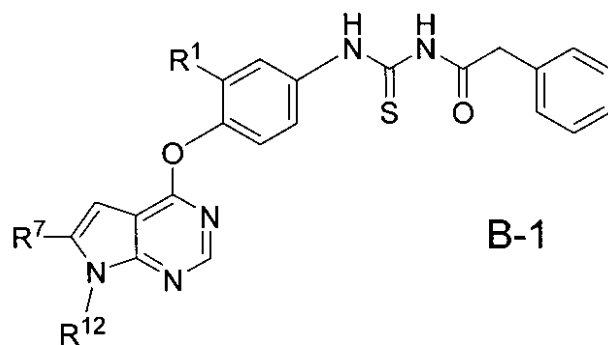
【0244】

本発明の化合物の好ましい態様において、Zは硫黄である。

【0245】

本発明の化合物の好ましい態様において、化合物並びにN-オキソド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグおよび複合体は、式B-1により表される：

【化13】



40

式中、

50

R^1 は、水素、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニルおよび $C_2 \sim C_6$ アルキニルは、随意に置換されており；

R^7 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-C(=O)NR^9R^{10}$ 、 $-C(=O)$ (アリール)、 $-C(=O)$ (ヘテロシクリル)、 $-C(=O)$ (ヘテロアリール)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-Y-NR^9R^{10}$ 、 $-SO_2NR^9R^{10}$ および CO_2R^9 からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、アリール、複素環およびヘテロアリールは、各々独立して、随意に置換されており；

R^9 および R^{10} は、独立して、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $-Y-$ (シクロアルキル)、 $-Y-$ (アリール)、 $-Y-$ (ヘテロシクリル)、 $-Y-$ (ヘテロアリール)、 $-Y-O-Y^1-O-R^{11}$ 、 $-Y^1-CO_2-R^{11}$ および $-Y-O-R^{11}$ からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、シクロアルキル、アリール、複素環、およびヘテロアリールは、各々随意に置換されており、あるいは、

R^9 および R^{10} は、これらが結合している窒素と一緒に、 $C_5 \sim C_9$ ヘテロシクリル環またはヘテロアリール環を形成し、ここで、前記環は、随意に置換されており；

Y は、結合であるかまたは $-(C(R^{11})(H))_t-$ であり、ここで t は、1~6の整数であり；

Y_1 は、 $-(C(R^{11})(H))_t-$ であり；

R^{11} は、各々の存在において、独立してHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルは、随意に置換されており；また

R^{12} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $-Y-$ (アリール) からなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよびアリールは、随意に置換されている。

【0246】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 は水素またはハロゲンである。

【0247】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^1 はフッ素である。

【0248】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^{12} は非置換 $C_1 \sim C_3$ アルキルまたは非置換ベンジルである。

【0249】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は $-C(O)NR^9R^{10}$ である。

【0250】

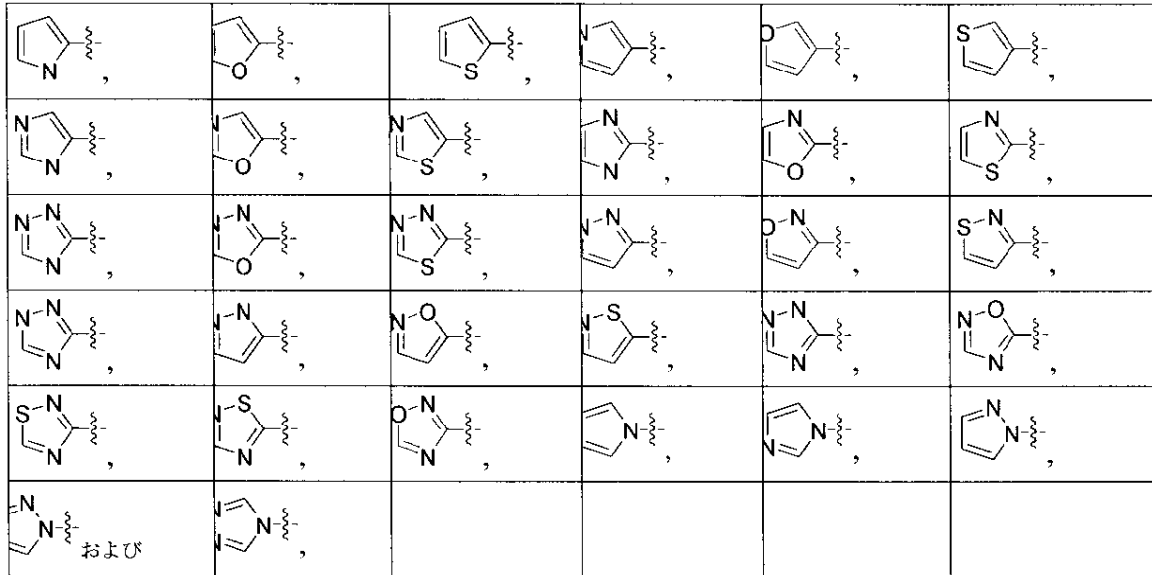
本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、

10

20

30

【化14】



10

からなる群から選択され、

【0251】

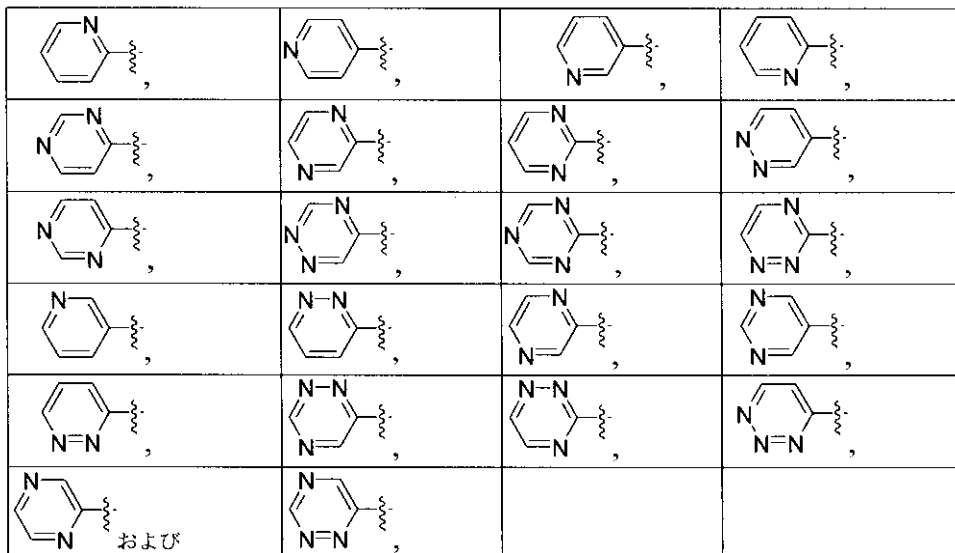
ここで、前記群の要素は、随意に1～3個の独立して選択された R^{38} により置換されている。

20

【0252】

本発明の化合物の好ましい態様において、 R^7 は、

【化15】



30

からなる群から選択され、ここで、前記群の要素は、随意に1～3個の独立して選択された R^{38} で置換されている。

【0253】

第3の観点において、本発明は、キナーゼの阻害剤である化合物またはN-オキシド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグまたは複合体、および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害剤である化合物またはN-オキシド類、水和物、溶媒和物、薬学的に許容し得るこれらの塩、プロドラッグまたは複合体、および薬学的に許容し得る担体、賦形剤または希釈剤を含む組成物を提供する。好ましい態様において、当該組成物はさらに、追加の治療剤を含

40

50

む。

【 0 2 5 4 】

第4の観点において、本発明は、キナーゼを阻害する方法を提供し、当該方法は、キナーゼを本発明の化合物と、または本発明の組成物と接触させることを含む。好ましくは、本発明は、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達を阻害する方法を提供し、当該方法は、レセプターを本発明の化合物と、または本発明の組成物と接触させることを含む。レセプタープロテインキナーゼ活性、好ましくはVEGFおよびHGFレセプターシグナル伝達の阻害は、細胞または多細胞生物においてであり得る。多細胞生物においての場合には、本発明のこの観点による方法は、本発明の化合物、または本発明の組成物を生物に投与することを含む。好ましくは、生物は、哺乳類、さらに好ましくはヒトである。好ましい態様において、当該方法はさらに、キナーゼを追加の治療剤と接触させることを含む。

10

【 0 2 5 5 】

本明細書中に提示したデータは、本発明のVEGFおよびHGF阻害剤の阻害効果を例証する。これらのデータにより、本発明の化合物が、VEGFレセプターシグナル伝達およびHGFレセプターシグナル伝達の阻害のためのみならず、癌および腫瘍増殖を含む増殖性疾患の処置のための治療剤としても有用であることが、合理的に予測される。

【 0 2 5 6 】

本発明の好ましい化合物には、以下の例に記載するものが含まれる。化合物は、Cambridgesoft.com, 100 Cambridge Park Drive, Cambridge, MA 02140により入手可能であるChemdraw Ultraバージョン6.0.2もしくはバージョン8.0.3、ACD labs, 90 Adelaide Street West, Toronto, Ontario, M5H, 3V9, Canadaから入手可能であるNameproバージョン5.09を用いて命名されたか、またはこれから由来した。

20

【 0 2 5 7 】

合成スキームおよび実験手順

本発明の化合物を、通常の当業者に知られている方法を用いて、以下に例示する反応スキームまたは例により調製することができる。これらのスキームは、本発明の化合物を製造するために用いることができるいくつかの手順を例示する作用を奏する。当業者は、他の一般的な合成手順を用いることができることを認識する。本発明の化合物を、商業的に入手できる出発成分から調製することができる。すべての種類の置換を、出発成分に対して行って、本発明の化合物を、当業者に十分知られている手順により得ることができる。

30

【 0 2 5 8 】

I. 合成 (一般的スキーム)

式A-0で表されるチエノ[3, 2-b]ピリジンに基づく化合物を、スキームAに例示した手順により調製することができる。このように、チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-オール(I)を、 POCl_3 での処理により、塩化物IIに変換する。この物質を強塩基、例えばn-BuLiで処理し、続いて二酸化炭素を加えることにより、カルボン酸塩IIIが得られ、これを、さらに精製せずに次の段階において用い、塩化アシルIV(おそらく塩酸塩として)をこの塩化オキサリルとの反応により生成する。塩化アシルIVを、同様にさらに精製せずに次の段階のために用いる：種々の第一および第二アミン類とのこの反応により、化合物IVを、種々の第一および第二アミド類Vに変換し、これをさらに、ピリジン環中の塩素原子の置換により、誘導体化することができる。

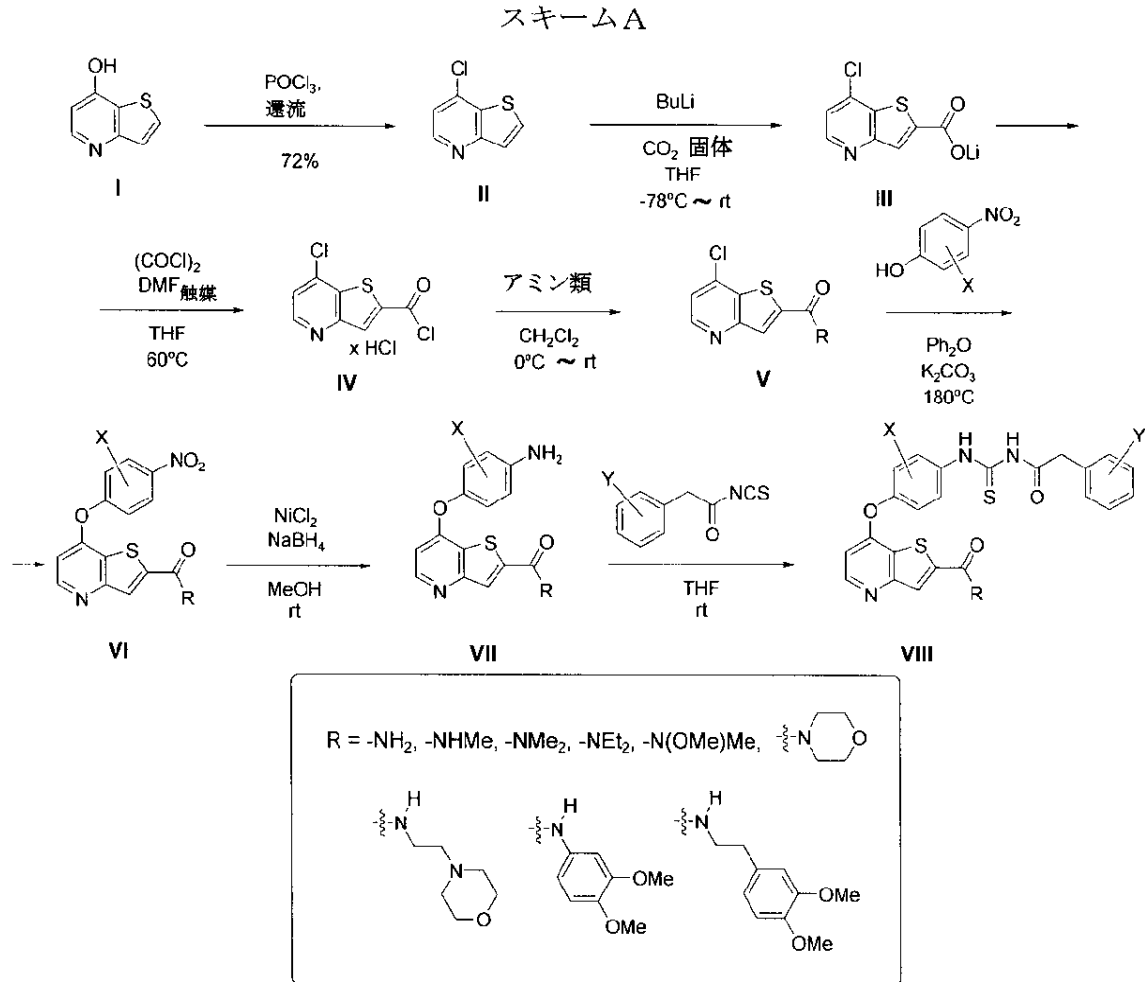
40

【 0 2 5 9 】

したがって、高沸点の溶媒、例えばジフェニルエーテル中で、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で置換4-ニトロフェノール類と反応するVにより、ニトロ誘導体VIが生成し、次にこれを、混合物 $\text{NiCl}_2 / \text{NaBH}_4$ (または他の慣用の試薬)での処理によりアミン類VIIに還元する。アミン類VIIをまた、さらに精製せずに次の段階のために用いることができ、イソチオシアン酸2-フェニルアセチルでの処理により、アミド置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類VIII、例えばスキームAに示すものが得られる。

50

【化16】



10

20

【0260】

置換基 X および Y (3 つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている) を、独立して、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノから選択する。

30

【0261】

式 A - 0 で表されるチエノ [3 , 2 - d] ピリミジンに基づく化合物を、スキーム B に例示した手順により調製することができる。このように、チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (I X) を、(COCl)₂ での処理により、塩化物 X に変換する。この物質を強塩基、例えばインサイチュで発生したりチウムテトラメチルピペリジド (LiTMP) で処理し、続いて二酸化炭素を加えることにより、カルボン酸塩 X I が得られ、これを、さらに精製せずに次の段階において用い、塩化アシル X I I (おそらく塩酸塩として) をこの塩化オキサリルとの反応により生成する。種々の第一および第二アミン類と反応する塩化アシル X I I を、種々の第一および第二アミド類 X I I I に変換し、これをさらに、ピリミジン環中の塩素原子の置換により、誘導体化することができる。

40

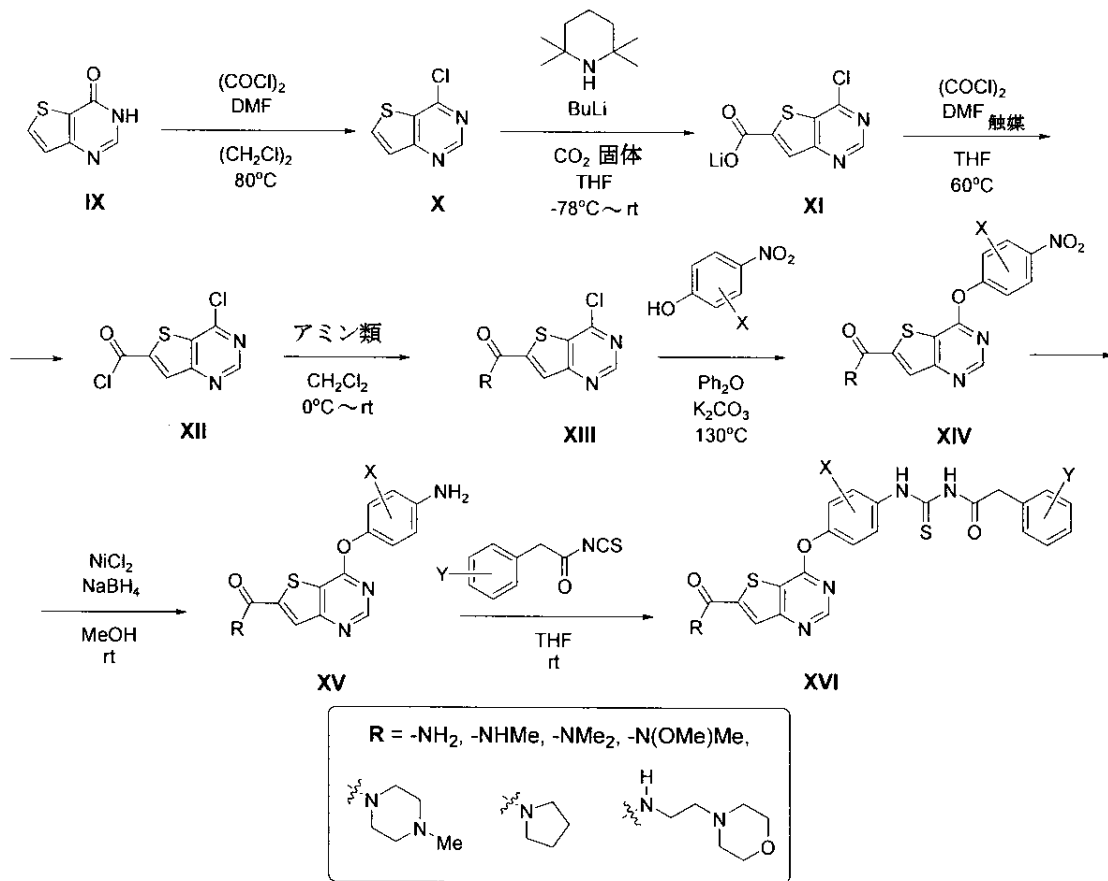
【0262】

したがって、高沸点の溶媒、例えばジフェニルエーテル中で、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で置換 4 - ニトロフェノール類と反応する X I I I により、ニトロ誘導体 X I V が生成し、次にこれを、混合物 NiCl₂ / NaBH₄ (または他の慣用の試薬) での処理によりアミン類 X V に還元する。アミン類 X V は、イソチオシアン酸 2 - フェニルアセチルでの処理により、アミド置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類 X V I、例えばスキーム B に示すものを生成する。

50

【化17】

スキームB



10

20

【0263】

置換基XおよびY（3つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている）を、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノから選択する。

30

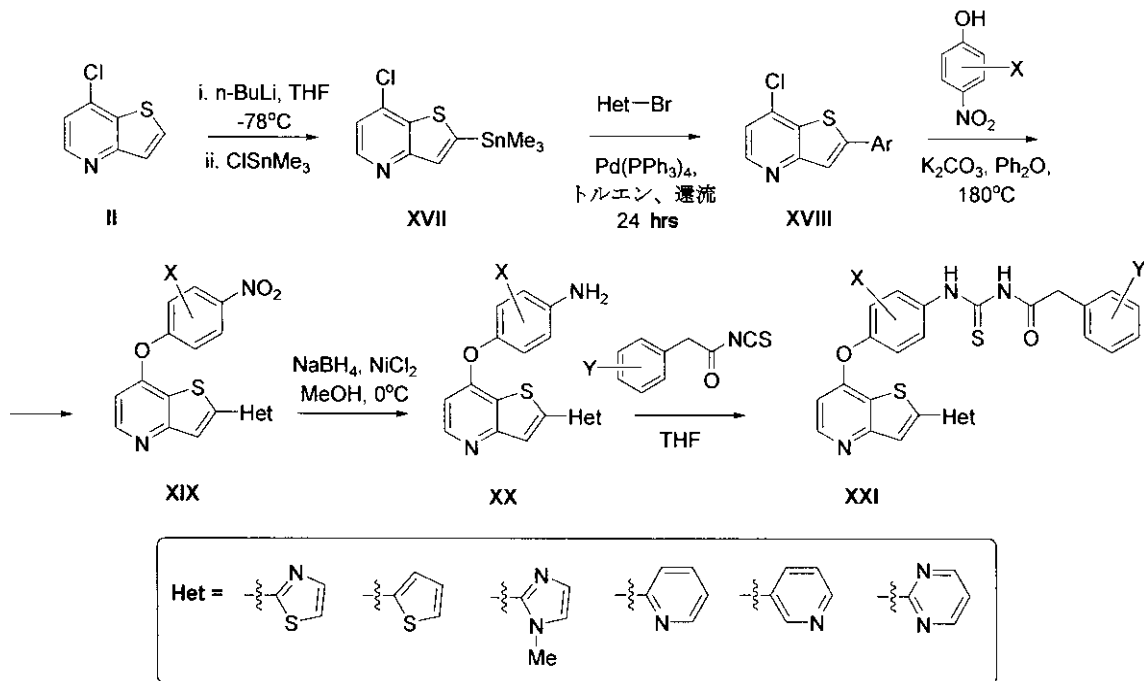
【0264】

アミド部分の代わりにヘテロアリアル置換基を有する、式A-0で表されるチエノ[3,2-b]ピリジンに基づくフェニルアセチル尿素類を、スキームCに例示した手順により調製することができる。このように、塩化物IIを強塩基、例えばn-BuLiで処理し、続いて塩化トリメチルスズ（またはトリブチルスズ）を加えることにより、トリメチルスズニル（またはトリブチルスズニル）誘導体XVIIが得られる。Pd触媒の存在下で種々の臭化ヘテロアリアル類と反応する（スティレ(Stille)カップリング反応または同様のタイプの反応）この物質により、ヘテロアリアル置換チエノピリジン類XVIIIが生成し、これをさらに、ピリジン環中の塩素原子の置換により、誘導体化することができる。

40

【化18】

スキームC



10

20

【0265】

置換基XおよびY（3つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている）を、独立して、ハロ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁～C₆アルキルアミノから選択する。

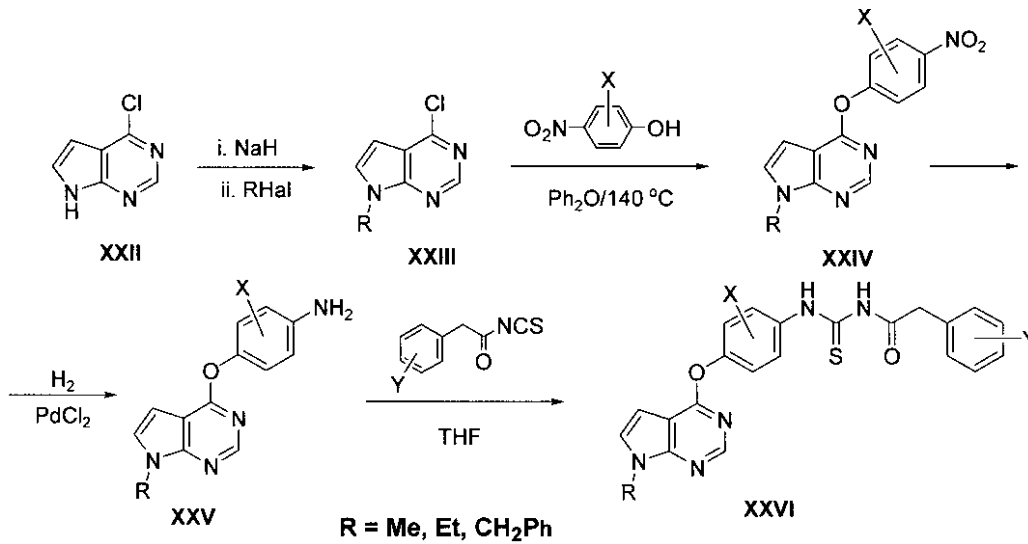
【0266】

したがって、高沸点の溶媒、例えばジフェニルエーテル中で、塩基、例えば炭酸カリウムの存在下で置換4-ニトロフェノール類と反応するXVIIIIにより、ニトロ誘導体XIXが生成し、次にこれを、混合物NiCl₂/NaBH₄（または他の慣用の試薬）での処理によりアミン類XXに還元する。アミン類XXを、さらに精製せずに次の段階のために用いることができ、イソチオシアン酸2-フェニルアセチルでの処理により、ヘテロアリアル置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類XXI、例えばスキームCに示すものが得られる。次に、スキームBに示すヘテロアリアル類は、当該分野において可溶化官能基として知られている、アルキル類、アミン類、アルキルアミノ、アミノアルキル類、アルコキシアリル類、ヒドロキシアリル類、アルキルスルホニルアルキル類などを例とする（しかしこれには限定されない）追加の置換基を有していてもよい。

30

【化19】

スキームD



10

【0267】

置換基 X および Y (3 つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている) を、独立して、ハロ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、C₁ ~ C₆ アルキルアミノから選択する。

20

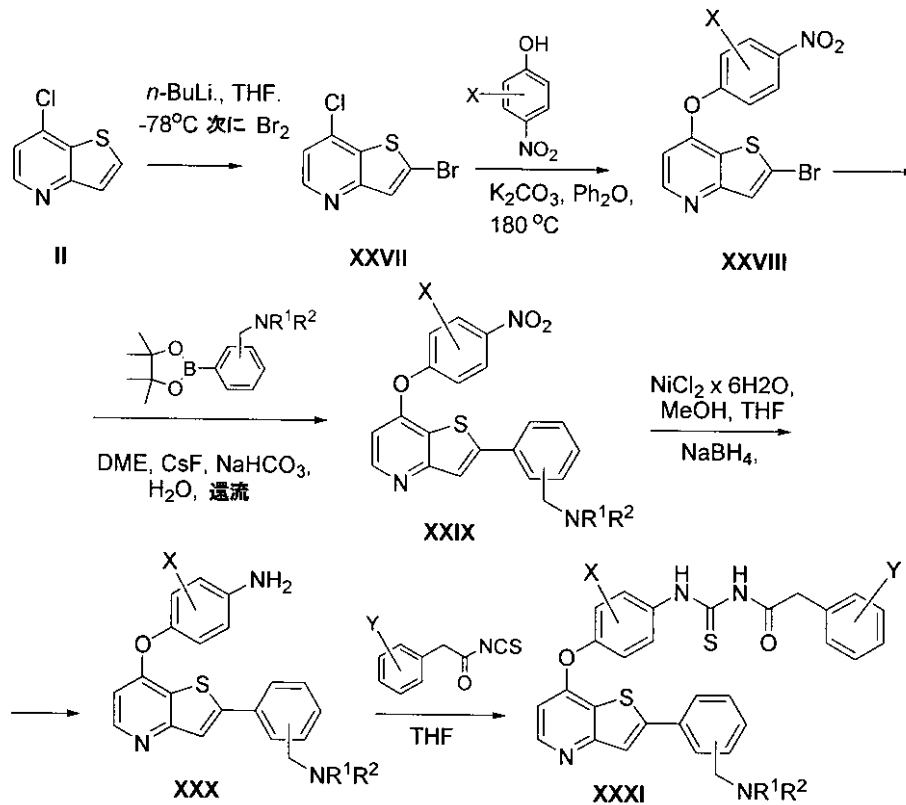
【0268】

式 B - 0 で表されるピロロ[2,3-d]ピリミジンに基づく化合物を、スキーム D に例示した手順により調製することができる。4 - クロロ - 7H - ピロロ[2,3-d]ピリミジン (XXII) の塩基、例えば水素化ナトリウムの存在下でのハロゲン化アルキルでの処理により、アルキル化塩化物類 XXIII が得られ、これは、高沸点の溶媒、例えばジフェニルエーテル中で、塩基、例えば炭酸セシウムの存在下で置換 4 - ニトロフェノール類と反応し、ニトロ誘導体 XXIV を生成し、水素化 (または慣用の還元剤での処理) によりアミン類 XXV に還元される。イソチオシアン酸 2 - フェニルアセチルと反応するアミン類 XXV により、アルキル置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類 XXVI、例えばスキーム D に示すものが得られる。

30

【化20】

スキームE



10

20

R^1 および R^2 は、独立してアルキル、アルコキシ、アミノアルキルなどから選択され、 R^1 および R^2 は、一緒に結合して、炭素環式または複素環式環を形成してもよい。

【0269】

30

置換基 X および Y (3 つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている) を、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノから選択する。

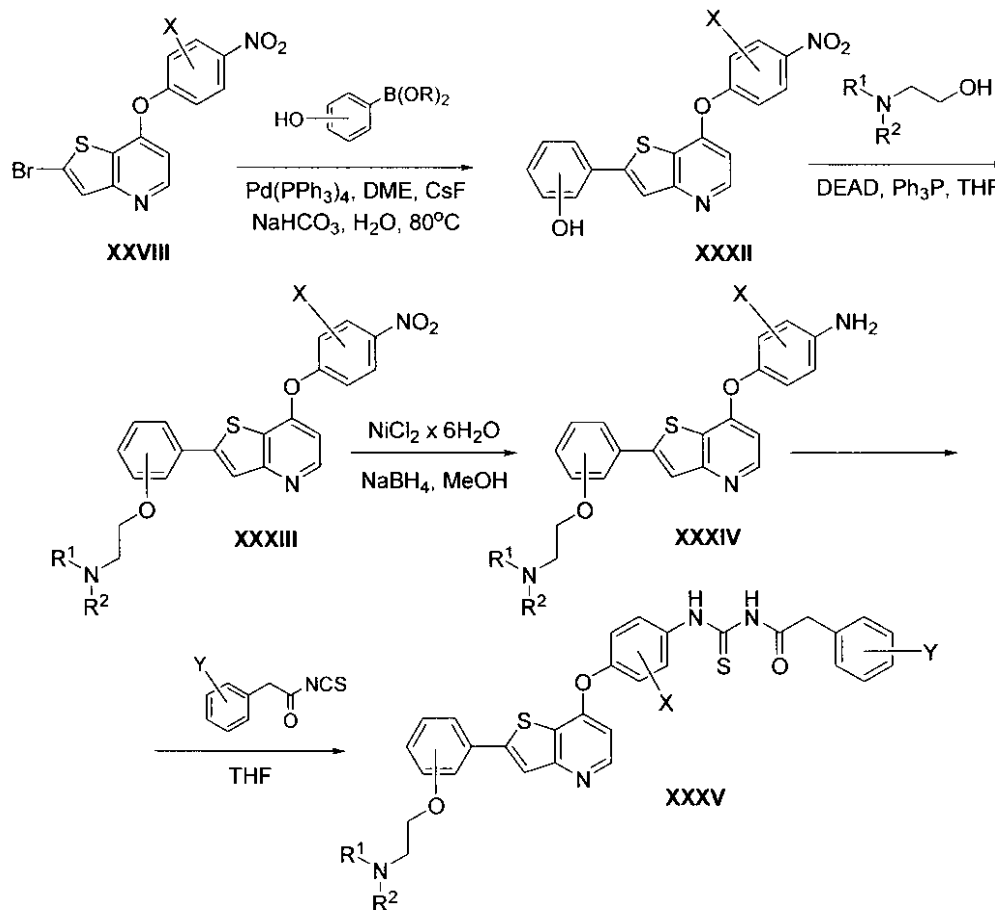
【0270】

アリール置換基を有する、式 A - 0 で表されるチエノ [3 , 2 - b] ピリジンに基づくフェニルアセチル尿素類を、スキーム E に例示した手順により調製することができる。このように、塩化物 II を、リチウム化およびその後の臭素化により、臭化物 XXVII に変換し、これは、置換 4 - ニトロフェノール類と反応して、一層精密な化合物 XXVIII を生成する。この物質を、種々のアリールボロン酸類 (またはボロン酸塩類) との、とくに塩基性基で官能化されたものとのスズキ (Suzuki) タイプ (など) 反応のために用いることができ、したがって化合物 XXIX が得られる。XXIX の混合物 $NiCl_2 / NaBH_4$ (または他の慣用の試薬) での還元により、アミン類 XXX が得られる。後者は、イソチオシアン酸 2 - フェニルアセチルでの処理により、アリール置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類 XXXI、例えばスキーム E に示すものを生成する。

40

【化 2 1】

スキーム F



R^1 および R^2 は、独立してアルキル、アルコキシ、アミノアルキルなどから選択され、 R^1 および R^2 は、一緒に結合して、炭素環式または複素環式環を形成してもよい。

【0271】

置換基 X および Y (3 つまで、示したベンゼン環の各々において同一であるかまたは異なっている) を、独立して、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキルアミノから選択する。

【0272】

臭化物 XXXVII をまた、種々のヒドロキシフェニルボロン酸類 (ボロン酸塩類) とのスズタイプ (など) 反応のために用いて、フェノール系化合物 XXXII を生成することができる。種々のアルコール類と反応し (ミツノブ (Mitsunobu) 反応)、とくに塩基性基で官能化されているこれらのフェノール類により、化合物 XXXIII が得られる。XXXIII の混合物 $NiCl_2 / NaBH_4$ (または他の慣用の試薬) での還元により、アミン類 XXXIV が得られ、これは、イソチオシアン酸 2 - フェニルアセチルでの処理により、アリアル置換基を有するフェニルアセチルチオ尿素類 XXXV、例えばスキーム F に示すものを生成する。

【0273】

II. 具体例

10

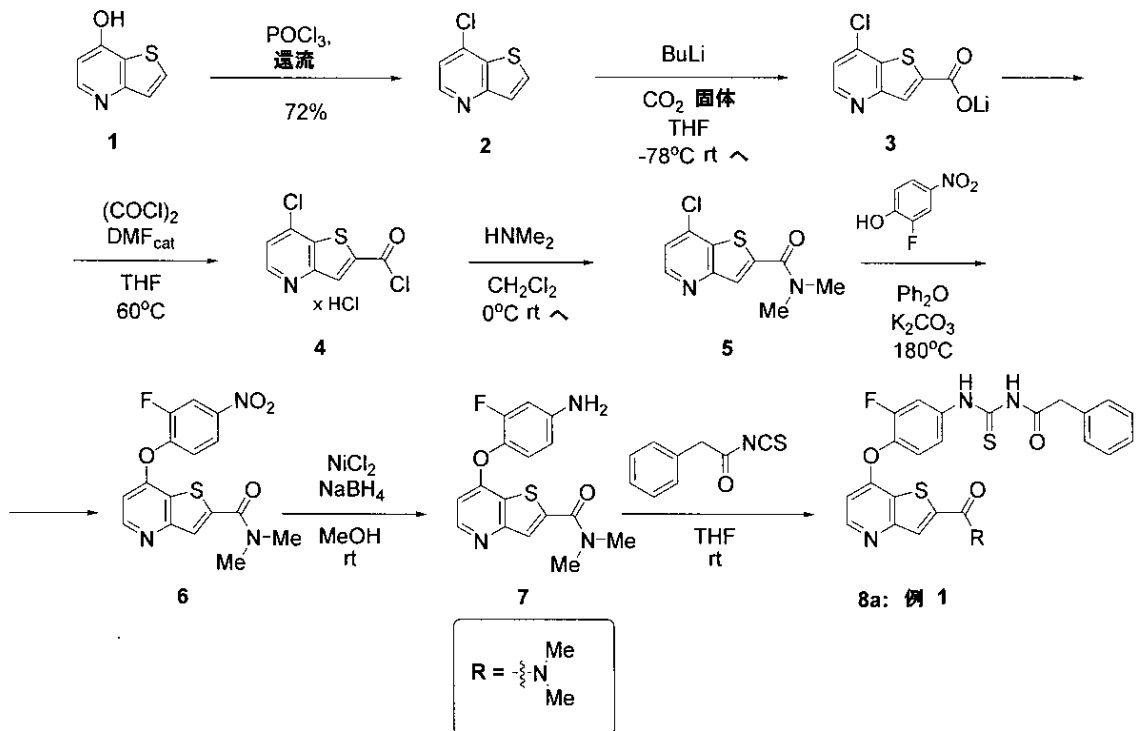
20

30

40

【化 2 2】

スキーム 1



10

20

例 1

1 - (4 - (2 - (ジメチルカルバモイル)チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル)チオ尿素 (8 a)

段階 1 : 7 - クロロチエノ[3, 2 - b]ピリジン (2)

チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - オール (1、5.0 g、33.1 mmol) を POCl_3 (15 mL) に懸濁させた攪拌した懸濁液を、油浴中で 4 時間にわたり 105 に加熱した。得られた溶液を、室温に冷却し、 POCl_3 を、減圧下で除去した。残留物を、氷/水浴中で冷却し、冷水を加えた。水を、濃 NH_4OH 溶液で塩基性とし、 EtOAc で抽出した。有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して、油状物を生成し、これを、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、1 : 4) により精製して、表題化合物を茶色固体として得た (4.5 g、収率 72%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) d (ppm): 8.60 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.80 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H).

30

【0274】

段階 2 ~ 4 : 7 - クロロ - N, N - ジメチルチエノ[3, 2 - b]ピリジン - 2 - カルボキサミド (5)

2 (3.0 g、17.8 mmol) を乾燥 THF (60 mL) に溶解した攪拌した溶液に、-78 で、 $n\text{-BuLi}$ (7.8 mL、19.6 mmol、ヘキサンに溶解した 2.5 M 溶液) を加え、得られた懸濁液を、15 分間攪拌した。固体の二酸化炭素 (過剰) を加え、混合物を、1 時間にわたり放置して室温に加熱した。溶媒を、減圧下で除去し、得られたカルボン酸リチウム 3 を、さらに精製せずに用いた (3.88 g、定量的)。

40

【0275】

3 (3.5 g、15.9 mmol) を乾燥 DCM (50 mL) に懸濁させた攪拌した懸濁液に、 $(\text{COCl})_2$ (3.96 g、31.2 mmol) および乾燥 DMF (1 滴) を加えた。反応混合物を、2 時間加熱還流させた。溶媒を蒸発させて、4 を得 (おそらく HCl 塩として)、これを、次の段階において直接用いた。

【0276】

50

塩化アシル 4 (2 . 4 2 g、1 0 . 5 m m o l) を、乾燥 D C M (1 0 5 m L) 中に 0 で懸濁させ、Me₂NH (1 5 . 7 m L、THF に溶解した 2 M 溶液、3 1 . 4 m m o l) を加え、反応混合物を、一晩攪拌した。溶媒を除去し、残留物を、EtOAc に溶解し、水で洗浄した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次に濾過し、減圧下で濃縮して、残留物を生成し、これを、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、9 : 1) により精製して、5 を黄色固体として得た (1 . 6 5 g、収率 4 5 %)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 8.62 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.37 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 3H) .

【 0 2 7 7 】

段階 5 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - N , N - ジメチルチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミド (6)

5 (1 . 6 5 g、6 . 8 5 m m o l)、炭酸カリウム (5 . 6 8 g、4 1 . 1 m m o l) および 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (1 . 6 5 g、1 0 . 3 m m o l) の混合物を、ジフェニルエーテル (2 0 m L) 中で 5 時間 1 7 0 ° に加熱した。混合物を、室温に冷却し、EtOAc で希釈し、水で洗浄した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、9 : 1、次に MeOH - EtOAc、1 : 4) により精製して、6 を黄色固体として得た (1 . 0 2 g、収率 4 1 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.8 および 10.3 Hz, 1H), 8.20 (ddd, J = 1.3 および 2.6 および 9.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 8.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J = 0.9 および 4.8 Hz, 1H), 3.25-3.30 (m, 3H), 3.02-3.11 (m, 3H) .

【 0 2 7 8 】

段階 6 ~ 7 : 1 - (4 - (2 - (ジメチルカルバモイル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (8 a)

6 (1 9 0 m g、0 . 5 5 m m o l) を MeOH (1 0 m L) に溶解した溶液に、0 で、NiCl₂ × 6 H₂O (2 4 1 m g、1 . 0 2 m m o l) および NaBH₄ (8 1 . 4 m g、2 . 2 m m o l) を加えた。反応混合物を、1 時間攪拌し、濃縮して乾燥させ、得られた固体を、1 M の HCl に溶解した。次に、水性溶液を、濃 NH₄OH 溶液で塩基性とし、EtOAc で抽出した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を、減圧下で蒸発させ、得られた固体を、ジエチルエーテルで粉砕して、7 を白色固体として得、これを、直ちに次の段階において用いた。

【 0 2 7 9 】

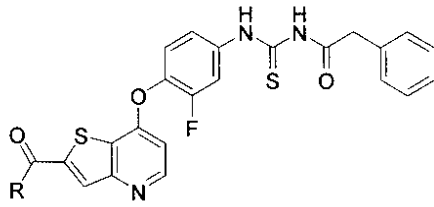
7 (4 6 5 . 8 m g、1 . 4 1 m m o l) を THF (2 0 m L) に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸ベンジル (3 7 4 m g、2 . 1 2 m m o l) を加え、反応混合物を、1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - MeOH、1 9 : 1) により精製して、黄色固体を得、これを、Et₂O で粉砕して、8 a を乳白色の固体として得た (5 3 4 m g、収率 7 5 %)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.57 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.05 - 7.95 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.33 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.28-7.23 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.26 (s 広、3H), 3.05 (s 広、3H) .

【 0 2 8 0 】

例 2 ~ 1 1 :

例 2 ~ 1 1 (化合物 8 b ~ k) を、化合物 8 a、例 1 (スキーム 1) について記載したものと同一の手順を用いて、調製した。8 b ~ k の特徴づけを、表 1 に示す。

【化 2 3】

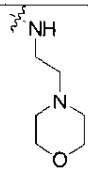

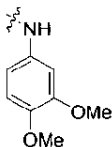



8b-k: 例 2-11

【表 1】

表 1

化合物 8 b ~ k の特徴づけ (例 2 ~ 1 1)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
8b	2		1-(4-(2-(2-モルホリノエチルカルバモイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.52 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.96 (t, J=5.3 Hz, 1H), 8.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.06 (d, J=10.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J=6.5 Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 5H), 6.77 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.61 (t, J=4.4 Hz, 4H), 3.46 (q, J=6.6 Hz, 2H), 3.39-3.36 (m, 6H).
8c	3		1-(4-(2-(モルホリニルカルバモイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.52 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.54 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.0-7.98 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 7H), 6.73 (d, J=5.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 8H), 2.02 (s, 2H).
8d	4		1-(4-(2-(3, 4-ジメトキシフェニルカルバモイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.64 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.03 (d, J=12.7 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.29 (m, 7H), 6.96 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.76 (d, J=6.1 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.76 (d, J=8.3 Hz, 6H).
8e	5		1-(4-(2-(メチルカルバモイル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.55 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J=11.9 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.32 (s, 4H), 7.25 (s, 1H), 6.71 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.83 (d, J=3.3 Hz, 3H).

10

20

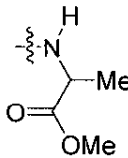
30

40

【表 2】

8f	6		1 - (4 - (2 - (3, 4 - ジメトキシフェネチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 9.03 (t, J= 5.7 Hz, 1H), 8.56 (d, J= 5.5 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.02 (d, J= 11.4 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.84 (m, 2H), 6.73 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.70 (d, J= 4.5 Hz, 6H), 3.50 (q, J=6.6 Hz, 2H), 2.80 (t, J= 7.0 Hz, 2H).	10
8g	7		1 - (4 - (2 - (ジエチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.58 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.05-7.92 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.33 (m, 3H), 6.71 (s, 1H), 3.80 (s, 2H), 3.59 (q, J= 7.2 Hz, 4H), 1.29 (m, 6H).	20
8h	8		1 - (4 - (2 - (4 - イソプロピルフェニルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 10.56 (s, 1H), 8.61 (d J= 5.4 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.03 (d, J= 12.3 Hz, 2), 7.66 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.23 (m, 3H), 6.75 (d, J= 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.87 (m, 1H), 1.20 (d, J= 6.8 Hz, 6H).	30
8i	9		1 - (4 - (2 - カルバモイルチエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.56 (dd, J = 0.6Hz および 5.5Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.25 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H).	40
8j	10		1 - (4 - (2 - (N - メトキシ - N - メチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.63 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.04 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.30 (m, 1H), 6.77 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.39 (s, 3H).	

【表 3】

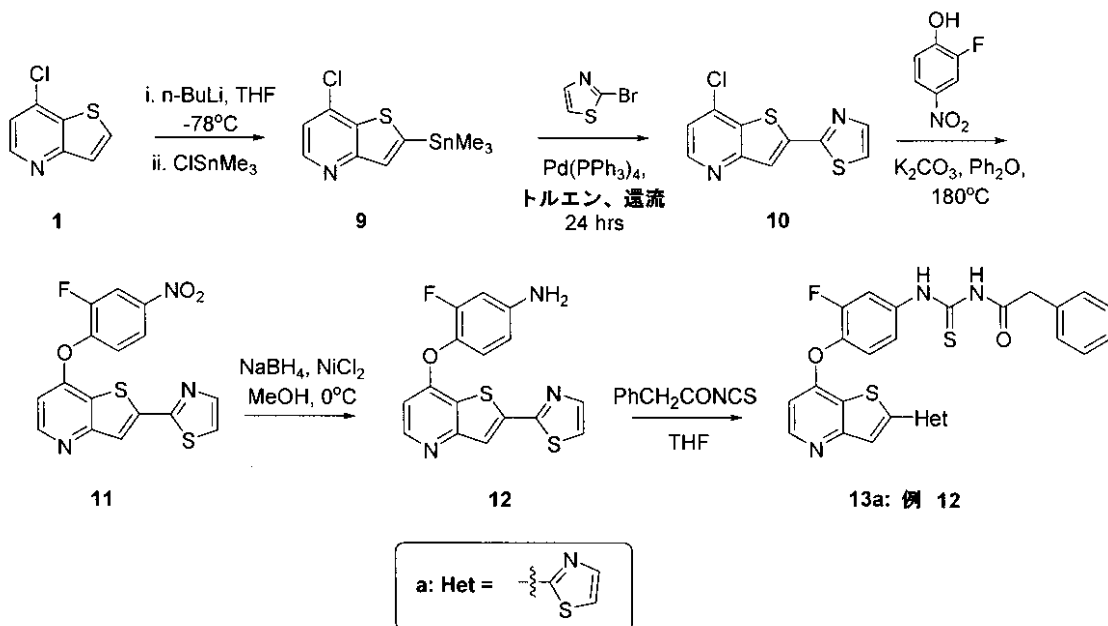
8k	11		2-(1-(4-(2-(カルバモイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)プロパン酸メチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 9.28 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.02 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.66 (s, 3H), 1.44 (d, J = 7.4 Hz, 3H).
----	----	-----------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

10

【 0 2 8 1】

【化 2 4】

スキーム 2



20

30

例 1 2

1-(4-(2-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(13a)

段階 1: 7-クロロ-2-(トリメチルスタンニル)チエノ[3,2-b]ピリジン

2 (1.0 g, 5.9 mmol) を乾燥 THF (60 mL) に溶解した溶液に、-78 で、n-BuLi (2.36 mL, 5.9 mmol、ヘキサンに溶解した 2.5 M 溶液) を加え、得られた茶色沈殿物を、10 分間攪拌した。乾燥 THF (10 mL) 中の塩化トリメチルスズ (1.18 g, 5.9 mmol) を、ゆっくりと加え、混合物を、-78 で 2 時間放置して攪拌し、-78 でメタノールで反応停止し、溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、EtOAc に溶解し、水で洗浄した；有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。EtOAc を、減圧下で蒸発させ、得られた油状物を、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、1:4) により精製して、9 (1.2 g、収率 63%) を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) ppm: 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.91 (m, 1H), 0.16 (s, 9H).

40

【 0 2 8 2】

50

段階 2 : 7 - クロロ - 2 - (チアゾール - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン (10)

9 (175 mg、0.53 mmol) および 2 - ブロモチアゾール (94 mg、0.58 mmol) を乾燥トルエン (6 mL) に溶解した溶液に、Pd (PPh₃)₄ (62 mg、0.053 mmol) を加え、反応混合物を、一晚還流させ、室温に冷却し、溶媒を、減圧下で除去した。得られた固体を、ヘキサン / Et₂O で粉碎し、次にカラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、1 : 1) により精製して、10 を白色固体として得た (75 mg、収率 56%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.65 (d, J = 5.1 Hz), 8.2 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.61 (d, J = 5.1 Hz).

【 0 2 8 3 】

段階 3 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - (チアゾール - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン (11)

10 (194 mg、0.77 mmol) を Ph₂O (10 mL) に懸濁させた懸濁液に、2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (240 mg、1.53 mmol) および炭酸カリウム (425 mg、3.08 mmol) を加え、反応混合物を、4 時間 180 ° で加熱した。反応混合物を、室温に冷却し、EtOAc で希釈した。得られた溶液を、水で洗浄し、有機層を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を、減圧下で除去し、残留物を、DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、4 : 1) により精製して、11 (190 mg、収率 66%) を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.74 および 10.37 Hz), 8.24 (s, 1H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.73 (t, J = 8 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H).

【 0 2 8 4 】

段階 4 ~ 5。1 - (4 - (2 - (チアゾール - 2 - イル) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (13 a)

11 (190 mg、0.55 mmol) を MeOH (10 mL) に懸濁させた懸濁液に、0 ° で、NiCl₂ · 6H₂O (241 mg、1.02 mmol) および NaBH₄ (81.4 mg、2.2 mmol) を加えた。反応混合物を、1 時間放置して攪拌し、濃縮して乾燥させ、得られた固体を、1 M の HCl に溶解した。次に、水性溶液を、濃水酸化アンモニウム溶液で塩基性とし、これにより 12 が灰色固体として沈殿し、これを、濾過により採集し、粗製で次の段階において用いた。

【 0 2 8 5 】

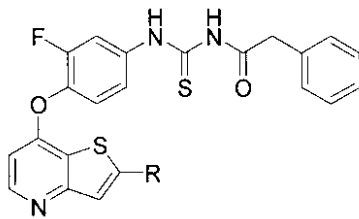
アミン 12 (152 mg、0.44 mmol) を THF (10 mL) に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸ベンジル (118 mg、0.66 mmol) を加え、反応混合物を、1 時間攪拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー (溶離液 EtOAc - ヘキサン、3 : 1、次に EtOAc) により精製して、黄色固体を得た。この物質を Et₂O / ヘキサンで粉碎することにより、13 a (100 mg、収率 43%) が白色固体として得られた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (m, 2H), 6.72 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H).

【 0 2 8 6 】

例 13

例 13 ~ 19 (化合物 13 b ~ h) を、化合物 13 a (例 12、スキーム 2) について記載したものと同一の手順を用いて、調製した。化合物 13 b ~ h の特徴づけ (例 13 ~ 19) を、表 2 に示す。

【化 2 5】



13 b-h: 例 13-19

10

【表 4】

表 2

化合物 13 b ~ h の特徴づけ (例 13 ~ 19)

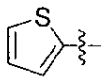
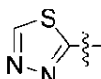
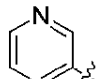
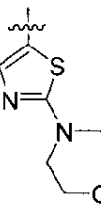
化合物	例	R	名称	特徴づけ
13b	13		1 - (4 - (2 - (ピリジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2-フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.61 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.26 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.0 (d, J = 17 Hz, 1H), 7.93 (dt, J = 1.76 および 7.82 Hz, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 515.2 (M+H)
13c	14		N - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (ピリミジン-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ) フェニルカルバモチオイル) - 2 - フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.95 (m, 2H), 8.59 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.55 (m, 3H), 7.34 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.75 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 516.2 (M+H)
13d	15		N - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) チエノ [3, 2-b] ピリジン-7-イルオキシ) フェニルカルバモチオイル) - 2 - フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.1 (s, 1H), 8.04 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.77 (d, J = 5.7 Hz, 1H). MS (m/z) 518.2 (M+H)

20

30

40

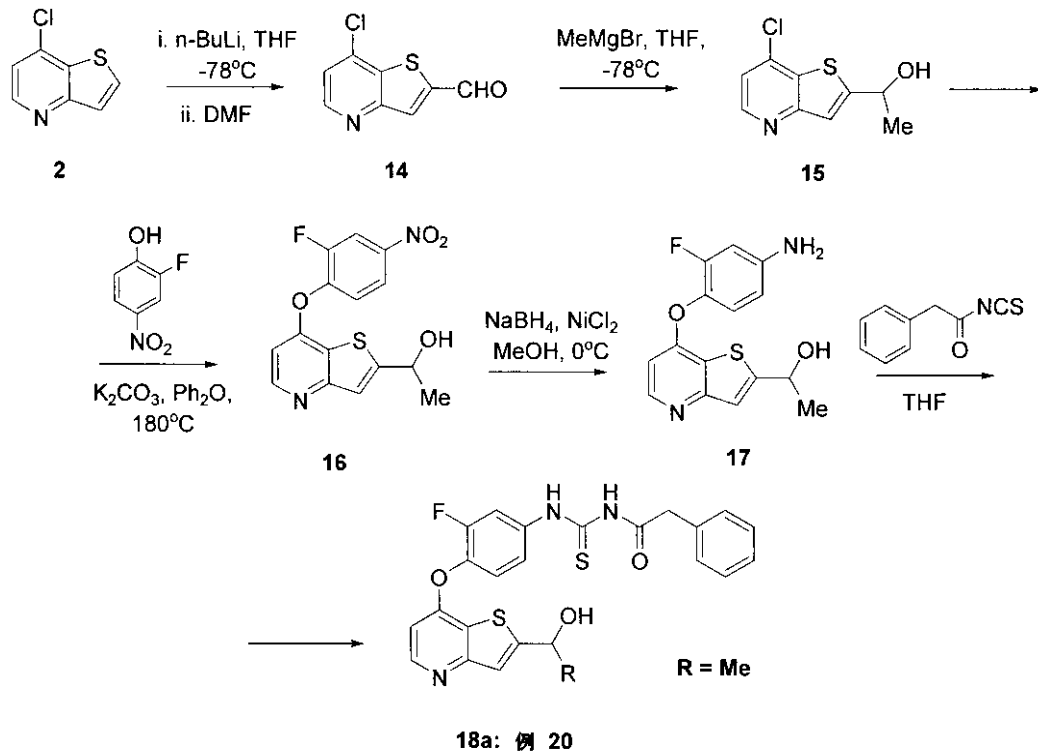
【表 5】

13e	16		N-(3-フルオロ-4-(2-(チオフェン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.79, (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.39 (s, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.65 (m, 1H), 5.74 (m, 1H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z) 520.0 (M+H)	10
13f	17		N-(4-(2-(1,3,4-チアジアゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.0 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.36 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z) 522 (M+H)	20
13g	18		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピリジン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.12 (dd, J = 0.8 および 2.3 Hz), 8.63 (dd, J = 1.6 および 4.7 Hz, 1H), 8.55 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.0 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.69 (dd, J = 0.9 および 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z) 515.2 (M+H)	30
13h	19		N-(3-フルオロ-4-(2-(2-モルホリノチアゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.45 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.44 (dd, J = 1.2, 5.48 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 2H), 6.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.47 (t, J = 4.9 Hz, 4H). MS (m/z) 606.2 (M+H)	

【 0 2 8 7 】

【化 2 6】

スキーム 3



10

20

例 20

1 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル)チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル)チオ尿素 (18a)

段階 1 : 7 - クロロチエノ[3, 2 - b]ピリジン - 2 - カルバルデヒド (14)

2 (200 mg, 1.18 mmol) を乾燥 THF (10 mL) に溶解した溶液に、
-78 で、n-BuLi (0.57 mL, 1.42 mmol、ヘキサンに溶解した 2.5 M 溶液) を加え、得られた懸濁液を、20 分間攪拌した。乾燥 DMF (0.5 mL、過剰) を加え、反応混合物を、さらに 2 時間攪拌した。反応混合物を、-78 でメタノールで反応停止し、水を加えた。混合物を、EtOAc で抽出し、有機抽出物を混ぜ合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を、減圧下で除去し、得られた黄色固体を、ヘキサンで粉砕して、14 (250 mg、収率 100%) を淡い黄色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 10.2 (s, 1H), 8.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 7.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H).

30

【0288】

段階 2 ~ 3 : 1 - (7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ)チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 2 - イル)エタノール (16)

40

14 (200 mg, 1 mmol) を乾燥 THF (5 mL) に溶解した溶液に、-78 で、臭化メチルマグネシウム (0.51 mL, 1 mmol、ジブチルエーテルに溶解した 2 M 溶液) を加え、反応混合物を、-78 で 1 時間攪拌した。反応を、水で停止し、EtOAc で抽出した。有機相を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、蒸発させた。得られた固体を、ヘキサンで洗浄して、15 を白色固体として得 (177 mg、収率 83%)、これを粗製で次の段階において用いた。

【0289】

15 (170 mg, 0.79 mmol) を Ph₂O (10 mL) に懸濁させた懸濁液に、2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (250 mg, 1.58 mmol) および炭酸カリウム (436 mg, 3.16 mmol) を加え、反応混合物を、4 時間 180 で加熱

50

し、室温に冷却し、EtOAcで希釈した。溶液を、水で洗浄し、有機層を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。溶媒を、減圧下で除去した。残留物を、DCMに溶解し、カラムクロマトグラフィー（溶離液EtOAc - ヘキサン、4 : 1）により精製して、16（125 mg、収率47%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm: 8.52 (dd, J = 0.8および5.5 Hz, 1H), 8.44 (dd, J = 2.5および10.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 10.2 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 6.86 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.96 (dd, J = 0.4 Hzおよび4.9 Hz), 5.09 (m, 1H), 1.49 (d, J = 6.5 Hz, 3H).

【0290】

段階4~5。1 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (18a)

10

16（129 mg、0.39 mmol）をMeOH（5 mL）に懸濁させた懸濁液に、0 で、NiCl₂ · 6H₂O（183 mg、0.77 mmol）および水素化ホウ素ナトリウム（57 mg、1.5 mmol）を加えた。反応混合物を、1時間放置して攪拌し、濃縮して乾燥させ、得られた固体を、1 MのHClに溶解した。次に、水性溶液を、濃水酸化アンモニウム溶液で塩基性とし、EtOAcで抽出し、有機抽出物を、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、次に濾過した。溶媒を、減圧下で除去して、17（110 mg、収率94%）を茶色油状物として得、これを直ちに次の段階において用いた。

【0291】

20

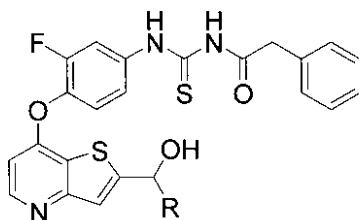
THF（10 mL）中の17（110 mg、0.36 mmol）のエマルジョンに、イソチオシアン酸2 - フェニルアセチル（76 mg、0.43 mmol）を加え、反応混合物を、1時間攪拌し、濃縮し、残留物を、カラムクロマトグラフィー（溶離液EtOAc - ヘキサン、3 : 1、次にEtOAc）により精製して、黄色固体を得、これは、ジエチルエーテル/ヘキサンの粉砕により、18aを乳白色の固体として生じた（90 mg、収率52%）。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） ppm: 12.47 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.2 (s, 1H), 7.9 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.51-7.44 (m, 2H), 7.30 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.33 - 7.31 (m, 3H), 7.30-7.24 (m, 1H), 6.57 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 3.9 (s, 2H), 1.49 (d, J = 6.3 Hz, 3H).

30

【0292】

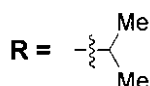
例21

【化27】



40

18b: 例21



1 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロピル) チエノ[3, 2 - b]ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (18b)

表題化合物を、化合物18a（例20、スキーム3）について記載したのと同じ手順

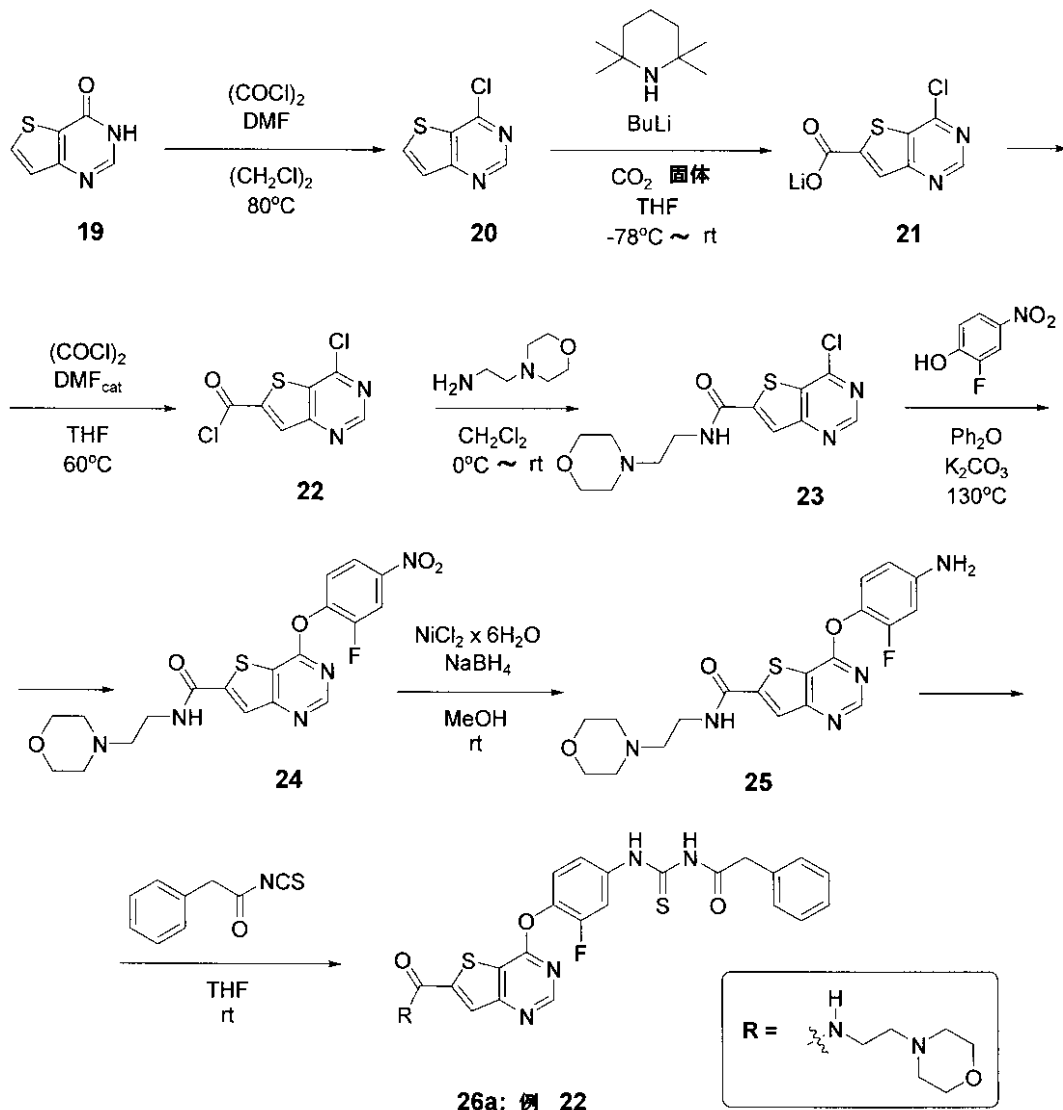
50

を用いて調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) δ : 12.46 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.32 (m, 3H), 7.28 (m, 1H), 6.55 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 5.91 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 4.70 (t, $J = 5.1$ Hz, 1H), 3.8 (s, 2H), 1.95 (m, 1H), 0.9 (dd, $J = 0.7$ および 10.2 Hz, 6H).

【 0 2 9 3 】

【 化 2 8 】

スキーム 4



例 2 2

1 - (4 - (6 - (2 - モルホリノエチルカルバモイル) チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (2 6 a)

段階 1 : 4 - クロロチエノ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 0)

(COCl)₂ (7 . 3 3 m L 、 8 4 . 1 1 m m o l) を無水 (CH_2Cl)₂ (2 0 m L) に溶解した攪拌した溶液に、0 で窒素の下で、DMF (4 . 4 7 m L 、 5 7 . 1 8 m m o l) を加えた。20分後、チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 (3 H) - オン (1 9) (4 g 、 2 6 . 2 8 m m o l) を無水 (CH_2Cl)₂ (5 m L) に溶解した溶液を、反応混合物に滴加し、これを、0 で20分間攪拌し、さらに20分間室温に加熱し、80 で1.5時間加熱し、室温に冷却した。最後に、反応混合物を、水中に注入し

10

20

30

40

50

、DCMで抽出した。抽出物を、水、ブラインで連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、蒸発させて、表題化合物20(4.36g、収率97%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d(ppm): 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

【0294】

段階2: 塩化4-クロロチエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボニル(22)
2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジン(4.45 mL, 26.37 mmol)を無水THF(50 mL)に溶解した攪拌した溶液に、0 で窒素の下で、 $n\text{-BuLi}$ (10.55 mL, 26.37 mmol、ヘキサン中2.5M)を加えた。反応混合物を、30分間攪拌し、次に20(3g、17.58 mmol)を無水THF(10 mL)に溶解した溶液を、-78 で30分にわたり滴加し、続いてドライアイス(10g)を滴加した。得られた懸濁液を、2時間にわたり室温に加温し、濾過して、カルボン酸リチウム21を黄色固体として得(4.5g)、これをさらに精製せずに次の段階のために用いた。

10

【0295】

(COCl) $_2$ (2.95 mL, 33.82 mmol)を無水DCM(30 mL)に溶解した攪拌した溶液に、0 で窒素の下で、DMF(0.5 mL, 6.45 mmol)を加えた。反応混合物を、20分間攪拌し、カルボン酸塩21(3.71g、16.89 mmol)を無水DCM(5 mL)に溶解した溶液で処理し(0での滴加)、さらに10分間攪拌し、60 で3時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物22(3.90g、収率99%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) d(ppm): 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.75 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H).

20

【0296】

段階3: 4-クロロ-N-(2-モルホリノエチル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(23)
22(500 mg, 2.15 mmol)を無水DCM(20 mL)に溶解した攪拌した溶液に、0 で窒素の下で、4-(2-アミノエチル)-モルホリン(307 mg, 2.36 mmol)を加えた。反応混合物を、3時間放置して室温に加温し、さらに14時間攪拌し、 NHCO_3 の飽和水性溶液で処理し、DCMで抽出した。有機層を、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物を、シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィー(溶離液MeOH-DCM、5:95、次に1:9)により精製して、表題化合物23(458 mg、収率65%)を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 9.13 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.54-2.48 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

30

【0297】

段階4: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(2-モルホリノエチル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(24)
化合物23(458 mg, 1.40 mmol)を Ph_2O (6 mL)に溶解した攪拌した溶液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(242 mg, 1.54 mmol)を加えた。反応混合物を、120 で2.5時間加熱し、 K_2CO_3 (80 mg, 0.56 mmol)で処理し、さらに18時間同一の温度で加熱した。冷却後、反応混合物を、シリカゲルカラム上でのフラッシュクロマトグラフィー(溶離液EtOAc-ヘキサン、5:95、1:1、次にMeOH-DCM、5:95および1:9)により精製して、表題化合物24(570 mg、収率91%)を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 9.09 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.41 (dd, $J = 2.4$ および10.4 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (dd, $J = 2.4$ および8.8 Hz, 1H), 7.88 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 3.60-3.52 (m, 4H), 3.45 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.50 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

40

【0298】

段階5: 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-N-(2-モルホリノエチル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(25)

50

24 (1.30 g, 2.72 mmol) を無水 MeOH (15 mL) に溶解した攪拌した溶液に、室温で窒素の下で、それぞれ $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (605 mg, 2.54 mmol) および NaBH_4 (192 mg, 5.08 mmol) を加えた。反応混合物を、50 分間攪拌し、濃縮し、0 に冷却し、 HCl (10 mL, 1 M) で処理し、続いて NH_4OH (29%) (pH 9 ~ 10) を加え、最後に AcOEt で抽出した。有機抽出物を、水およびブラインで連続して洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物 25 (450 mg, 収率 85%) を黄色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 9.04 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.07 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 2.4$ および 13.2 Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 2.4$ および 8.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 2H), 3.62-3.52 (m, 4H), 3.44 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.56-2.48 (m, 2H), 2.46-2.40 (m, 4H).

10

【0299】

段階 6 : 1 - (4 - (6 - (2 - モルホリノエチルカルバモイル) チエノ [3, 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (26a)

25 (450 mg, 1.07 mmol) を無水 THF (10 mL) に溶解した攪拌した溶液に、窒素の下で、イソチオシアン酸ベンジル (0.5 mL) をゆっくりと加えた。反応混合物を、18 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残留物を、シリカゲルカラム上のフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 MeOH - DCM, 5 : 95 10 : 90) により、続いて逆相クロマトグラフィー精製 (カラム Phenomene X, C18、溶離液 H_2O - MeOH, 50 : 50 5 : 95、10 mL / 分) により精製して、表題化合物 26a (104 mg, 収率 16%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 9.07 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4$ および 12.0 Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 1.2$ および 8.8 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 4H), 7.30-7.20 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.60-3.54 (m, 4H), 3.45 (q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.50 (m, 2H), 2.48-2.40 (m, 4H).

20

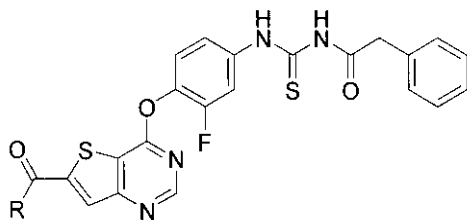
【0300】

例 23 ~ 27

例 23 ~ 27 (化合物 26b ~ e) を、化合物 26a、例 22 (スキーム 4) について記載したものと同一の手順を用いて、調製した。化合物 26b ~ e の特徴づけ (例 23 ~ 27) を、表 3 に示す。

30

【化29】




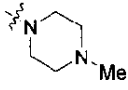



26 b-e: 例 23-27

40

【表 6】

表 3

化合物 26 b ~ e の特徴づけ (例 23 ~ 27)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
26b	23		1-(4-(6-(ジメチルカルバモイル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.77 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.4$ および 12.4 Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50-7.44 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.24 (s, 3H), 3.07 (s, 3H).
26c	24		1-(4-(6-(4-N-メチルピペラジルカルバモイル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.0$ および 12.0 Hz, 1H), 7.53 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.0$ および 8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.74-3.62 (m, 4H), 2.48-2.36 (m, 4H), 2.25 (bs, 3H).
26d	25		1-(4-(6-(メチルカルバモイル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 9.10 (q, $J = 4.4$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.92 (dd, $J = 2.0$ および 12.0 Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, 2.0 および 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.87 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H).
26e	26		1-(4-(6-(N-メトキシ-N-メチルカルバモイル)チエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.79 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.0$ および 11.6 Hz, 1H), 7.55 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.0$ および 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.39 (s, 3H).
26f	27		1-(4-(6-カルバモイルチエノ[3, 2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.55 (bs, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.07 (bs, 1H), 7.93 (dd, $J = 2.0$ および 12 Hz, 1H), 7.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 2.0$ および 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).

10

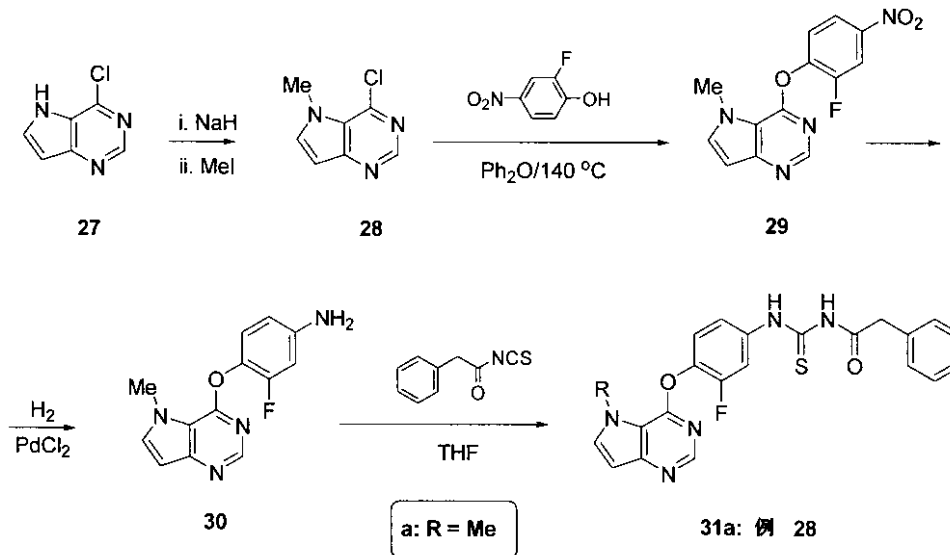
20

30

40

【化 3 0】

スキーム 5



10

例 2 8

1 - (4 - (5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (3 1 a)

段階 1 : 4 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 8)

4 - クロロ - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 7) (J . Org . Chem . , 2001 , 66 , 17 , 5723-5730) (6 4 3 m g 、 4 . 1 5 m m o l) を D M F (4 1 m L) に溶解した攪拌した溶液に、 N a H (鉱油中 6 0 % 、 3 3 0 m g 、 8 . 3 m m o l) を、一部で、 0 で加え、混合物を、 1 時間攪拌し、続いてヨウ化メチル (0 . 2 8 m L 、 4 . 5 m m o l) を加えた。反応混合物を、放置して室温まで加温し、さらに 1 時間攪拌し、 A c O H (1 m L) で反応停止して、懸濁液を生成し、これを 1 0 分間攪拌し、減圧下で濃縮して、固体を得た。この物質を、 A c O E t に溶解し、溶液を、冷飽和 N a H C O ₃ 溶液および水で洗浄し、 N a ₂ S O ₄ で乾燥し、濃縮して、表題化合物 2 8 を淡い黄色の固体として得た (6 4 0 m g 、 収率 9 3 %) 。 ¹H NMR (400 MHz , C D ₃ O D) (ppm) : 8.51 (s , 1H) , 7.75 (d , J = 3.3 Hz , 1H) , 6.62 (d , J = 3.3 Hz , 2H) , 4.15 (s , 1H) . LRMS (M + 1) 168.1 (100%) , 170.1 (34%) .

30

【 0 3 0 2】

段階 2 : 4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 9)

4 - クロロ - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 8) (3 0 0 m g 、 1 . 7 9 m m o l) 、 4 - ニトロ - 2 - フルオロフェノール (4 2 2 m g 、 2 . 6 9 m m o l) および炭酸セシウム (1 . 2 g 、 3 . 5 8 m m o l) をジフェニルエーテル (1 8 m L) に懸濁させた懸濁液を、 1 4 0 で一晩攪拌した。反応混合物を、室温に冷却し、減圧下で濃縮し、残留物を、 E t ₂ O で粉碎し、濾過し、乾燥して、表題化合物 2 9 を灰色固体として得た (2 5 8 m g 、 収率 4 9 %) 。 L R M S (M + 1) 2 8 9 . 1 (1 0 0 %) .

40

【 0 3 0 3】

段階 3 : 4 - (5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロベンゼンアミン (3 0)

4 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 5 - メチル - 5 H - ピロロ [3 , 2 - d] ピリミジン (2 9) (2 5 3 . 6 m g 、 0 . 8 7 9 m m o l) を A c O H (3 m L) に溶解した溶液に、 9 0 で、鉄粉末 (2 4 5 m g 、 4 . 4 m m o l) を加えた。混合物

50

を、10分間激しく攪拌し、濾過した。濾液を、減圧下で濃縮して、固体を得、これをDCMに溶解した。得られた溶液を、冷NaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、残留物を得、これを、カラムクロマトグラフィー（溶離液MeOH-CH₂Cl₂、1:20）により精製して、表題化合物30を茶色固体として得た（120.6mg、収率53%）。LRMS (M+1) 240.1 (100%)。

【0304】

段階4: 1-(4-(5-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(31a)
4-(5-メチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(30)(120.8mg、0.5mmol)およびイソチオシアン酸ベンジル(0.1mL、0.55mmol)をTHF(5mL)に溶解した溶液を、2時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物に、シリカゲル上のカラムクロマトグラフィー（溶離液EtOAc-ヘキサン、1:1）を施して、表題化合物31aを白色固体として得た(97.6mg、45%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.28 (d, J=0.6 Hz, 1H), 7.88 (dd, J=2.3 Hz, J=12.1 Hz, 1H), 7.81 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.50 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J=2.1 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.65 (dd, J=0.6 Hz, J=2.9 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.83 (s, 2H)。LRMS (M+1) 436.1 (100%)。

10

【0305】

例29

1-(4-(5-エチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(31b)

表題化合物31bを、スキーム5に従って、例28について記載したものと同様の手順を用いたが、段階1においてヨウ化エチル（ヨウ化メチルの代わりに）を用いて、得た。31bの特徴づけを、表4に示す。

20

【0306】

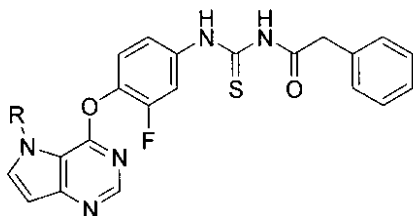
例30

1-(4-(5-ベンジル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(31c)

表題化合物31cを、スキーム5に従って、例28について記載したものと同様の手順を用いたが、段階1において臭化ベンジル（ヨウ化メチルの代わりに）を用いて、得た。31cの特徴づけを、表4に示す。

30

【化31】



31b-c: 例 29-30

40

【表 7】

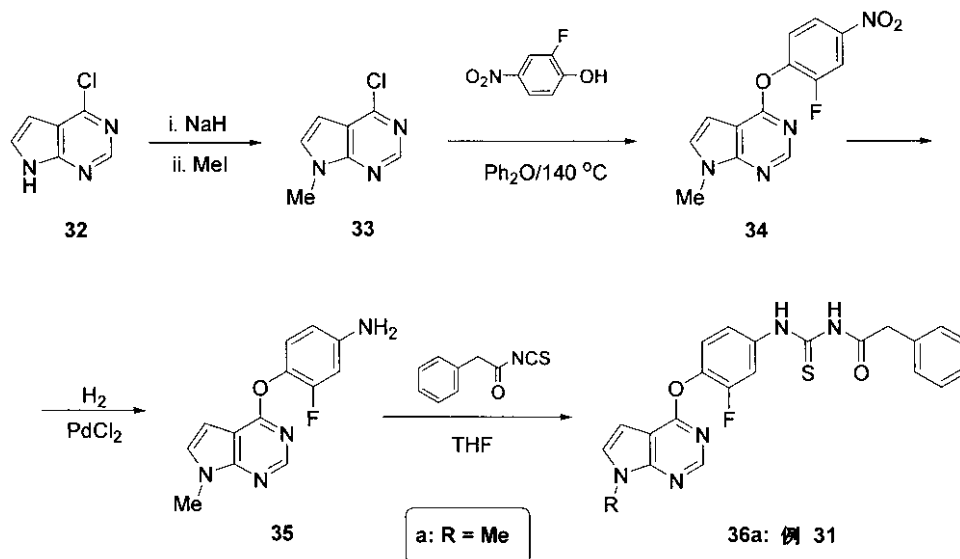
31b~cの特徴づけ (例29~30)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
31b	29	Et	1-(4-(5-エチル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.4 (br, 1H), 11.8 (br, 1H), 8.3 (s, 1H), 7.90-7.85 (m, 2H), 7.54-7.41 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.1 Hz, 1H), 4.46 (q, J=7.0 Hz, J=14.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.46 (t, J=7.0 Hz, 3H). LRMS (M+1) 450.2 (100%).
31c	30	-CH ₂ Ph	1-(4-(5-ベンジル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.34 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.04 (d, J=3.1 Hz, 1H), 7.8 (dd, J=2.3 Hz, J=7.8 Hz, 1H), 7.4 (m, 1H), 7.35-7.76 (m, 11H), 6.7 (d, 3.1 Hz, 1H), 5.66 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.3 (100%).

【0307】

【化32】

スキーム 6



例 31

1-(4-(7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (36a)

表題化合物 36a (スキーム 6) を、例 28 (スキーム 5) について記載したものと同様の手順により、しかし出発物質として 4-クロロ-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン 32 (塩化物 27 の代わりに) を用いて、得た。36a の特徴づけを、表 5 に示す。

【0308】

10

20

30

40

50

例 3 2

1 - (4 - (7 - エチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (3 6 b)

表題化合物 3 6 b を、スキーム 6 に従って、例 3 1 について記載したものと同様の手順を用いたが、段階 1 においてヨウ化エチル (ヨウ化メチルの代わりに) を用いて、得た。3 6 b の特徴づけを、表 5 に示す。

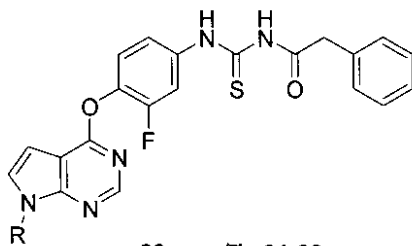
【 0 3 0 9 】

例 3 3

1 - (4 - (7 - ベンジル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (3 6 c)

表題化合物 3 6 c を、スキーム 6 に従って、例 3 1 について記載したものと同様の手順を用いたが、段階 1 において臭化ベンジル (ヨウ化メチルの代わりに) を用いて、得た。3 6 c の特徴づけを、表 5 に示す。

【 化 3 3 】



36a-c: 例 31-33

【 表 8 】

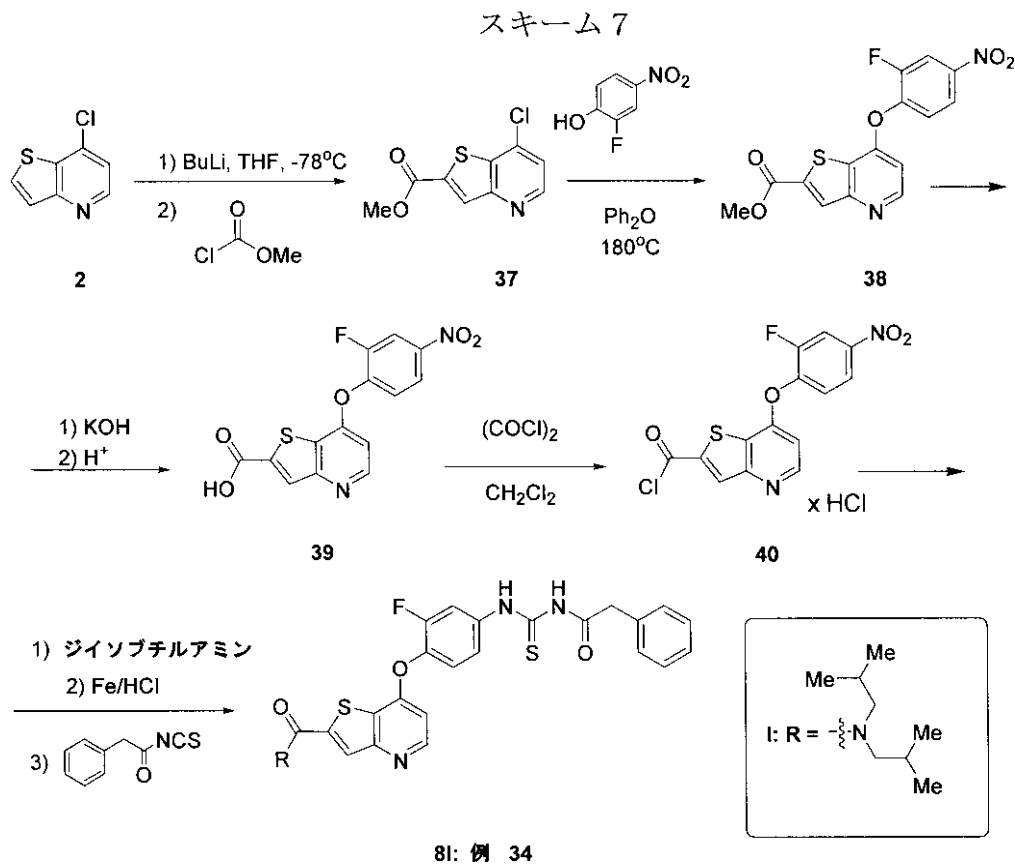
表 5

3 6 a ~ c の特徴づけ (例 3 1 ~ 3 3)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
36a	31	Me	1 - (4 - (7 - メチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.87 (dd, J=1.8 Hz, J=13.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.62 (d, J=3.5 Hz, 1H), 3.83 (m, 5H). LRMS (M+1) 436.1 (100%).
36b	32	Et	1 - (4 - (7 - エチル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.41 (br, 1H), 11.78 (br, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.43 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.63 (d, J=3.5 Hz, 1H), 4.29 (q, J=7.2 Hz, J=14.5 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.40 (t, J=7.2 Hz, 3H). LRMS (M+1) 450.2 (100%).
36c	33	-CH ₂ Ph	1 - (4 - (7 - ベンジル - 7 H - ピロロ [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - イルオキシ) - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.41 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.68 (d, J=3.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 2H), 7.35-7.23 (m, 10H), 6.68 (d, 3.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.3 (100%).

【 0 3 1 0 】

【化 3 4】



10

20

例 3 4

7 - (2 - フルオロ - 4 - (3 - (2 - フェニルアセチル) チオウレイド) フェノキシ)
 - N , N - ジイソブチルチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - カルボキサミド (8 1)
 段階 1 : 7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 2 - カルボン酸メチル (3 7)

2 (7 . 0 g , 4 1 . 3 m m o l) を無水 T H F (1 0 0 m L) に溶解した攪拌した溶液に、
 - 7 8 で窒素雰囲気下で、*n*-B u L i (2 4 . 7 m L 、ヘキサン中 2 . 5 M 、
 6 1 . 8 m m o l) を加えた。1 時間後、クロロギ酸メチル (9 . 6 m l 、 1 2 4 m m o l)
 を加え、反応混合物を、同一の温度でさらに 1 時間攪拌し、過剰のメタノールで反応
 停止し、放置して室温に加熱した。次に、溶媒を蒸発させ、残留物を、ヘキサン - A c O
 E t (7 0 : 3 0) を溶離液として用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。
 カラムからの生成物を、酢酸エチルから再結晶して、表題化合物 3 7 (4 . 3 g 、収
 率 4 6 %) を白色固体として得た。¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) (p p m) : 8 . 7 5 (d d , J =
 0 . 8 および 4 . 8 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (d , J = 0 . 8 H z , 1 H) , 7 . 7 4 (d d , J = 0 . 8 および 5 . 2 H z , 1 H)
) , 3 . 9 3 (s , 3 H) .

30

【 0 3 1 1 】

段階 2 : 7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b] ピリジン -
 2 - カルボン酸メチル (3 8)

3 7 (4 . 0 g , 1 7 . 6 m m o l) 、 2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (5 . 5
 g , 3 5 . 0 m m o l) および K ₂ C O ₃ (1 2 . 1 g , 8 7 . 5 m m o l) の P h ₂ O
 中の混合物を、1 8 0 で 5 時間加熱した。混合物を、室温に冷却し、E t O A c で希釈
 し、水で洗浄した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を、減圧下で除
 去した。残留物を、ヘキサン - A c O E t (7 0 : 3 0) を溶離液として用いて、フラッ
 シュクロマトグラフィーにより精製した。カラムからの生成物を、酢酸エチル - ヘキサ
 ンの混合物から再結晶して、3 8 (3 . 6 g 、収率 5 9 %) を白色固体として得た。¹H NMR
 (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) d (p p m) : 8 . 6 9 (d , J = 5 . 2 H z , 1 H) , 8 . 4 7 (d d , J = 2 . 4 および 1 0 .

40

50

0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.21 (m, 1H), 7.77 (dd, J = 8.0および9.2 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 0.8および5.2 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H).

【0312】

段階3：7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸(39)

38(2.5g, 7.18mmol)をTHF(50ml)に溶解した攪拌した溶液に、KOH(14.3ml、H₂O中1.0N、14.3mmol)を加えた。4時間後、反応混合物を濃縮し、得られた残留物を、H₂O(50ml)に溶解した。次に、水性層を、酢酸エチルで洗浄し、1NのHCl(pH=1)で酸性化した。酸性化により生成した沈殿物を、濾過により採集し、水で洗浄し、高度の真空の下で乾燥して、表題化合物39(2.3g、収率96%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.68 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.8および10.4 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 8.0および8.8 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 5.2 Hz, 1H).

10

【0313】

段階4：塩化7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル(40)

39(2.0g, 5.98mmol)を無水CH₂Cl₂(30ml)に溶解した溶液に、窒素の雰囲気の下で、塩化オキサリル(2.6ml、29.8mmol)を加えた。2時間攪拌した後に、溶媒を蒸発させ、無水トルエン(10ml)を加え、得られた混合物を蒸発させて(トルエンを加え、続いて蒸発させる手順を、2回行った)、表題化合物40(2.2g、収率94%)を白色固体として得た。生成物を、さらなる精製および特徴づけをせずに用いたが、これは、-HCl塩であると推測された。

20

【0314】

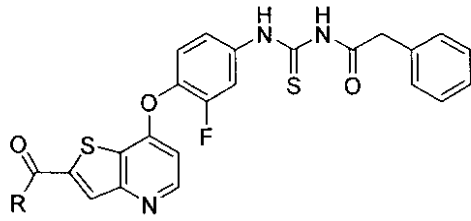
段階5：7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N,N-ジイソブチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(81)

40(150mg, 0.385mmol)およびTEA(107μl, 0.771mmol)を無水CH₂Cl₂に溶解した溶液に、窒素の雰囲気の下で、ジイソブチルアミン(67μl, 0.385mmol)を加えた。1時間攪拌した後、メタノール(2ml)を加え、続いて鉄粉末(150mg)およびHCl(濃、0.4ml)を加えた。反応混合物を、さらに2時間攪拌し、次に酢酸エチル(20ml)と、H₂O(20ml)とNH₄OH(2ml)との混合物との間で分別した。有機相を採集し、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させた。残留物を、THF(2ml)中のイソチオシアン酸2-フェニルアセチル(102mg, 0.58mmol)で処理し、得られた混合物を、周囲温度で2時間放置し、メタノール(5.0ml)で反応停止し、5mlのシリカゲル上に負荷させ、ヘキサン-AcOEt(70:30)を溶離液として用いて、フラッシュクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物81(41mg, 18%)を白色固体として得た。¹H NMR(400 MHz, CD₃OD) (ppm): 8.54 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08 (dd, J = 2.0および12.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.38 - 7.49 (m, 2H), 7.28 - 7.35 (m, 5H), 6.77 (dd, J = 1.2および5.6 Hz, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.46 (bs, 4H), 2.18 (bs, 1H), 2.02 (bs, 1H), 1.02 (bs, 6H), 0.87 (bs, 6H). LRMS (M+1): 592.7 (計算値)、593.3 (観測値)。

30

40

【化 3 5】

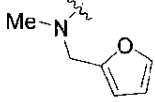
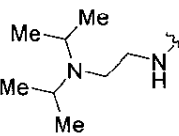




8m-y: 例 35-47

【表 9】

表 6

化合物 8 m ~ y の特徴づけ (例 3 5 ~ 4 7)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
8m	35		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸フラン-2-イルメチル-メチル-アミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.92-8.05 (m, 2H), 7.67 (bs, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.25-7.37 (m, 5H), 6.75 (d, J=0.8, 5.2 Hz, 1H), 6.46 (s, 2H), 4.74 (bs, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.27 (bs, 1.5H), 2.99 (bs, 1.5H). LRMS (M+1): 574.6 (計算値)、575.2 (観測値)。
8n	36		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチルチオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2-ジイソプロピルアミノ-エチル)-アミド、ギ酸塩	12.45 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.92 (t, J=5.6 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.21-7.30 (m, 5H), 6.69 (d, J=5.2 Hz, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.22 (m, 2H), 2.97 (m, 2H), 2.55 (t, J=7.6 Hz, 2H), 0.964 (d, J=6.4 Hz, 12H). LRMS (M+1) .607.8 (計算値)、608.3 (観測値)。
8o	37		1-{3-フルオロ-4-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)-チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-フェニル}-3-フェニルアセチルチオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.58 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 3.86 (t, J=6.4 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.53 (t, J=6.84 Hz, 2H), 1.95-1.86 (m, 4H). LRMS (M+1) .534.6 (計算値)、535.2 (観測値)。
8p	38		(R)-N-(3-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.22-7.34 (m, 5H), 6.74 (d, J=5.2 Hz, 1H), 5.07 (bs, 1H), 4.36 (bd, J=19.6 Hz, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.38-3.68 (m, 3H), 1.80-2.06 (m, 2H). MS (m/z): 551.1(M+H) (観測値)。

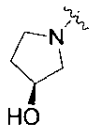
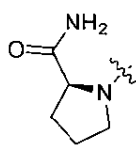
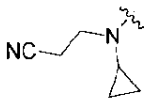
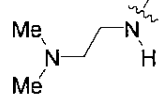
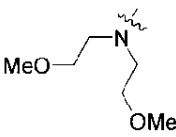
10

20

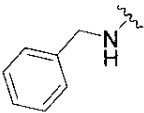
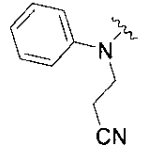
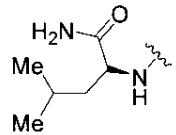
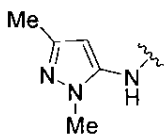
30

40

【表 10】

8q	39		(S) -N-(3-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3, 2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.51(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.62(d, 1H, J=5.3Hz), 8.08-8.01(m, 2H), 7.56-7.52(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.77(d, 1H, J=5.7Hz), 4.38-4.32(m, 1H), 4.00-3.92(m, 1H), 3.81(s, 2H), 3.67-3.55(m, 4H), 2.06-1.83(m, 2H). MS (m/z): 551.1(M+H) (観測値)。	10
8r	40		(S) -1-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボキサミド	LRMS (M+1) 577.6 (計算値)、578.3 (観測値)。	20
8s	41		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2-シアノエチル)-シクロプロピル-アミド	LRMS (M+1): 573.7 (計算値)、574.2 (観測値)。	
8t	42		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)-アミド、ギ酸塩	LRMS (M+1): 551.7 (計算値)、552.2 (観測値)。	30
8u	43		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸ビス-(2-メトキシエチル)-アミド	LRMS (M+1): 596.7 (計算値)、597.3 (観測値)。	40

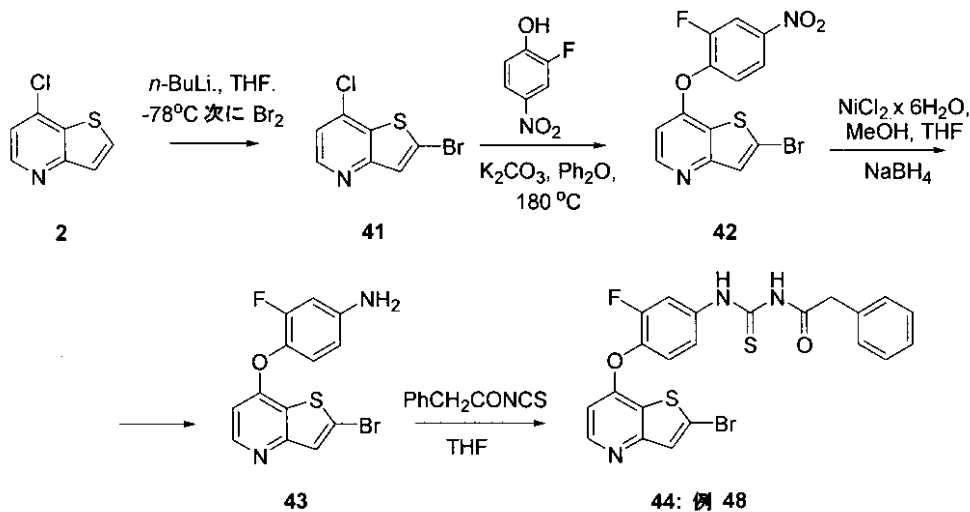
【表 1 1】

8v	44		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸ベンジルアミド	LRMS (M+1): 570.7 (計算値)、571.3 (観測値)	
8w	45		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2-シアノエチル)-フェニルアミド	LRMS (M+1): 609.7 (計算値)、610.2 観測値。	10
8x	46		(R)-N-(1-アミノ-4-メチル-1-オキソペンタン-2-イル)-7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボキサミド	LRMS (M+1): 593.6 (計算値)、594.2 (観測値)。	20
8y	47		7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3, 2-b]ピリジン-2-カルボン酸(2, 5-ジメチル-2H-ピラゾール-3-イル)-アミド	LRMS (M+1): 574.6 (計算値)、575.2 (観測値)。	30

【 0 3 1 5 】

【化36】

スキーム8



10

例48

N - (4 - (2 - ブロモチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) - 3 - フルオ
 オロフェニルカルバモチオイル) - 2 - フェニルアセトアミド (4 4)

20

段階1。2 - ブロモ - 7 - クロロチエノ [3 , 2 - b] ピリジン (4 1)

塩化物2 (10 . 12 g , 5 . 59 mmol) を乾燥THF (200 ml) に溶解した
 攪拌した溶液に、 -78°C で、 $n\text{-BuLi}$ (24 ml , 76 . 7 mmol 、ヘキサンに
 溶解した2 . 5 M 溶液) を加え、得られた懸濁液を、15 分間攪拌した。臭素 (18 . 9
 g , 120 mmol) を、ゆっくりと加え、反応混合物を、さらに30 分間攪拌し、水で
 反応停止し、EtOAc で希釈した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾
 過し、減圧下で濃縮した。カラムクロマトグラフィー (9 : 1 EtOAc / ヘキサン)
 による精製により、表題化合物41 (10 . 5 g 、収率71%) が黄色固体として得られ
 た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) (ppm): 8.62 (d, $J=5.09$ Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.5
 9 (d, $J=5.09$ Hz, 1H).

30

【0316】

段階2 : 2 - ブロモ - 7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) チエノ [3 , 2 - b]
] ピリジン (4 2)

臭化物41 (5 . 1 g , 20 . 5 mmol) 、炭酸カリウム (5 . 65 g , 4 mmol)
) および2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノール (4 . 82 g , 30 . 7 mmol) の混合
 物を、ジフェニルエーテル (25 ml) 中で3時間 190°C で加熱した。室温に冷却した
 後に、これを、DCM で希釈し、濾過した。濾液を、減圧下で濃縮し、残留物を、カラム
 クロマトグラフィー (溶離液 EtOAc : ヘキサン、3 : 1) により精製して、表題化合
 物42 を黄色固体として得た (5 . 4 g 、収率71%) 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6)
 (ppm): 8.55 (d, $J=5.28$ Hz, 1H), 8.46 (dd, $J=2.5$ および 10.4 Hz, 1H), 8.19 (d, $J=$
 8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (t, $J=8.4$ Hz), 6.99 (d, $J=5.47$ Hz, 1H).

40

【0317】

段階3 ~ 4。1 - (4 - (2 - ブロモチエノ [3 , 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ)
 - 3 - フルオロフェニル) - 3 - (2 - フェニルアセチル) チオ尿素 (4 4)

ニトロ化合物42 (100 mg , 0 . 27 mmol) をTHF (2 ml) および水 (0
 . 5 ml) に溶解した溶液に、 $\text{SnCl}_2 \times 2\text{H}_2\text{O}$ (76 . 99 mg , 1 . 5 当量、0
 . 41 mmol) を加え、反応混合物を、3時間還流させ、室温に冷却し、EtOAc で
 希釈し、濃水酸化アンモニウム溶液で洗浄した。EtOAc 抽出物を採集し、水性分画を
 混ぜ合わせ、DCM で洗浄した。DCM 抽出物をAcOEt 抽出物と混ぜ合わせ、混合物
 を、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて、アミン43 (92 mg , 100%)

50

が生成し、これを、さらに精製せずに用いた。

【0318】

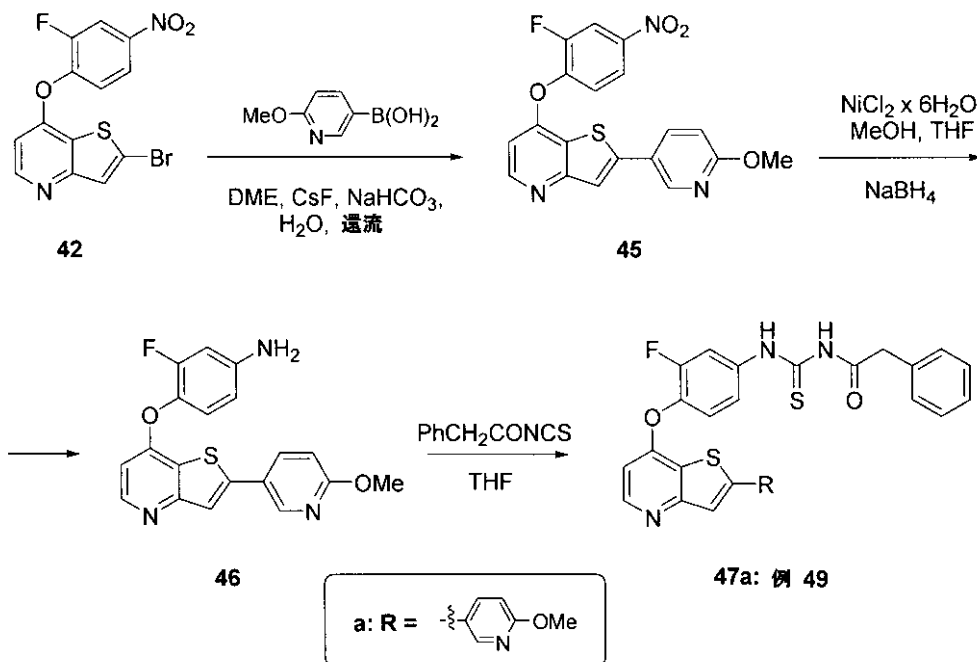
アミン43 (92 mg、0.27 mmol) を THF (10 ml) に溶解した溶液に、イソチオシアン酸ベンジル (72 mg、1.5 当量、0.407 mmol) を加えた。反応混合物を、1 時間室温で攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物を、カラムクロマトグラフィー (7:3 ヘキサン: EtOAc ~ 1:1 MeOH: EtOAc) により精製して、表題化合物 44 を白色固体として得た (28 mg、収率 20%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.55 - 8.52 (m, 1H), 8.01 (d, J= 11.9 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.45 - 7.19 (m, 5H), 6.73 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 518.2 / 520.2 (M+H).

10

【0319】

【化37】

スキーム 9



20

30

α

例 49

N - (3 - フルオロ - 4 - (2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン - 7 - イルオキシ) フェニルカルバモチオイル) - 2 - フェニルアセトアミド (47a)

段階 1。7 - (2 - フルオロ - 4 - ニトロフェノキシ) - 2 - (6 - メトキシピリジン - 3 - イル) チエノ [3, 2 - b] ピリジン (45)

ニトロ化合物 42 (500 mg、1.36 mmol)、6 - メトキシピリジン - 3 - イルボロン酸 (312 mg、2.04 mmol) および CsF (620 mg、4.08 mmol) の混合物を、DME (12 ml) 中に懸濁させ、最小量の水に溶解した NaHCO₃ (342 mg、4.08 mmol) を加えた。混合物を、溶液中に N₂ を 10 分間バブリングすることにより脱気し、80 °C で 3 時間加熱し、濃縮して乾燥させた。生成した残留物を、DCM に溶解し、水で洗浄した。DCM を採集し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、DCM を蒸発により除去した。得られた固体を、Et₂O で粉碎して、表題化合物 45 (176 mg、収率 32%) を得、これを、さらに精製せずに用いた。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 8.71 (m, 1H), 8.56 (m, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.72 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 5.47 Hz, 1H), 6.90 (m, 1H), 3.97 (s, 3H).

40

50

【0320】

段階2。N-(3-フルオロ-4-(2-(6-メトキシピリジン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(47a)

45(176mg、0.44mmol)をMeOH(10ml)およびTHF(10ml)に溶解した溶液に、0でNiCl₂×6H₂O(210mg、0.89mmol)およびNaBH₄(65mg、1.76mmol)を加えた。反応混合物を、1時間攪拌し、濃縮して乾燥させ、得られた固体を、1MのHClに溶解した。次に、酸性溶液を、水性水酸化アンモニウムで塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機相を採集し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を、減圧下で蒸発させ、残留物を、Et₂Oで粉砕して、アミン46を白色固体として得、これを、次の段階において直ちに用いた。

10

【0321】

アミン46(162mg、0.44mmol)をTHF(7ml)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(117mg、0.66mmol)を加えた。反応混合物を、1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物を、カラムクロマトグラフィー(溶離液EtOAc-MeOH、95:5)により精製した；固体が得られ、これを、Et₂Oで粉砕して、表題化合物47a(80mg、収率33%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.68 (d, J= 6.07 Hz, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 7.01 (d, J= 8.61 Hz, 1H), 6.93 (d, J= 5.7 Hz, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).

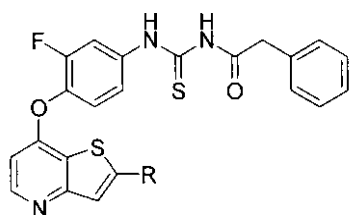
20

【0322】

例50~54

例50~54(化合物47b~f)を、化合物47a(例49)と同様にしてスキーム9に従って調製した。

【化38】



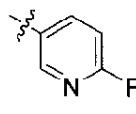
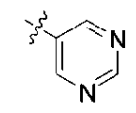
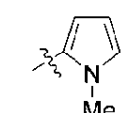
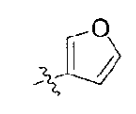
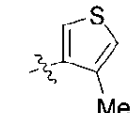
47b-f: 例 50-54

30

【表 1 2】

表 7

化合物 47b-f の特徴づけ(例 50-54)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
47b	50		N-(3-フルオロ-4-(2-(6-フルオロピリジン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.55 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, J = 13 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.37-7.26 (m, 6H), 6.68 (m, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).
47c	51		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピリミジン-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩.	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.2 (bs, 3H), 8.63 (m, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.30 (m, 6H), 6.68 (m, 1H), 3.82 (s, 2H).
47d	52		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.46 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.3 - 7.2 (m, 6H), 7.01 (s, 1H), 6.58 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 6.53 (m, 1H), 6.10 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.81 (s, 2H).
47e	53		N-(3-フルオロ-4-(2-(フラン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.00 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.85-7.83 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 1H), 7.09 (brs, 1H), 6.62 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), MS (m/z) 504.0 (M+H)
47f	54		1-(3-フルオロ-4-(2-(4-メチルチオフェン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.41-7.40 (m, 1H), 7.35-7.34 (m, 3H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.64 (dd, J = 4.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 2.43 (s, 3H), MS (m/z) 534.0 (M+H).

10

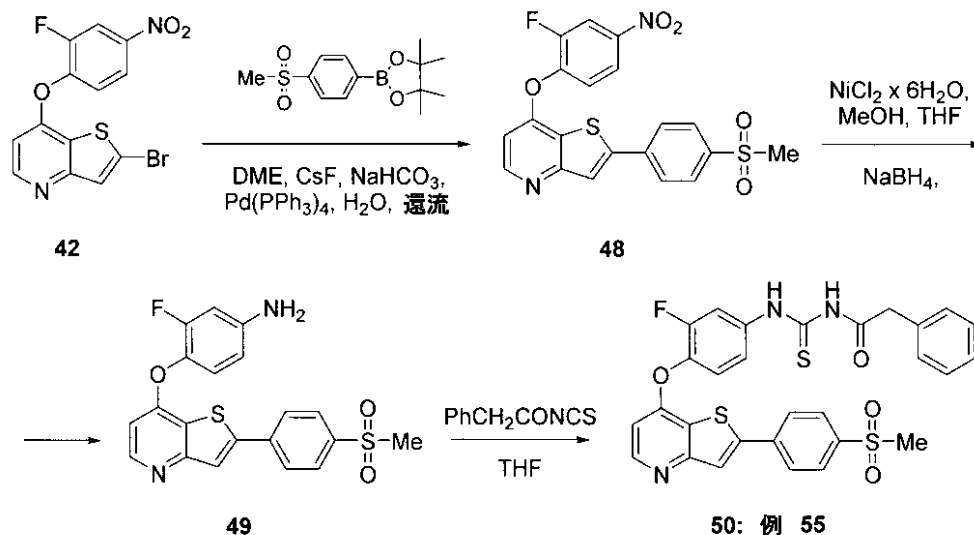
20

30

【 0 3 2 3 】

【化39】

スキーム10



10

例55

20

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (50)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン (48)

42 (461 mg、1.3 mmol、スキーム8)をDME (4 mL)に溶解した溶液に、4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロラン(500 mg、2.5 mmol)、CsF (391 mg、3.8 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (72 mg、63 μmol)およびNaHCO₃ (315 mg、3.8 mmol)をH₂O (1 ml)に予め溶解して加えた。反応混合物を窒素でパージし、2時間還流した。DMEを減圧下で除去し、水層をEtOAcで抽出した。抽出物を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させて残留物を生成し、これをカラムクロマトグラフィ(溶離液: EtOAc/ヘキサン、1

30

:1)で精製して、表題化合物48 (97 mg、収率18%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.49 (d-d, J = 2.7 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.22-8.19 (m, 2H), 8.16 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.75 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.77-7.58 (m, 2H), 7.58-7.50 (m, 2H), 6.97 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), MS (m/z): 444.8 (M+H).

【0324】

段階2: 3-フルオロ-4-(2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(49)

ニトロ化合物48 (97 mg、2 mmol)を、THF (7 mL)とMeOH (15 mL)の混合物中に溶解した; NiCl₂ × 6H₂O (130 mg、0.5 mmol)を加え、溶液を0 に冷却した。冷却した混合物に、NaBH₄ (42 mg、1.1 mmol)を分割して加えた。反応物を20分間攪拌し、2 MのHClで急冷した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を濃水酸化アンモニウム溶液(pH 10)で処理し、EtOAcで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液 EtOAc)で精製し、表題化合物49 (46.7 mg、収率51%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.03 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.58 (m, 2H), 7.56-7.52 (m, 2H), 7.13 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 10 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 5.7 Hz, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), MS (m/z): 414.8 (M+H).

40

【0325】

50

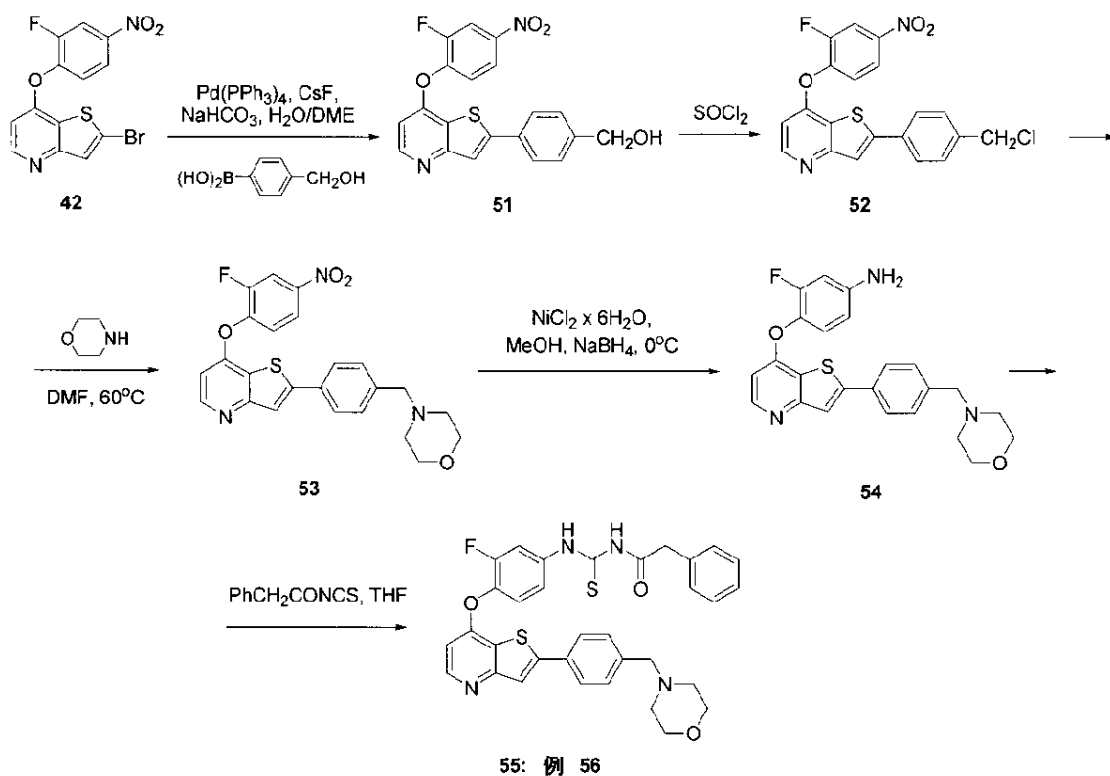
段階3: N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (50)

49 (46.7 mg、0.1mmol)を乾燥THF (5 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(40 mg、0.2 mmol)を加え、反応物を30分間放置で撹拌させた。THFを減圧下で除去し、得られた生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ (溶離液: ヘキサン/EtOAc (1:1))で精製して、表題化合物50 (35.4 mg、収率53%)を得た。¹HNMR (DMSO) (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.17 (d, J = 8.4Hz, 2H), 8.02 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.63-7.52 (m, 5H), 7.34 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 6.71 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (brs, 2H), 3.27 (s, 3H) MS (m/z) 592.0 (M⁺).

【 0 3 2 6 】

【 化 4 0 】

スキーム 11



例56

1-(3-フルオロ-4-(2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(55)

段階1: (4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メタノール(51)

42 (1.0 g、2.71 mmol)を乾燥DME (20 ml)に溶解した溶液に、4-(ヒドロキシメチル)フェニルボロン酸(823 mg、5.4 mmol)、NaHCO₃ (682 mg、8.13 mmol)、CsF (820 mg、5.4 mmol)および水(10 mL)を加え、反応混合物を窒素下で2時間還流した。室温に冷却した後、DMEを減圧下で除去し、残留物をEtOAcに溶解し、有機溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させた。得られた固体残留物をEt₂Oで粉碎して、表題化合物51を白色固体として得た(880 mg、収率82%)。MS (m/z): 397.1 (M+H).

【 0 3 2 7 】

段階2: 2-(4-(クロロメチル)フェニル)-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン (52)

アルコール51 (880 mg、2.22 mmol)をSOCl₂ (10 ml)中に懸濁させ、反応混合物を1時

10

20

30

40

50

間還流し、冷却し、氷/水上にゆっくり注いだ。沈殿物が形成され、これを濾過により回収し、追加の冷水で洗浄し、真空下で乾燥して、表題化合物52 (919 mg、収率100%)を得、これをさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 415.1(100%) (M+H), 417.1 (36%) (M+H)

【 0 3 2 8 】

段階3: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン(53)

52 (823 mg、1.82 mmol)をDMF (10 ml)に懸濁させた懸濁液に、モルホリン(317 mg、3.65 mmol)を加え、反応混合物を60 で4時間加熱し、溶媒を減圧下で除去し、残留固体をEtOAcで粉碎して、濾過により回収した。これを、濾液に色が観察されなくなるまでEtOAcでさらに洗浄して、表題化合物53 (800 mg、収率94%)を生成し、これをさらなる精製なしで用いた。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.57 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J = 2.7 and 10.4 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.83 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.02 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.56 (m, 4H), 3.51 (m, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.50 (m, 2H).

10

【 0 3 2 9 】

段階4: 1-(3-フルオロ-4-(2-(4-(モルホリノメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (55)

53 (1.1 g、2.37 mmol)をMeOH (20 mL)およびTHF (20 mL)に溶解した溶液に、0 で、NiCl₂ × 6H₂O (1.12 g、4.73 mmol)およびNaBH₄ (350 mg、9.48 mmol)を加えた。反応混合物を1時間放置で撹拌させ、溶媒を減圧下で除去し、得られた固体残留物を1 MのHClに溶解した。この溶液を、濃水性水酸化アンモニウムで塩基性とし、EtOAcで抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた個体をEt₂Oで粉碎して、アミン54を白色固体(1.02 g、収率100%)として得、これをさらなる精製なしで次の段階で用いた。

20

【 0 3 3 0 】

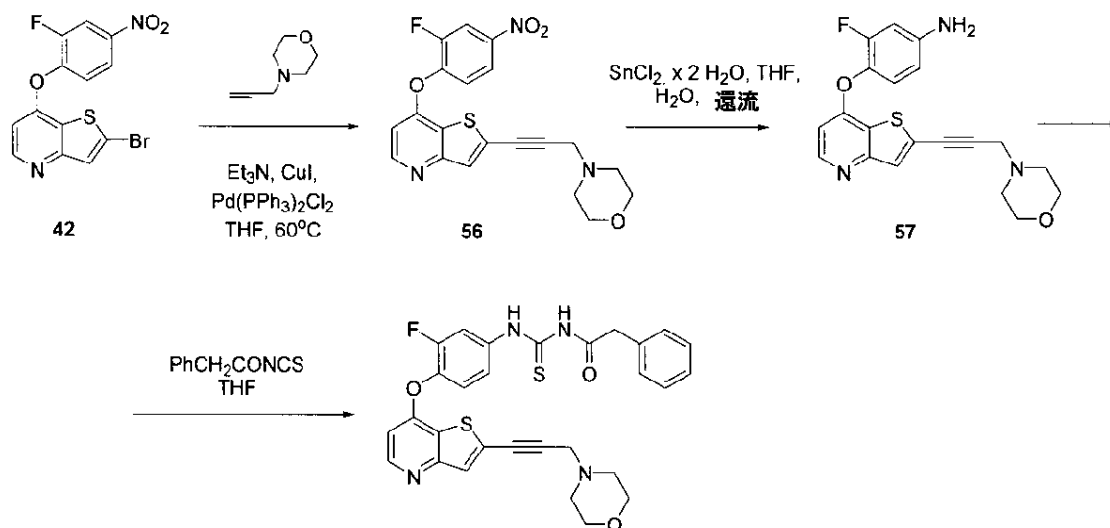
アミン54 (1.02 g、2.34 mmol)をTHF (10 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(622 mg、3.52 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc:MeOH、95:5)で精製して、表題化合物55を黄色粉末(288 mg、収率12%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.63 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.01 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.57 (s, 2H), 7.33 (m, 4H), 6.80 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.83 (s, 5H), 3.37 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.12 (m, 2H). MS (m/z) 613.3 (M+H).

30

【 0 3 3 1 】

【化41】

スキーム 12



58: 例 57

例57

1-(3-フルオロ-4-(2-(3-モルホリノプロプ-1-イニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (58)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(3-モルホリノプロプ-1-イニル)チエノ[3,2-b]ピリジン (56)

臭化物42 (100 mg、0.27 mmol)をTHF (5 ml)に溶解した溶液に、4-(プロプ-2-イニル)モルホリン(68 mg、0.54 mmol) [H-W. Tsou, et. al. J. Med. Chem., 2001, 44, 2719-2734]、トリエチルアミン(68 mg、0.67mmol)、CuI (5 mg、0.03 mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (5.3 mg、7.56 mmol)を加えた。反応混合物を窒素で脱気し、2時間還流し、室温に冷却し、シリカに吸着させた。カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)による精製で、表題化合物56をベージュ色固体(88 mg、79%)として得た。MS (m/z): 397.1 (M+H).

【0332】

段階2~3: 1-(3-フルオロ-4-(2-(3-モルホリノプロプ-1-イニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (58)

ニトロ化合物56 (300 mg、0.724 mmol)をTHF (10 mL)およびNH₄Cl (6 mL)に溶解した溶液に、SnCl₂ x 2H₂O (489 mg、2.17 mmol)を加え、反応混合物を3時間還流した。冷却後、混合物をEtOAcで希釈し、濃水性水酸化アンモニウムで洗浄した。EtOAc相を分離し、水相をDCMで抽出した。EtOAc相とDCM抽出物の両方を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を蒸発させて乾燥し、アミン57 (277 mg、収率100%)を得、これをさらなる精製なしで用いた。

【0333】

アミン57 (270 mg、0.74 mmol)をTHF (10 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル (188 mg、1.06 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で精製して、表題化合物58 (37 mg、収率10%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.72 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.64 (s, 2H), 3.61 (m, 5H), 2.51 (m, 4H). MS (m/z): 561.3 (M+H).

【0334】

10

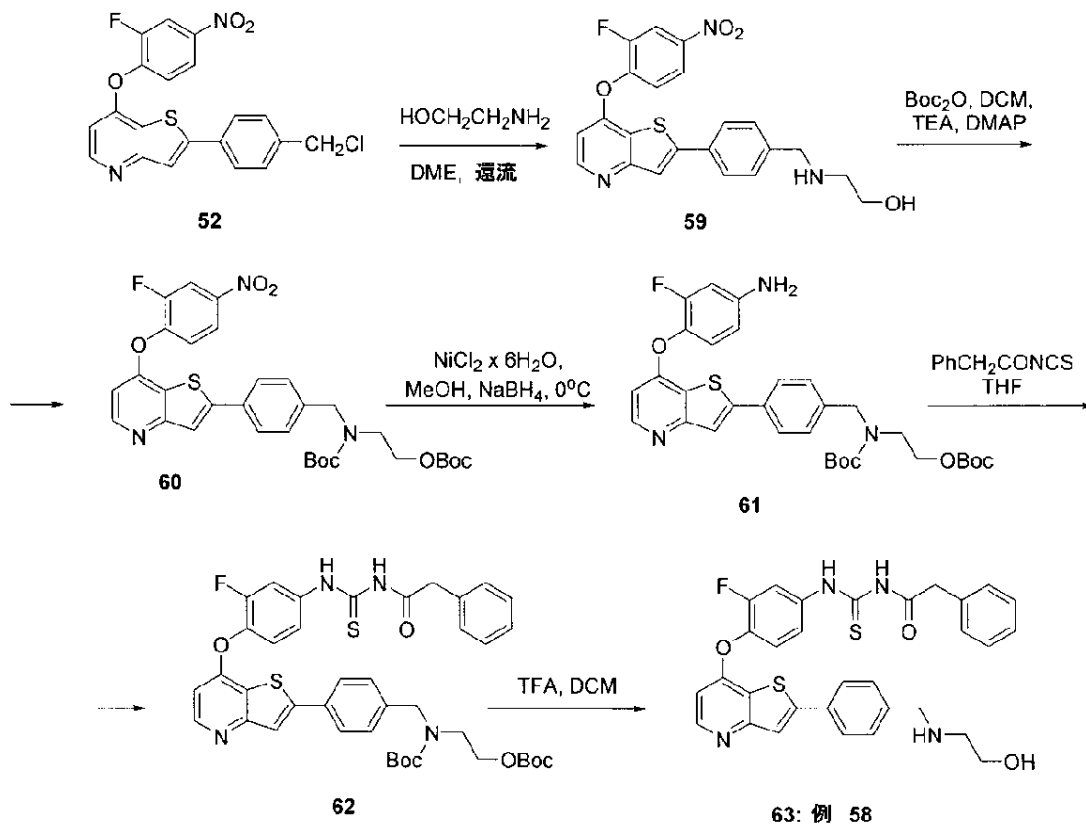
20

30

40

【化42】

スキーム 13



10

20

例58

1-(3-フルオロ-4-(2-(4-((2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (63)

段階1: 2-{4-[7-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]-ベンジルアミノ}-エタノール (59)

30

塩化物52 (500 mg、1.1 mmol)をDME (10 mL)に懸濁させた懸濁液に、エタノールアミン (336 mg、5.5 mmol)を加えた。反応混合物を2時間還流し、溶媒を減圧下で除去した；残留物をEtOAcに溶解し、水で洗浄した。有機相を回収し、硫酸ナトリウムで洗浄し、濾過し蒸発させた。残った固体をEt₂Oで粉砕して、表題化合物59を黄色の固体(200 mg、収率41%)として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.57 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.47 (dd, J = 2.7 and 10.4 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.71 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.75 (s, 2H), 3.45 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 3.33 (m, 1H), 3.15 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.56 (t, J = 5.7 Hz, 2H).

40

【0335】

段階2: 炭酸2-(tert-ブトキシカルボニル-{4-[7-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル]-ベンジル}-アミノ)-エチルエステルtert-ブチルエステル (60)

59 (200 mg、0.45 mmol)をDCM (7 mL)に溶解した溶液に、室温で、トリエチルアミン(188 mg、1.82 mmol)、DMAP (触媒)およびBoc₂O (355 mg、1.82 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌し、DCMを減圧下で除去し、残留物をEtOAcに溶解し、希HCl溶液、飽和NaHCO₃およびブラインで順番に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc:ヘキサン、3:7)で精製して、表題化合物60 (200 mg、収率69%)を黄色油状物として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm):

50

8.58 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.47 (dd, $J = 2.7$ and 10.3 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (m, 2H), 7.72 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.91 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 1.36 (m, 18H).

【0336】

段階3~4: 炭酸2-[tert-ブトキシカルボニル-(4-{7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル)-チオウレイド]-フェノキシ]-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル}-ベンジル)-アミノ]-エチルエステルtert-ブチルエステル (62)

60 (500 mg、1.1 mmol)をMeOH (10 mL)に溶解した溶液に、0 で、 $\text{NiCl}_2 \times 6\text{H}_2\text{O}$ (148 mg、0.63 mmol)および NaBH_4 (46 mg、1.24 mmol)を加えた。反応混合物を1時間放置で攪拌させ、濃縮して乾燥させ、得られた個体を1 MのHClに溶解した。次に酸性溶液を濃水酸化アンモニウム溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、得られた固体を Et_2O で粉砕し、粗製のアミン61を白色固体(190 mg、収率100%)として得、これを特徴づけおよびさらなる精製なしで次の段階で用いた。

【0337】

アミン61 (190 g、0.31 mmol)をTHF (7 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(118 mg、0.62 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc-MeOH、6:4)で精製して、表題化合物62を黄色粉末(190 mg、収率77%)として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, $J = 11.7$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.34 (m, 6H), 7.32 (m, 1H), 6.64 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.07 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.44 (m, 2H), 1.37 (m, 18H).

【0338】

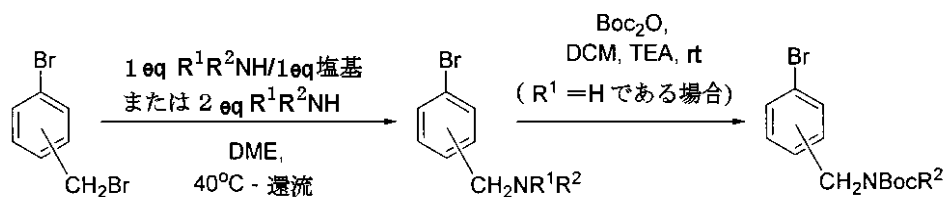
段階5: 1-(3-フルオロ-4-(2-(4-((2-ヒドロキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (63)

62をDCM (190 mg、0.24 mmol)に溶解した溶液に、TFA(過剰)を室温に加え、反応混合物を3時間攪拌し、減圧下で蒸発させ、残留固体を Et_2O で粉砕して、表題化合物63をジ-TFA塩(100 mg、収率51%)として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6) (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.1$ Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.62 (dd, $J = 2.5$ and 7.7 Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 2.7$ Hz, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.67 (d, $J = 5.5$ Hz, 1H), 4.64 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 4.22 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.98 (m, 1H). MS (m/z) 587.0 (M+H).

【0339】

【化43】

スキーム 14



N-(3-プロモベンジル)-2-メトキシエタンアミン (64)

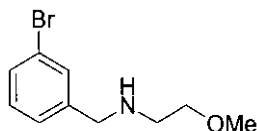
10

20

30

40

【化 4 4】



64

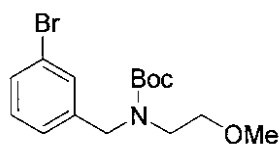
2-メトキシエタンアミン(900 mg、12 mmol)をDME (15 mL)に溶解した溶液に、臭化3-プロモベンジル (2.5 g、10 mmol) を加え、反応混合物を40 °Cで撹拌した(スキーム14)。30分後、Et₃N (1.01 g、10 mmol)を加え、さらに10分間放置で撹拌させ、濾過し、濾液を濃縮して、臭化物64を無色の油状物(2.0 g、収率80%)として得た。MS (m/z): 244.1 / 246.1 (M+H).

10

【 0 3 4 0】

3-プロモベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(65)

【化 4 5】



65

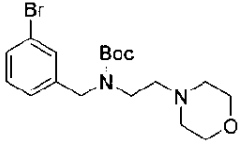
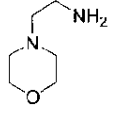
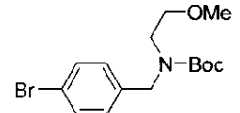
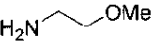
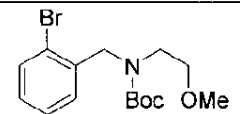
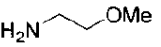
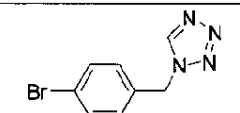

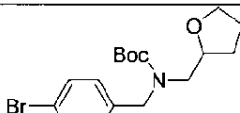
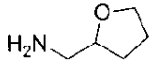
化合物64 (997 mg、4 mmol)をCH₂Cl₂ (12 mL)に溶解した溶液に、炭酸ジ-tert-ブチル(1.8 g、8 mmol) を加え、反応混合物を3時間撹拌した(スキーム14)。DMAP(触媒)を溶液に加え、反応混合物をさらに76時間放置で撹拌させた。溶媒を減圧下で除去し、粗製の生成物をカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc/ヘキサン(1:10))で精製して、表題化合物65 (778 mg、収率56%)を無色の油状物として得た。MS (m/z): 368.1 / 370.1 (M+Na).

20

【表 13】

表 8

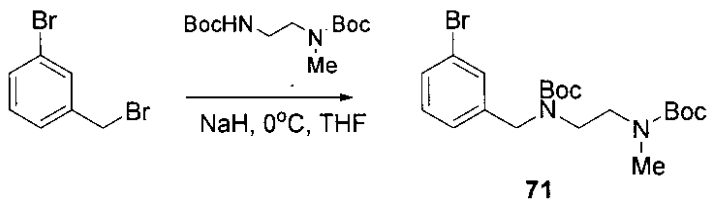
スキーム 14 に従って調製した臭化アリール 66-70

化合物	臭化アリール	化学的名称	特徴づけ MS (m/z)	臭化アリールを得るために用いたアミン試薬
66		3-プロモベンジル(2-モルホリノエチル)カルバミン酸 tert-ブチル	399.1 / 401.1 (M+H)	
67		4-プロモベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル	344.1 / 346.1 (M+H)	
68		2-プロモベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸 tert-ブチル	365.9 / 367.9 (M+Na)	
69		1-(4-プロモベンジル)-1H-テトラゾール	238.9 / 240.9 (M+H)	
70		4-プロモベンジル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミン酸 tert-ブチル	370.1 / 372.1 (M+H)	

【 0 3 4 1 】

2-(3-プロモベンジルアミノ)エチル(メチル)カルバミン酸ビス-tert-ブチル(71)

【化 4 6】



2-tert-ブチルオキシカルボニルアミノエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(600 mg、2.2 mmol)を乾燥THF (5 mL)に溶解した溶液に、0 で、NaH (91 mg、3.8 mmol)を加え、反応物を30分間攪拌した。臭化3-プロモベンジルを加え、反応物を3時間還流し、室温に冷却し、MeOH中に注いだ。溶媒を減圧下で除去し、生成物をEtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸発させた。粗製の生成物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ、溶離液EtOAc/ヘキサン(1:5)で精製して、表題化合物71 (672 mg、収率80%)を無色の油状物として得た。MS (m/z): 343.0/345.0 (M-Boc)。

【 0 3 4 2 】

10

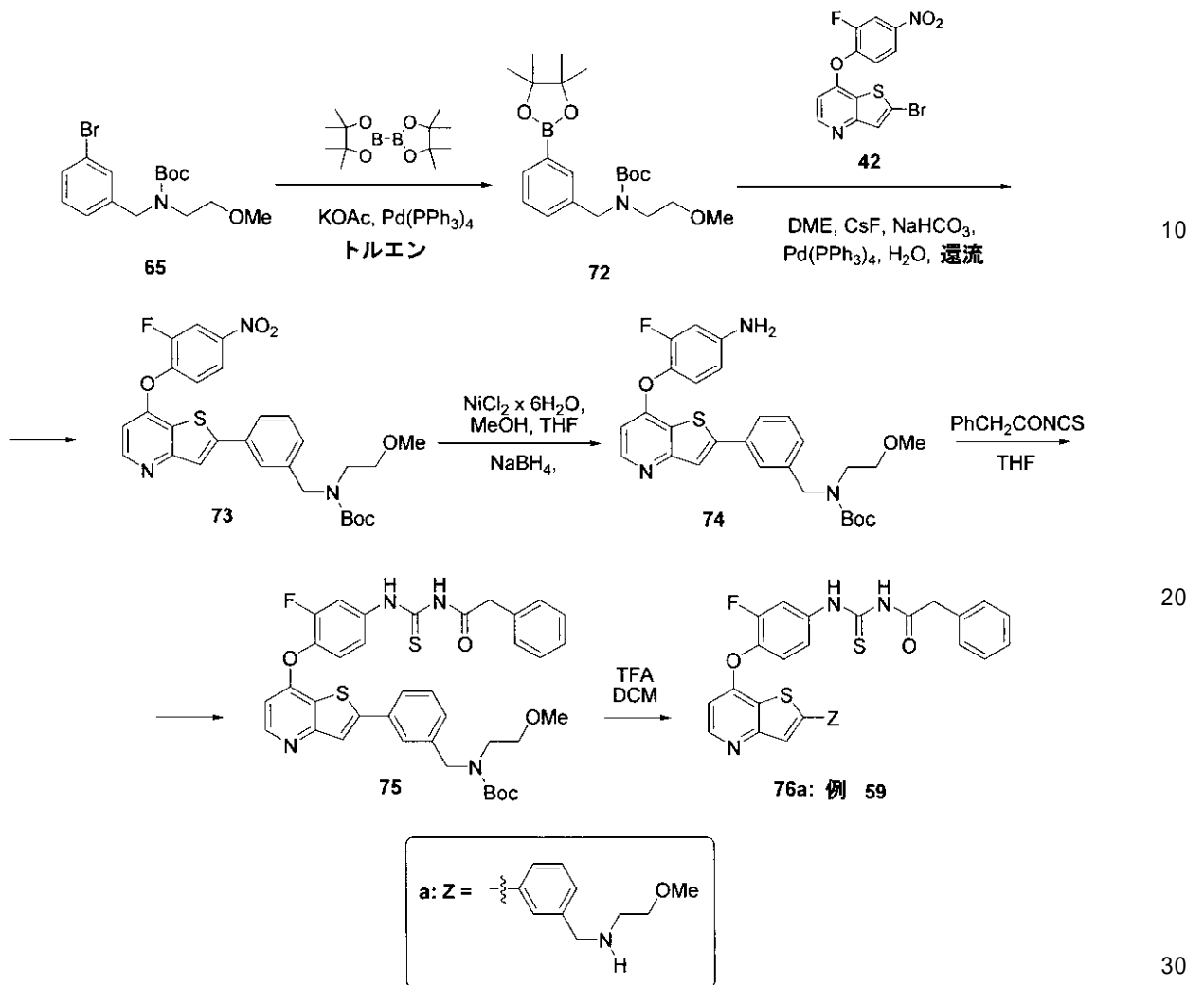
20

30

40

【化47】

スキーム 15



例59

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (76a)

段階1: 2-メトキシエチル(3-(ピナコラトボロラン-2-イル)ベンジル)カルバミン酸tert-ブチル(72)

臭化物65 (778 mg、2.3 mmol)を乾燥トルエン(12 mL)に溶解した溶液に、ビス-(ピナコラトニホウ素(872 mg、3.4 mmol)、KOAc (677 mg、6.9 mmol)およびPd(PPh₃)₄ (80 mg、69 μmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、2時間還流し、室温に放冷した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCMおよび水(30mL/30mL)の間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸発させた。残留固体をカラムクロマトグラフィ、溶離液EtOAc/ヘキサン(1:10)で精製して、表題化合物72 (577 mg、収率64%)を無色の油状物として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 7.54-7.52 (m, 2H), 7.33-7.31 (m, 2H), 4.39 (s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 3.33-3.25 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.43-1.32 (m, 9H), 1.28 (s, 12H).

40

【0343】

段階2: 3-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ{3,2-b}ピリジン-2-イル)ベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(73)

プロモ-ニトロ化合物42 (272 mg、0.7 mmol)をDME (4mL)に溶解した溶液に、水(2mL)中に予め溶解したピナコラート(pinacolate) 72 (578 mg、1.5 mmol)、CsF (226 mg、2.2 m

50

mol)、Pd(PPh₃)₄ (43 mg、37 μmol)およびNaHCO₃ (186 mg、2.2 mmol)を加えた。反応混合物を窒素でパージし、1時間還流し、室温に冷却して、溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAcで抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し濃縮して、茶色の油状物を産生し、これをシリカゲル上のクロマトグラフィ、溶離液EtOAcで精製して、表題化合物73 (347 mg、収率85%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.60 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.47 (d-d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.73-7.69 (m, 2H), 7.48 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.21 (s, 3H), 2.50 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 1.44-1.33 (m, 9H), MS (m/z): 554.0 (M+H).

【0344】

10

段階3: 3-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(74)

73 (347 mg、0.6 mmol)をTHF (4 mL)およびMeOH (2 mL)に溶解した溶液に、NiCl₂·x6H₂O (372 mg、1.6 mmol)を加え、溶液を0℃に冷却した。NaBH₄ (95 mg、2.5 mmol)を分割して加えた。20分後、反応物を2 MのHClで処理し、溶媒を減圧下で除去した。濃縮した混合物を水酸化アンモニウム溶液でpH 10の塩基性にし、混合物をEtOAcで抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸発させた。残留物をシリカゲル上のカラムクロマトグラフィ、溶離液EtOAcで精製し、表題化合物74 (235 mg、収率72%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.47 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.77 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.48 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.56-6.51 (m, 2H), 6.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.84 (s, 2H), 3.43 (s, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.50 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 1.46-1.35 (m, 9H).

20

【0345】

段階4: 3-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(75)

74 (235 mg、0.5 mmol)を乾燥THF (5 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(159 mg、0.9 mmol)を加え、反応物を30分間放置で攪拌させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた生成物を、シリカゲル上のクロマトグラフィにより、溶離系としてEtOAc/ヘキサン(1:1)を用いて精製し、所望の生成物(440 mg、90%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.52 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 4.5 Hz, 4H), 7.30-7.24 (m, 2H), 6.67 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.22 (s, 3H), 2.50 (q, J = 2.2 Hz, 4H), 1.45-1.33 (m, 9H).

30

【0346】

段階5: N-(3-フルオロ-4-(2-(3-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (76a)

75 (440 mg、0.6 mmol)をDCM (10 mL)に溶解した溶液に、TFA (145 μL、1.9 mmol)を加え、反応物を12時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ、溶離液MeOH/EtOAc (1:10)で精製して、表題化合物76a (227 mg、収率63%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.02-8.0 (m, 2H), 7.93 (d-t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.55-7.53 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 3.81 (s, 1H), 3.57 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.08 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.84 (q, J = 2.2 Hz, 4H).

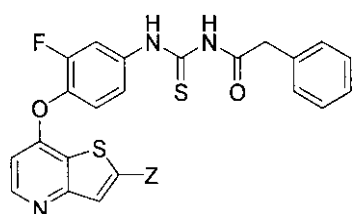
40

例60~65

【0347】

化合物76b~g (例60~65)を、化合物76a (例59)と同様に、スキーム14~15に従い、臭化物66~69および71から出発して合成した。76b~gの特徴づけを表8aに示す。

【化 4 8】



76b-g: 例 60-65

10

【表 1 4】

表 8a

化合物 76b-g の特徴づけ(例 60-65)

化合物	例	Z	化学的名称	特徴づけ
76b	60		1-(3-フルオロ-4-(2-(2-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.03-8.00 (m, 1H), 7.76-7.74 (m, 2H), 7.61-7.50 (m, 5H), 7.36-7.25 (m, 5H), 6.70 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (t, <i>J</i> = 5.1 Hz, 2H), 3.16 (s, 3H), 3.08 (t, <i>J</i> = 4.7 Hz, 2H), MS (m/z): 601.0 (M+H).

20

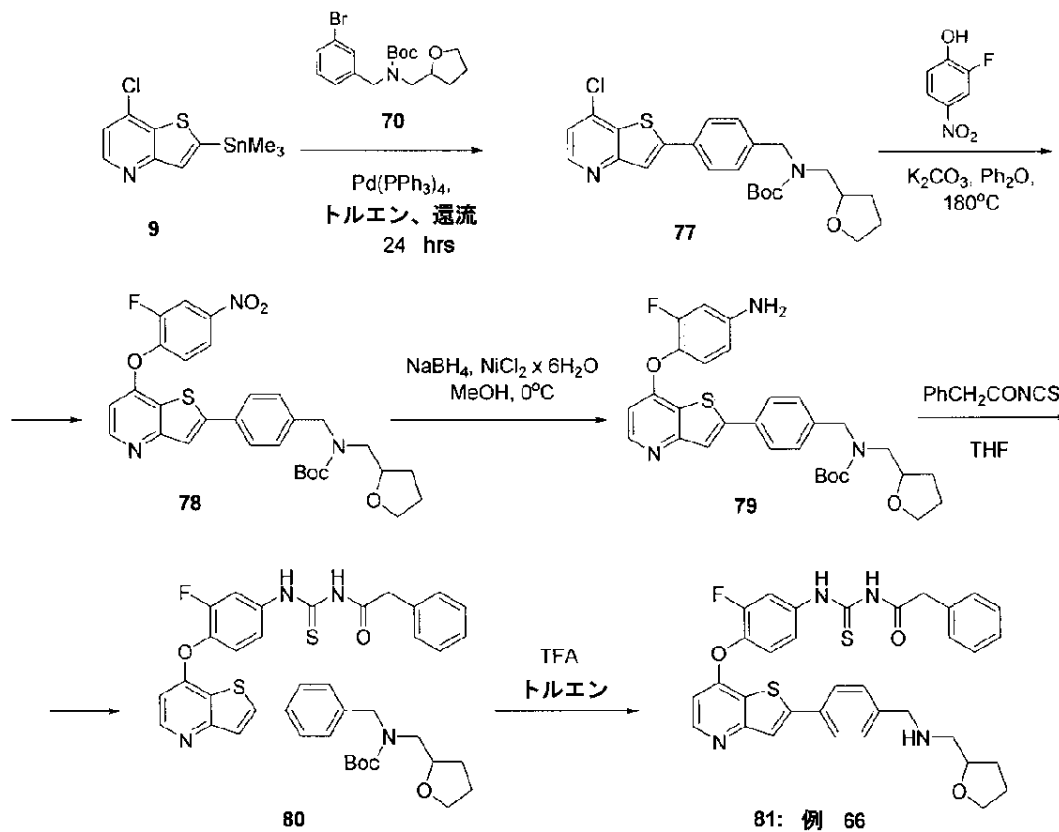
【表 15】

76c	61		1-(3-フルオロ-4-(2-(3-((2-モルホリノエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.09-7.98 (m, 5H), 7.61-7.55 (m, 5H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (brs, 2H), 6.70 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.82 (brs, 2H), 3.73 (brs, 4H), MS (m/z) 656.2 (M+H).	
76d	62		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((2-メチルアミノ)エチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz), 8.04-7.99 (m, 2H), 7.87 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.34-7.33 (m, 5H), 7.29-7.22 (m, 2H), 6.64 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.42-4.39 (m, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.29 (brs, 2H), 3.23 (brs, 3H), 2.78-2.76 (m, 2H), MS: 計算値 599.74, 観測値 800.1 (M+H).	10
76e	63		1-(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-メトキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.02 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.33 (m, 4H), 7.28 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.22 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59 (t, <i>J</i> = 4.9 Hz, 2H), 3.31 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), MS (m/z): 601.2 (M+H).	20
76f	64		1-(3-フルオロ-4-(2-(3-((2-メチルアミノ)エチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.09 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.04 (brs, 1H), 8.00-7.97 (m, 2H), 7.62-7.53 (m, 4H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 6.69 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.31 (brs, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.31-3.27 (m, 4H), 2.63 (s, 3H), MS (m/z) 600.2 (M+H).	30
76g	65		1-(4-(2-(4-((1H-テトラゾール-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 8.51 (dd, <i>J</i> = 1.1 および 5.09 Hz, 1H), 8.1 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 23.3 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 6.7 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 5.78 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), MS (m/z) 596.1 (M+H).	40

【 0 3 4 8 】

【化49】

スキーム 16



10

20

例66

1-(3-フルオロ-4-(2-(4-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (81)
 段階1: (4-(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(77)

30

トリメチルスズ化合物9 (1.4 g、3.06 mmol) (スキーム2)および臭化物70 (2.25g、6.11 mmol) (スキーム14、表8)を乾燥トルエン(50 ml)に溶解した溶液に、Pd(PPh₃)₄ (176 mg、0.153 mmol)を加えた。反応混合物を一晩還流し、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をヘキサン/エーテルで粉砕し、カラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAc/ヘキサン1:9に続いてEtOAc:ヘキサン 4:6で精製して、表題化合物77を白色固体 (1.2 g、収率86%)として得た。MS (m/z): 459.2 / 461.2 (M+H)。

【0349】

段階2: (4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(78)

77 (1.0 g、2.18 mmol)をPh₂O (10 ml)に溶解した溶液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (856 mg、5.45 mmol)および炭酸カリウム(904 mg、6.55 mmol)を加えた。反応混合物を180 °Cで4時間加熱し、室温に冷却し、DCMで希釈し、濾過し濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィ、溶離液EtOAc:ヘキサン 8:2で精製して、表題化合物78 (250 mg、収率20%)を得た。MS (m/z): 580.3 (M+H)。

40

【0350】

段階3~4: (4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)メチル((テトラヒドロフラン-2-イル)メチル)カルバミン酸tert-ブチル(80)

78 (250 mg、0.431 mmol)をMeOH (10 mL)に溶解した溶液に、0 °Cで、NiCl₂ x 6H₂O (205 mg、0.86 mmol)およびNaBH₄ (64 mg、1.72 mmol)を加えた。反応混合物を1時間放置で

50

攪拌させ、濃縮して乾燥させ、得られた固体を2 MのHClに溶解した。この溶液を次に濃水性水酸化アンモニウムで塩基性にし、DCMで抽出した。DCM抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させて、アミン79 (236 mg、収率100%)を生成した；これを、特徴づけおよびさらなる精製なしで用いた。

【0351】

アミン79 (236 mg、0.43 mmol)をTHF (10 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(114 mg、6.44 mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液の勾配をEtOAc:ヘキサン 1:1からEtOAcで精製して、表題化合物80 (200 mg、収率64%)を白色固体として得た。MS (m/z): 725.5 (M+H).

10

【0352】

段階5: 1-(3-フルオロ-4-(2-(4-(((テトラヒドロフラン-2-イル)メチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素 (81)

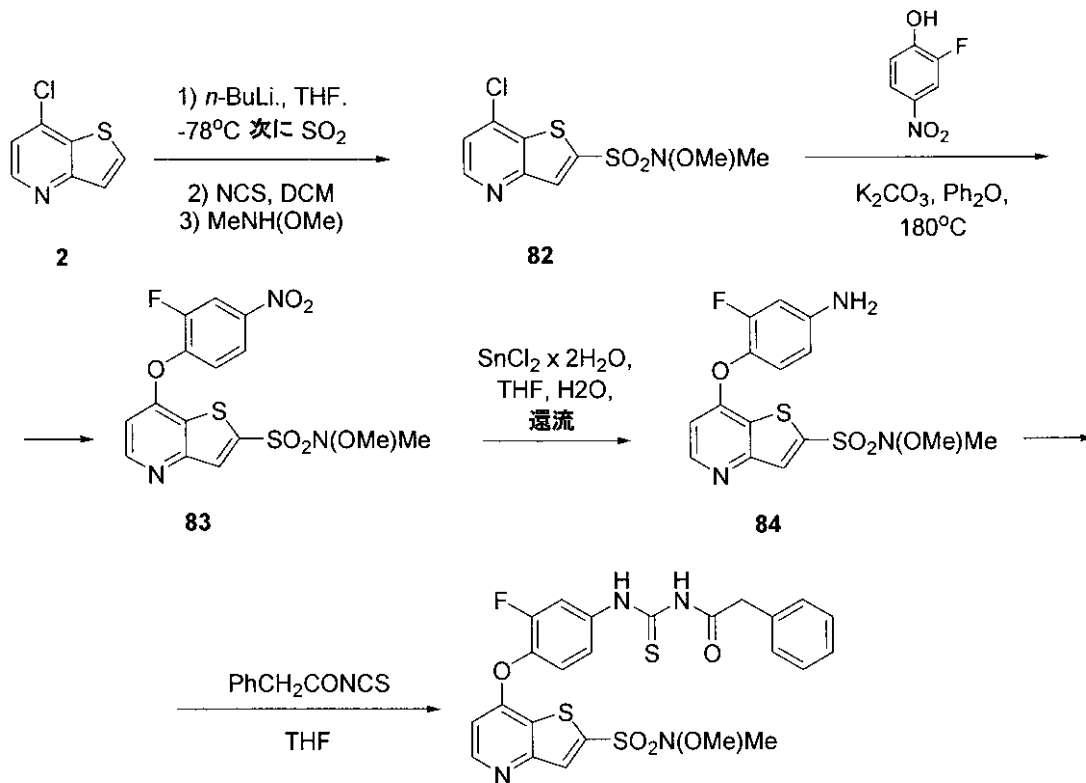
80 (200 mg、0.28 mmol)をトルエン(5 mL)に溶解した溶液に、TFA(過剰)を加えた。反応混合物を一晩放置で攪拌させ、溶媒を減圧下で除去し、残留固体をジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物81をジ-TFA塩(130 mg、収率57%)として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 9.06 (s, 2H), 8.53 (dd, J = 2.0 and 5.5 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.0 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 6.68 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.78 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.0 (m, 1H), 1.98 (m, 2H), 1.56 (m, 1H). MS (m/z) 627.3 (M+H).

20

【0353】

【化50】

スキーム 16a



30

40

85: 例 67

7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸メトキシ-メチル-アミド(85)

段階1: 7-クロロ-N-メトキシ-N-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホンアミド(82)

塩化物2 (スキーム1) (700 mg、4.14 mmol)をTHF (20 ml)に溶解した溶液に、n-BuLi (2 ml、4.97 mmol、ヘキサン中の2.5 M溶液)を -78 で加え、反応混合物を20分間撹拌した。SO₂ガスを溶液表面に同じ温度で3時間通し、次に0 で1時間通した。反応混合物を蒸発させた。DCM (20 ml)およびNCS (605 mg、4.55 mmol)を加え、反応混合物を室温で1.5時間撹拌し、セライトパッドを通して濾過し濃縮して、ピンク色の固体を生成した。この固体をアセトン(20 ml)中に溶解した; MeNH(OMe)塩酸塩(608 mg、6.21 mmol)およびトリエチルアミン(627 mg、6.21 mmol)を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAc中に溶解した。EtOAc溶液を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製して、表題化合物82 (485 mg、収率40%)をピンク色の固体として得た。MS (m/z) 561.1 (M+H).

【0354】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-メトキシ-N-メチルチエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホンアミド(83)

82 (400 mg、1.37 mmol)、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (321 mg、2.05 mmol)およびK₂CO₃ (756 mg、5.48 mmol)の混合物を、ジフェニルエーテル(55 ml)中で190 に3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、DCMで希釈して濾過した。濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc:ヘキサン、1:1)で精製して、表題化合物83 (225 mg、収率40%)を得た。MS (m/z) 414.0 (M+H).

【0355】

段階3~4: 7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸メトキシ-メチル-アミド(85)

ニトロ化合物83 (225 mg、0.54 mmol)をTHF (5 ml)および水(2 ml)に溶解した溶液に、SnCl₂ x 2H₂O (742 mg、3.3 mmol)を加えた。反応混合物を3時間還流し、EtOAcで希釈し、水性水酸化アンモニウムで洗浄した。洗浄液を混合してDCMで抽出した。EtOAc相とDCM相の両方を混合して、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させてアミン84 (168 mg、収率81%)を生成し、これを特徴づけおよびさらなる精製なしで用いた。

【0356】

アミン84 (225 mg、0.59 mmol)をTHF (8 ml)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸フェニル-アセチル(208 mg、1.18 mmol)を加えた。反応混合物を1時間撹拌し、減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で精製して、85 (323 mg、収率98%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.52 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.74 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07 (d, J= 13.5 Hz, 1H), 7.61 (m, 2H), 7.36 (m, 4H), 7.29 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 2.96 (s, 3H). MS (m/z): 561.3 (M+H).

【0357】

例68

7-[2-フルオロ-4-(3-フェニルアセチル-チオウレイド)-フェノキシ]-チエノ[3,2-b]ピリジン-2-スルホン酸アミド(86)

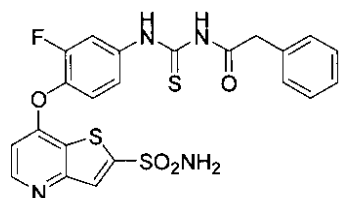
10

20

30

40

【化51】



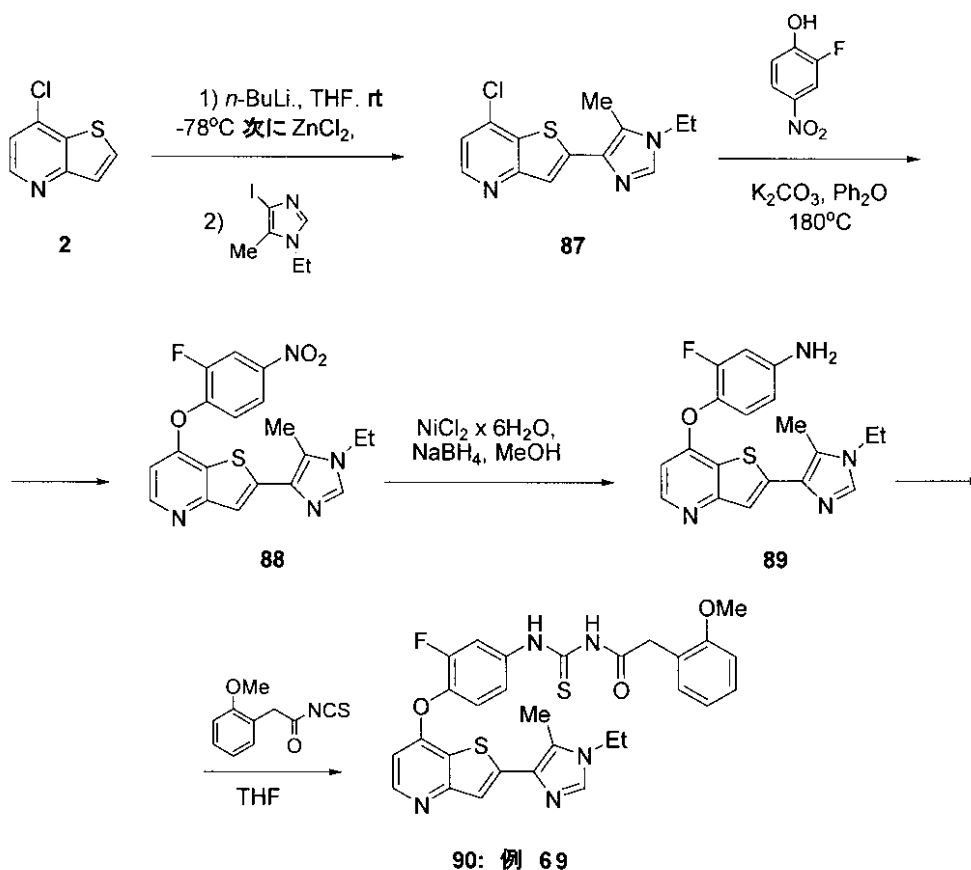
86: 例 68

表題化合物86を、化合物85 (例67、スキーム16)について記載された手順に従い、ただし第1段階においてO-メチルヒドロキシルアミンをアンモニアで置換して得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 13.82 (s, 1H), 13.15 (s, 1H), 9.98 (m, 1H), 9.4-9.2 (m, 4H), 8.87 (s, 2H), 8.64 (m, 5H), 8.15 (s, 1H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 517.3 (M+H).

【0358】

【化52】

スキーム 17



90: 例 69

例69

1-(4-(2-(1-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-(2-メトキシフェニル)アセチル)チオ尿素 (90)

段階1: 7-クロロ-2-(1-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン (87)

2 (1.14 g, 6.76 mmol)をTHF (60 ml)に溶解した溶液に、-78 にて、n-BuLi (3.38 ml、ヘキサン中2.5 M溶液)を加え、反応混合物を同じ温度で10分間攪拌した。ZnCl₂ (16.9 ml、2.5ml、THF中0.5M)の溶液を加え、反応混合物を室温に加熱した。次に1-エチル-4-ヨード-5-メチル-1H-イミダゾール(800 mg、3.38 mmol) (Pyne, S.G and Cliff, M.D. Sy

10

20

30

40

50

ntesis 1994, 681)およびPd(PPh₃)₄ (390 mg, 0.34 mmol)をTHF (15 ml)に溶解した溶液を加え、反応混合物を3時間還流し、室温に冷却し、濃水酸化アンモニウム溶液で急冷して、濃水性HClで中性にした。中性溶液をEtOAcで抽出し、抽出物を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィ (溶離液 MeOH:EtOAc, 1:9)で精製して、表題化合物87 (1.1g、収率100%)を茶色油状物として得た。MS (m/z) 278.0 / 280.0 (M+H)。

【 0 3 5 9 】

段階2 : 2-(1-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-チエノ[3,2-b]ピリジン (88)

87 (650 mg, 2.35 mmol)、炭酸カリウム(970 mg, 7.04 mmol)および2-フルオロ-4-ニトロフェノール (738 mg, 4.7 mmol)の懸濁液をジフェニルエーテル(15 ml)中190 で3時間加熱した。混合物を室温に冷却し、DCMで希釈して濾過した。濾液を濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (溶離液EtOAc、次にMeOH:EtOAc, 1:9)で精製して、表題化合物88 (600 mg, 64%)を黄色固体として得た。MS (m/z) 399.0 (M+H)。

【 0 3 6 0 】

段階3~4 : 1-(4-(2-(1-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-(2-メトキシフェニル)アセチル)チオ尿素 (90)

88 (200 mg, 0.5 mmol)をMeOH (8 ml)およびTHF (2 ml)に溶解した溶液に、0 で、NiCl₂ × 6H₂O (237 mg, 1 mmol)およびNaBH₄ (74 mg, 2 mmol)を加えた。反応混合物を1時間放置で攪拌させ、濃縮して乾燥させ、得られた固体を1 MのHClに溶解した。次に酸性の溶液を濃水性水酸化アンモニウムで塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をEt₂Oで粉碎して、粗製のアミン89 (184 mg、収率100%)を得、これを直ちに次の段階で用いた[特徴づけなし]。

【 0 3 6 1 】

アミン89 (180 mg, 0.49 mmol)をTHF (10 ml)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸(2-メトキシフェニル)-アセチル(200 mg, 0.98 mmol)を加えた。反応混合物を10分間攪拌し、濃縮して、残留物をカラムクロマトグラフィ (溶離液EtOAc、次にMeOH-EtOAc, 1:9)で精製し、表題化合物90 (84 mg、収率30%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.56 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 12.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.51 (m, 4H), 7.25 (m, 2H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.2Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.92 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.0 (q, J = 3.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.31 (t, J = 3.2 Hz, 2H)。MS (m/z) 576.1 (M+H)。

【 0 3 6 2 】

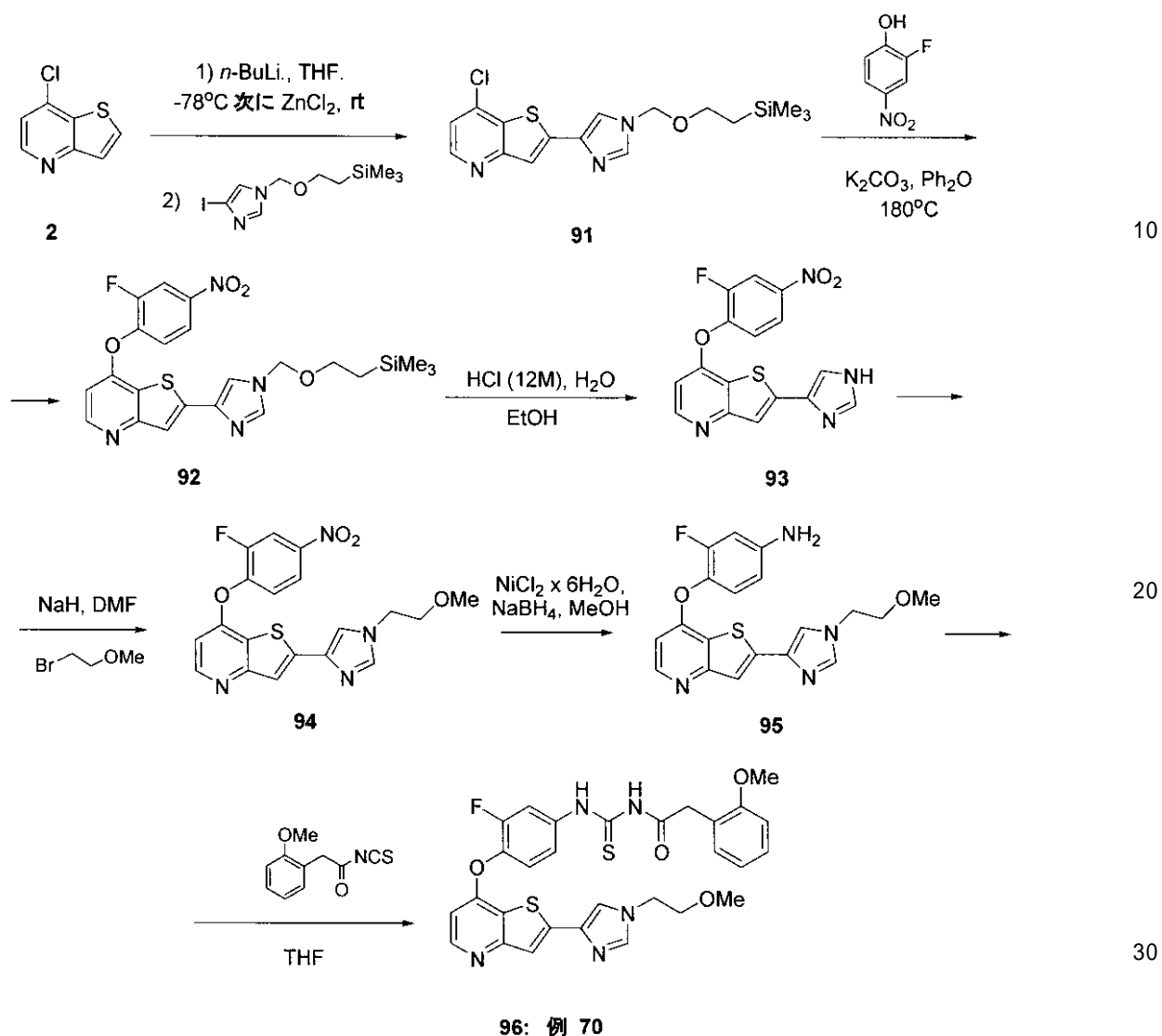
10

20

30

【化53】

スキーム 18



例 70

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (96)

段階1: 7-クロロ-2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン (91)

2 (9.4 g、56.0 mmol)をTHF (150 ml)に溶解した溶液に、-78 でn-BuLi (28 ml、70.0 mmol、ヘキサン中2.5 M溶液)を加え、反応混合物を-78 で45分間攪拌した。ZnCl₂ (140 ml、70.0 mmol、THF中0.5M)溶液を加え、反応混合物を室温に加熱した。加熱した混合物に、4-ヨード-1-(2-トリメチルシリル-エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール[Carl J. Lovey et al, *Tetrahedron Lett.*, 2004, 45(28), 5529-5532] (9.0 g、28.0 mmol)およびPd(PPh₃)₄ (2.5 g、2.1 mmol)をTHF (50 ml)に溶解した溶液を加えた。反応混合物を3時間加熱還流し、室温に冷却し、水性水酸化アンモニウムで急冷し、水性HClで中性にした。中性溶液をEtOAcで抽出し、有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥して濾過した。濾液を減圧下で蒸発させ、残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液MeOH-EtOAc、1:20)で精製して、表題化合物91 (7.5 g、収率73%)を茶色油状物として得た。MS (m/z) 366.0/368.0 (M+H).

50

【0363】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン (92)

91 (4.2 g、11.5 mmol)、炭酸カリウム(7.95 g、57.5 mmol)および2-フルオロ-4-ニトロフェノール (4.97 g、31.6 mmol)の懸濁液を、190 でジフェニルエーテル(15 ml)中で4.5時間加熱し、室温に冷却し、DCMで希釈して濾過した。濾液を減圧下で濃縮し、カラムクロマトグラフィ(溶離液ヘキサンおよびアセトン/ヘキサン、45:55)で精製して、表題化合物92 (3.4 mg、収率61%)を黄色固体として得た。MS (m/z) 487.0 (M+H)。

【0364】

段階3: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン (93)

92 (3.3 g、6.8 mmol)をEtOH (8 ml)に懸濁させた懸濁液に、濃HCl (7 ml) および蒸留水(4 ml)を加えた。混合物を80~90 で2.5時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮した。残った残留物をEtOHとの共沸蒸留に付し、続いて飽和水性NaHCO₃で中和した。沈殿した固体を濾過し、水で洗浄し、濾液をEtOAcで抽出した。固体およびEtOAc抽出物を混合し、減圧下で蒸発させ、残留物を回収し、乾燥して表題化合物93 (2.4 g、収率100%)を黄色固体として得た。MS (m/z) 357.0 (M+H)。

【0365】

段階4: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン (94)

93 (300 mg、0.84 mmol)を乾燥DMF (3 ml)に溶解した溶液に、0 で、NaH (40 mg、油中の60%分散体、1.0 mmol)を加えた。混合物を0.5時間放置して室温に加温させ、次に0 に冷却した。プロモエチルメチルエーテル(123 mg、0.88 mmol)を加え、混合物を20時間にわたり放置して室温まで加温させ、濃縮して、EtOAcと水の間で分別した。EtOAc相を無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮してカラムクロマトグラフィ(溶離液:ヘキサンおよびアセトン/ヘキサン75:25)で精製して、表題化合物94 (126 mg、収率36%)を薄い黄色固体として得た。MS (m/z) 415.1.0 (M+H)。

【0366】

段階5: 3-フルオロ-4-(2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(95)

化合物89 (スキーム17)について上に記載された手順に従い、ただしニトロ化合物88をニトロ化合物94で置き換えて、表題化合物95をベージュ色固体(23 mg、収率100%)として得た。MS (m/z) 385.2 (M+H)。

【0367】

段階6: N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-メトキシエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(96)

化合物90 (スキーム17)について上に記載された手順に従い、ただしアミン89をアミン95で置き換え、イソチオシアン酸2-(2-メトキシフェニル)アセチルをイソチオシアン酸2-フェニルアセチルの代わりに用いて、表題化合物96をベージュ色固体(6 mg、収率17%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.57 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.08 (1H, d, J=12.03 Hz), 8.02 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.76 (1H, s), 7.59-7.52 (2H, m), 7.28-7.21 (2H, m), 6.98 (1H, d, J=8.22 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.44 Hz), 6.71 (1H, d, J=5.67 Hz), 4.21 (2H, t, J=4.89 Hz), 3.80 (2H, s), 3.77 (3H, s), 3.65 (2H, t, J=4.89 Hz), 3.26 (3H, s)。MS (m/z) 592.1 (M+H)。

【0368】

10

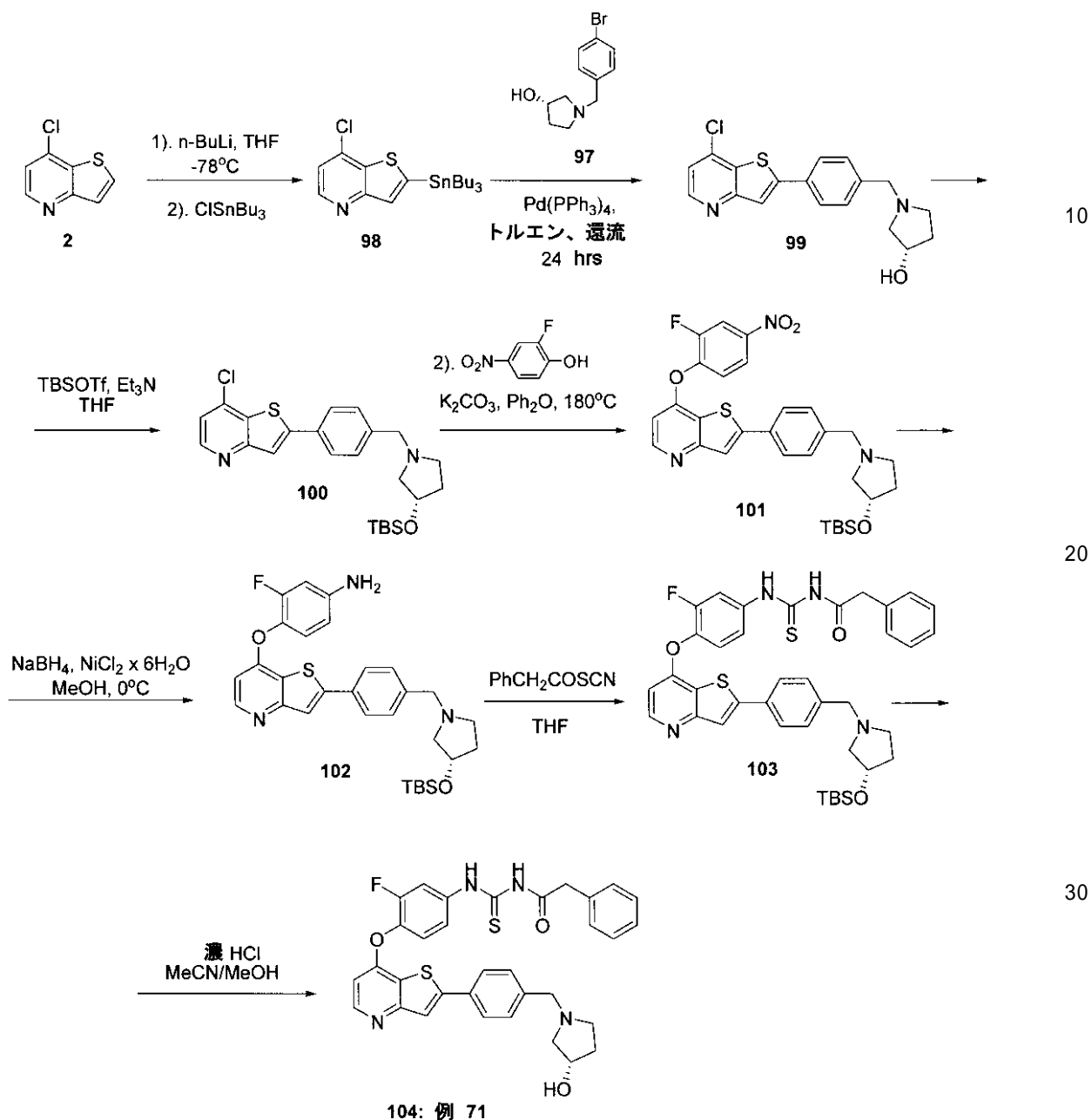
20

30

40

【化54】

スキーム 19



例71

(S)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルパモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (1 40
04)

段階1 : (S)-1-(4-プロモベンジル)ピロリジン-3-オール (97)

表題化合物97を、スキーム14に従い、(S)-ピロリジン-3-オールを臭化3-プロモベンジルと反応させることにより、白色固体として(1.3g、収率63%)として得た。LRMS 256.1/258.1 (M+1).

【0369】

段階2 : 7-クロロ-2-(トリブチルスタンニル)チエノ[3,2-b]ピリジン (98)

塩化物2 (18.72 g、110 mmol)をTHF (200 mL)に溶解した溶液に、-78 にてn-BuLi (51 mL、127 mmol)を加え、反応混合物を約30分間攪拌した。トリブチルスタンナン(25.4 mL、93 mmol)を加え、混合物を-78 でさらに60分間攪拌し、水で急冷し[同じ温度で]、 50

放置して室温まで加温させた。加温された混合物をEtOAcで抽出し、抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ、溶離液をEtOAc-ヘキサン(15:85)に続いてEtOAc-ヘキサン(25:75)で精製し、表題化合物98 (30.2 g、収率77%)を黄色油状物として得た。LRMS (M+1) 459.1 (100%)。

【0370】

段階3：(S)-1-(4-(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピロリジン-3-オール (99)

98 (2.44 g、5.30 mmol)および臭化物97 (1.3g、5.07 mmol)を乾燥トルエン(30 mL)に溶解した溶液に、Pd(PPh₃)₄ (290 mg、0.25 mmol)を加えた。反応混合物を1.5時間加熱還流し、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた固体をカラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAc-ヘキサン (1:1)に続いてMeOH/EtOAc (20:80)で精製し、表題化合物99 (1.24 g、収率71%)を白色固体として得た。MS (m/z): 345.1/347.1 (M+H)。

10

【0371】

段階4：(S)-2-(4-((3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン (100)

99 (0.5 g、1.45 mmol)を乾燥THF (7 ml)に懸濁させた懸濁液に、0 で、TBDMSOTf (0.5 ml、2.2 mmol)を加え、反応混合物を20分間撹拌した。Et₃N (0.61 ml、4.4 mmol)を加え、混合物を同じ条件でさらに1時間撹拌し、水(~2 ml)を加えて急冷し、濃縮して乾燥させた。残留固体をEtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、ブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAc/ヘキサン(1:1)に続いてMeOH/EtOAc (5:95)で精製し、表題化合物100 (637 mg、収率96%)を白色固体として得た。MS (m/z): 459.2/461.2 (M+H)。

20

【0372】

段階5：(S)-2-(4-((3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン (101)

100 (250.0 mg、0.54 mmol)をPh₂O (4 ml)に溶解した溶液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール (171 mg、1.1 mmol)および炭酸カリウム(304 mg、2.2 mmol)を加えた。反応混合物を195 で3時間加熱し、室温に冷却し、DCMで希釈し、濾過して濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAcに続いてMeOH/EtOAc (20-80)で精製して、表題化合物101 (94 mg、収率30%)を白色固体として得た。MS (m/z): 580.3 (M+H)。

30

【0373】

段階6：(S)-N-(4-(2-(4-((3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (103)

ニトロ化合物101 (90 mg、0.16 mmol)をMeOH (4 ml)に溶解した溶液に、0 で、NiCl₂ x 6H₂O (74 mg、0.31 mmol)およびNaBH₄ (23 mg、0.62 mmol)を加えた。反応混合物を1時間放置で撹拌させ、濃縮して乾燥させ、得られた個体を2MのHClに溶解した。酸性溶液を次に、水酸化アンモニウム水溶液で塩基性にし、EtOAcで抽出した。有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し蒸発させてアミン102 (80 mg、収率95%)を生成し、これをさらなる精製および特徴づけなしで用いた。

40

【0374】

アミン102 (80 mg、0.15 mmol)をTHF (2 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル (64 mg、0.36 mmol)を加えた。反応混合物を1時間撹拌し、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAc:ヘキサン (1:1)に続いてEtOAcで精製して、表題化合物103 (34 mg、収率30%)を白色固体として得た。MS (m/z): 727.5 (M+H)。

【0375】

段階7：(S)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (104)

50

103 (34 mg、0.047 mmol)をCH₃CN/MeOH (0.5 mL/2.0 mL)に溶解した溶液に、濃HCl (8滴)を加え、反応物を2時間放置で攪拌させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体をジエチルエーテルで粉碎し、次にギルソンHPLC分取システム、カラムAquasil C18 (水中2% MeOH ~ 100% MeOH)で精製して、表題化合物104 (2.5 mg、収率9%)を白色固体として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 11.82 (1H, s), 8.51 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.23 (1H, s), 8.02-7.98 (2H, m), 7.82 (2H, d, J=7.83 Hz), 7.52 (2H, br), 7.41 (2H, d, J=7.83 Hz), 7.33-7.25 (5H, m), 6.64 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.20 (1H, br), 3.83 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.34-2.32 (2H, m), 2.03-1.96 (2H, m), 1.56 (2H, br). MS (m/z) 613.3 (M+H).

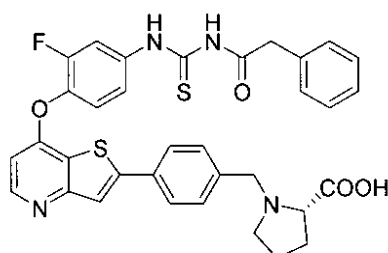
【0376】

10

例72

(S)-1-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸(106)

【化55】

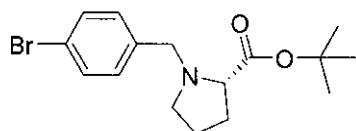


20

106: 例 72

段階1: 1-(4-ブロモベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチル(105)

【化56】



105

30

スキーム14に従い、ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチルを臭化3-プロモベンジルと反応させることにより、表題化合物105を白色固体として得た(1.62g、収率94%)。LRMS 340.1/342.1 (M+1).

【0377】

(S)-1-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボン酸(106)

表題化合物106を、化合物104 (例71、スキーム19)の合成について上記したものと同様の手順に従い、ただし段階2において臭化物97を臭化物105で置き換え、段階4 (TBS-保護)を行わず、最終段階においてTFA/DCM混合物をtert-ブチルエステル脱保護のために用いることにより、得た。H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.47 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.53 (1H, br), 8.13 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=12.91 Hz), 7.96 (2H, d, J=7.02 Hz), 7.60 (2H, d, J=7.63 Hz), 7.54 (2H, br), 7.34-7.27 (5H, m), 6.67 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.40 (1H, br), 4.23 (1H, br), 3.83 (2H, s), 3.38 (2H, s), 2.38 (1H, br), 2.00 (2H, br), 1.85 (1H, br). MS (m/z) 641.3 (M+H).

40

【0378】

例73~82 (化合物13i~13r)

化合物13a (例12, スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において塩化トリメチルスズを塩化トリブチルスズで置き換え、段階2において2-プロモチアゾ

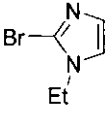
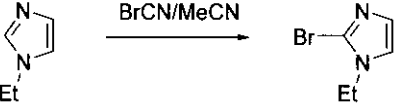
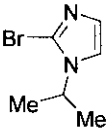
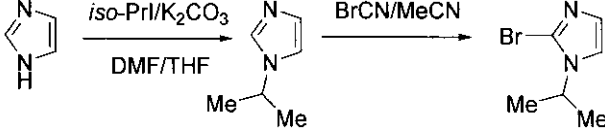
50

ールを表9の臭化ヘテロアリールで置き換えて、表題化合物13i~13rを合成した。化合物13i~13r (例73~82)の特徴づけを表10に示す。

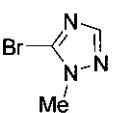
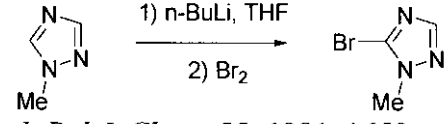
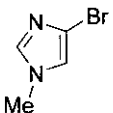
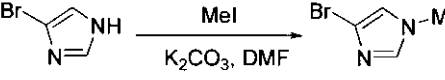
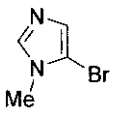
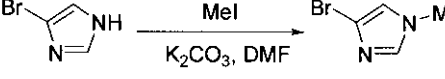
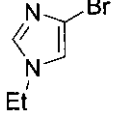
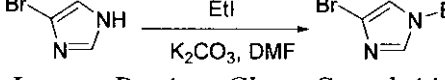
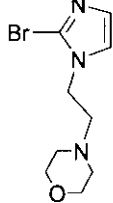
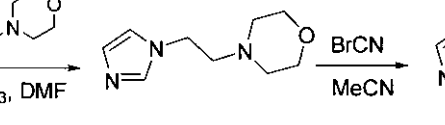
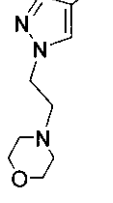
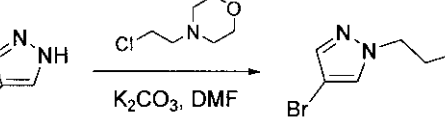
【表16】

表9

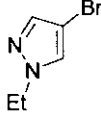
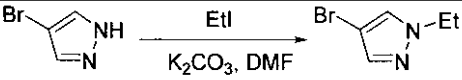
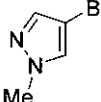
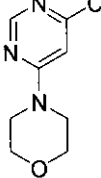
化合物13i-13rの合成に用いた臭化ヘテロアリール類(例73-82)

臭化ヘテロアリール	調製
	 <p>McCullum, P., <i>et al.</i>, <i>Aust. J. Chem.</i> 52(3), 1999, 159-166</p>
	 <p>McCullum, P., <i>et al.</i>, <i>Aust. J. Chem.</i> 52(3), 1999, 159-166</p>

【表 17】

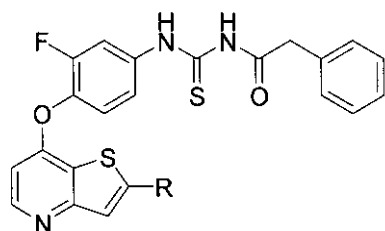
	 <p>Borai, M. El <i>et al.</i> <i>Pol J. Chem.</i> 55, 1981, 1659</p>	
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>	10
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>	20
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>	20
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790. d) BrCN をこのような目的のために用いた場合の参考文献</p>	30
	 <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>	40

【表 1 8】

	<p style="text-align: center;">  </p> <p>a) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Acta Chem. Scand.</i> 44, 10; 1990; 1050-1057. b) Begtrup, M.; <i>Bull. Soc. Chim. Belg.</i>; 97; 8-9; 1988; 573-598. c) Begtrup, M.; Larsen, P.; <i>Chem. Pharm. Bull.</i> 42, 9; 1994; 1784-1790.</p>
	市販品
	市販品

10

【化 5 7】



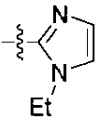
13i-13r: 例 73-82

20

【表 1 9】

表 10

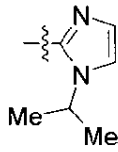
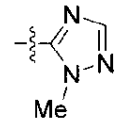
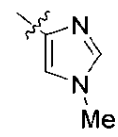
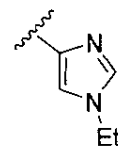
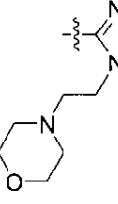
化合物 13i-13r の特徴づけ(例 73-82)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
13i	73		N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.09 Hz), 8.02 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.82 (1H, s), 7.53-7.46 (3H, m), 7.34-7.28 (5H, m), 7.06 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.37 (2H, q, J=6.85 Hz), 3.83 (2H, s), 1.43 (3H, t, J=7.24 Hz) MS (m/z) 532.3 (M+H)

30

40

【表 20】

13j	74		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-イソプロピル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.53 (1H, d, J=5.38 Hz), 8.02 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.81 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.53 (2H, d, J=5.28 Hz), 7.34-7.26 (5H, m), 7.09 (1H, s), 6.68 (1H, d, J=5.28 Hz), 4.98 (1H, quintet, J=6.46 Hz), 3.83 (2H, s), 1.49 (6H, d, J=6.46 Hz) MS (m/z) 546.3 (M+H)	
13k	75		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-メチル-4H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.45 (1H, s), 11.78 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.16 (1H, s), 8.02 (s, 1H), 7.98 (1H, s), 7.52 (2H, s), 7.30-7.21 (5H, m), 6.72 (1H, d, J=5.09), 4.16 (3H, s), 3.78 (2H, s) . MS (m/z) 519.2 (M+H)	10
13l	76		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.44 (1H, d, J=5.67 Hz), 8.01 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.85 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.51-7.50 (2H, m), 7.33-7.27 (5H, m), 6.57 (1H, d, J=5.48 Hz), 3.83 (2H, s), 3.72 (3H, s) . MS (m/z) 518.2 (M+H)	20
13m	77		N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.50 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.56 (1H, d, J=5.87 Hz), 8.14 (1H, s), 8.11-8.04 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.57-7.56 (2H, m), 7.35-7.56 (5H, m), 6.76 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.10 (2H, q, J=7.24 Hz), 3.84 (2H, s), 1.44 (3H, t, J=7.24 Hz) . MS (m/z) 532.2 (M+H)	
13n	78		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H nmr (400 MHz,DMSO-d ₆) δ ppm 12.49 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.09 Hz), 8.02 (1H, d, J=11.93 Hz), 7.90 (1H, s), 7.54-7.48 (3H, m), 7.33-7.24 (5H, m), 7.06 (1H, s), 6.69 (1H, d, J=4.90 Hz), 4.44 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.55-3.51 (4H, m), 2.71 (2H, s), 2.50 (2H, s) . MS (m/z) 617.3 (M+H)	30

【表 2 1】

13o	79		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2- モルホリノエチル)- 1H-ピラゾール-4-イル) チエノ[3,2-b]ピリジン- 7-イルオキシ)フェニル カルバモチオイル)-2-フ ェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.46 (1H, s), 11.81 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.33 (1H, s), 8.01-7.99 (2H, m), 7.69 (1H, s), 7.51-7.49 (2H, m), 7.34-7.24 (5H, m), 6.59 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.26 (2H, t, J=6.46 Hz), 3.82 (2H, s), 3.54 (4H, t, J=4.40 Hz), 2.74 (2H, t, J=6.46 Hz), 2.42 (4H, br). MS (m/z) 617.3 (M+H).
13p	80		N-(4-(2-(1-エチル-1H-ピ ラゾール-4-イル)チエノ [3,2-b]ピリジン-7-イル オキシ)-3-フルオロフェ ニルカルバモチオイル)- 2-フェニルアセトア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.47(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.02-7.99(m, 2H), 7.70(s, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 7.39- 7.32(m, 4H), 7.31-7.25(m, 1H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.18(q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 1.41(t, J = 7.2 Hz, 3H).
13q	81		N-(3-フルオロ-4-(2-(1- メチル-1H-ピラゾール- 4-イル)チエノ[3,2-b]ピ リジン-7-イルオキシ)フ ェニルカルバモチオイル)- 2-フェニルアセトア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.50(s, 1H), 11.85(s, 1H), 8.47(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.31(s, 1H), 8.02(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.70(s, 1H), 7.55-7.52(m, 2H), 7.38-7.32(m, 4H), 7.31-7.28(m, 1H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.89(s, 3H), 3.83(s, 2H).
13r	82		N-(3-フルオロ-4-(2-(6- モルホリノピリミジン- 4-イル)チエノ[3,2-b]ピ リジン-7-イルオキシ)フ ェニルカルバモチオイル)- 2-フェニルアセトア ミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.60(s, 1H), 8.56(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.55(s, 1H), 8.03(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.66(s, 1H), 7.58- 7.52(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31- 7.24(m, 1H), 6.70(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.78-3.68(m, 8H).

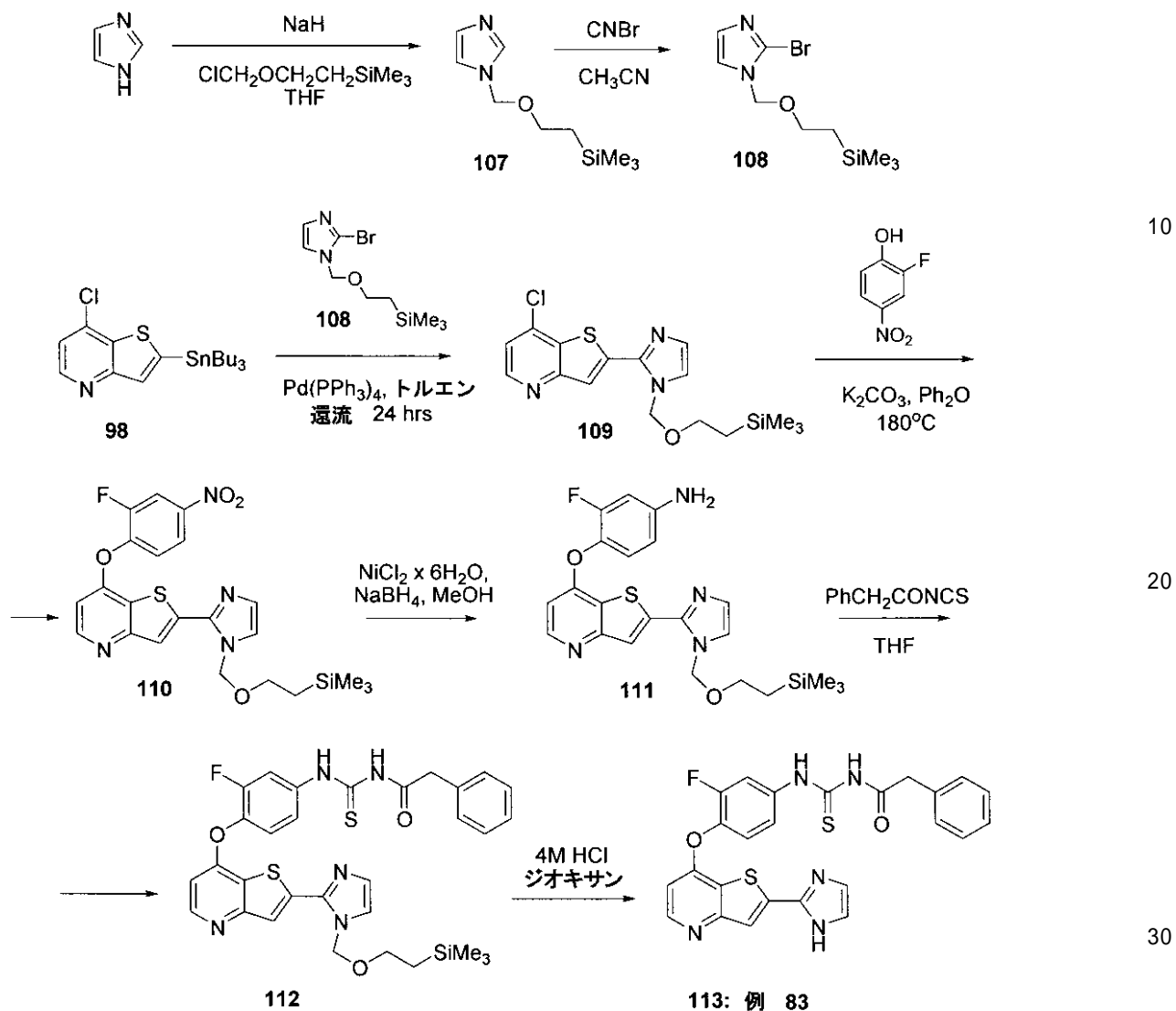
10

20

【 0 3 7 9 】

【化58】

スキーム 20



例83

N-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (113)

段階1: 1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール(107)

NaH (油中60%分散体、0.65 g、16.2 mmol)の撹拌した懸濁液に、0 で、THF (14 mL)中のイミダゾール(1 g、14.7 mmol)を加えた。混合物を30分かけて室温に加温し、続いて0 に冷却し、(2-(クロロメトキシ)エチル)トリメチルシラン(2.73 ml、15.4 mmol)を加えた。合わせた混合物を1時間かけて室温に加温し、飽和水性塩化アンモニウムで急冷し、濃縮して乾燥させ、水とEtOAcの間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して蒸発させた。残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液: EtOAc、次にMeOH/EtOAc 20:80)で精製して、表題化合物(2.04 g、収率70%)を白色固体として得た。MS (m/z) 199.3 (M+H)。

40

【0380】

段階2: 2-ブromo-1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール(108)

107 (100 mg、0.50 mmol)をアセトニトリル(1 mL)に溶解した溶液に、室温で臭化シアン(107 mg、1.0 mmol)を加え、混合物を室温で3時間放置で撹拌させ、濃縮して乾燥させ、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して

50

乾燥させた。残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液:EtOAc/ヘキサン25:75、次にEtOAc)で精製して、表題化合物108(45 mg、収率32%)を無色油状物として得た。MS (m/z) 277.0/279.0 (M+H).

【0381】

段階3:7-クロロ-2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(109)

化合物98(スキーム19)から出発し、化合物10(例12、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階2において2-プロモチアゾールを臭化物108で置き換えて、表題化合物109を白色固体として得た(22 mg、収率41%)。MS (m/z) 366.1/368.1 (M+H).

【0382】

段階4:7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(110)

化合物11(例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物10を化合物109で置き換えて、表題化合物110を黄色固体(104 mg、収率50%)として得た。MS (m/z) 487.3 (M+H).

【0383】

段階5~6:N-(3-フルオロ-4-(2-(1-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メチル)-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(112)

化合物13a(例12、段階4~5、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物11を化合物110で置き換え、中間体アミン111(アミン12の代わり)を用いて、表題化合物112をベージュ色固体(48 mg、収率33%)として得た。MS (m/z) 634.3 (M+H).

【0384】

段階7:N-(4-(2-(1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(113)

112(21 mg、0.033 mmol)をジオキサン(3.5 mL)中の4NのHClに溶解した溶液を、55 °Cで1時間放置で攪拌させた。混合物を冷却し、溶媒を減圧下で除去した。得られた粘性物質をエーテルで数回粉碎して固体物質を生成し、これを高真空化で乾燥して、生成物113をベージュ色固体(5 mg、収率28%)として得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.50(1H, s), 11.84(1H, s), 8.66(1H, d, J=5.67 Hz), 8.39(1H, s), 8.06(1H, d, J=12.72 Hz), 7.68(2H, s), 7.59-7.58(2H, m), 7.36-7.30(5H, m), 6.86(1H, d, J=5.48 Hz), 3.83(2H, s). MS (m/z) 504.1 (M+H).

【0385】

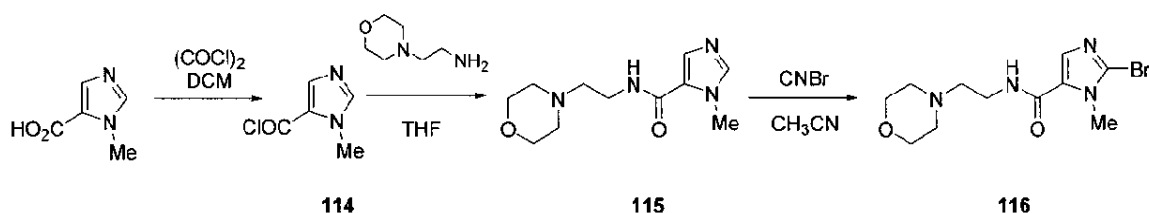
10

20

30

【化59】

スキーム21

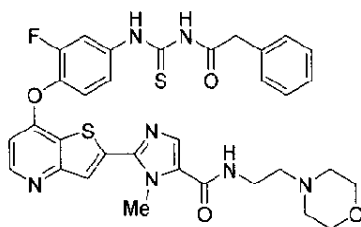


114

115

116

10



117: 例 84

例84

2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(117)

段階1: 1-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(115)

1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸(0.92 g、7.3 mmol) [Rapoport, H.; et al.; *Synthesis* 1988; 767.]をジクロロメタン(10 ml)に懸濁させた懸濁液に、塩化オキサリル(2.6 ml、29.2 mmol)を加え、反応混合物を1時間加熱還流し、冷却し、濃縮して乾燥させて、酸塩化物114(1.05 g、100%)を生成し、これを特徴づけおよびさらなる精製なしで用いた。

【0386】

酸塩化物114(1.05 g、7.3 mmol)をTHF(10 mL)に懸濁させた懸濁液に、2-モルホリノエタンアミン(2.38 g、18.5 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、濃縮して乾燥させ、残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液: クロロホルム/MeOH/水酸化アンモニウム100:2:0.5)で精製して、表題化合物115(551 mg、収率32%)を白色固体として得た。MS (m/z) 239.1 (M+H).

【0387】

段階2: 2-プロモ-1-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(116)

115(550 mg、2.31 mmol)をアセトニトリル(5 mL)に溶解した溶液に、臭化シアン(489 mg、4.6 mmol)を加えた。反応フラスコをアルミニウム箔で被覆し、混合物を室温で18時間放置で攪拌させた。溶媒を減圧下で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィ(溶離液: 100% EtOAc ~ 30%MeOH/EtOAc)で精製して、表題化合物116をベージュ色固体(230 mg、31%)として得た。MS (m/z) 317.1/319.1 (M+H).

【0388】

段階3: 2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-N-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-5-カルボキサミド(117)

化合物13a(例12、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において塩化トリメチルスズを塩化トリブチルスズで、および段階2において2-プロモチアゾールを臭化物116で置き換えて、表題化合物117を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

20

30

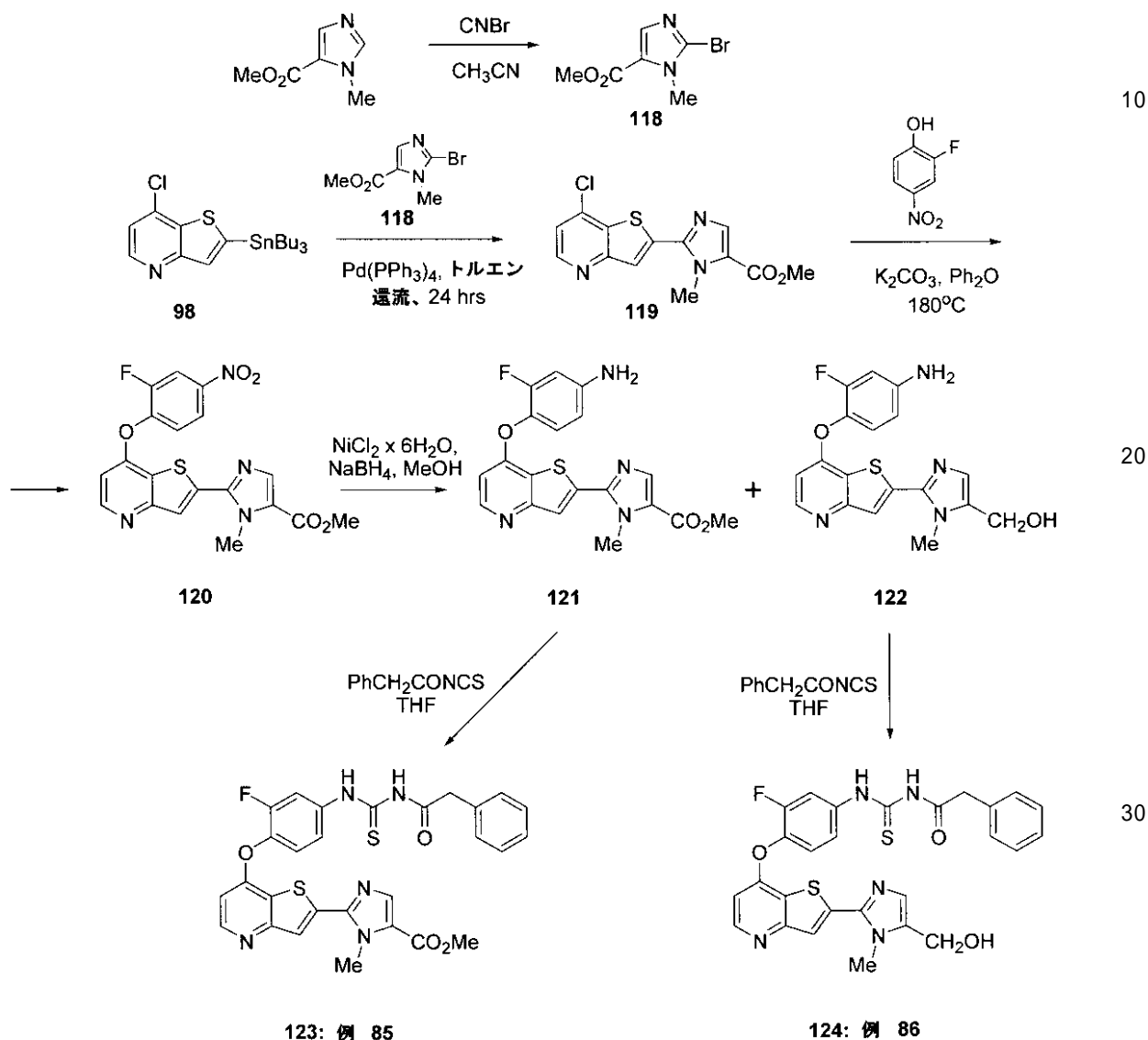
40

50

ppm 8.55 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.47 (1H, br), 8.04 (1H, s), 7.97 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.67 (1H, s), 7.49 (2H, br), 7.33-7.32 (4H, m), 7.26 (1H, m), 6.70 (1H, d, J=5.09 Hz), 4.18 (3H, s), 3.84 (2H, s), 3.57 (4H, br), 2.47-2.33 (8H, m). MS (m/z) 674.3 (M+H).

【化60】

スキーム 22



例85および86

2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル(123)、および
N-(3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(124)

【0389】

段階1: 2-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル(118)

化合物116 (スキーム21)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物115を1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチルで置き換えて、表題化合物118をベージュ色固体(373 mg、収率49%)として得た。MS (m/z) 219.1/221.1 (M+H).

【0390】

段階2: 2-(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カル

10

20

30

40

50

ボン酸メチル(119)

化合物98 (スキーム19)から出発し、化合物10 (例12、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階2において2-プロモチアゾールを臭化物118で置き換えて、表題化合物119を白色固体(580 mg、収率100%)として得た。MS (m/z) 308.1/310.0 (M+H)。

【0391】

段階3: 2-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル(120)

化合物11 (例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物10を化合物119で置き換えて、表題化合物120を黄色固体(254 mg、収率31%)として得た。MS (m/z) 429.1 (M+H)。

【0392】

段階4: 2-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル(121)および(2-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)メタノール(122)

化合物12 (例12、段階4、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物11を化合物120で置き換えて、表題化合物121および122を白色固体(39 mg、収率21%および56 mg、収率32%)として得た。それぞれMS (m/z) 399.1 (M+H)およびMS (m/z) 371.1 (M+H)。

【0393】

段階5: 2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボン酸メチル(123)

化合物13a (例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物12を化合物121で置き換えて、表題化合物123をベージュ色固体(35 mg、収率63%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.58 (1H, dd, 5.48, 0.98 Hz), 8.13 (1H, d, J=0.98 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.17 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 7.27 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.83 (2H, s)。MS (m/z) 576.2 (M+H)。

【0394】

段階5a: N-(3-フルオロ-4-(2-(5-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(124)

化合物13a (例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物12を化合物122で置き換えて、表題化合物124をベージュ色固体(32 mg、収率39%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.48 (1H, s), 11.82 (1H, s), 8.58 (1H, dd, 5.48, 0.98 Hz), 8.13 (1H, d, J=0.98 Hz), 8.03 (1H, d, J=12.52 Hz), 7.81 (1H, d, J=1.17 Hz), 7.55-7.54 (2H, m), 7.36-7.31 (4H, m), 7.27 (1H, m), 6.74 (1H, d, J=5.48 Hz), 4.21 (3H, s), 3.83 (3H, s), 3.83 (2H, s)。MS (m/z) 576.2 (M+H)。

【0395】

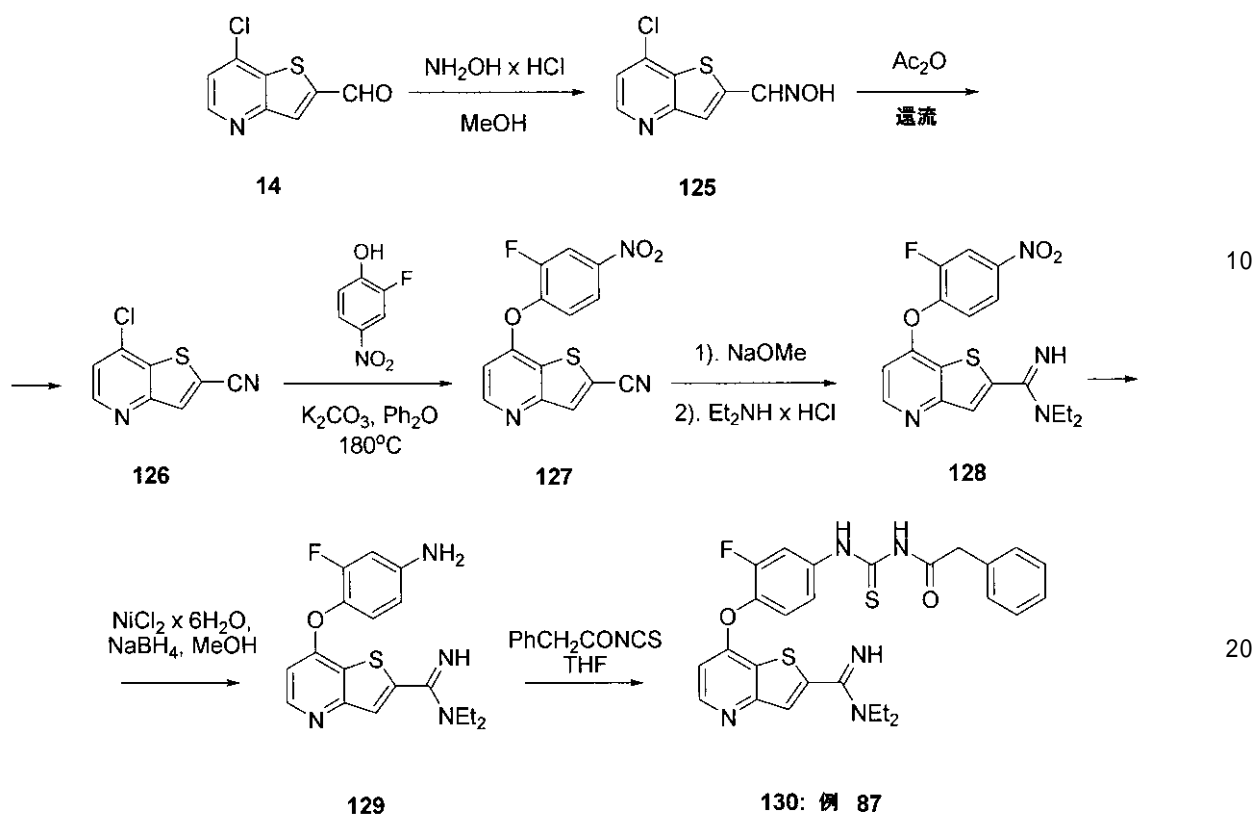
10

20

30

【化61】

スキーム23



例87

N-(4-(2-(N,N-ジエチルカルバミドイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(130)

段階1: 7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルバルデヒドオキシム(125)

アルデヒド14 (スキーム3)をMeOHに溶解した溶液に、水(0.5 mL)中の $\text{NH}_2\text{OH} \times \text{HCl}$ (227 mg、3.26 mmol)を加え、混合物を室温で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をEtOAcおよび水の間で分別した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、蒸発させて乾燥し、表題化合物125 (458 mg、収率85%)を白色固体として得た。MS (m/z) 213.1/215.1 (M+H).

【0396】

段階2: 7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル(126)

オキシム125 (100 mg、0.47 mmol)を無水酢酸 (2 ml)に溶解した溶液を、還流に3時間、続いて90 に48時間設定した。無水酢酸を減圧下で除去し、残留物を冷水性 K_2CO_3 水溶液とEtOAcの間で分別した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して乾燥させ、残留固体をカラムクロマトグラフィにより、溶離液: 25% EtOAc/ヘキサン(25:75)、次に100% EtOAcで精製して、表題化合物126 (65 mg、収率71%)を得た。MS (m/z) 195.1/197.1 (M+H).

【0397】

段階3: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニトリル(127)

化合物11 (例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物10を化合物126で置き換えて、表題化合物127を黄色固体(114 mg、収率60%)として得た。MS (m/z) 316.0 (M+H).

【0398】

段階4: N,N-ジエチル-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カ

10

20

30

40

50

ルボキシミドアミド(128)

ニトリル127 (116 mg、0.37 mmol)をMeOH (3 mL)に溶解した溶液に、NaOMe (MeOH中25%、0.09 ml、0.39 mmol)を加え、混合物を室温で18時間放置で攪拌させた。続いてEt₂NH x HCl (1.01 g、9.25 mmol)を加え、混合物を12時間加熱還流し、室温に冷却し、溶媒を減圧下で除去した。残留物をEtOAcと飽和水性塩化アンモニウムの間で分別し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮して乾燥させた。残留固体をカラムクロマトグラフィ(溶離液: EtOAc次にCHCl₃/MeOH/NH₄OH 44:5:0.5)により精製し、表題化合物128 (30 mg、収率21%)を白色固体として得た。MS (m/z) 389.2 (M+H)。

【0399】

段階4~5: N-(4-(2-(N,N-ジエチルカルバミドイル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(130)

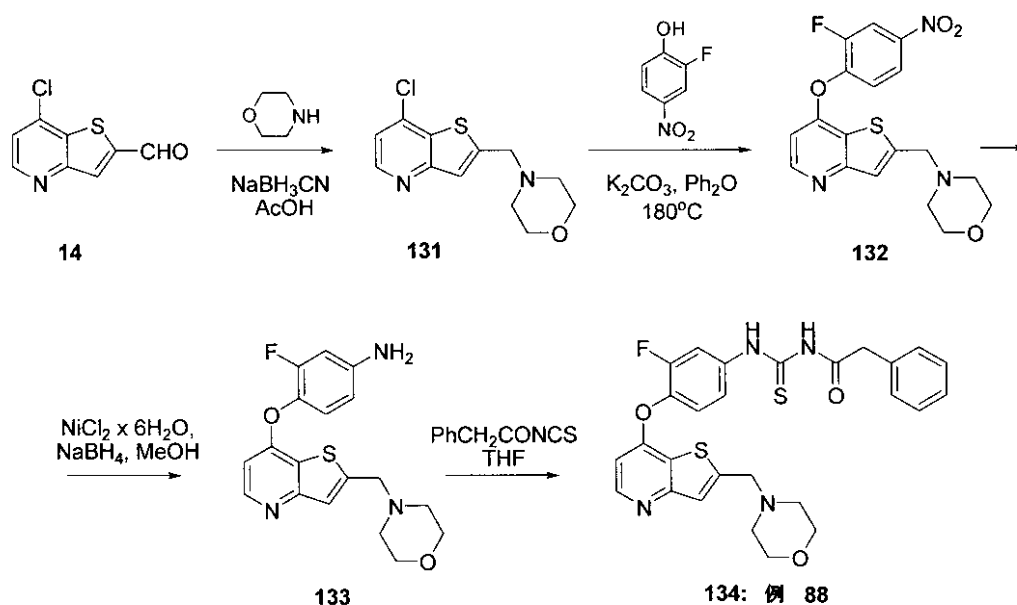
10

化合物13a (例12、段階4~5、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物11を化合物128で置き換え、また中間体アミン129を用いて(アミン12の代わりに)、表題化合物130をベージュ色固体(5 mg、収率13%)として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 8.58 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.29 (1H, s), 8.02 (1H, d, J=11.35 Hz), 7.81 (1H, d, J=2.54 Hz), 7.53 (2H, br), 7.34-7.33 (5H, m), 6.74 (1H, d, J=5.28 Hz), 3.83 (2H, s), 3.40 (4H, q, J=6.91 Hz), 1.16 (6H, t, J=6.95 Hz)。MS (m/z) 536.2 (M+H)。

【化62】

スキーム 24

20



30

【0400】

例88

N-(3-フルオロ-4-(2-(モルホリノメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(134)

40

段階1: 4-((7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン(131)

アルデヒド14 (スキーム3) (316 mg、1.6 mmol)およびモルホリン(0.15 ml、1.52 mmol)をMeOH (20 mL)に溶解した溶液に、酢酸(0.88 ml、15 mmol)を加え、続いてシアノホウ化水素ナトリウム(105 mg、1.67 mmol)を加えた。得られた混合物を18時間放置で攪拌させ、飽和炭酸カリウム水溶液 (5 mL)で急冷し、減圧下で蒸発させて、残留物をEtOAcと水の間で分別した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して乾燥させ、残留固体をカラムクロマトグラフィにより、溶離液をEtOAc/ヘキサン(30:70)に続いてMeOH/EtOAc (1:99)で精製し、表題化合物131 (120 mg、収率29%)を得た。MS (m/z) 269.0/271.0 (M+H)。

【0401】

50

段階2：4-((7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メチル)モルホリン(132)

化合物11(例12、段階3、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物10を化合物131で置き換えて、表題化合物132を黄色固体(110 mg、収率69%)として得た。MS (m/z) 390.1 (M+H).

【0402】

段階3~4：N-(3-フルオロ-4-(2-(モルホリノメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(134)

化合物13a(例12、段階4~5、スキーム2)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物11を化合物132で置き換え、かつ中間体アミン133(アミン12の代わり)を用いて、表題化合物134を白色固体(38 mg、収率27%)として得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 12.89 (1H, s), 12.24 (1H, s), 8.87 (1H, d, J=4.71 Hz), 8.42 (1H, d, J=12.13 Hz), 7.95-7.88 (3H, m), 7.76-7.68 (5H, m), 7.00 (1H, d, J=5.28 Hz), 4.26-4.25 (4H, m), 4.02 (4H, br), 3.76 (2H, s), 2.90 (2H, s). MS (m/z) 537.2 (M+H).

【0403】

例89~92

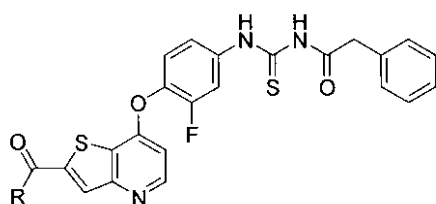
1-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチル(135a),

3-((7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル(135b), (R)-N-(4-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(135c)および

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(135d)

化合物135a~d(例89~92)を、化合物8a(例1、スキーム1)の合成のための上記の手順に従って得た。135a~dの特徴づけを表11に示す。

【化63】



135 a-d: 例 89-92

10

20

30

【表 2 2】

表 11

化合物 135a-d の特徴づけ(例 89-92)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
135a	89		1-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(S)-tert-ブチル	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.61(d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.58(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.10(s, 0.7H), 8.03(bd, J = 12.0 Hz, 1H), 7.86(s, 0.3H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.47-7.20(m, 5H), 6.77(d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 6.75(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 5.02-4.97(m, 0.3H), 4.20(dd, J = 3.2 および 8.4 Hz, 0.7H), 3.97(t, J = 6.8 Hz, 1.4H), 3.82(s, 1.4H), 3.80(t, J = 6.8 Hz, 0.6H), 3.55(s, 0.6H), 2.3-1.10(m, 5H), 1.41(s, 6.3H), 1.19(s, 2.7H).
135b	90		3-((7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキسامイド)メチル)ピロリジン-1-カルボン酸(R)-tert-ブチル	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.81(s, 1H), 9.05-8.90(m, 1H), 8.58(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.32-8.22(m, 1H), 8.02(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.56-7.52(m, 2H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.73(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.54-3.20(m, 4H), 1.91-1.74(m, 4H), 1.39(bs, 9H).
135c	91		(R)-N-(4-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 12.54 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.54 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.14 (s, 1H), 7.96 (dd, 1H, J=11.4/2.1 Hz), 7.52-7.26 (m, 6H), 6.63 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.35-3.52 (m, 5H), 3.80 (s, 2H), 2.79 (s, 6H), 2.70-2.40 (m, 2H).
135d	92		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	LRMS (M+1) 549.3 (100%), 550.3 (32%).

【 0 4 0 4 】

例93

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(136a)

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(135d、例92) (686 mg、1.25 mmol)をTHF (2 mL)に可溶化した；ジクロロメタン(4 mL)およびエーテル中の1M塩化水素(1.5 mL、1.5 mmol)を成功に加えた。反応混合物を1時間攪拌し、溶媒を減圧下で部分的に蒸発させて沈殿物を形成し、これを濾過により回収して、表題化合物136a (380 mg、収率65%)を淡黄色固体として得た。この物質の特徴づけを表12に示す。

【 0 4 0 5 】

例94

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(136b)

10

20

30

40

50

化合物136a (例93)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物135d (例92、表11)を化合物8o (例37、表6)で置き換えて、表題化合物136bを得た。この物質の特徴づけを表12に示す。

【0406】

例95

(S)-1-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸塩酸塩(136c)

化合物136a (例93)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物135d (例92、表11)を化合物135a (例89、表11)で置き換えて、表題化合物136cを得た。この物質の特徴づけを表12に示す。

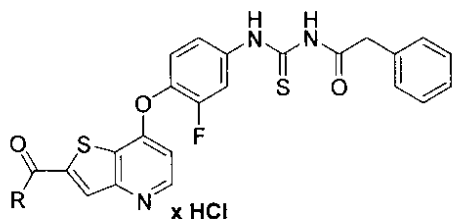
【0407】

例96

N-(4-(2-(アゼパン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(136d)

表題化合物136dを、化合物136a (例93、表12)の合成のための上記の手順に従って得た。136dの特徴づけを表12に示す。

【化64】

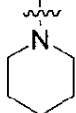

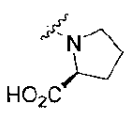
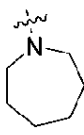


136 a-d: 例 93-96

【表 2 3】

表 12

化合物 136a-d の特徴づけ(例 93-96)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
136a	93		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピペリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.05 (d, 1H, J=11.3 Hz), 7.82 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.84 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 1.65-1.09 (m, 6H).
136b	94		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.58-7.53(m, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
136c	95		(S)-1-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸塩酸塩	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 8.12(s, 0.7H), 8.05(d, J = 21.0 Hz, 1H), 7.88(s, 0.3H), 7.58-7.54(m, 2H), 7.37-7.10(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 0.7H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 0.3H), 5.03-4.99(m, 0.3H), 4.48(dd, J = 4.4 および 8.0 Hz, 0.7H), 3.98(t, J = 7.2 Hz, 1.4 H), 3.82(s, 2H), 3.68-3.60(m, 0.61H), 2.32-2.25(m, 1H), 2.08-1.90(m, 3H).
136d	96		N-(4-(2-(アゼパン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.04 (d, 1H, J=11.5 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.56-7.55 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.81 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.67-3.56 (m, 4H), 1.76-1.57 (m, 8H).

10

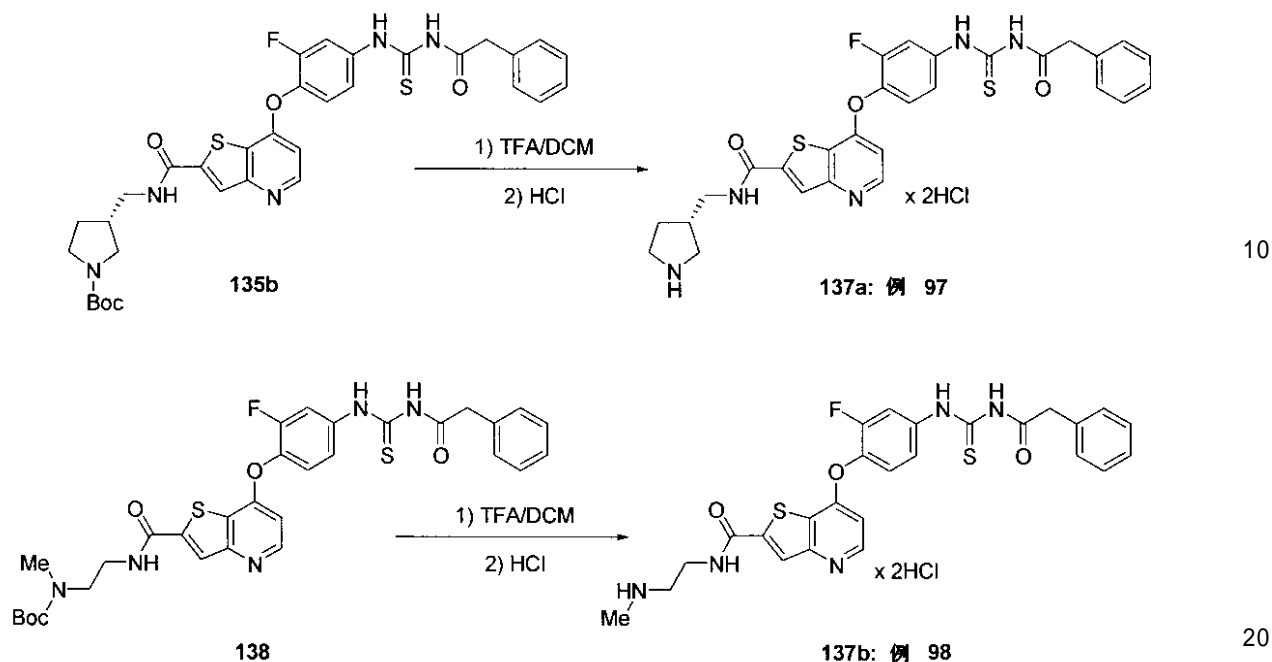
20

30

【 0 4 0 8 】

【化65】

スキーム 25



例97

(S)-7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イルメチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(137a)

135b (表11) (16 mg、0.028 mmol)をCH₂Cl₂ (15 mL)に溶解した溶液に、TFA (1 mL)を加えた。反応混合物を反応が完了するまで室温で攪拌し、次に反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液で急冷し、DCMで抽出した。抽出物を濃縮し、残留物をDCM (15 mL)に溶解し、塩化水素(エーテル中0.5M、46 μL、0.046 mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、溶媒を減圧下で部分的に蒸発させて沈殿物を形成し、これを濾過により回収して、表題化合物137a (10 mg、収率87%)を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 9.49-9.43(m, 1H), 9.24(bs, 1H), 8.74(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.38(s, 1H), 8.03(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.58-7.5(m, 2H), 7.3-7.30(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.79(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.80-3.54(m, 3H), 3.30-3.20(m, 1H), 3.20-3.10(m, 1H), 2.12-2.02(m, 1H), 2.00-1.95(m, 2H), 1.74-1.63(m, 1H).

30

【0409】

例98

7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N-(2-(メチルアミノ)エチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩 (137b)

段階1~7: 2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(138)

40

化合物8a (例1、スキーム1)の合成のための上記の手順に従い、ただしジメチルアミンを2-アミノエチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えて、表題化合物138を得た(13%)。LRMS (M+1) 638.2 (100%)。

【0410】

段階8: 7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N-(2-(メチルアミノ)エチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド塩酸塩(137b)

137aの合成のための上記の手順に従い、ただし化合物135bを化合物138で置き換えて、表題化合物137bをHCl塩として65%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.49(s, 1H), 11.83(s, 1H), 9.39(t, J = 5.2Hz, 1H), 8.80(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6

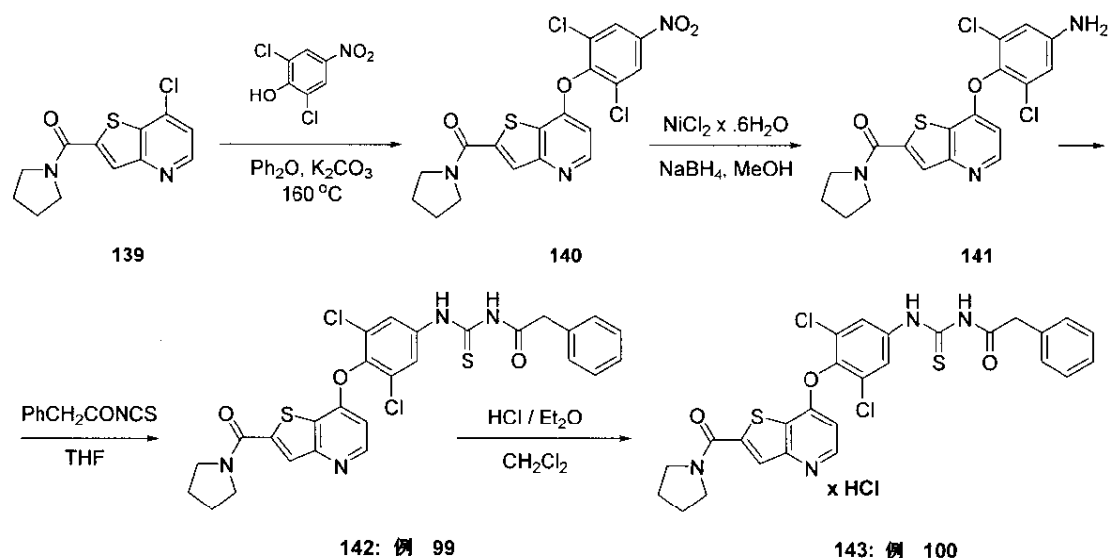
50

Hz, 1H), 8.39(s, 1H), 8.04(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.97(bs, 1H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.78-3.71(m, 0.5H), 3.61(q, J = 6.0 Hz, 1H), 3.21-3.24(m, 0.5H), 3.18-3.04(m, 2H), 2.60(t, J = 4.8 Hz, 2H).

【0411】

【化66】

スキーム26



例99および100

N-(3,5-ジクロロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(142) および

塩化7-(2,6-ジクロロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-4-イウム (143)

段階1~4: (7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(139)

化合物5 (スキーム1、例1)の合成のための上記の順に従い、ただし段階4においてジメチルアミンをピロリジンで置き換えて、表題化合物139を得た。LRMS (M+1) 267.1 (100%)。

【0412】

段階5: (7-(2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(140)

化合物139から出発し、化合物6 (スキーム1、例1)の合成のための上記の順に従い、ただし2-フルオロ-4-ニトロフェノールを2,6-ジクロロ-4-ニトロフェノールで置き換えて、表題化合物140を69%の収率で得た。LRMS (M+1) 438.0 (100%), 439.1 (20%), 440.1 (70%)。

【0413】

段階6~7: N-(3,5-ジクロロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(142)

ニトロ化合物140から出発し、8a (段階6~7、スキーム1、例1)の合成のための上記の順に従い、表題化合物142を49%の収率で得た。LRMS (M+1) 585.3 (100%), 586.2 (34%), 587.3 (72%)。

【0414】

塩化7-(2,6-ジクロロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-4-イウム (143)

化合物136a (表12、例93)の合成のための上記の順に従い、ただし化合物135dを化合物1

10

20

30

40

50

42で置き換えて、表題化合物143を42%の収率で得た。143の特徴づけを表13に示す。

【0415】

例101および102

N-(3-クロロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (144)および

N-(3-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (145)

化合物144~145(例101~102)を、化合物143(例100)の合成のための上記の手順に従って得た。化合物144~145の特徴づけを表13に示す。

【0416】

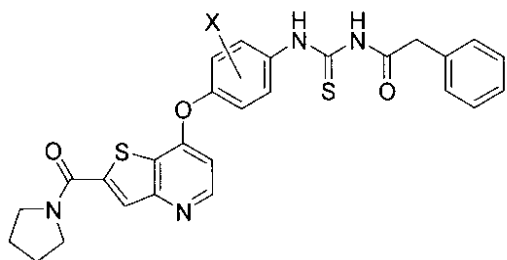
例103および104

2-フェニル-N-(4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(146)および

N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(147)

化合物146~147(例103~104)を、化合物142(例99)の合成のための上記の手順に従って得た。化合物145~147の特徴づけを表13に示す。

【化67】

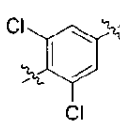
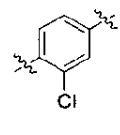
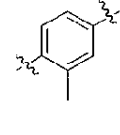
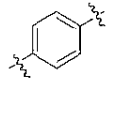
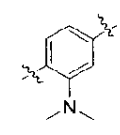


143-147: 例 100-104

【表 2 4】

表 13

化合物 143-146 の特徴づけ(例 99-103)

化合物	例	Ar	名称	特徴づけ
143	100		N-(3,5-ジクロロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.44 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.61 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.10 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.68 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.70-3.40 (m, 2H), 1.99-1.18 (m, 4H).
144	101		N-(3-クロロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.43 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.14 (d, 1H, J=2.3 Hz), 8.06 (s, 1H), 7.70 (dd, 1H, J=8.8/2.5 Hz), 7.55 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.34-7.26 (m, 5H), 6.74 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.56-3.53 (m, 2H), 1.99-1.88 (m, 4H).
145	102		N-(3-メチル-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.43 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.62 (d, 1H, J=5.7 Hz), 8.04 (s, 1H), 7.69-7.65 (m, 2H), 7.43-7.26 (m, 6H), 6.67 (d, 1H, J=5.7 Hz), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.67-3.38 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.99-1.18 (m, 4H).
146	103		2-フェニル-N-(4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.41(s, 1H), 11.75(s, 1H), 8.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.77(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.36(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.34-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
147	104		N-(3-(ジメチルアミノ)-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.48 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.56 (m, 8H), 6.67 (m, 1H), 3.91 (t, 2H, J=6.8 Hz), 3.78 (s, 2H), 3.74 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.73 (s, 6H), 2.19-2.01 (m, 4H).

10

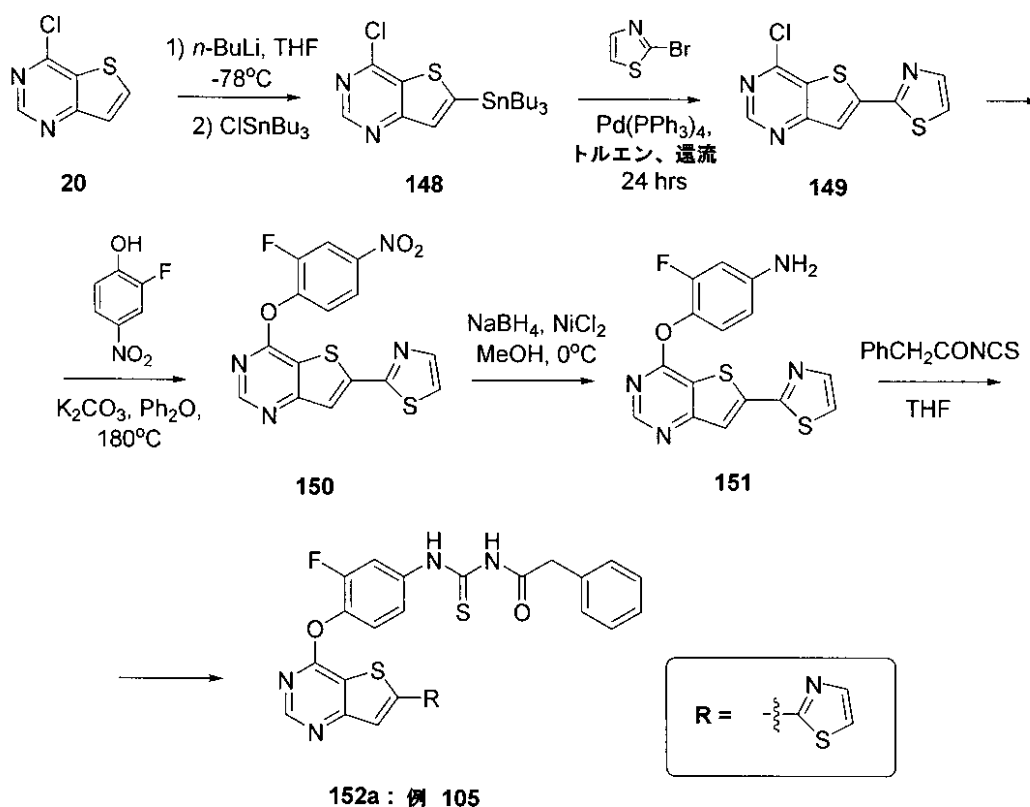
20

30

【 0 4 1 7 】

【化68】

スキーム 27



例105

N-(3-フルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(152a)

段階1: 4-クロロ-6-(トリブチルスタンニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(148)

4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン(20、スキーム4)から出発して、トリブチルスズ化合物98(スキーム19)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物148を79%の収率で得た。LRMS (M+1) 461.1 (100%)。

【0418】

段階2: 4-クロロ-6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(149)

トリブチルスズ化合物148から出発し、化合物10(スキーム2、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物149を81%の収率で得た。LRMS (M+1) 254.0 (100%)。

【0419】

段階3: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(150)

ビス-アリアル化合物149から出発し、化合物11(スキーム2、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物150を65%の収率で得た。LRMS (M+1) 375.0 (100%)。

【0420】

段階4~5: N-(3-フルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(152a)

ニトロ化合物150から出発し、化合物13a(中間体アミン12を介して、スキーム2、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物152aを7%の収率で得た[中間体3-フルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(151)を介して]。152aの特徴づけを表14に示す。

【0421】

例106~108

10

20

30

40

50

N-(3-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(152b),

N-(3-フルオロ-4-(6-(チオフェン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(152c)、および

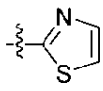
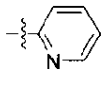
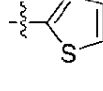
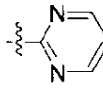
N-(3-フルオロ-4-(6-(ピリミジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(152d)

化合物152b~d(例106~108)を、スキーム27に従い、化合物152a(例105)と同様にして得た。152b~dの特徴づけを表14に示す。

【表25】

表14

化合物152a-dの特徴づけ(例105-108)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
152a	105		N-(3-フルオロ-4-(6-(チアゾール-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.75(s, 1H), 8.32(s, 1H), 8.05(d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.03(d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.96-7.88(m, 1H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.50-7.43(m, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.23(m, 1H), 3.83(s, 2H).
152b	106		N-(3-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.44(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.73(s, 1H), 8.70-8.64(m, 1H), 8.47(s, 1H), 8.38(m, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00(td, J = 2.0 および 8.0 Hz, 1H), 7.92(dd, J = 2.0 および 12.0 Hz, 1H), 7.55(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.53-7.46(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 3.82(s, 2H).
152c	107		N-(3-フルオロ-4-(6-(チオフェン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.69(s, 1H), 7.92(dd, J = 2.4 および 10.4 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.82(dd, J = 1.2 および 4.8 Hz, 1H), 7.79(dd, J = 1.2 および 3.6 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 2.4 および 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 7.24(dd, J = 3.6 および 4.8 Hz, 1H), 3.82(s, 2H).
152d	108		N-(3-フルオロ-4-(6-(ピリミジン-2-イル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.44(s, 1H), 11.80(s, 1H), 9.00(s, 1H), 8.98(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.37(s, 1H), 7.94(dd, J = 2.4 および 12.0 Hz), 7.61(t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.57(t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49(dd, J = 2.4 および 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 3.83(s, 2H).

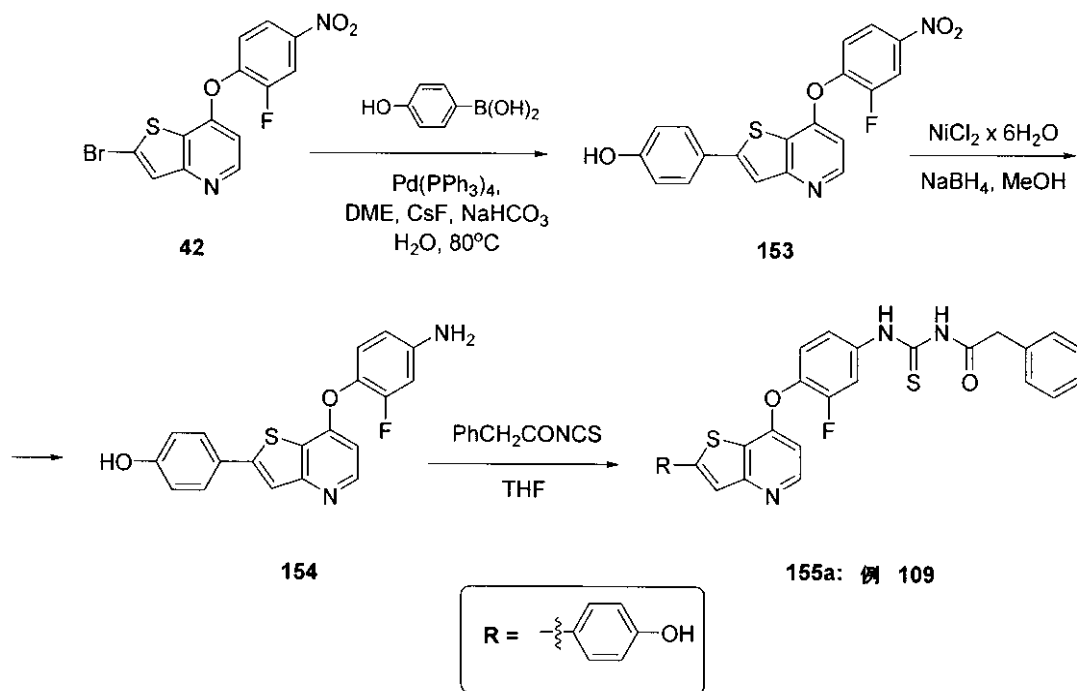
10

20

30

【化69】

スキーム28



10

20

【0422】

例109

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155a)

段階1: 4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノール(153)

2-プロモ-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(42、スキーム8) (650 mg、1.76 mmol)をエチレングリコールジメチルエーテル(18 mL)に溶解した溶液に、4-ヒドロキシフェニルボロン酸(486 mg、3.52 mmol)、テトラキス-トリフェニルホスフィンパラジウム(0) (203 mg、0.18 mmol)、フッ化セシウム(802 mg、5.28 mmol)、および重炭酸ナトリウム (444 mg、5.28 mmol)を水(1 mL)に溶解した溶液を加えた。反応混合物を窒素でパージし、80 で4時間加熱し、飽和水性塩化アンモニウムで急冷し、EtOAcで抽出した。抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で蒸発させた。残留物をメタノールおよびエーテルで粉碎することにより精製して、表題化合物153 (418 mg、収率62%)を黄色固体として得た。LRMS (M+1) 383.1 (100%)

30

【0423】

段階2: 4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノール(154)

アミン49 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしニトロ化合物48をニトロ化合物153で置き換えて、表題化合物154を99%の収率で得た(粗製の物質、次の段階でさらなる精製なしで用いた)。LRMS (M+1) 353.1 (100%)

40

【0424】

段階3: N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155a)

化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしアミン49をアミン154で置き換えて、表題化合物155aを3%の収率で得た。155aの特徴づけを表14aに示す

50

。

【 0 4 2 5 】

例110～118

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155b),

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155c),

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155d),

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ホルホルノフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155e),

N-(3-フルオロ-4-(2-フェニル-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155f),

N-(3-フルオロ-4-(2-(2-ホルホルノピリミジン-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155g),

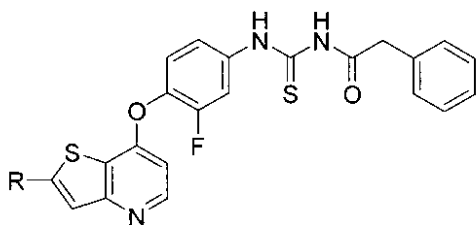
N-(3-フルオロ-4-(2-(2-(2-ホルホルノエトキシ)ピリミジン-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155h),

N-(3-フルオロ-4-(2-(2-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155i)、および

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155j)

化合物155b～j(例110～118)を、化合物155a(例109、スキーム28)と同様にして調製した。155b～jの特徴づけを表14aに示す。

【化70】



155a-j: 例 109-118

10

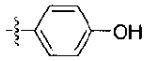
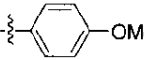
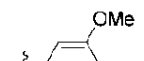
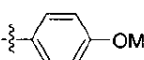
20

30

【表 2 6】

表 14a

化合物 152a-j の特徴づけ(例 109-118)

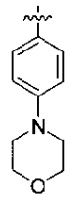
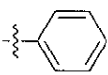
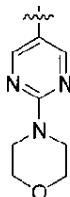
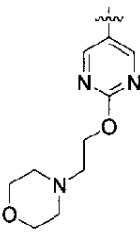
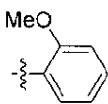
化合物	例	R	名称	特徴づけ
155a	109		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.99 (d, 1H, J=13.1 Hz), 7.83(s, 1H), 7.70 (d, 2H, J=13.1 Hz), 7.52-7.51 (m, 2H), 7.34-7.27 (m, 5H), 6.86 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.59 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H).
155b	110		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.48(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.81(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.66-7.60(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 3H).
155c	111		N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10(s, 1H), 8.01(d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.46-7.37(m, 3H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.05-7.00(m, 1H), 6.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(s, 3H), 3.82(s, 2H).
155d	112		N-(3-フルオロ-4-(2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.01(s, 1H), 8.2-7.76(m, 1H), 7.84(dd, J = 2.4 および 12.0 Hz, 1H), 7.66-7.61(m, 1H), 7.55-7.51(m, 2H), 7.38-7.10(m, 6H), 6.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.90(s, 3H), 3.82(s, 2H).

10

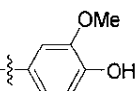
20

30

【表 2 7】

155e	113		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-モルホリノフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.85(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03(d, J = 11.6 Hz, 1H), 7.89(s, 1H), 7.79(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.63-7.56(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.25(m, 1H), 7.05(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.87(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.78-3.73(m, 4H), 3.30-3.24(m, 4H).	
155f	114		N-(3-フルオロ-4-(2-フェニルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 8.01(d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.88(d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.58-7.41(m, 5H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H).	10
155g	115		N-(3-フルオロ-4-(2-(2-モルホリノピリミジン-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.89(s, 2H), 8.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.98(s, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.70-3.66(m, 4H).	20
155h	116		N-(3-フルオロ-4-(2-(2-(2-モルホリノエトキシ)ピリミジン-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49(s, 1H), 11.85(s, 1H), 9.13(s, 2H), 8.56(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 8.03(d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 7.39-7.32(m, 4H), 7.32-7.25(m, 1H), 6.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.50(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.57(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.73(t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.51-2.44(m, 4H).	
155i	117		N-(3-フルオロ-4-(2-(2-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.51 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.67 (d, 1H, J=6.1 Hz), 8.13 (s, 1H), 8.08 (d, 1H, J=13.1 Hz), 8.02 (dd, 1H, J=7.7 / 1.5 Hz), 7.61-7.60 (m, 2H), 7.50 (td, 1H, J=7.8 / 1.7 Hz), 7.35-7.32 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 2H), 7.13 (td, 1H, J=7.6 / 1.1 Hz), 6.88 (d, 1H, J=6.1 Hz), 4.00 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).	30

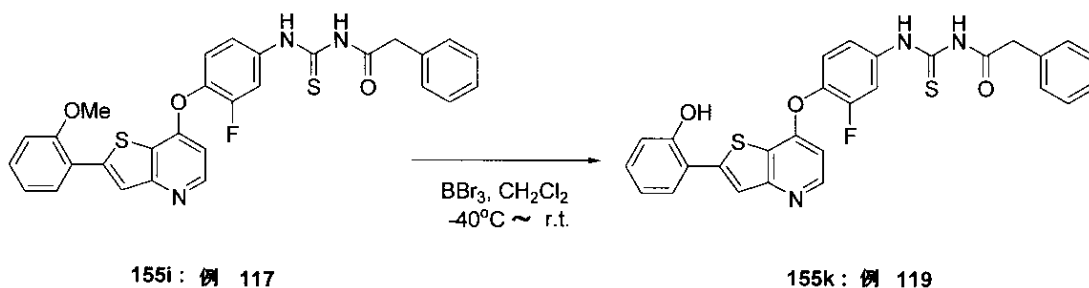
【表 2 8】

155j	118		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.49 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 9.57 (s, 1H), 8.49 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.01 (d, 1H, J=13.5 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.54-7.53 (m, 2H), 7.44 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.38-7.27 (m, 6H), 6.88 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.61 (d, 1H, J=4.9 Hz), 3.89 (s, 3H), 3.83 (s, 2H).	40
------	-----	-------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

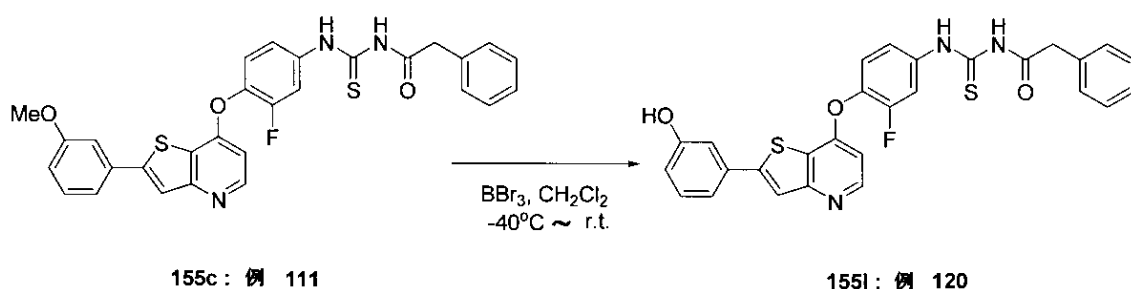
【 0 4 2 6 】

【化71】

スキーム 29



10



20

例119

N-(3-フルオロ-4-(2-(2-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155k)

化合物155i (80 mg、0.15 mmol)をDCM (3 mL)に溶解した冷溶液(-40)に、トリプロモボラン(DCM中1M、0.60 mL、0.60 mmol)を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水およびメタノールを加え、混合物をさらに20分間撹拌した。有機相を分離し、水層をEtOAcで抽出した。両方の有機相を混合し、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液MeOH-DCM、2:98)で精製し、次にメタノールで粉碎して、表題化合物155k (6 mg、収率7%)を淡黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.47 (d, 1H, J=0.4 Hz), 11.82 (s, 1H), 10.65 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.07 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=11.5 Hz), 7.84 (d, 1H, J=7.8 Hz), 7.53-7.49 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 6H), 7.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.93 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.83 (s, 2H). LRMS (M+1) 530.2 (100%).

30

【0427】

例120

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(155l)

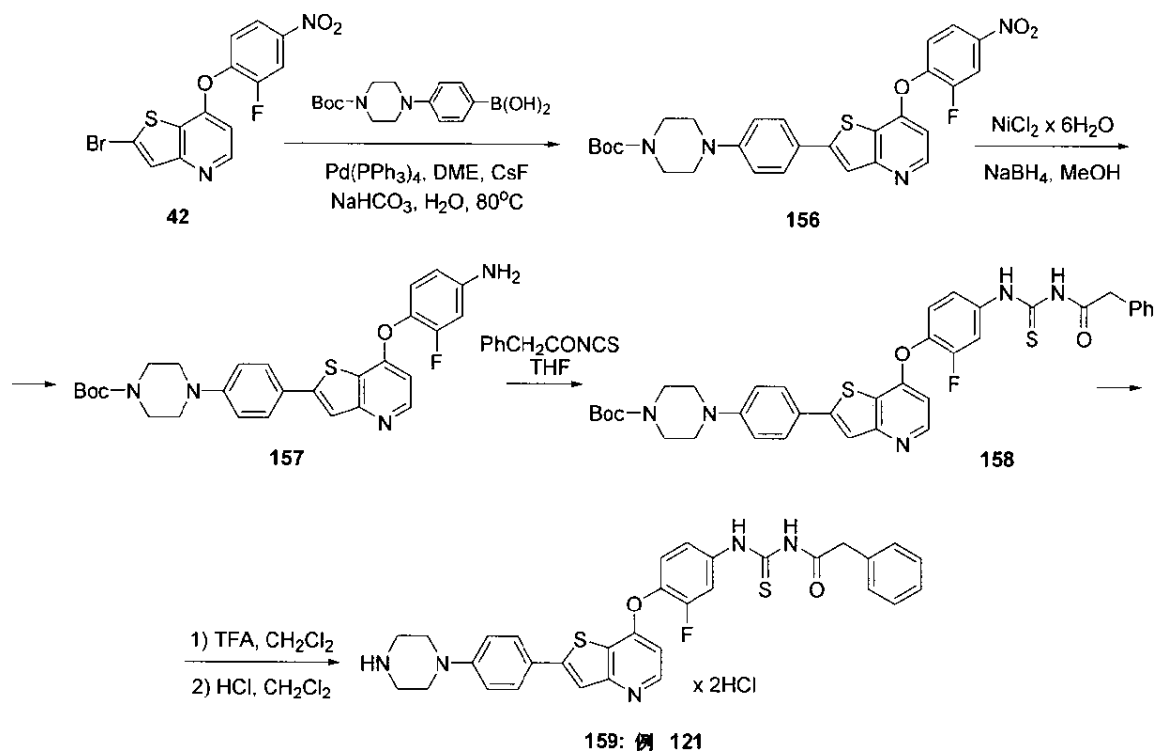
化合物155k (例119、スキーム29)の合成のための上記の手順に従い、ただしメトキシ化合物155iをメトキシ化合物155cで置き換えて、表題化合物155lを62%の収率で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.49(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.64-7.56(m, 2H), 7.38-7.24(m, 8H), 6.96-6.88(m, 2H), 3.83(s, 2H).

40

【0428】

【化72】

スキーム 30



例121

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩(159)

段階1: 4-(4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(156)

ニトロ-プロモ化合物42から出発し、化合物48(スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただし4,4,5,5-テトラメチル-2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)-1,3,2-ジオキサボロランを4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)フェニルボロン酸で置き換えて、表題化合物156を70%の収率で得た。LRMS (M+1) 550.6 (100%)。

【0429】

段階2: 4-(4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(157)

アミン49(スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしニトロ化合物48をニトロ化合物156で置き換えて、表題化合物157を99%の収率で得た(粗製物質、次の段階においてさらなる精製なしで用いた)。LRMS (M+1) 520.2 (100%)。

【0430】

段階3: 4-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェニル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(158)

化合物50(スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしアミン49をアミン157で置き換えて、表題化合物158を41%の収率で得た。LRMS (M+1) 697.2 (100%)。

【0431】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩(159)

化合物137a(スキーム25、例97)の合成のための上記の手順に従い、ただし化合物135bを化合物158で置き換えて、表題化合物159を21%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.48(s, 1H), 11.84(s, 1H), 9.26(bs, 1H), 8.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.

10

20

30

40

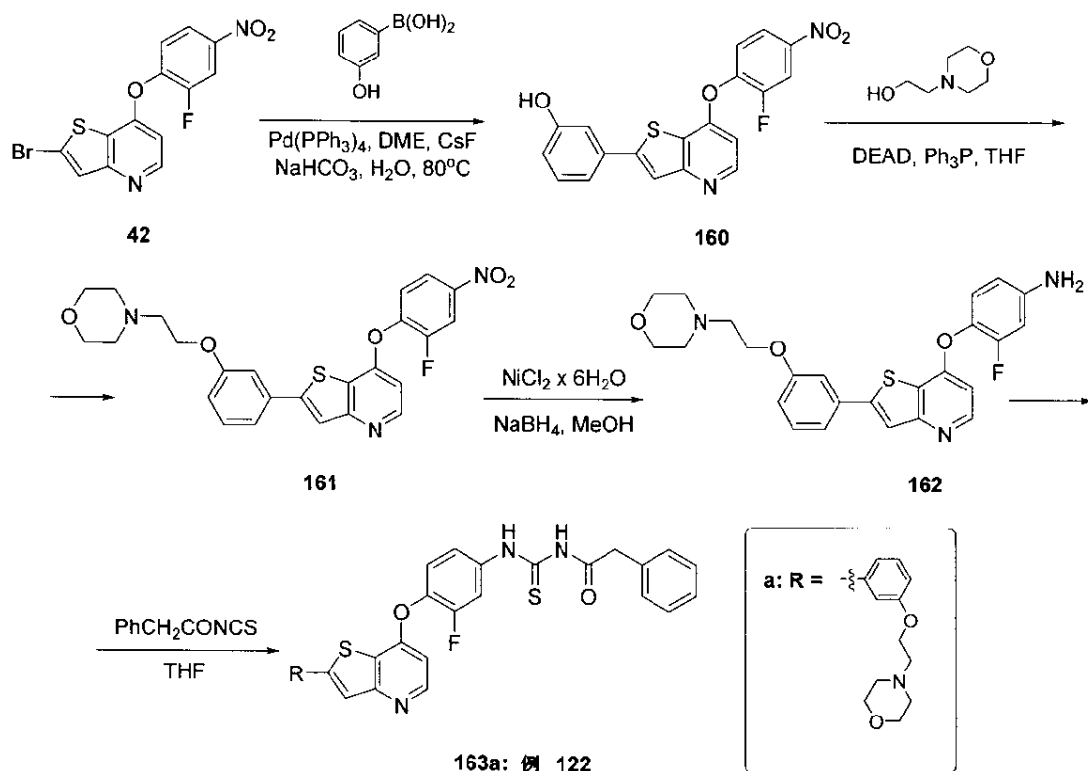
50

05(d, $J = 12.0$ Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.81(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.62-7.55(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.10(d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.85(d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.58-3.51(m, 4H), 3.26-3.18(m, 4H). LRMS ($M+1$) 597.2 (100%).

【0432】

【化73】

スキーム 31



10

20

例122

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163a)

30

段階1: 3-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノール(160)

ニトロプロモ化合物42から出発し、化合物153 (スキーム28、例109)の合成のための上記の手順に従い、ただし4-ヒドロキシフェニルボロン酸を3-ヒドロキシフェニルボロン酸で置き換えて、表題化合物160を66%の収率で灰色固体として得た。LRMS ($M+1$) 383.1 (100%)。

【0433】

段階2: 4-(2-(3-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン(161)

40

アゾジカルボン酸ジエチル(0.6 mL, 3.84 mmol)を、160 (1.05 g, 2.75 mmol)、2-モルホリノエタノール(0.5 mL, 3.84 mmol)およびトリフェニルホスフィン(1.01 g, 3.84 mmol)をテトラヒドロフラン(27 mL)に溶解した溶液に加えた。反応混合物を反応が完了するまで攪拌し、飽和水性塩化アンモニウムで急冷し、EtOAcで抽出した。有機相を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、溶離液MeOH-DCM (2:98)で精製して、表題化合物161 (906 mg、収率66%)を淡黄色固体として得た。LRMS ($M+1$) 496.3 (100%)。

【0434】

段階3: 3-フルオロ-4-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(162)

50

アミン49 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしニトロ化合物48をニトロ化合物161で置き換えて、表題化合物162を91%の収率で得た (粗製物質、次の段階でさらなる精製なしで用いた)。LRMS (M+1) 466.2 (100%)。

【0435】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163a)

化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしアミン49をアミン162で置き換えて、表題化合物163aを29%の収率で得た。163aの特徴づけを表15に示す。LRMS (M+1) 643.3 (100%)。

【0436】

例123~127

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163b)

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163c)

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(163d)

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163e)

2-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(163f)

フェノール153 (スキーム28、例109)から出発し、163a (スキーム31、例122)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物163b~fを得た。163b~fの特徴づけを表15に示す。

【0437】

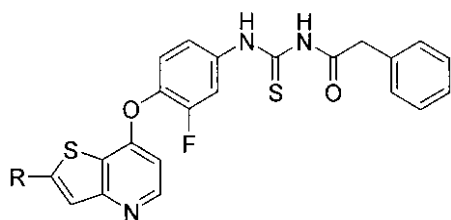
例128~129

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(163g)

N-(3-フルオロ-4-(2-(2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(163h)

163a (スキーム31、例122)の合成のための上記の手順に従い、ただし最初の段階において3-ヒドロキシフェニルボロン酸を4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニルボロン酸または2-ヒドロキシフェニルボロン酸で置き換えて、表題化合物163g~hを得た。163g~hの特徴づけを表15に示す。

【化74】



163a-h: 例 122-128

10

20

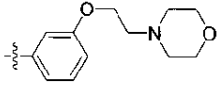


30

40

【表 29】

表 15

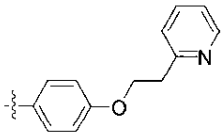
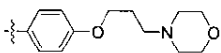
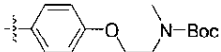
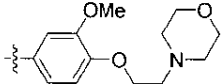
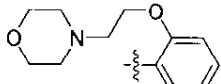
化合物 163a-h の特徴づけ(例 122-128)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
163a	122		<i>N</i> -(3-フルオロ-4-(2-(3-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.52 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.12 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J=12.1 Hz), 7.54-7.52 (m, 2H), 7.45-7.26 (m, 8H), 7.04-7.01 (m, 1H), 6.65 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.20 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.57 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.73 (t, 2H, J=5.6 Hz), 2.51-2.49 (m, 4H).
163b	123		<i>N</i> -(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.49(s, J = 5.6 Hz, 1H), 8.00(d, J = 12.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.90-7.78(m, 2H), 7.56-7.38(m, 2H), 7.39-7.22(m, 5H), 7.16-7.02(m, 2H), 6.62(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34-3.90(m, 3H), 3.82(s, 2H), 3.76-2.40(m, 9H).
163c	124		<i>N</i> -(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-(ピペリジン-1-イル)エトキシ)フェニル)チエノ[3,2- <i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 8.52(bs, 1H), 8.38(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.0(dd, J = 2.0 および 12.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.4Hz, 2H), 7.64(s, 1H), 7.44-7.40(m, 1H), 7.38-7.29(m, 5H), 7.29-7.24(m, 1H), 7.07(d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.39-4.31(m, 2H), 3.75(s, 2H), 3.39-3.33(m, 2H), 3.20-3.05(m, 4H), 1.89-1.79(m, 4H), 1.70-1.60(m, 2H).

10

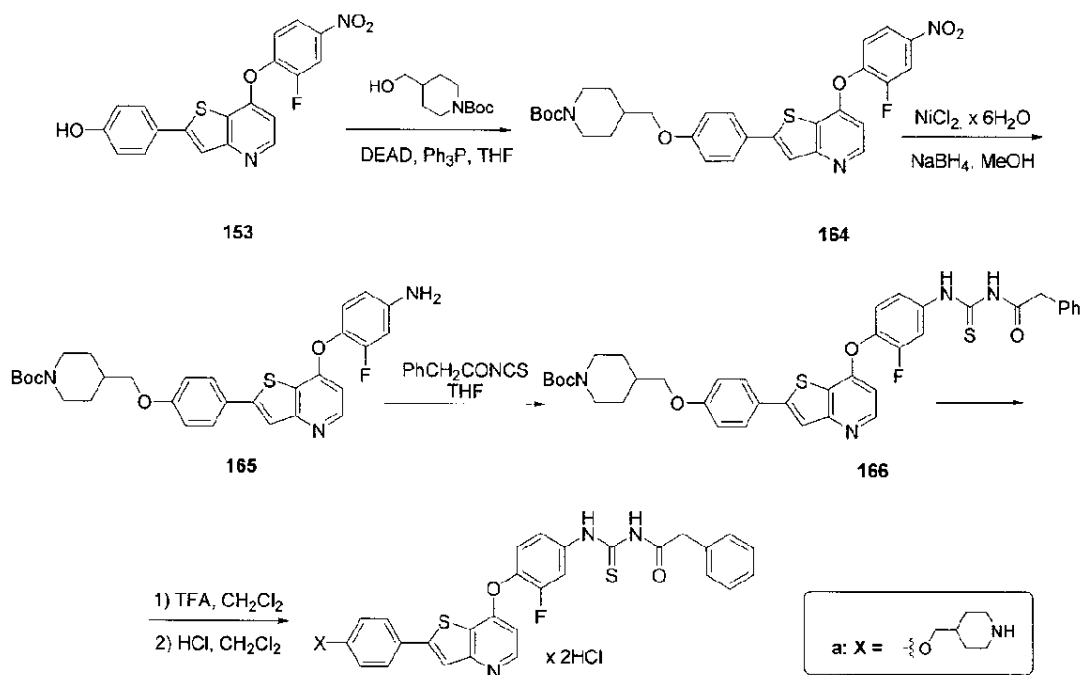
20

【表 3 0】

163d	125		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(2-(ピリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.48(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.81(d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.61(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.44(t, J = 7.6 Hz, 1H), 8.35-7.98(m, 2H), 7.97(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.61-7.55(m, 2H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.07(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.51(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83(s, 2H), 3.52(t, J = 6.0 Hz, 2H).	10
163e	126		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J=5.3 Hz), 8.00 (d, 1H, J=12.5 Hz), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.34-7.22 (m, 5H), 7.04 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.61 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.10-4.07 (m, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.59-3.55 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 6H), 1.92 (m, 2H)	20
163f	127		2-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)エチル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.50 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.02 (d, 1H, J=13.3 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.83 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.55-7.54 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 7.08 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.17 (br s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.56 (m, 2H), 2.90-2.86 (m, 3H), 1.40-1.36 (m, 9H).	30
163g	128		N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシ-4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.51 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.03-8.01 (m, 2H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.47 (d, 1H, J=2.2 Hz), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.10 (d, 1H, J=8.6 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.5 Hz), 4.14 (t, 2H, J=5.9 Hz), 3.88 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.58 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.71 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.46-2.43 (m, 4H).	40
163h	129		N-(3-フルオロ-4-(2-(2-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.50 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 11.66-11.50 (br s, 1H), 8.79-8.76 (m, 1H), 8.37 (d, 1H, J=5.9 Hz), 8.08 (dd, 1H, J=11.3/2.0 Hz), 7.93 (dd, 1H, J=7.6/1.6 Hz), 7.63-7.52 (m, 3H), 7.35-7.16 (m, 7H), 6.99 (t, 1H, J=4.8 Hz), 4.71 (br s, 2H), 3.93-3.91 (m, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.53-3.50 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 2H).	

【化75】

スキーム 32



167a: 例 130

例130

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(167a)

段階1: 4-((4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(164)

化合物153 (スキーム28に示す)から出発し、化合物161 (段階2、スキーム31、例122)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物164を69%の収率で得た。LRMS (M+1) 579.2 (100%) .

【0439】

段階2: 4-((4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(165)

アミン157 (スキーム30、例121)の合成のための上記の手順に従い、ただしニトロ化合物156をニトロ化合物164で置き換えて、表題化合物165を99%の収率で得た(粗製物質、次の段階でさらなる精製なしで用いた)。LRMS (M+1) 549.2 (100%) .

【0440】

段階3: 4-((4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(166)

化合物158 (スキーム30、例121)の合成のための上記の手順に従い、ただしアミノ化合物157をアミノ化合物165で置き換えて、表題化合物166を31%の収率で得た。LRMS (M+1) 726.2 (100%) .

【0441】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩 (167a)

化合物159 (スキーム30、例121)の合成のための上記の手順に従い、ただしBoc保護アミノ化合物158をBoc保護アミノ化合物166で置き換えて、表題化合物167a (おそらく二塩酸

10

20

30

40

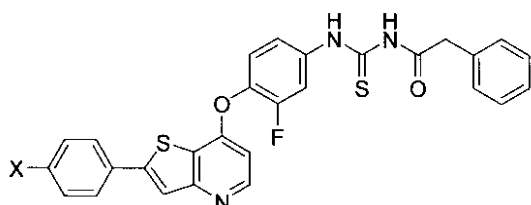
50

塩として)を15%の収率で得た。167aの特徴づけを表16に示す。LRMS (M+1) 626.2 (100%).
例131~132

(S)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(167b)および
N-(4-(2-(4-(4-アミノプトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フル
オロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(167c)

167a (スキーム32、例130)の合成のための上記の順に従い、ただし最初の段階において4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを2-(ヒドロキシメチル)ピ
ロリジン-1-カルボン酸(S)-tert-ブチルまたは4-ヒドロキシブチルカルバミン酸tert-ブ
チルで置き換えて、表題化合物167b~cを得た。167b~cの特徴づけを表16に示す。

【化76】



167a-c: 例 130-132

【表31】

表 16

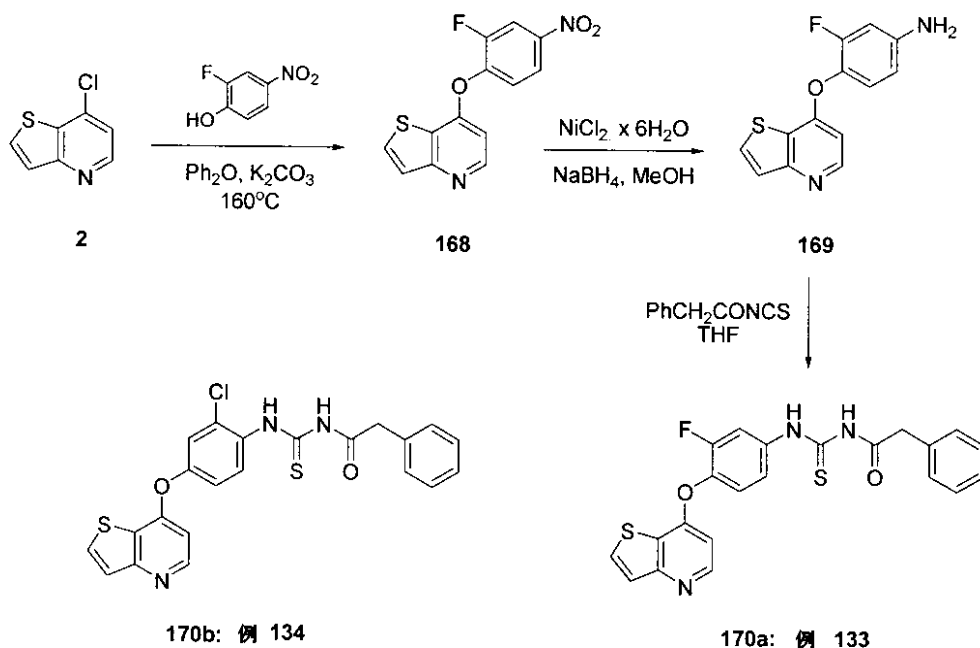
化合物 167a-c の特徴づけ(例 130-132)

化合物	例	X	名称	特徴づけ
167a	130		N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.41(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.06(dd, J = 3.2 およ び 12.4 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.65(s, 1H), 7.37-7.43(m, 1H), 7.39(d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.33-7.25(m, 1H), 7.04(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.98(d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.50-3.42(m, 2H), 3.12-3.01(m, 2H), 2.25- 2.16(m, 1H), 2.162.06(m, 2H), 1.92-1.58(m, 2H).
167b	131		(S)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピロリジン-2-イルメトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 12.46(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.49(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04-7.88(m, 1H), 7.96(s, 1H), 7.86(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56-7.51(m, 2H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.11(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34(dd, J = 4.4 および 10.8 Hz, 1H), 4.20- 4.12(m, 1H), 4.00-3.90(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.28-3.18(m, 2H), 2.20-2.10(m, 1H), 2.05- 1.88(m, 2H), 1.82-1.70(m, 1H).
167c	132	-O(CH ₂) ₄ NH ₂	N-(4-(2-(4-(4-アミノプトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 8.40(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(dd, J = 3.2 およ び 12.0 Hz, 1H), 7.75(d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.64(s, H), 7.48-7.43(m, 1H), 7.39(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 7.03(d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.11(t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.03(t, J = 7.2 Hz, 2H), 1.99-1.83(m, 4H).

【0442】

【化77】

スキーム 33



10

20

例133

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(170a)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(168)

塩化物2 (スキーム1) から出発し、化合物6 (スキーム1、例1) の合成のための上記の手順に従い、表題化合物168を45%の収率で得た。LRMS (M+1) 290.3 (100%) .

段階2: 3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(169)

【0443】

ニトロ化合物168から出発し、アミン49 (スキーム10、例55) の合成のための上記の手順に従い、表題化合物169を41%の収率で得た。LRMS (M+1) 260.3 (100%) .

30

【0444】

段階3: N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(170a)

アミン169から出発し、化合物50 (スキーム10、例55) の合成のための上記の手順に従い、表題化合物170aを29%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.46(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.52(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17(d, J = 5.2Hz, 1H), 8.01(dd, J = 2.0および11.2 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.22(m, 1H), 6.64(d, J = 5.2Hz, 1H), 3.82(s, 2H). LRMS (M+1) 437.5 (100%) .

40

【0445】

例134

N-(2-クロロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(170b)

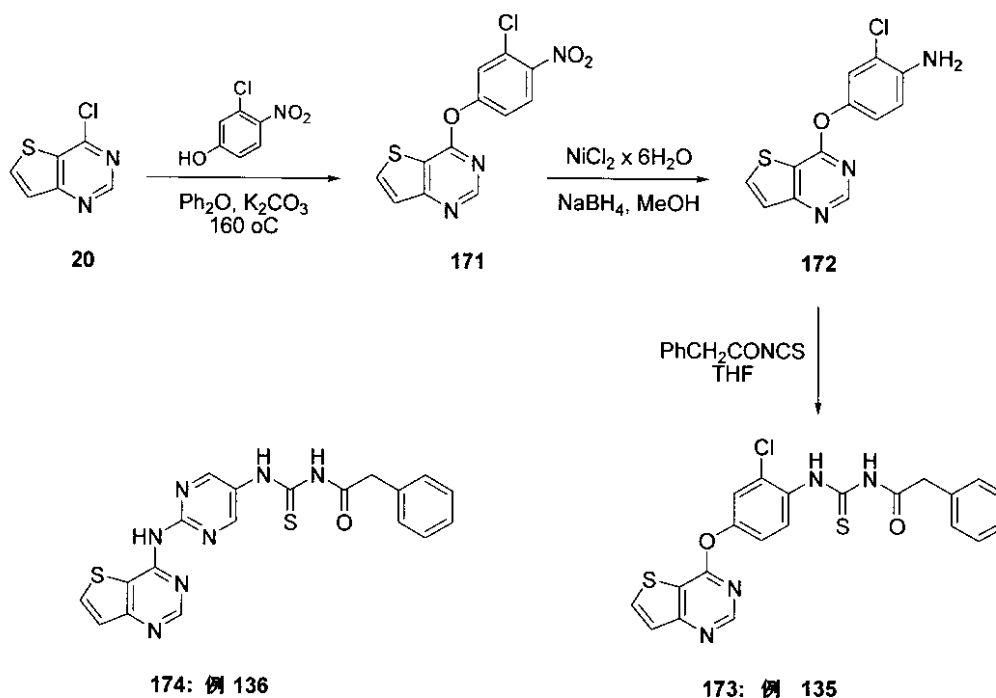
表題化合物170b (例134) を、スキーム33に従い、塩化物2から出発して2-フルオロ-4-ニトロフェノール[段階1における]を3-クロロ-4-ニトロフェノールで置き換えた3段階合成によって得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.36(s, H), 11.88(s, 1H), 8.55(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.159d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.32(m, J = 2.8 Hz, 1H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.73(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84(s, 2H) .

50

【 0 4 4 6 】

【 化 7 8 】

スキーム 34



10

20

例 135

N-(2-クロロ-4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(173)

段階1: 4-(3-クロロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン(171)

塩化物20 (スキーム4)から出発し、化合物24 (スキーム4、例22)の合成のための上記の手順に従い、2-フルオロ-4-ニトロフェノールを3-クロロ-4-ニトロフェノールで置き換えて、表題化合物171を72%の収率で得た。LRMS (M+1) 307.7 (100%).

30

【 0 4 4 7 】

段階2: 2-クロロ-4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(172)

ニトロ化合物171から出発し、アミン25 (スキーム4、例22)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物172を80%の収率で得た。LRMS (M+1) 277.7 (100%).

【 0 4 4 8 】

段階3: N-(2-クロロ-4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(173)

アミン172から出発し、化合物26a (スキーム4、例22)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物173を9%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.35(s, 1H), 11.89(s, 1H), 8.72(s, 1H), 8.48(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04(d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.69(d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.68(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.40(dd, J = 2.8 and 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.30(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 3.84(s, 2H). LRMS (M+1) (100%).

40

【 0 4 4 9 】

例 136

2-フェニル-N-(2-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルアミノ)ピリミジン-5-イルカルバモチオイル)アセトアミド(174)

表題化合物174 (例136)を、スキーム34に従い、塩化物20から出発して3-クロロ-4-ニトロフェノール[段階1における]を5-ニトロピリミジン-2-アミンで置き換えた3段階合成によって得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 11.85(bs, 2H), 10.91(bs, 1H), 8.71(s, 1H), 8.64(s, 2H), 8.63-8.61(m, 1H), 8.25(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45(d, J = 5.6

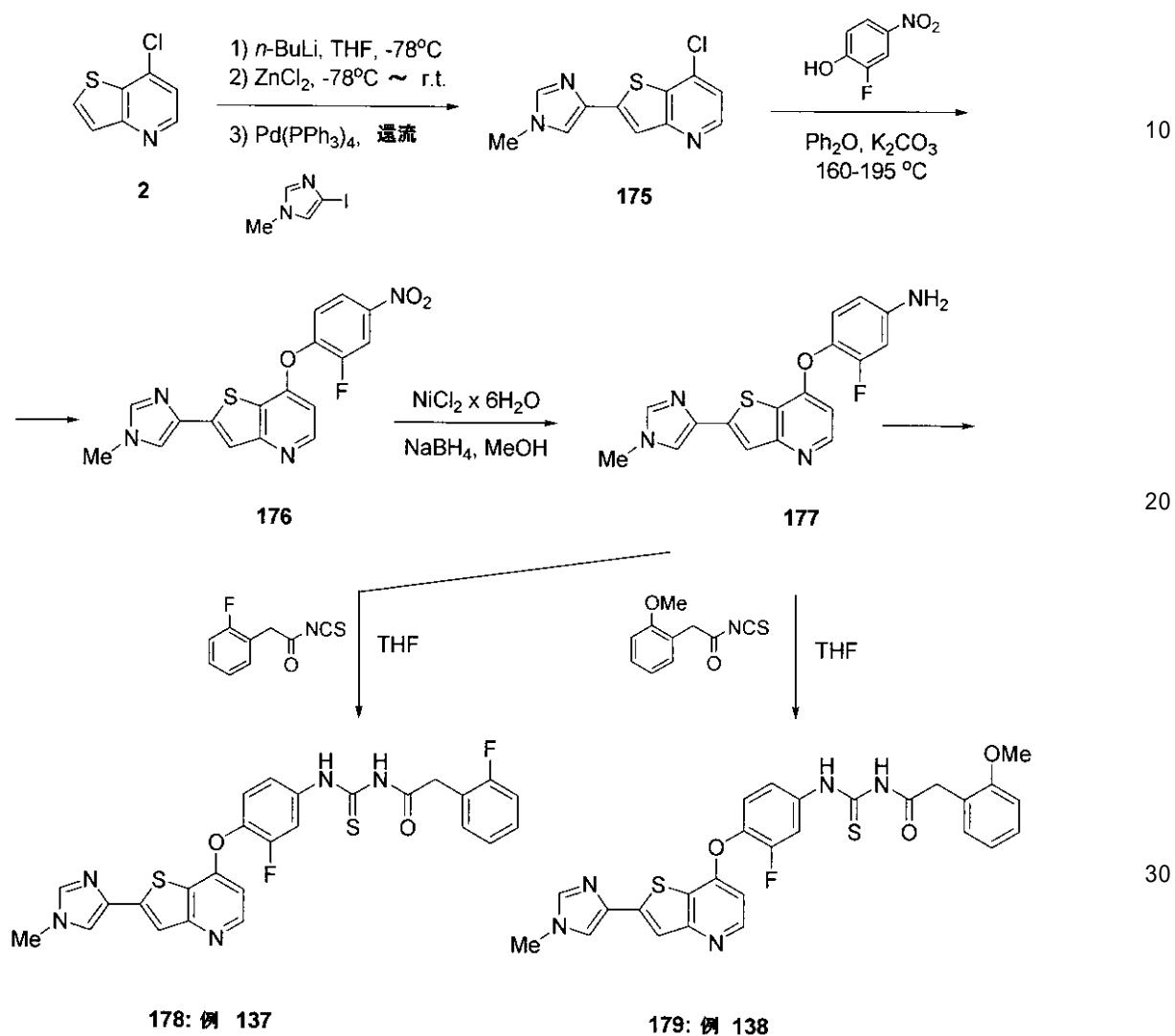
50

Hz, 1H), 7.34-7.27(m, 4H), 7.27-7.21(m, 1H), 3.79(s, 2H).

【 0 4 5 0 】

【 化 7 9 】

スキーム 35



例137

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド(178)

段階1: 7-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(175)

塩化物2 (スキーム1) (2.45 g, 14.4 mmol)をTHF (48 mL)に溶解した溶液に、-78 で n-BuLi (ヘキサン中2.5M、7.2 mL、18.0 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を1時間攪拌し[-78 にて]、続いてZnCl₂ (THF中0.5M、36 mL、18.0 mmol)をゆっくり加えた。数分以内に、反応混合物を放置して室温まで加温させ、1時間攪拌した。

【 0 4 5 1 】

4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール(1.50 g, 7.2 mmol) [Tet. Lett. 2004, 45, 5529]をTHF (5 mL)に溶解した溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (0.83 g, 0.72 mmol)を加え、反応混合物を1時間加熱還流し、室温に冷却し、水性水酸化アンモニウムで希釈し、最後に1NのHCl溶液で中和した。酸性溶液をDCMで抽出し、抽出物を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過して減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液: DCM、次にDCM-MeOH、97:3)で精

製して、表題化合物175 (1.45 g、収率81%)を黄色固体として得た。LRMS (M+1) 263.9 (100%), 265.9 (33%)。

【 0 4 5 2 】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(176)

塩化物175から出発し、化合物11 (スキーム2、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物176を47%の収率で得た。LRMS (M+1) 371.0 (100%)。

【 0 4 5 3 】

段階3: 3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(177)

ニトロ化合物176から出発し、アミン49 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物177を74%の収率で得た。LRMS (M+1) 341.0 (100%)。

【 0 4 5 4 】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド(178)

アミン177から出発し、化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2-フルオロフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物178を24%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.44 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.34 (dd, 1H, J=12.3/2.2 Hz), 7.87 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.69 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.43-7.31 (m, 2H), 7.23-7.15 (m, 2H), 6.59 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H)。LRMS (M+1) 536.1 (100%)。

【 0 4 5 5 】

例138

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(179)

アミン177から出発し、化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2-メトキシフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物179を52%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.58 (s, 1H), 11.75 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.5 Hz), 8.72 (dd, 1H, J=12.3/2.2 Hz), 7.86 (d, 1H, J=1.2 Hz), 7.72 (d, 1H, J=0.8 Hz), 7.70 (s, 1H), 7.57-7.49 (m, 2H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.00 (d, 1H, J=7.8 Hz), 6.92 (dt, 1H, J=7.3/0.9 Hz), 6.58 (d, 1H, J=5.1 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.72 (s, 3H)。

【 0 4 5 6 】

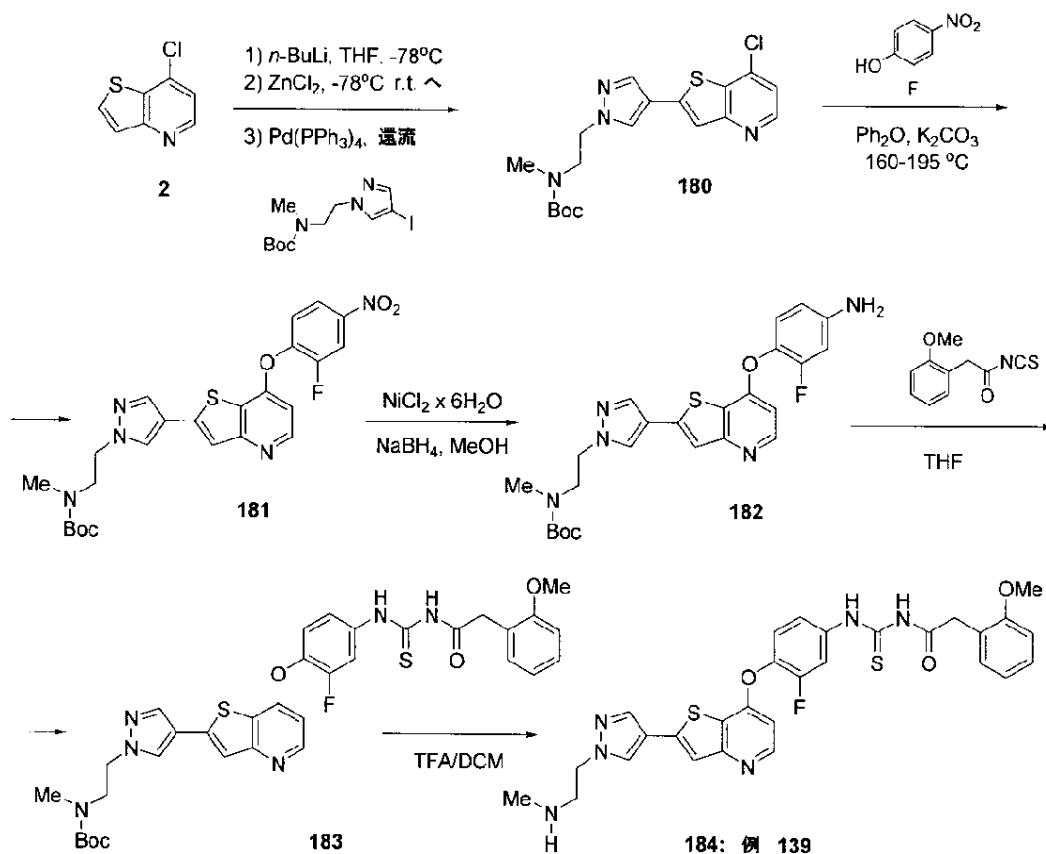
10

20

30

【化80】

スキーム 36



10

20

例139

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(184)

30

段階1: 2-(4-(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(180)

塩化物2から出発し、175(スキーム35、例138)の合成のための上記の手順に従い、ただし4-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾールを2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチルで置き換えて、表題化合物180を75%の収率で得た。LRMS(M+1) 393.1(100%)。

【0457】

段階2: 2-(4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(181)

40

塩化物180から出発し、化合物11(スキーム2、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物181を37%の収率で得た。LRMS(M+1) 514.1(100%)。

【0458】

段階3: 2-(4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸tert-ブチル(182)

ニトロ化合物181から出発し、アミン49(スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物182を22%の収率で得た。LRMS(M+1) 484.2(100%)。

【0459】

段階4: 2-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-(2-メトキシフェニル)アセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバ

50

ミン酸 tert-ブチル (183)

アミン182から出発し、化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2-メトキシフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物183を90%の収率で得た。LRMS (M+1) 691.2 (100%)

【 0 4 6 0 】

段階5: N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(メチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(184)

化合物183から出発し、化合物159 (スキーム30、段階4、例121)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物184を66%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 8.45(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.33(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.85-7.75(m, 1H), 7.69(s, 1H), 7.39(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.35-7.28(m, 1H), 7.28-7.22(m, 1H), 7.22(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.97(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.89(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.57(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.19(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.77(s, 3H), 2.88(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.28(s, 3H).

10

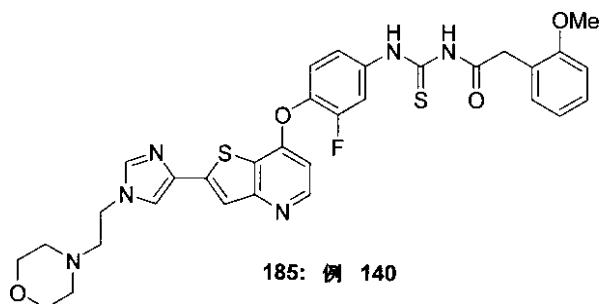
【 0 4 6 1 】

例140

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-モルホリノエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(185)

20

【 化 8 1 】



30

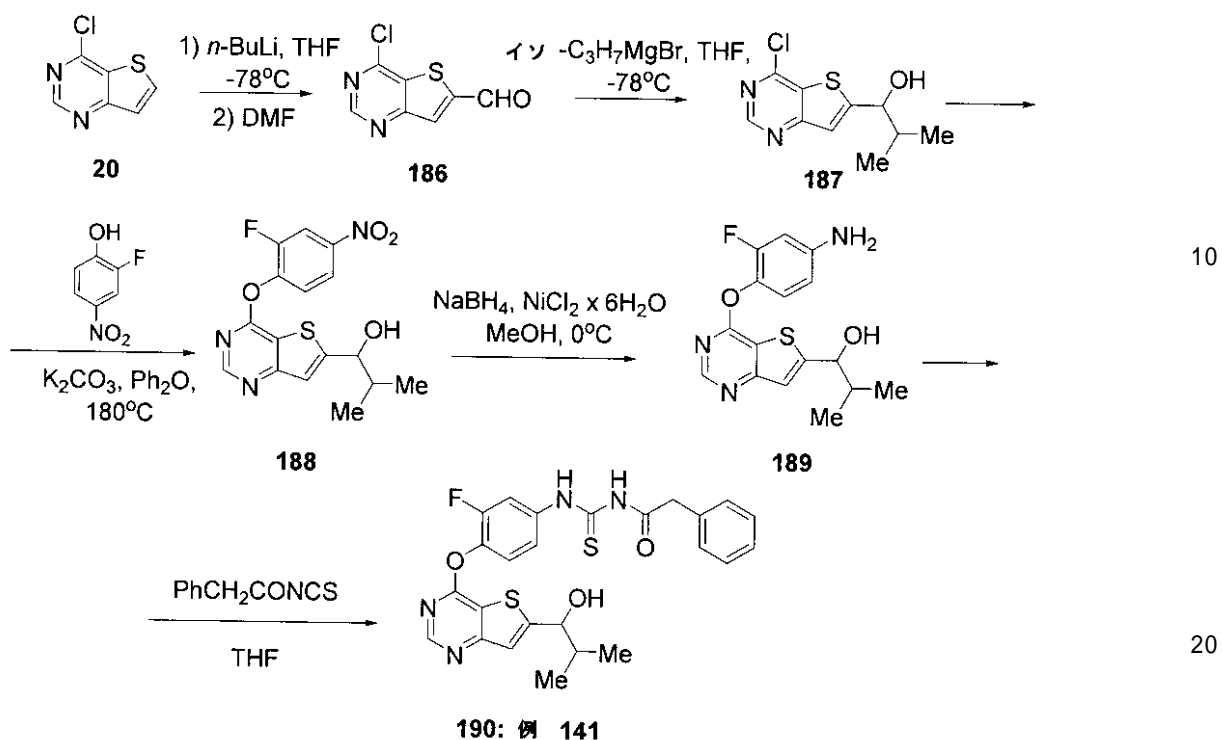
表題化合物185 (例140)を、化合物183 [スキーム36による]の合成のための上記の手順に従い、塩化物2から出発して2-(4-ヨード-1H-ピラゾール-1-イル)エチル(メチル)カルバミン酸 tert-ブチル[段階1における]を4-(2-(4-ヨード-1H-イミダゾール-1-イル)エチル)モルホリン[Tet. Lett. 2004, 45, 5529]で置き換えた4段階合成によって得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.56(s, 1H), 11.75(s, 1H), 8.55(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.50-8.20(m, 1H), 7.93(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.78(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.35(d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.32-7.25(m, 1H), 7.23(dd, J = 1.6 and 7.2 Hz, 1H), 7.00(d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.92(td, J = 0.8 and 7.6 Hz, 1H), 6.69(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.35(t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.48(t, J = 4.4 Hz, 4H), 2.59(t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.35(t, J = 4.4 Hz, 4H).

40

【 0 4 6 2 】

【化82】

スキーム 37



例141

N-(3-フルオロ-4-(6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(190)

段階1: 4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド (186)

4-クロロ-チエノ[3,2-d]ピリミジン(20、スキーム4)から出発し、アルデヒド14 (スキーム3、段階1、例20)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物186を84%の収率で得た。LRMS (M+1) 199.0 (100%)。

【0463】

段階2~3: 1-[4-(2-フルオロ-4-ニトロ-フェノキシ)-チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-イル]-エタノール(188)

アルデヒド186から出発し、ニトロ化合物16 (スキーム3、段階2~3、例20)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物188を25%の収率で得た[中間体アルコール187を介して]。LRMS (M+1) 336.0 (100%)。

【0464】

段階3~4: N-(3-フルオロ-4-(6-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(190)

ニトロ化合物188から出発し、化合物18a (スキーム3、段階4~5、例20)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物190を24%の収率で得た[中間体アミノアルコール189を介して]。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.64(s, 1H), 7.90(dd, J = 2.0 and 12.0 Hz, 1H), 7.52(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.48(d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.46(dd, J = 2.0 and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 6.15(d, 4.8 Hz, 1H), 4.82(td, J = 0.8 and 5.2 Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 2.10-1.98(m, 1H), 0.93(d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.90(d, J = 6.8 Hz, 3H)。

【0465】

例142~148

N-(3-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(26f)

N-(4-(2-(アゼチジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩 (26g)

1-(4-(6-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(26h)

N,N-ジエチル-4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド (26i)

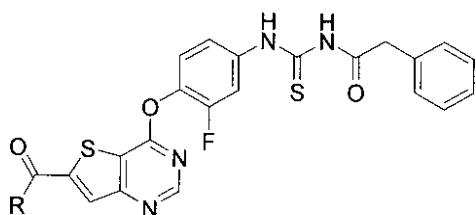
(R)-N-(3-フルオロ-4-(6-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(26j)

(S)-N-(4-(6-(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(26k)

1-(4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸tert-ブチル (26l)

化合物26f～l (例142～148)を、化合物26a (例22、スキーム4)の合成のための上記の手順に従って得た。26f～lの特徴づけを表17に示す。

【化 8 3】



26f-l: 例 142-148

【表 3 2】

表 17

化合物 26f-I の特徴づけ(例 142-148)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
26f	142		N-(3-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.79(s, 1H), 8.77(s, 1H), 8.11(s, 1H), 7.92(dd, J = 2.0 および 11.6 Hz, 1H), 7.54(t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47(dd, J = 2.0 および 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.32(m, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 3.55(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.96(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
26g	143		N-(4-(2-(アゼチジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.48(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03(db, J = 12.8 Hz, 1H), 7.91(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 7.37-7.31(m, 4H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.62(t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.11(t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.82(s, 2H), 2.35(五重項, J = 7.2 Hz, 2H).
26h	144		1-(4-(6-(N-エチル-N-メチルカルバモイル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.03 (s, 1/2H), 7.93 (dd, 1H, J=11.9/2.3 Hz), 7.89 (s, 1/2H), 7.54 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=8.8/2.2 Hz), 7.38-7.32 (m, 4H), 7.30-7.25 (m, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.23 (s, 3/2H), 3.04 (s, 3/2H), 1.19 (m, 3H).
26i	145		N,N-ジエチル-4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボキサミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.77 (s, 1/3H), 8.77 (s, 2/3H), 7.93 (dd, 1H, J=2.2/11.9 Hz), 7.89 (s, 1/3H), 7.89 (s, 2/3H), 7.54 (t, 1H, J=8.5 Hz), 7.48 (dd, 1H, J=1.8/8.3 Hz), 7.34-7.33 (m, 4H), 7.29-7.26 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.53-3.48 (m, 4H), 1.21 (m, 6H).

10

20

30

【表 3 3】

26j	146		(R)-N-(3-フルオロ-4-(6-(2-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 12.41 (s, 1H); 11.80 (s, 1H); 8.77 (s, 1H); 8.08 (s, 1H); 7.92 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H); 7.54 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H); 7.49-7.45 (m, 1H); 7.34-7.26 (m, 5H); 4.84 (t, $J = 4.4$ Hz, 1H); 4.23-4.19 (m, 1H); 3.91-3.78 (m, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.62-3.51 (m, 2H); 2.07-1.87 (m, 4H).
26k	147		(S)-N-(4-(6-(3-(<i>tert</i> -ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 12.5 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.66 (d, 1H, $J = 0.4$ Hz), 8.03-7.91 (m, 2H), 7.52-7.21 (m, 6H), 4.60-4.52 (m, 1H), 4.07-3.67 (m, 4H), 2.13-1.97 (m, 2H), 1.28-1.26 (m, 2H), 0.93-0.89 (m, 9H), 0.14-0.09 (m, 6H).
26l	148		1-(4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-6-カルボニル)ピロリジン-3-イルカルバミン酸 <i>tert</i> -ブチル	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8.77(s, 1H), 8.09(s, 0.5H), 8.05(s, 0.5H), 7.96-7.93(m, 0.5H), 7.93-7.90(m, 0.5H), 7.58-7.50(m, 1H), 7.50-7.46(m, 1H), 7.38-7.31(m, 4H), 7.31-7.24(m, 1H), 3.82(s, 2H), 4.15-1.20(m, 7H).

10

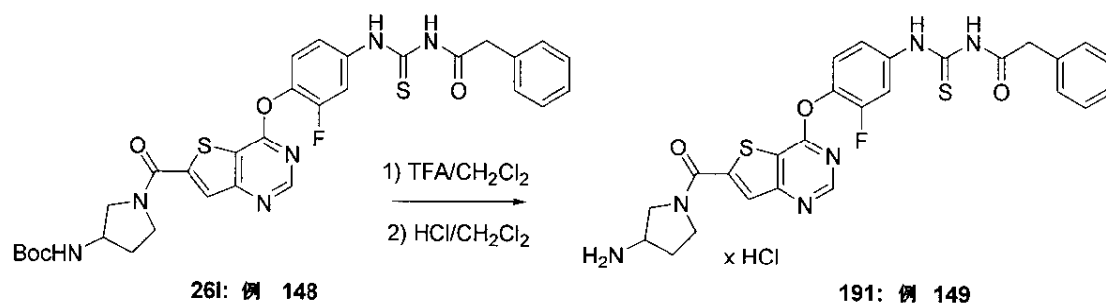
20

【 0 4 6 6 】

【 化 8 4 】

30

スキーム 38



40

【化 8 5】

例149

N-(4-(6-(3-アミノピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(191)

化合物159 (スキーム30、例121)の合成のための上記の手順に従い、ただしBoc保護アミノ化合物158をBoc保護アミノ化合物26lで置き換えて、表題化合物191を40%の収率で得た。
 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) (ppm): 8.77(s, 1H), 8.12(s, 0.5H), 8.06(s, 0.5H), 7.92(dd, $J = 2.4$ and 12.0 Hz, 1H), 7.54(t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48(dd, $J = 2.4$ and 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.31(m, 4H), 7.30-7.25(m, 1H), 4.2-3.80(m, 1H), 3.08(s, 2H), 3

50

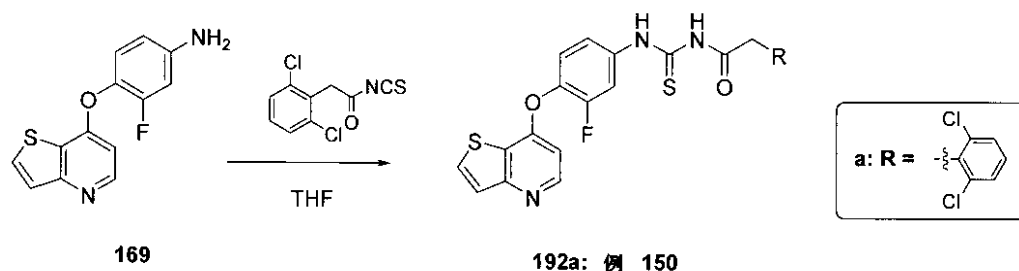
.80-3.50(m, 4H), 2.10-1.98(m, 1H), 1.82-1.64(m, 1H). LRMS (M+1) 550.6 (100%).

スキーム39

【0467】

【化85】

スキーム39



10

例150

2-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(192a)

アミン169 (スキーム33)から出発し、化合物170a (例133)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2,6-ジクロロフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物192aを7%の収率で得た。192aの特徴づけを表18に示す。

20

【0468】

例151

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド(192b)

アミン169 (スキーム33)から出発し、化合物170a (例133)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(チオフェン-2-イル)アセチルで置き換えて、表題化合物192bを9%の収率で得た。192bの特徴づけを表18に示す。

【0469】

30

例152

2-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(192c)

アミン169 (スキーム33)から出発し、化合物170a (例133)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物192cを23%の収率で得た。192cの特徴づけを表18に示す。

【0470】

例153

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-1-フェニル-シクロプロパンカルボキサミド (192d)

アミン169 (スキーム33)から出発し、化合物170a (例133)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸1-フェニル-シクロプロパンカルボニルで置き換えて、表題化合物192dを41%の収率で得た。192dの特徴づけを表18に示す。

【0471】

40

例154

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニル-プロパンアミド (192e)

アミン169 (スキーム33)から出発し、化合物170a (例133)の合成のための上記の手順に

50

従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸3-メチル-2-フェニル-ブタノイルで置き換えて、表題化合物192eを49%の収率で得た。192eの特徴づけを表18に示す。

【0472】

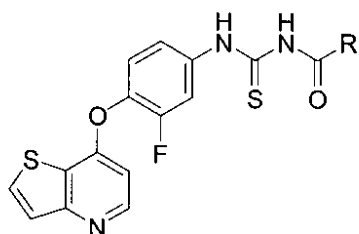
例155

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-3-フェニル-プロパンアミド (192f)

アミン169 (スキーム33) から出発し、化合物170a (例133) の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸3-フェニル-プロパノイルで置き換えて、表題化合物192fを59%の収率で得た。192fの特徴づけを表18に示す。

10

【化86】



192a-f: 例 150-155

20

【表34】

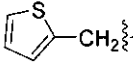
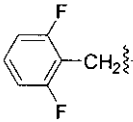
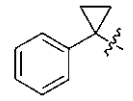
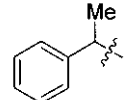
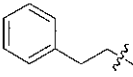
表 18

化合物 192a-f の特徴づけ(例 150-155)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
192a	150		2-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.27(s, 1H), 12.01(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.35-8.00(m, J = 12.0 Hz, 1H), 7.59(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.58-7.47(m, 4H), 7.36(t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21(s, 2H).

30

【表 3 5】

192b	151		N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.37(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.17(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.98(d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54-7.46(m, 2H), 7.42(dd, J = 1.6 および 5.2 Hz, H), 7.20-6.97(m, 2H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07(s, 2H).
192c	152		2-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ(ppm): 12.28(s, H), 11.93(s, 1H), 8.52(d, J = 5.6 Hz, H), 8.17(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.03-7.98(m, 1H), 7.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.57-7.48(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.12(t, J = 7.6 Hz, 2H), 6.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.96(s, 2H).
192d	153		N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-1-フェニルシクロプロパンカルボキサミド	¹ H NMR (DMSO) δ (ppm): 12.31 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.96 (1H, d, J=11.93 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.52-7.31 (7H, m), 6.64 (1H, d, J=5.09 Hz), 1.62 (2H, brd, J=1.96 Hz), 1.33 (2H, brd, J=2.35 Hz). MS (m/z) 464.2 (M+H).
192e	154		N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルプロパンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.50 (1H, s), 11.77 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.16 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.00 (1H, d, J=11.74), 7.60 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.55-7.48 (2H, m), 7.41-7.33 (5H, m), 6.63 (d, J=5.48 Hz), 4.10 (1H, q, J=6.85 Hz), 1.44 (3H, d, J=6.85 Hz). MS (m/z) 452.1 (M+H)
192f	155		N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-3-フェニルプロパンアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.58 (2, 1H), 11.62 (s, 1H), 8.53 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.17 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.03 (1H, d, J=11.35 Hz), 7.60 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.53-7.52 (2H, br), 7.31-7.21 (5H, m), 6.66 (1H, d, J=5.28 Hz), 2.92-2.87 (2H, m), 2.83-2.79 (2H, m). MS (m/z) 452.1 (M+H)

10

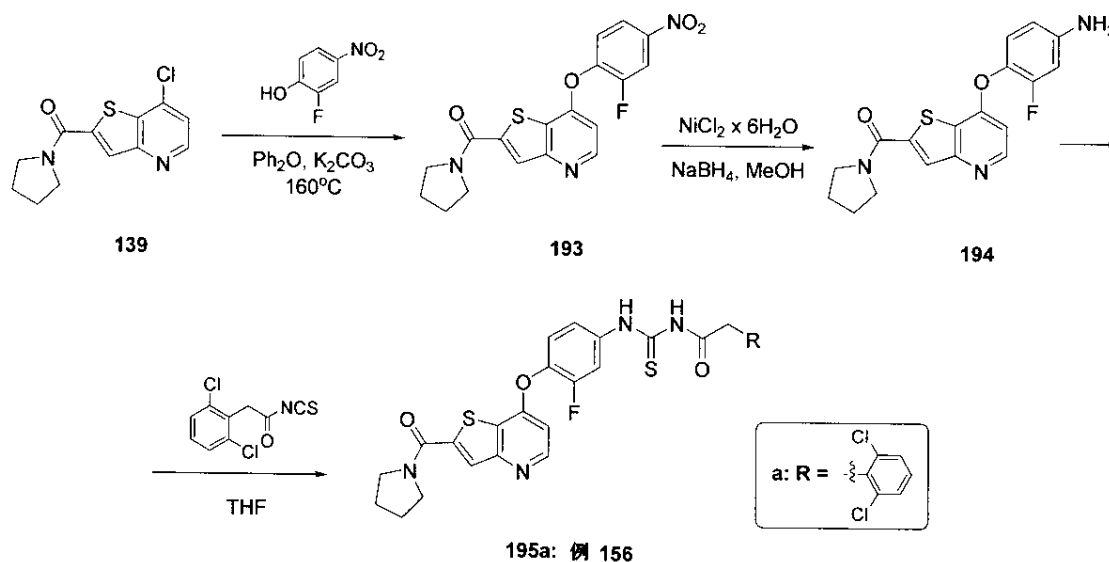
20

30

【 0 4 7 3 】

【化 8 7】

スキーム 40



10

例 156

2-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(195a)

段階1: (7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン(193)

(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン(139、スキーム26)から出発して、化合物6(スキーム1、例1)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物193を得た(収率93%)。LRMS (M+1) 387.4 (100%)。

【0474】

段階2: (7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(ピロリジン-1-イル)メタン(194)

ニトロ化合物193から出発し、アミン7(スキーム1、例1)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物194を92%の収率で得た。LRMS (M+1) 357.4 (100%)。

【0475】

段階3: 2-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(195a)

アミン194から出発し、化合物50(スキーム10)、170a(スキーム33)または192a~f(スキーム39)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物195aを70%の収率で得た。195aの特徴づけを表19に示す。

【0476】

例157~181(化合物195b~q)

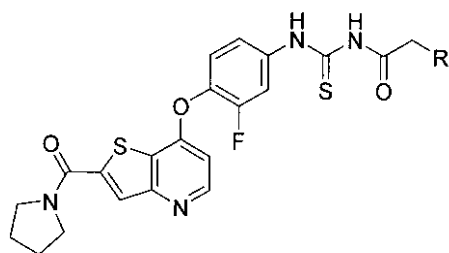
化合物195b~q(例157~181)を、アミン194から出発して、化合物195aの合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-(2,6-ジフルオロフェニル)アセチルを適切に置換された類似体と置き換えることにより得た。195b~qの特徴づけを表19に示す。

20

30

40

【化 8 8】



195a-q: 例 156-181

【表 3 6】

表 19

化合物 195a-q の特徴づけ(例 156-181)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
195a	156		2-(2,6-ジクロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.29(s, 1H), 12.02(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.62(m, 4H), 7.36(dd, J = 7.2 および 8.4 Hz, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.21(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.88(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
195b	157		2-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.29(s, 1H), 11.94(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.46-7.37(m, 1H), 7.18-7.09(m, 2H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.97(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
195c	158		2-シクロヘキシル-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.67(s, 1H), 11.55(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12-8.06(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60-7.53(m, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.37(d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.71-1.58(m, 6H), 1.30-1.08(m, 3H), 1.07-0.92(m, 2H).

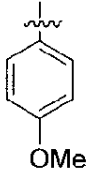
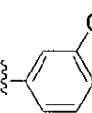

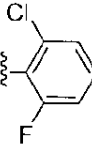
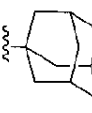
10

20

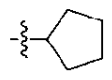
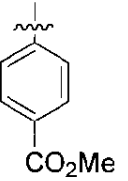
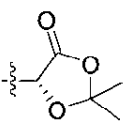
30

【表 3 7】

[表 3 7]

195d	159		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-メトキシフェニル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.50(s, 1H), 11.77(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.58-7.53(m, 2H), 7.28-7.22(m, 2H), 6.94-6.88(m, 2H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.73(s, 2H), 3.73(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97 (五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	10
195e	160		2-(3-クロロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.59-7.52(m, 2H), 7.44-7.26(m, 4H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	20
195f	161		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(チオフェン-2-イル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.39(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.00(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.46-7.42(m, 1H), 7.04-6.98(m, 2H), 6.83(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.06(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.98(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	30
195g	162		2-(2-クロロ-6-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.30(s, 1H), 11.99(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.01(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.44-7.36(m, 2H), 7.30-7.24(m, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.95(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	
195h	163		1-(2-アダマンタン-1-イル-アセチル)-3-{3-フルオロ-4-[2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]フェニル}-チオ尿素	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.75(s, 1H), 11.45(s, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.12(d, J = 12.4 Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.62-7.53(m, 2H), 6.86(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.26(s, 2H), 2.02-1.92(m, 5H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.70-1.57(m, 12H).	

【表 3 8】

195i	164		2-シクロペンチル-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.66(s, 1H), 11.55(s, 1H), 8.65(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10-8.03(m, 2H), 7.59-7.54(m, 2H), 6.82(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.20(五重項, J = 7.6 Hz, 1H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.83-1.71(m, 2H), 1.68-1.47(m, 4H), 1.26-1.12(m, 2H).	
195j	165		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.49(s, 1H), 11.76(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07-8.01(m, 2H), 7.58-7.54(m, 2H), 6.77(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.65(s, 2H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76(s, 6H), 3.74(s, 2H), 3.63(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2).	10
195k	166		4-(2-(3-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)チオウレイド)-2-オキソエチル)安息香酸メチル塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.41(s, 1H), 11.86(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.93(d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.50(m, 2H), 7.47(d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.76(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.94(s, 2H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.84(s, H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	20
195l	167		(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキサラン-4-イル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)エタンチオアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.32(s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.64(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 8.04-8.00(m, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.81(d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.93(t, J = 4.4 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.16(dd, J = 4.4 および 16.8 Hz, 1H), 2.99(dd, J = 5.0 および 16.8 Hz, 1H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	
195m	168		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42(s, 1H), 11.88(s, 1H), 8.67(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.06(s, H), 7.60-7.52(m, 2H), 7.43-7.30(m, 2H), 7.24-7.16(m, 2H), 6.85(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.989s, 2H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	30

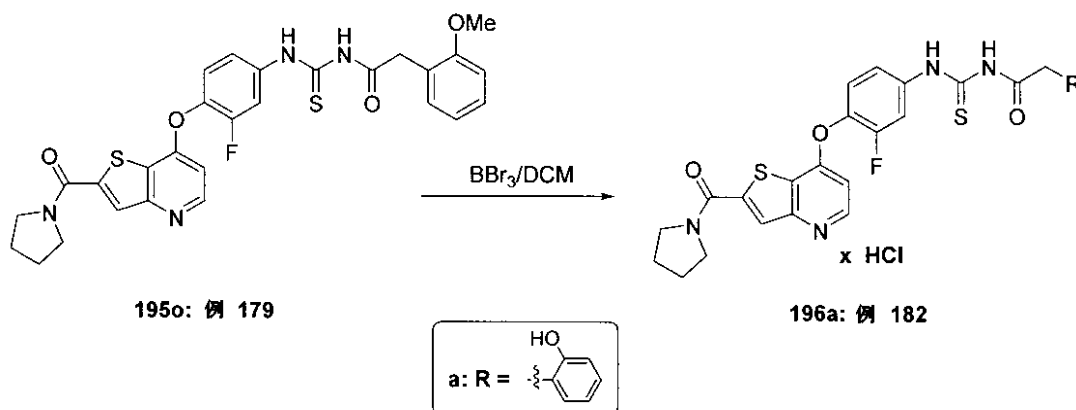
【表 3 9】

195n	169		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.63(s, 1H), 11.59(s, 1H), 8.66(d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.11-8.02(m, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.84(d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85-3.79(m, 2H), 3.54(t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.30(t, J = 12.0 Hz, 2H), 2.43(d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.20-1.95(m, 1H), 1.97(五重項, J = 6.8 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.8 Hz, 2H), 1.61(d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.25(qd, J = 4.0 および 12.0 Hz, 2H).	10
195o	179		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.55(s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.10-8.04(m, 2H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.26(td, J = 1.6 および 8.0 Hz, 1H), 7.21(dd, J = 1.6 および 7.6 Hz, 1H), 6.99(d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.90(ts, J = 1.2 および 7.6 Hz, 1H), 6.80(d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.81(s, 2H), 3.78(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	20
195p	180		2-(2,5-ジメトキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.53(s, 1H), 11.71(s, 1H), 6.64(d, J = 5.6 Hz, 1H) < 8.10-8.04(m, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.52(m, 2H), 6.93-6.78(m, 4H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78(s, 2H), 3.72(s, 3H), 3.69(s, 3H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	30
195q	181		2-(3,4-ジメトキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.51(s, 1H), 11.76(s, 1H), 8.69(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.02(m, 1H), 8.07(s, 1H), 7.61-7.54(m, 2H), 6.98-6.82(m, 4H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.78-3.70(m, 8H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).	40

【 0 4 7 7 】

【 化 8 9 】

スキーム 41



例182

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド塩酸塩 (196a)

化合物195oから出発し、化合物155k (スキーム29、例119)の合成のための上記の手順に

従い、表題化合物196aを62%の収率で得た。196aの特徴づけを表20に示す。

【0478】

例183

2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩 (196b)
化合物195pから出発し、196aの合成のための上記の手順に従い、表題化合物196bを83%の収率で得た。196bの特徴づけを表20に示す。

【0479】


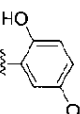

例184

2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド (196c)
化合物195qから出発し、196aの合成のための上記の手順に従い、表題化合物196cを25%の収率で得た。196cの特徴づけを表20に示す。

【表40】

表 20

化合物 196a-c の特徴づけ(例 182-184)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
196a	182		N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.60(s, 1H), 11.67(s, 1H), 9.63(bs, 1H), 8.63(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09-8.00(m, H), 8.05(s, 1H), 7.60-7.50(m, 2H), 7.13(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08(t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.83-6.77(m, 2H), 6.74(t, J = 7.6 Hz, 1H), 3.85(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.76(s, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
196b	183		2-(2,5-ジヒドロキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド塩酸塩	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.59(s, 1H), 11.59(s, 1H), 8.60(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.08-8.03(m, 1H), 8.04(s, 1H), 7.58-7.52(m, 2H), 6.77(d, J = 5.6 Hz, 1H), 6.60(d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.57(d, J = 2.8 Hz, 1H), 6.49(dd, J = 2.8 および 8.4 Hz, 1H), 3.86(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.54(t, J = 6.4 Hz, 2H), 1.97(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 1.89(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).
196c	184		2-(3,4-ジヒドロキシフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.53(d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.07(dd, J = 2.4 および 12.0 Hz, 1H), 7.94(s, 1H), 7.50-7.44(m, 1H), 7.40(t, J = 8.4 Hz, 1H), 6.82-6.71(m, 3H), 6.65(dd, J = 2.4 および 8.4 Hz, 1H), 3.92(t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.67(t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.59(s, 2H), 2.09(五重項, J = 6.4 Hz, 2H), 2.02(五重項, J = 6.4 Hz, 2H).

【0480】

10

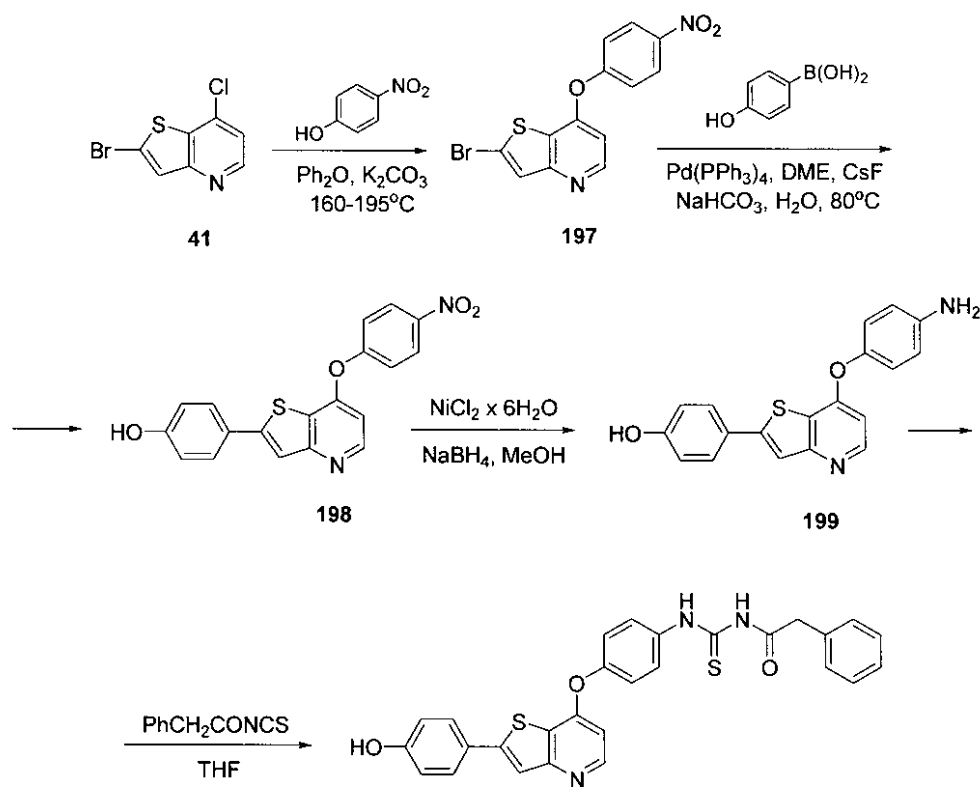
20

30

40

【化90】

スキーム 42



200: 例 185

例 185

N-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(200)

段階1: 2-ブromo-7-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(197)

化合物41 (スキーム8)から出発し、化合物42 (スキーム8)の合成のための上記の手順に従い、ただし2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロフェノールで置き換えて、表題化合物197を48%の収率で得た。LRMS (M+1) 350.9 (100%). 352.9 (100%).

【0481】

段階2: 4-(7-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノール(198)

化合物197から出発し、化合物153 (スキーム28)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物198を81%の収率で得た。LRMS (M+1) 365.0 (100%).

【0482】

段階3: 4-(7-(4-アミノフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノール(199)

化合物198から出発し、化合物154 (スキーム28)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物199を83%の収率で得た。LRMS (M+1) 335.0 (100%).

段階4: N-(4-(2-(4-(4-ヒドロキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(200)

【0483】

化合物199から出発し、化合物155a (スキーム28、例109)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物200を3%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.38 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 9.94 (s, 1H), 8.46 (d, 1H, J=5.3 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.69 (dd, 2H, J=6.7/1.8 Hz), 7.34-7.27 (m, 7H), 6.86 (dd, 2H, J=6.7/1.8 Hz), 6.61 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.82 (s, 2H). LRMS (M+1) 512.1 (100%).

【0484】

10

20

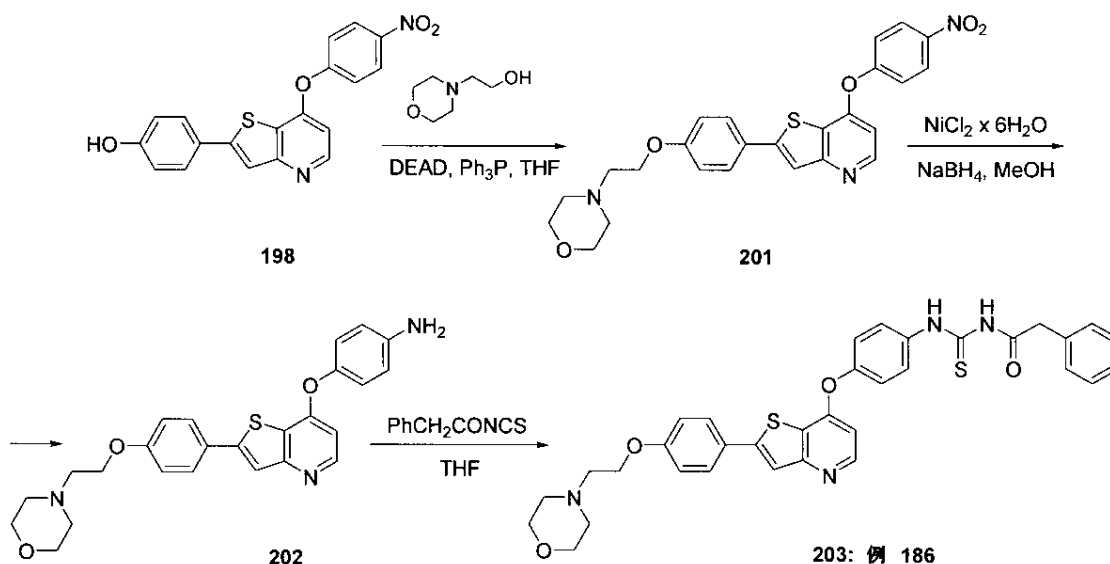
30

40

50

【化91】

スキーム 43



10

例 186

20

N-(4-(2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(203)

段階1: 4-(2-(4-(7-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)フェノキシ)エチル)モルホリン(201)

化合物198 (スキーム42)から出発し、化合物161 (スキーム31)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物201を69%の収率で得た。LRMS (M+1) 478.1 (100%)。

【0485】

段階2: 4-(2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(202)

化合物201から出発し、化合物162 (スキーム31)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物202を69%の収率で得た。LRMS (M+1) 448.2 (100%)。

30

【0486】

段階3: N-(4-(2-(4-(2-モルホリノエトキシ)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(203)

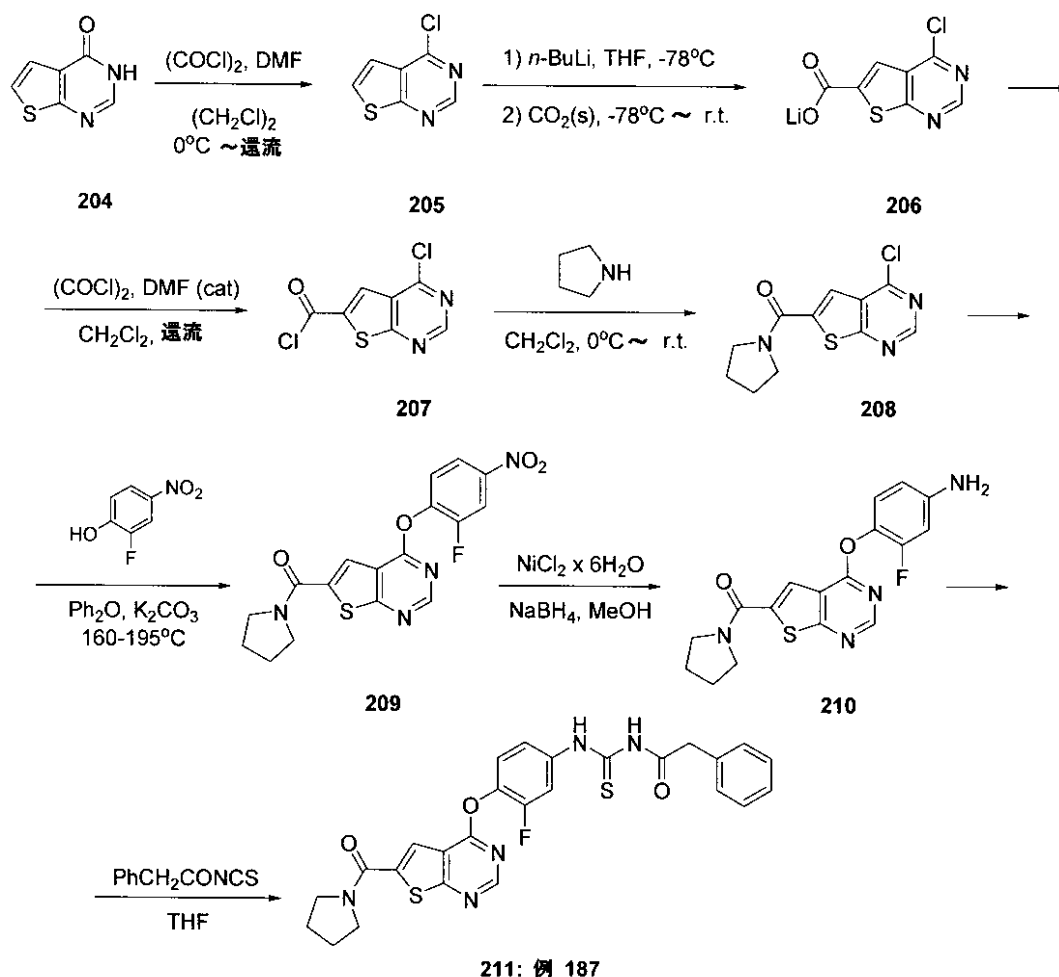
化合物202から出発し、化合物163a (スキーム31)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物203を30%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm: 12.38 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J=5.5 Hz), 7.90 (s, 1H), 7.79 (s, 2H, J=9.0), 7.36 (d, 2H, J=9.0 Hz), 7.43-7.27 (m, 7H), 7.05 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.63 (d, 1H, J=5.3 Hz), 4.15 (t, 2H, J=5.6 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.58 (t, 4H, J=4.6 Hz), 2.71 (t, 2H, J=5.7 Hz), 2.51-2.46 (m, 4H)。LRMS (M+1) 625.2 (100%)。

40

【0487】

【化92】

スキーム 44



10

20

30

例 187

N-(3-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(211)

段階1: 4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン(205)

チエノ[2,3-d]ピリミジン-4(3H)-オン(204) [J. Med. Chem., 1999, 42, 26, 5437-5447, Bull. Soc. Chim. Fr., 1975, 587-591]から出発し、化合物20(スキーム4、例22)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物205を93%の収率で得た。LRMS (M+1) 169.1 (100%), 171.1 (32%)。

【0488】

段階2~4: (4-クロロチエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(208)

40

化合物205から出発し、アミド5(スキーム1、段階2~4、例1)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物208を76%の収率で濃茶色の油状物として得た[中間体206および207を介して](粗製物質、次の段階でさらなる精製なしで用いた)。LRMS (M+1) 268.2 (100%)。

【0489】

段階5: (4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(209)

化合物208から出発し、ニトロ化合物6(スキーム1、段階5、例1)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物209を24%の収率で得た。LRMS (M+1) 389.1 (100%)。

50

【0490】

段階6：(4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[2,3-d]ピリミジン-6-イル)(ピロリジン-1-イル)メタノン(210)

化合物209から出発し、アミン7 (スキーム1、段階6、例1)の合成のための上記の手順に従い、粗製の表題化合物210を得た。これをフラッシュクロマトグラフィにより、溶離液をDCMに続いてDCM-MeOH-Et₃N (97.75:2:0.25)で精製して、表題化合物210を54%の収率で黄色固体として得た。LRMS (M+1) 359.1 (100%) .

【0491】

段階7：N-(3-フルオロ-4-(6-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(211)

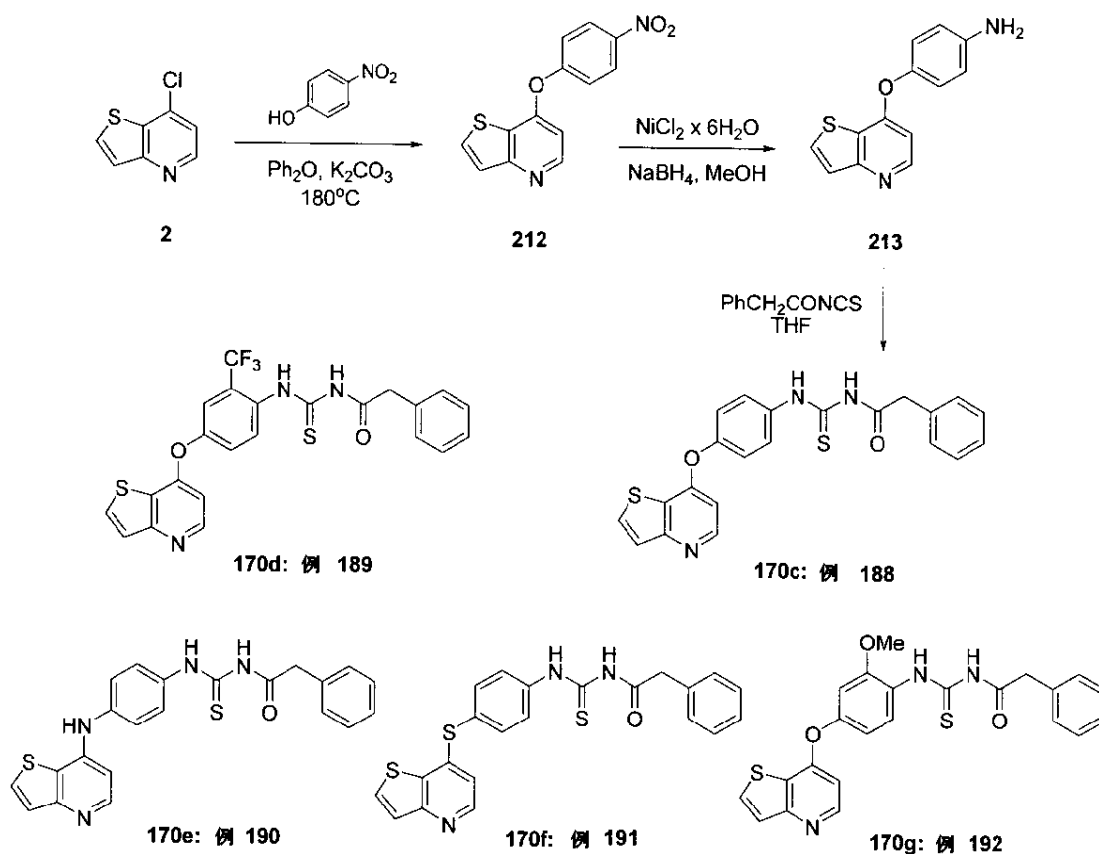
化合物210から出発し、化合物8a (スキーム1、段階7、例1)の合成のための上記の手順に従い、粗製の表題化合物211を得た。これをフラッシュクロマトグラフィにより、溶離液をDCMおよびDCM-MeOH-Et₃N (97.75:2:0.25)で精製し、続いてMeOH-EtOAcの混合物で粉碎して、表題化合物211を17%の収率で黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)

(ppm): 12.43 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J=11.7/2.3 Hz), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.34-7.26 (m, 5H), 3.90 (t, 2H, J=6.7 Hz), 3.83 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J=6.7 Hz), 1.99-1.85 (m, 4H). LRMS (M+1) 536.2 (100%).

【0492】

【化93】

スキーム 45



例188

2-フェニル-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(170c)

段階1：7-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(212)

塩化物2から出発し、化合物6 (スキーム1、例1)の合成のための上記の手順に従い、た

だし2-フルオロ-4-ニトロフェノールを4-ニトロフェノールで置き換えて、表題化合物212を89%の収率で得た。MS (m/z) 273.0 (M+H).

【0493】

段階2: 4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(213)

ニトロ化合物212から出発し、スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物213を90%の収率で得た。MS (m/z) 243.1 (M+H).

【0494】

段階3: 2-フェニル-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(170c)

アミン213から出発し、化合物50 (スキーム10、例55)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物170cを34%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.35 (1H, s), 11.69 (1H, s), 8.47 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.10 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.70 (1H, s), 7.68 (1H, s), 7.54 (1H, d, J=5.28 Hz), 7.30-7.22 (7H, m), 6.61 (1H, d, J=5.28 Hz), 3.78 (2H, s). MS (m/z) 420.0 (M+H).

10

【0495】

例189

2-フェニル-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-2-(トリフルオロメチル)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(170d)

表題化合物170dを、スキーム45に従い、塩化物2から出発して4-ニトロフェノール[最初の段階における]を4-ニトロ-3-(トリフルオロメチル)フェノールで置き換えた3段階合成により得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.29 (s, 1H), 11.99 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (m, 4H), 7.26 (m, 2H), 6.75 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H). MS (m/z): 488.3 (M+H).

20

【0496】

例190

2-フェニル-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(170e)

表題化合物170eを、スキーム45に従い、塩化物2から出発して4-ニトロフェノール[最初の段階における]を4-ニトロベンゼンアミンで置き換えた3段階合成により得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) 12.39 (s, 1H), 11.72 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 3H), 6.94 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.87 (s, 1H). MS (m/z): 419.2 (M+H).

30

【0497】

例191

2-フェニル-N-(4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルチオ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(170f)

表題化合物170fを、スキーム45に従い、塩化物2から出発して4-ニトロフェノール[最初の段階における]を4-ニトロベンゼンチオールで置き換えた3段階合成により得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.65 (1H, s), 11.91 (1H, s), 8.62 (1H, d, J=4.70 Hz), 8.28 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.01-7.90 (2H, m), 7.79-7.68 (5H, m), 7.23 (1H, m), 3.95 (2H, m). MS (m/z) 436.0 (M+H)

40

【0498】

例192

N-(2-メトキシ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(170g)

表題化合物170gを、スキーム45に従い、塩化物2から出発して4-ニトロフェノール[最初の段階における]を3-メトキシ-4-ニトロフェノール[Hodgson, C., J. Chem. Soc., 1929, 2778]で置き換えた3段階合成により得た。¹H NMR (DMSO) (ppm): 12.70 (1H, s), 1

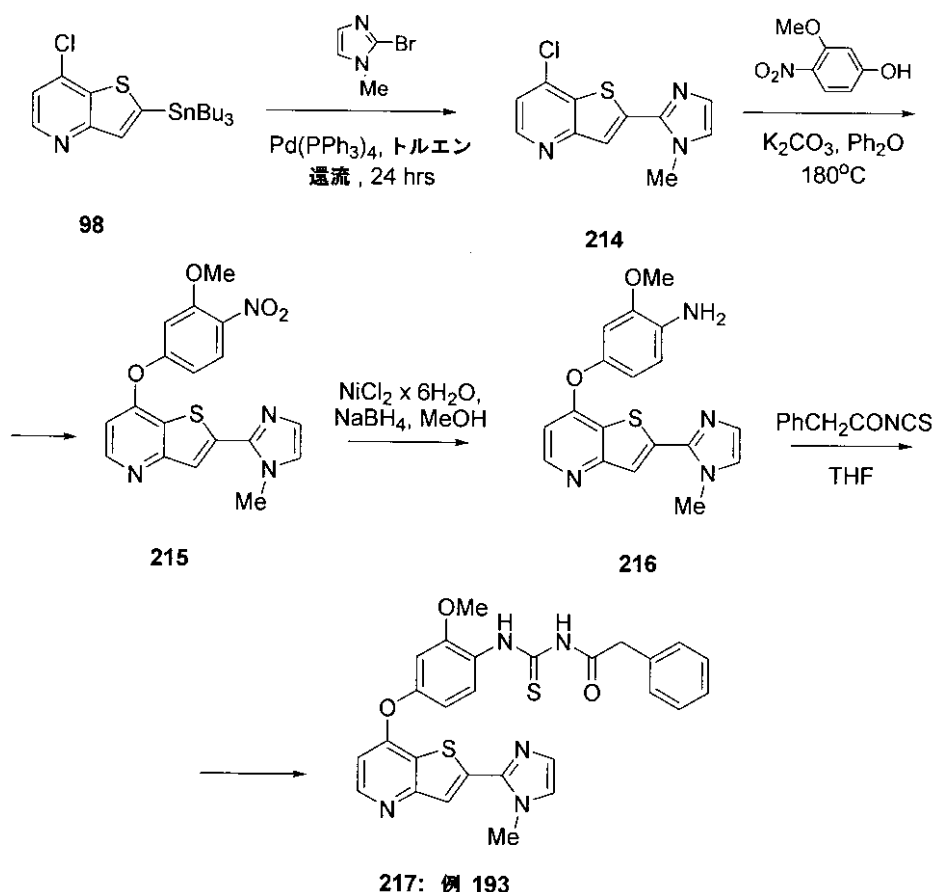
50

1.71 (1H, s), 8.63 (1H, d, J=8.80 Hz), 8.51 (1H, d, J=5.28 Hz), 8.14 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.50 (1H, dd, J=5.48, 0.78 Hz), 7.36-7.25 (5H, m), 7.13 (1H, d, J=2.54 Hz), 6.89 (1H, dd, J=8.80, 2.54 Hz), 6.69 (1H, d, J=5.48 Hz), 3.82 (5H, s). MS (m/z) 449.55 (M+H).

【 0 4 9 9 】

【 化 9 4 】

スキーム 46



例 193

N-(2-メトキシ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(217)

段階1: 7-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(214)

トリブチルスズ化合物98(スキーム19)から出発し、化合物10(スキーム2、段階2、例12)の合成のための上記の手順に従い、ただし2-プロモチアゾールを2-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾールで置き換えて、表題化合物214を95%の収率で得た。MS (m/z) 250.1 (100%), 252.1 (37%), (M+H).

【 0 5 0 0 】

段階2: 7-(3-メトキシ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(215)

化合物214から出発し、化合物11(スキーム2、段階3、例12)の合成のための上記の手順に従い、ただし2-フルオロ-4-ニトロフェノールを3-メトキシ-4-ニトロフェノール[Hodgson, C., J. Chem. Soc., 1929, 2778]で置き換えて、表題化合物215を9%の収率で得た。MS (m/z) 383.1 (M+H).

【 0 5 0 1 】

段階3: 2-メトキシ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(216)

化合物215から出発し、化合物12 (スキーム2、段階4、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物216を100%の収率で得た。MS (m/z) 353.1 (M+H).

【0502】

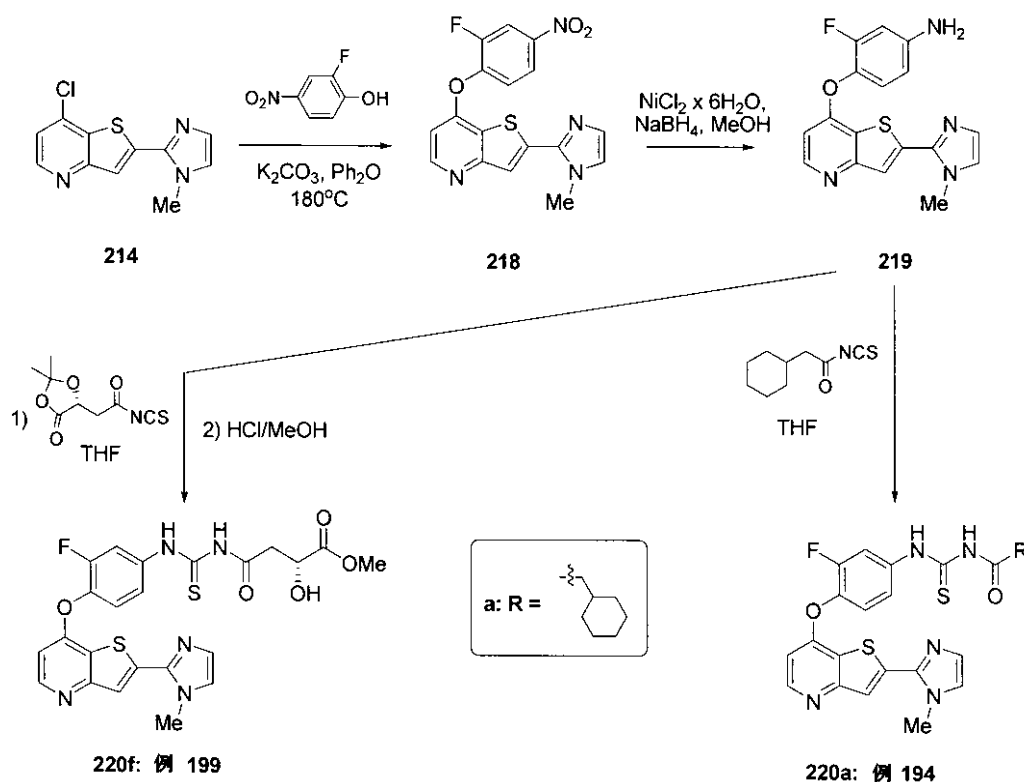
段階4: N-(2-メトキシ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(217)

化合物216から出発し、化合物13a (スキーム2、段階5、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物217を48%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) ppm 12.07 (1H, s), 11.59 (1H, s), 8.45 (1H, d, J=5.48 Hz), 7.91 (1H, d, J=8.80 Hz), 7.85 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.24-6.98 (8H, m), 6.66 (1H, d, J=5.67 Hz), 3.99 (3H, s), 3.78 (3H, s), 3.59 (2H, s). MS (m/z) 530.2 (M+H).

【0503】

【化95】

スキーム 47



例194

2-シクロヘキシル-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(220a)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(218)

化合物214 (スキーム46)から出発し、化合物11 (スキーム2、段階3、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物218を45%の収率で得た。MS (m/z) 371.1 (M+H).

【0504】

段階2: 3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(219)

化合物218から出発し、化合物12 (スキーム2、段階4、例12)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物219を86%の収率で得た。MS (m/z) 341.1 (M+H).

【0505】

段階3: 2-シクロヘキシル-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエ

10

20

30

40

50

ノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(220a)

219 (50 mg、0.145 mmol)をTHF (1.5 mL)に懸濁した懸濁液に、イソチオシアン酸2-シクロヘキシルアセチル(40 mg、0.22 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261]を加え、反応混合物を3時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムへ移し、EtOAc-MeOH混合物(19:1)で溶離して、表題化合物220a (27.5 mg、収率31%)を淡黄色固体として得た。220aの特徴づけを表21に示す。

【0506】

例195

2-シクロペンチル-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(220b)

表題化合物220bを、化合物220aと同様にして、アミン219およびイソチオシアン酸2-シクロペンチルアセチル [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261]から、47%の収率で得た。220bの特徴づけを表21に示す。

【0507】

例196

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド(220c)

表題化合物220cを、化合物220aと同様にして、アミン219およびイソチオシアン酸2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセチル [参考文献P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261に従って調製]から、18%の収率で得た。220cの特徴づけを表21に示す。

【0508】

例197

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド(220d)

表題化合物220dを、化合物220aと同様にして、アミン219およびイソチオシアン酸2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル [参考文献P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261に従って調製]から、15%の収率で得た。220dの特徴づけを表21に示す。

【0509】

例198

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド(220e)

表題化合物220eを、化合物220aと同様にして、アミン219およびイソチオシアン酸アセチルから、28%の収率で得た。220eの特徴づけを表21に示す。

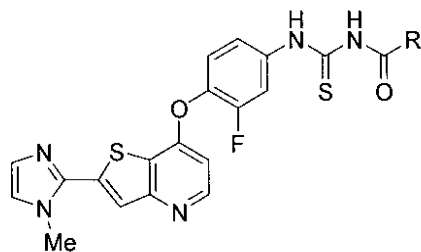
【0510】

例199

4-(3-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)チオウレイド)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸(R)-メチル(220f)

219 (60 mg、0.186 mmol)をTHF (1.9 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸(R)-2-(2,2-ジメチル-5-オキソ-1,3-ジオキソラン-4-イル)アセチル (60 mg、0.28 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261]を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィにより溶離液EtOAc-MeOH (19:1)で精製して固形物質(29.5 mg)を生成し、これをMeOHに溶解し、HCl (1N in Et₂O、0.1 mL)で処理し、混合物を室温で10分間攪拌した。溶液を濃縮し、残留物を分取HPLC (Aquasil C18カラム、勾配:水中30% MeOH~95% MeOH、45分)で精製して、表題化合物220f (15 mg、収率13%)を白色固体として得た。220fの特徴づけを表21に示す。

【化 9 6】



220a-f: 例 194-199

10

【表 4 1】

表 21

化合物 220a-f の特徴づけ(例 194-199)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
220a	194		2-シクロヘキシル-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.68 (s, 1H), 11.57 (s, 1H), 8.72 (d, 5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.1 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.61 (m, 2H), 6.90 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.37 (d, J=6.8Hz, H), 1.79-1.60 (m, 6H), 1.28-1.12 (m, 3H), 1.02-0.94 (m, 2H). MS (m/z): 524.3(M+1).
220b	195		2-シクロペンチル-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.66 (s, 1H), 11.55 (s, 1H), 8.5 (m, 1H), 8.06 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.9 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 2.5 (m, 2H), 2.2 (m, 1H), 1.78 (m, 2H), 1.61-1.52 (m, 4H), 1.18 (m, 2H). MS (m/z): 510.2 (M+1)
220c	196		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.52 (d, J=5.4Hz, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.46 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.68 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.18 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.37 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.0 (m, 2H). MS (m/z): 525.3 (M+1).

20

30

【表 4 2】

220d	197		N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.53 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.03 (d, J=12.5Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 6.69 (d, J=5.4Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.82 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.3 (m, 2H), 2.43 (m, 2H), 1.76 (m, 2H), 1.25 (m, 2H). MS (m/z): 526.2 (M+1).
220e	198	CH ₃	N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.55 (br, 1H), 11.52 (br, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 2.18 (s, 2H). MS (m/z): 442.1 (M+1).
220f	199		4-(3-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)チオウレイド)-2-ヒドロキシ-4-オキソブタン酸(R)-メチル	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.55 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.43 (d, J=1Hz, 1H), 7.06 (d, J=1Hz, 1H), 6.70 (dd, J=5.5Hz, J=1Hz, 1H), 4.48 (dd, J=5.2Hz, J=7.2Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 2.92 (dd, J=5.2Hz, J=15.5Hz, 1H), 2.86 (dd, J=7.4Hz, J=15.5Hz, 1H). MS (m/z): 530.2 (M+1).

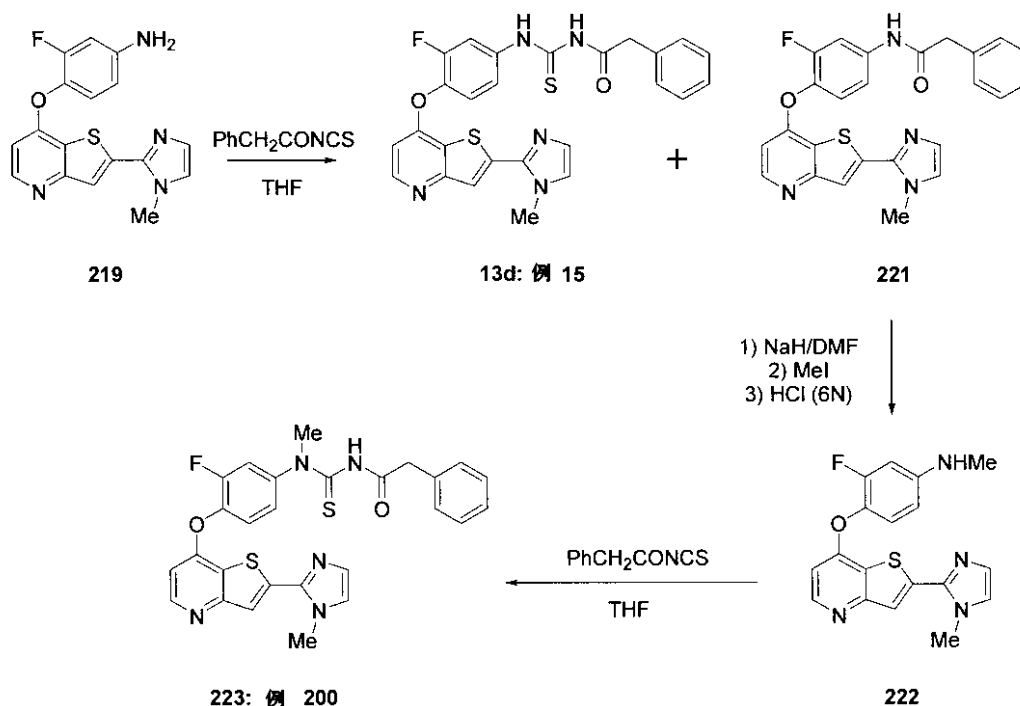
10

20

【 0 5 1 1】

【 化 9 7】

スキーム 48



30

40

例200

N-((3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)(メチル)カルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(223)

段階1: N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(13d)およびN-(3-フ

50

ルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-2-フェニルアセトアミド(221)

219 (400 mg、1.18 mmol)をTHF (12 mL)に懸濁させた懸濁液に、2-フェニルアセチル(312 mg、1.76 mmol) [P. A. S. Smith and R. O. Kan. J. Org. Chem., 1964, 2261]を加え、反応混合物を3時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/MeOH混合物(98:2)で溶離して、表題化合物13d (例15、254 mg、収率42%)および221 (96 mg、収率17%)を得た。

【0512】

13d (例15)の特徴づけを表2に示す。化合物221は、その質量スペクトルによって特徴づけられる：MS (m/z): 459.1 (M+1)。

【0513】

段階2：3-フルオロ-N-メチル-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(222)

221 (274.8 mg、0.6 mmol)をDMF (6 mL)に溶解した溶液に、NaH (鉱油中60%、36 mg、0.9 mmol)を0 で一度に加え、反応混合物を1時間攪拌し、続いてMeI (0.037 mL、0.6 mmol)を加えた。反応混合物を放置して室温まで加温させ、一晩攪拌し、EtOAcで希釈し、水で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物を6NのHCl (3 mL)で処理し、100 で3時間加熱し、室温に冷却し、水とDCMの間で分別した。水相を回収し、1NのNaOHでpH 11に塩基性化し、EtOAcで抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥して濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液 EtOAc/MeOH、9:1)で精製して、表題化合物222 (102 mg、収率46%)をシロップとして得た。MS (m/z): 355.1 (M+1)。

【0514】

段階3：N-((3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)(メチル)カルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(223)

222 (102 mg、2.88 mmol)をTHF (3 ml)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル (51 mg、0.288 mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、クロマトグラフィカラムに移し、混合物EtOAc/MeOH (19:1)で溶離して、表題化合物223 (30 mg、収率20%)を白色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm): 10.88 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41-7.18 (m, 6H), 7.04 (m, 4H), 6.5 (d, J=5.3Hz, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.6 (s, 2H), 3.43 (s, 3H). MS (m/z): 532.3 (M+1)。

【0515】

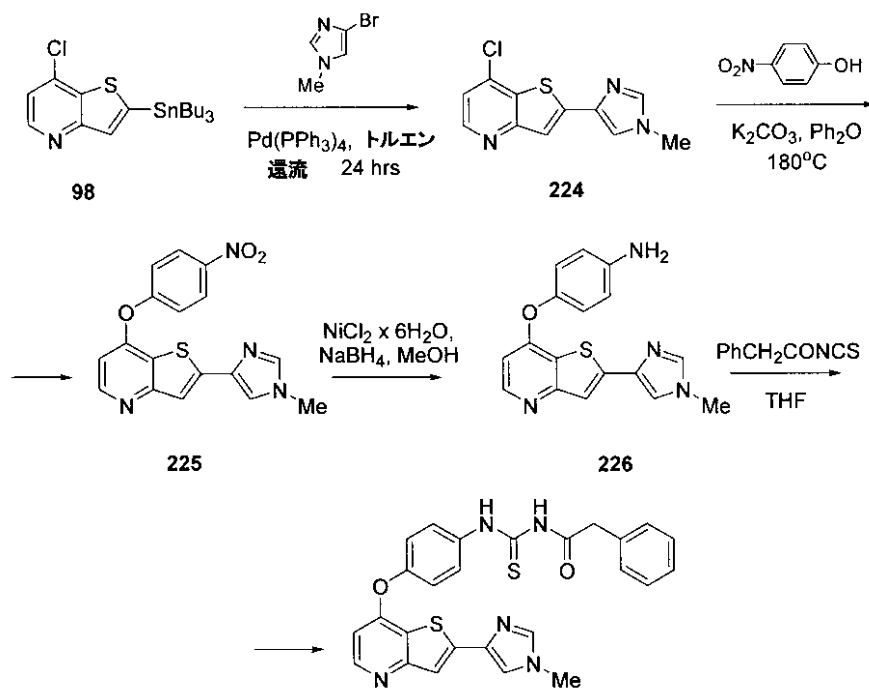
10

20

30

【化98】

スキーム 49



227: 例 201

例201

N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(227)

段階1: 7-クロロ-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(224)

化合物98(スキーム19)から出発し、化合物10(スキーム2、段階2、例12)の合成のための上記の手順に従い、ただし2-プロモチアゾールを4-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾールで置き換えて、表題化合物224を29%の収率で得た。MS(m/z): 250.1(100%), 252.1(37%)(M+1).

【0516】

段階2: -(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-7-(4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(225)

224(950mg、3.81mmol)、4-ニトロフェノール(795mg、5.72mmol)、K₂CO₃(1.05g、7.62mmol)およびPh₂O(5mL)の混合物を、190で2時間、密封したチューブ内で攪拌し、冷却して、追加量の4-ニトロフェノール(795mg、5.72mmol)で処理した。混合物をさらに1時間同じ条件で攪拌し、室温に冷却し、DCMで希釈した。DCM溶液を2NのHClで抽出した；水相を回収し、濃水酸化アンモニウム溶液(pH~11)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、225(860mg、収率64%)を橙色固体として得た。MS(m/z): 353.1(M+1).

【0517】

段階3: 4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(226)

225(860mg、2.44mmol)およびNiCl₂ x 6H₂O(1.16mg、4.88mmol)をMeOH/THF(49/81mL)に溶解した溶液に、NaBH₄(278mg、7.32mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を10分間攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物を10% HClに懸濁させた。懸濁液を濃NH₄OH溶液(pH~11)で塩基性化し、EtOAcで抽出した。

【0518】

10

20

30

40

50

抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、固形物質を生成した。水相(懸濁液)を濾過し、沈殿物を回収し、MeOHで洗浄し、減圧下で乾燥した。

【0519】

有機相から得られた沈殿物および固体の両方を合わせて、表題化合物226 (947.4 mg、粗製)を茶色固体として得て、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 323.1 (M+1).

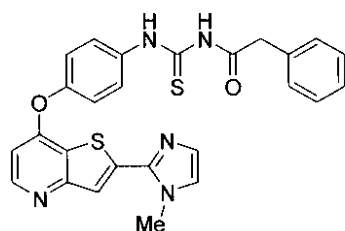
【0520】

段階4: N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(227)

226 (385 mg、~0.99 mmol)をTHF (10 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル (263 mg、1.49 mmol)を加えた。反応混合物を1時間攪拌し、クロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/MeOH (9:1)で溶離して固形物質を生成し、これをMeCNから再結晶させて、表題化合物227 (74.3 mg、収率15%)を白色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) d(ppm): 12.39 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.3Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (m, 3H), 7.66 (s, 1H), 7.34-7.27 (m, 7H), 6.69 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). MS (m/z): 500.1 (M+1).

【0521】

【化99】



228: 例 202

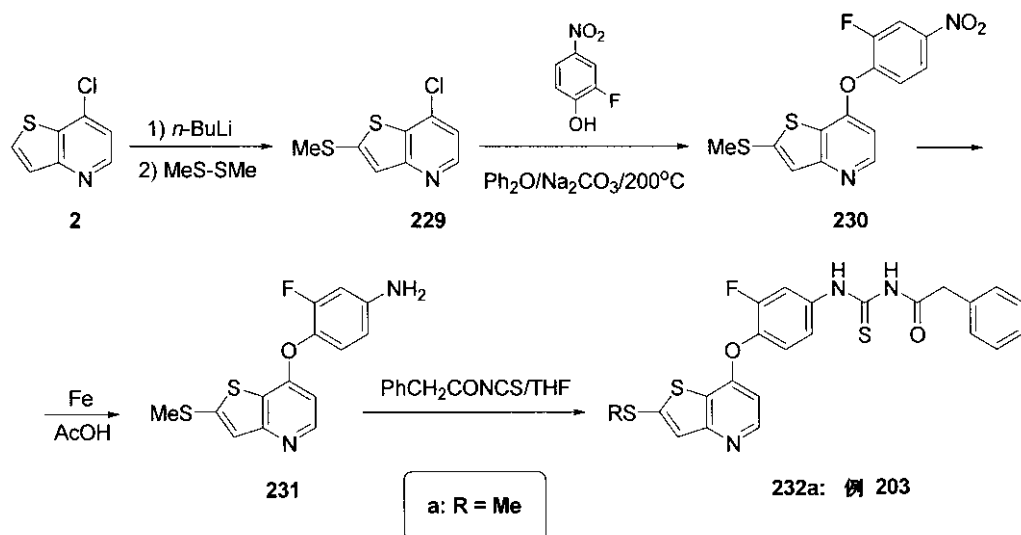
例202

N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(228)

表題化合物228を、化合物214 (スキーム46)から出発し、化合物227 (スキーム49、例201)の合成のための上記の手順に従って得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.37 (m, 1H), 7.87-7.78 (m, 1H), 7.70 (m, 1H), 7.42-7.20 (m, 7H), 6.90 (m, 1H), 4.05 (d, J=1Hz, 3H), 3.83 (s, 2H). MS (m/z): 500.3.

【化100】

スキーム 50



10

【0522】

例203

1-(4-(2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(232a)

20

段階1: 7-クロロ-2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン(229)

2 (200 mg、1.18 mmol)を乾燥THF (11ml)に溶解した溶液に、 -78°C で、*n*-BuLi (0.57 mL、ヘキサンに対する2.5M溶液、1.41 mmol)を加え、得られた茶色の沈殿物を10分間撹拌した。二硫化メチル (0.16ml、1.77mmol)をゆっくり加え、混合物を -78°C で3時間撹拌し、DCMと水の間で分別した。有機相を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物229 (0.240g、収率94%、粗製)を黄色固体として得た。MS (m/z): 216.1 (100%), 218.1 (39%) (M+1).

【0523】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン(230)

30

229 (100 mg、0.463 mmol)をジフェニルエーテル(4 mL)に懸濁させた懸濁液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(109 mg、0.695 mmol)および炭酸ナトリウム(147 mg、1.39 mmol)を加えた。反応混合物を 200°C で一晩加熱し、室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィカラムに入れ、EtOAc/ヘキサン(1:1)で溶離して、表題化合物230 (0.135 mg、収率86%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 337.0 (M+1).

【0524】

段階3: 4-(2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(231)

40

230 (84 mg、0.250 mmol)を酢酸(5 mL)に溶解した溶液に、 100°C で、鉄粉(0.069g、1.249mmol)を加えた。反応混合物を放置して5分間撹拌させ、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより溶離液DCM/MeOH (50:1)で精製して、表題化合物231 (61 mg、収率80%)を黄色油状物として得た。MS (m/z): 307.1 (M+1).

【0525】

段階4: 1-(4-(2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(232a)

231 (61 mg)をTHF (2 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(42 mg、0.199 mmol)を加えた。反応混合物を3時間撹拌し、減圧下で濃縮し、残留物を

50

カラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(35:65)で精製して、黄色油状物を生成した。この物質を分取HPLC (カラムC-18 Aquasil、勾配：60% MeOH~95% MeOH)で精製して、表題化合物232a (25 mg、収率26%)をクリーム色固体として得た。232aの特徴づけを表22に示す。

【0526】

例204

1-(4-(2-(ブチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(232b)

化合物2から出発し、化合物232a (例203、スキーム50)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において二硫化メチルを二硫化n-ブチルで置き換えて、表題化合物232bを合成した。232bの特徴づけを表22に示す。

10

【0527】

例205

1-(4-(2-(ベンジルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(232c)

化合物2から出発し、化合物232a (例203、スキーム50)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において二硫化メチルを二硫化ベンジルで置き換えて、表題化合物232cを合成した。232cの特徴づけを表22に示す。

【0528】

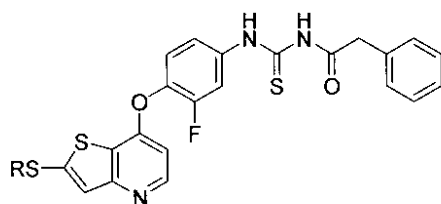
例206

20

1-(4-(2-(ピリジン-2-イルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(232d)

化合物2から出発し、化合物232a (例203、スキーム50)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において二硫化メチルを二硫化2-ピリジルで置き換えて、表題化合物232dを合成した。232dの特徴づけを表22に示す。

【化101】



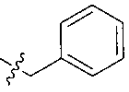
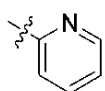
30

232a-d: 例 203-206

【表 4 3】

表 22

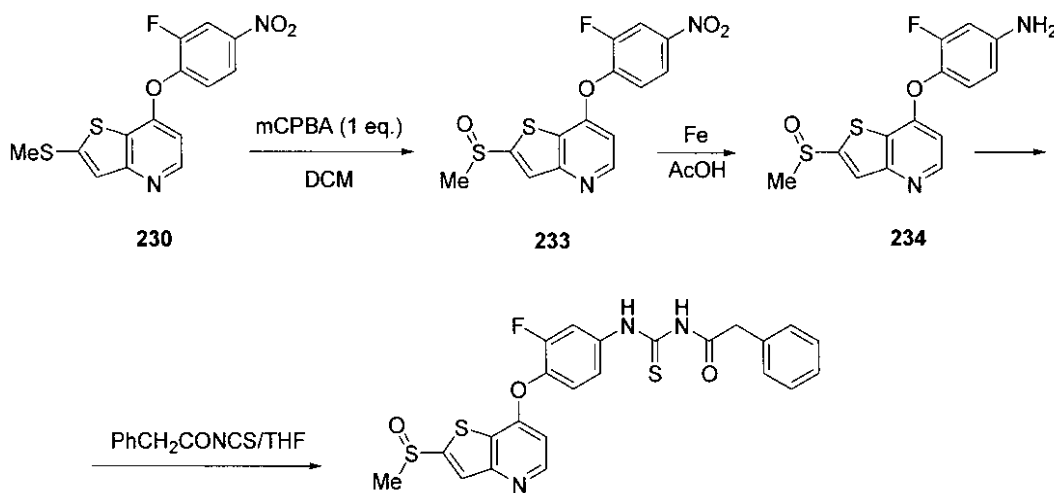
化合物 232a-d の特徴づけ(例 203-206)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
232a	203	Me	1-(4-(2-(メチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.45(s, 1H), 7.99(d, J=12.5, 1H), 7.51(s, 1H), 7.50(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.34-7.30(m, 2H), 7.30-7.27(m, 3H), 6.61(d, J=5.5Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 2.71(s, 3H). MS (m/z): 484.1.
232b	204	n-Bu	1-(4-(2-(ブチルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.46(d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=12.44Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.53-7.47 (m, 2H), 7.35-7.31 (m, 4H), 7.31-7.24 (m, 1H), 6.60 (d, J=5.5Hz, 1H), 3.82(s, 2H), 3.13 (t, J=7.24Hz, 2H), 1.64(q, J=7.43Hz, 2H), 1.42 (六重項, J=7.43Hz, 2H), 0.90 (t, J=7.24Hz, 3H). MS (m/z): 526.2
232c	205		1-(4-(2-(ベンジルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J=11.83Hz, 1H), 7.52-7.45 (m, 3H), 7.38-7.22 (m, 10H), 6.60 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.39 (s, 2H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 560.2
232d	206		1-(4-(2-(ピリジン-2-イルチオ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 8.55 (d, J=5.3Hz, 1H), 8.45 (d, J=3.91Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 2H), 7.74 (td, J=7.83Hz; 1.76Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35-7.23 (m, 8H), 6.70 (d, J=5.3Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 1.23 (s, 1H). MS (m/z): 547.2

【 0 5 2 9 】

【 化 1 0 2 】

スキーム 51



235: 例 207

例 207

1-(4-(2-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(207)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-b]ピリジン(233)

230 (400 mg、1.189mmol、スキーム50)をDCM (12 mL)に溶解した溶液に、0 °Cで、m-CPBA (77%、272 mg、1.189mmol)を加えた。反応混合物を0 °Cで30分間攪拌し、水を加え、相を分離した。有機相を回収し、1%水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより溶離液DCM/MeOH (20:1)で精製して、表題化合物233 (414 mg、収率90%、粗製)を得て、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 353.0 (M+1).

【0530】

段階2: 4-(2-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(234)

233 (400 mg、1.135mmol)を酢酸(10 mL)に溶解した溶液に、100 °Cで、鉄粉(317 mg、5.675mmol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(4:1)で精製して、表題化合物234 (0.285g、収率69%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 323.0 (M+1)

【0531】

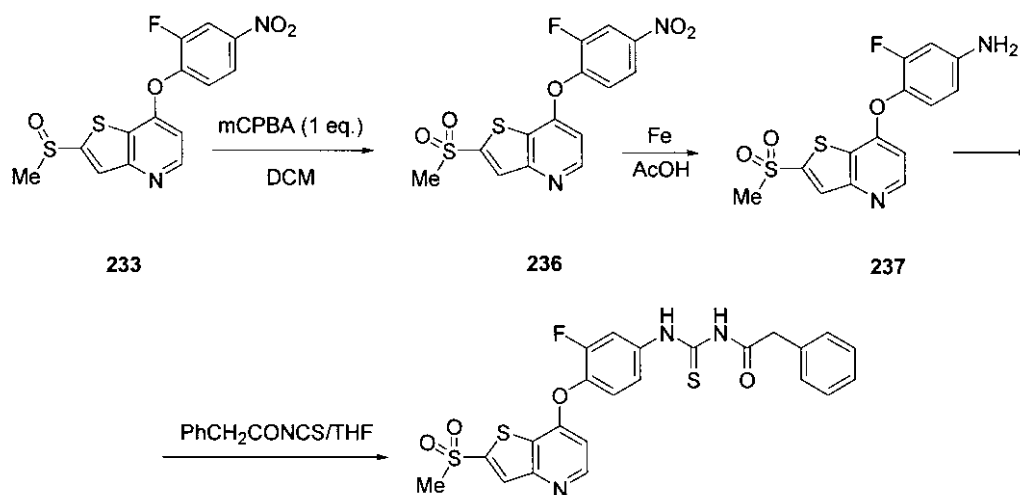
段階3: 1-(4-(2-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(235)

234 (280 mg、0.868mmol)をTHF (8mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(185 mg、1.04 mmol)を加えた。反応混合物を3時間攪拌して濃縮した；固体残留物をEt₂Oで洗浄して乾燥し、表題化合物235 (229 mg、収率53%)を白バラ色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm): 12.41(s, 1H), 11.75(s, 1H), 8.54(d, J=5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96(d, J=13.5Hz, 1H), 7.48(d, J=5.0Hz, 2H), 7.30-7.26(m, 2H), 7.26-7.18(m, 3H), 6.69(d, J=5.5Hz, 1H), 3.25(s, 2H), 2.98(s, 3H). MS (m/z): 500.1 (M+1).

【0532】

【化103】

スキーム 52



238: 例 208

例208

1-(4-(2-(メチルスルホニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(238)

10

20

30

40

50

段階1：7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(メチルスルホニル)チエノ[3,2-b]ピリジン(236)

233 (50 mg、0.142mmol)をDCM (2mL)に溶解した溶液に、mCPBA (77%、33 mg、0.142 mmol)を0 で加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌し、水を加え、相を分離した。有機層を回収し、1%水酸化ナトリウム溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物236 (46 mg、収率88%、粗製)を黄色固体として得、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 369.0 (M+1).

【0533】

段階2：4-(2-(メチルスルホニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(237)

236 (45 mg、0.122 mmol)を酢酸(4 mL)に溶解した溶液に、100 °Cで、鉄粉(34 mg、0.611 mmol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物237 (20 mg、収率48%、粗製)を黄色油状物として得、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 339.0 (M+1).

【0534】

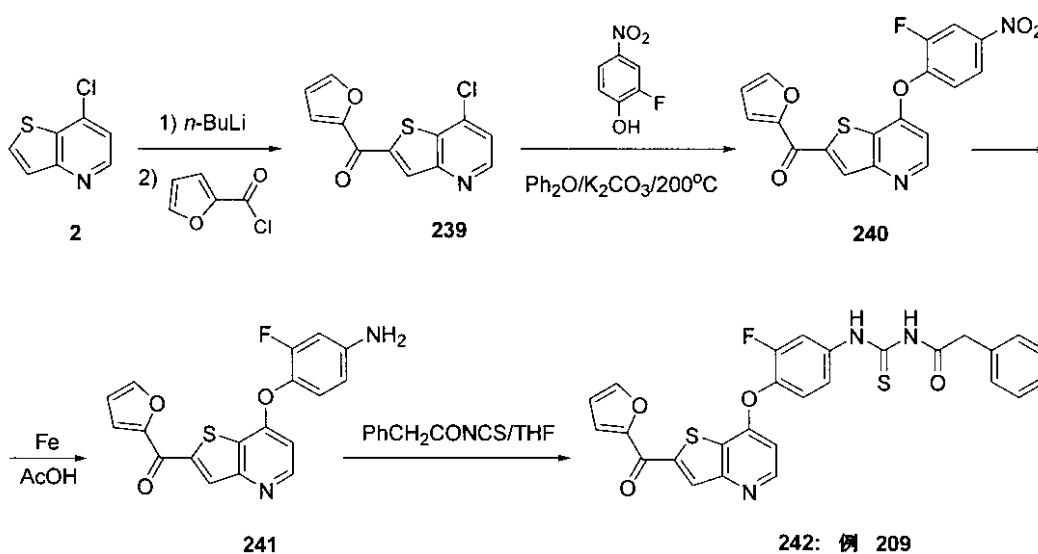
段階3：1-(4-(2-(メチルスルホニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニル)-3-(2-フェニルアセチル)チオ尿素(238)

237 (20 mg、0.059mmol)をTHF (10 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(26 mg、0.146 mmol)を加えた。反応混合物を2時間攪拌し、減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ：溶離液 EtOAc/MeOH (19:1)で精製して固形物質を得て、これを最少量のMeOHに溶解し、ヘキサンで沈殿させて、表題化合物238 (9.6 mg、31%)を白色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm): 12.48(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.69(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.36(s, 1H), 8.03(d, J=12.13Hz, 1H), 7.55(s, 2H), 7.36-7.30(m, 2H), 7.30-7.24(m, 3H), 6.86(d, J=5.5Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.54(s, 3H). MS (m/z): 516.2.

【0535】

【化104】

スキーム 53



例209

N-(3-フルオロ-4-(2-(フラン-2-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(242)

段階1：(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(フラン-2-イル)メタノン(239)

2 (100 mg、0.589 mmol)をTHF (6mL)に溶解した溶液に、-78 °Cで、*n*-BuLi (ヘキサン中 2.5 M、0.259 mL、8.84 mmol)を加え、反応混合物を15分間攪拌した。塩化2-フロイル(0.

10

20

30

40

50

087 mL、0.884 mmol)を滴下で加えた；混合物をさらに2時間攪拌し、DCMと水の間で分別した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物239 (35 mg、収率23%、粗製)を黄色固体として得て、これを次の段階さらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 264.0 (100%), 266.0 (40%) (M+1).

【0536】

段階2：(7-(2-フルオロ-4-ニトロベンジル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(フラン-2-イル)メタノン(240)

239 (35 mg、0.133mmol)をPh₂O (2 mL)に懸濁させた懸濁液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(42 mg、0.265 mmol)およびK₂CO₃ (73 mg、0.530 mmol)を加えた。反応混合物を180 °Cで、密封フラスコ内で60時間加熱し、室温に冷却し、フラッシュクロマトグラフィカラムに入れ、EtOAc/ヘキサン混合物(1:1)で溶離して、表題化合物240 (20 mg収率39%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 385.1 (M+1).

【0537】

段階3：(7-(4-アミノ-2-フルオロベンジル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(フラン-2-イル)メタノン(241)

240 (20 mg、0.052 mmol)を酢酸(2 mL)に溶解した溶液に、100 °Cで、鉄粉(15 mg、0.260 mmol)を加えた。反応混合物を3分間攪拌し、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(3:7)で精製して、表題化合物241 (3.3 mg、収率18%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 355.1 (M+1).

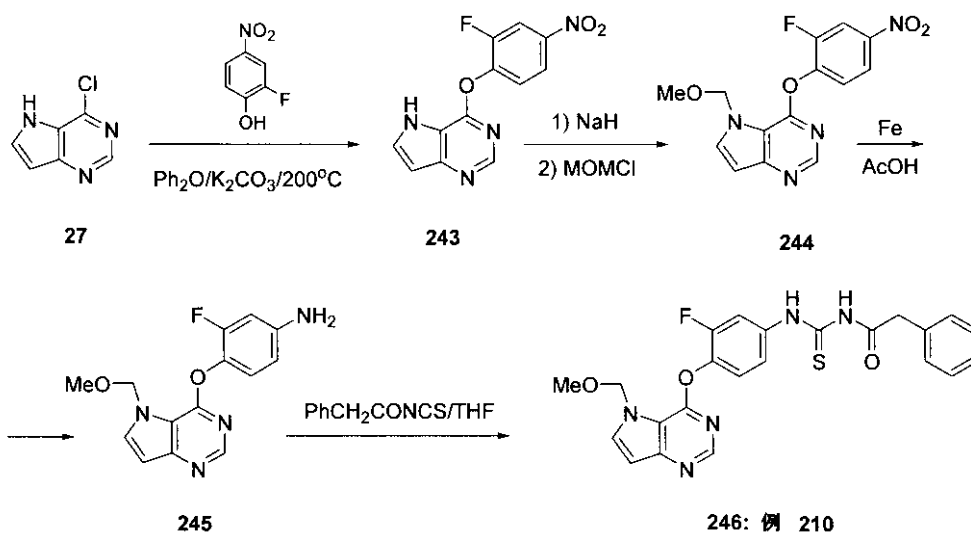
【0538】

段階4：N-(3-フルオロ-4-(2-(フラン-2-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(242)

241 (3.3 mg、0.0093mmol)をTHF (1 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(2 mg、0.011 mmol)を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、減圧下で濃縮して、カラムクロマトグラフィにより溶離液：EtOAc/ヘキサン(20:80)で精製し、続いてアセトン/ヘキサン混合物から沈殿させた。こうして表題化合物242(2.2 mg、収率44%)を、黄色固体として得た。¹HNMR: ¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm):12.49(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.67(d, J=5.5 Hz, 1H), 8.63(s, 1H), 8.22(s, 1H), 8.03(d, J=13.1 Hz, 1H), 7.79(d, J=3.7 Hz, 1H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.55-7.25(m, 5H), 6.89-6.87(m, 1H), 6.83(d, J=5.5 Hz, 1H), 3.82(s, 2H). MS (m/z): 532.1 (M+1).

【化105】

スキーム 54



【0539】

10

20

30

40

50

例210

N-(3-フルオロ-4-(5-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(246)

段階1: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(243)

27 (0,400g、2,60mmol) [G.B. Evans, R.H. Furneaux, et.al J. Org. Chem., 2001, 66, 17, 5723-5730]をジフェニルエーテル(25ml)に懸濁させた懸濁液に、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(614 mg、3.90mmol)およびHCl (Et₂O中2N) (0.19 ml、3.90mmol)を加えた。反応混合物を120 °Cで4時間加熱し、室温に冷却し、減圧下で濃縮して、表題化合物243 (610 mg、収率86%)を黒色固体として得た。MS (m/z): 274.1 (M+1).

段階2: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-5-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(244)

【0540】

243 (150 mg、0.547 mmol)をDMF (6 mL)に懸濁させた懸濁液に、NaH (66 mg、1.64 mmol)を加え、反応混合物を0 °Cで1時間撹拌した。クロロメチルメチルエーテル(132 mg、1.641 mmol)を滴下に加え、混合物を室温で一晩撹拌した。MeOH (2 mL)を加え、混合物をさらに1時間撹拌し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物244 (86 mg、収率49%、粗製)を橙色固体として得た。MS (m/z): 319.1 (M+1).

【0541】

段階3: 3-フルオロ-4-(5-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(245)

244 (85 mg、0.267 mmol)を酢酸(8 mL)に溶解した溶液に、100 °Cで、鉄粉(75 mg、1.34 mmol)を加えた。反応混合物を5分間撹拌し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、濃縮して乾燥した; 残留物をフラッシュクロマトグラフィにより溶離液: DCM/MeOH (30:1)で精製して、表題化合物245 (18 mg、収率23%)を橙色固体として得た。MS (m/z): 289.1 (M+1).

【0542】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(5-(メトキシメチル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(246)

245 (18 mg、0.062 mmol)をTHF (1 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(12 mg、0.069 mmol)を加えた。反応混合物を3時間撹拌し、減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィにより溶離液: ヘキサン/EtOAc (3:2)で精製し、続いて再結晶化(MeCN/水)および分取HPLC (Aquasil C-18、勾配: 水中60% MeOH ~ 95% MeOH)により、表題化合物246 (9.2 mg、収率33%)を白色固体として得た。¹HNMR: (CD₃OD)

(ppm): 8.35(s, 1H), 8.03 (d, J=12.4Hz, 1H), 7.96(d, J=3.13Hz, 1H), 7.44-7.26(m, 6H), 6.69 (d, J=3.13Hz, 1H), 5.29 (五重項, J=6.65Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.60 (d, J=10.96Hz, 3H), 1.63(d, J=6.65Hz, 6H). MS (m/z): 464.16 (M+1).

【0543】

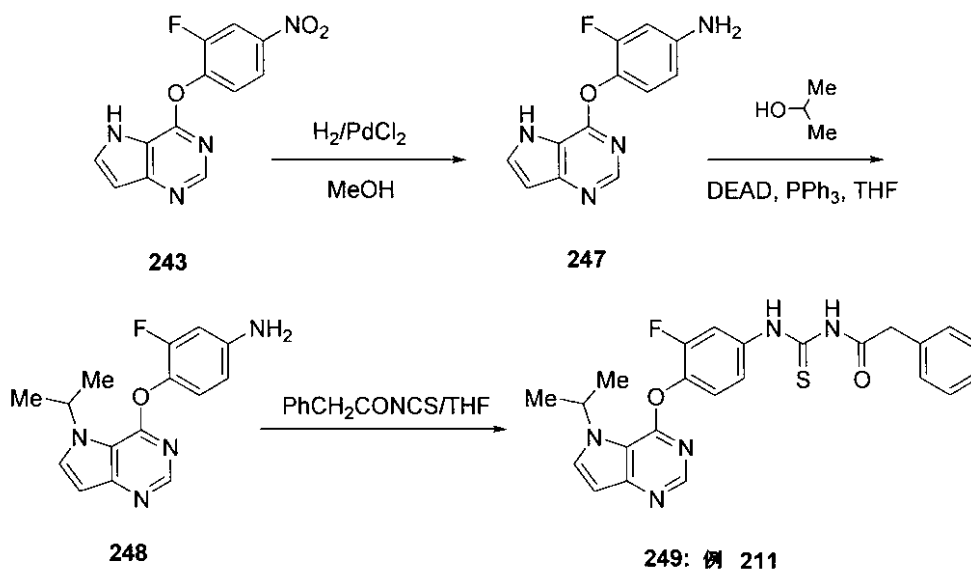
10

20

30

【化106】

スキーム 55



10

例211

N-(3-フルオロ-4-(5-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(249)

段階1: 4-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(247)

243 (263 mg、0.966 mmol、スキーム54)をMeOH (10mL)およびPdCl₂ (1.8 mg、0.01 mmol)に溶解した溶液を、水素雰囲気下で60時間撹拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。水を残留物に加え、水溶液をDCMで抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物247 (170 mg、収率72%、粗製)を灰色固体として得た。MS (m/z): 243.08 (M+1)。

【0544】

段階2: 3-フルオロ-4-(5-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(248)

247 (80 mg、0.327mmol)をTHF (4 mL)に懸濁させた懸濁液に、PPh₃ (258 mg、0.983 mmol)、DEAD (0.155ml、0.983mmol)およびイソプロパノール(0.075ml、0.983 mmol)を加え、反応混合物を48時間放置で撹拌させた。3NのHCl溶液(1.0 mL)を加え、混合物をDCMで抽出した。水相を回収し、NaOH 10% (pH ~11)で中和し、DCMで抽出した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液: EtOAc/ヘキサン(3:7)およびMeOH/DCM (1:20)で2回精製して、表題化合物248 (19 mg、収率31%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 287.1 (M+1)。

【0545】

段階3: N-(3-フルオロ-4-(5-イソプロピル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(249)

248 (10 mg、0.035mmol)をTHF (1 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(0.007 mL、0.038mmol)を加えた。反応混合物を3時間撹拌し、減圧下で濃縮し、残留物を、フラッシュクロマトグラフィ、溶離液 EtOAc/ヘキサン(1:1)、および分取HPLC(C-18 AquasyIカラム、勾配: 水中60%~95% MeOH、45分)で精製して、表題化合物249 (4 mg、収率26%)を白色固体として得た。¹HNMR: (CD₃OD) (ppm): 8.35(s, 1H), 8.03(d, J=12.4Hz, 1H), 7.96(d, J=3.13Hz, 1H), 7.44-7.26(m, 6H), 6.69(d, J=3.13Hz, 1H), 5.29(五重項, J=6.65Hz, 1H), 3.75(s, 2H), 3.60(d, J=10.96Hz, 3H), 1.63(d, J=6.65Hz, 6H)。MS (m/z): 464.2 (M+1)。

20

30

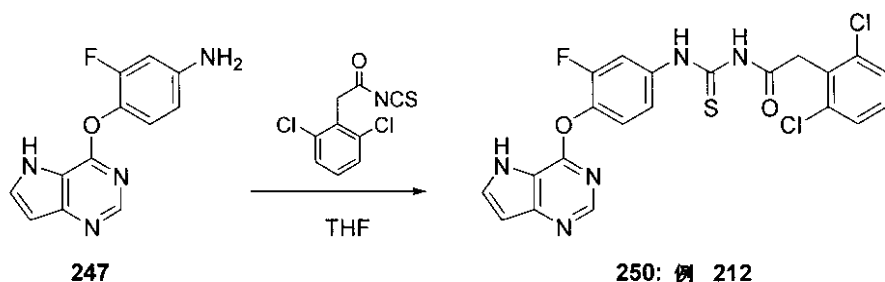
40

50

【 0 5 4 6 】

【 化 1 0 7 】

スキーム 56



10

例212

N-(4-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド (250)

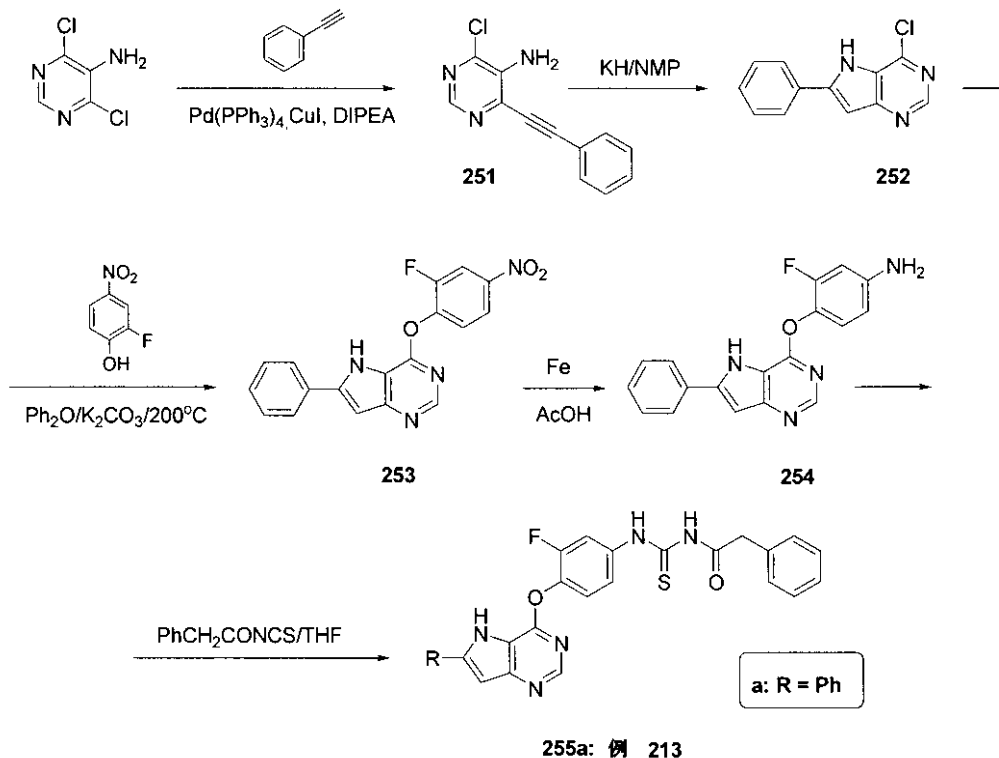
段階1: N-(4-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド (250)

247 (200 mg、0.819 mmol、スキーム55)をTHF (8.2 mL)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-(2,6-ジクロロフェニル)アセチル (302 mg、1.33 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/ヘキサン(1:1)で溶離した。得られた固形物質をジエチルエーテルで粉砕し、濾過し、減圧下で乾燥して、表題化合物250 (200 mg、0.408、収率50%)を薄茶色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm) 12.69 (s, 1H), 12.26 (s, 1H), 12.04 (s, 1H), 7.94 (m, 2H), 7.53 (m, 4H), 7.39 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 4.22 (s, 2H). MS (m/z): 490.1 (100%, 492.1 (77%) (M+1)).

20

【 化 1 0 8 】

スキーム 57



30

40

【 0 5 4 7 】

例213

50

N-(3-フルオロ-4-(6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(255a)

段階1: 4-クロロ-6-(フェニルエチニル)ピリミジン-5-アミン(251)

エチニルベンゼン(0.092 mL、0.92 mmol)を、DME (6.1 mL)に溶解した4,6-ジクロロピリミジン-5-アミン(100 mg、0.61 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (140 mg、0.12 mmol)、CuI (116 mg、0.61 mmol)およびDIPEA (0.5 mL、3.05 mmol)の溶液に加えた。反応混合物を暗所で一晩、室温で攪拌し、DCMで希釈し、水性希クエン酸および水で順番に洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、溶離液EtOAc/ヘキサン(1:3)で精製して、表題化合物251 (30.8 mg、収率22%)を黄色固体として得た。MS (m/z): 230.1 (100.0%), 232.1 (33%) (M+1).

10

【0548】

段階2: 4-クロロ-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(252)

251 (30.8 mg、0.134 mmol)をNMP (1.4 mL)に溶解した溶液に、鉍油中のKH(35%、31 mL、0.268 mmol)の懸濁液を一度に加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、溶離液EtOAc/ヘキサン(1:2)で精製して、表題化合物252 (22.7 mg、収率74%)を得た。MS (m/z): 230.1 (100%) 232.1 (33%) (M+1).

【0549】

段階3: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン(253)

252 (47.9mg、0.21 mmol)、4-ニトロフェノール(50 mg、0.32 mmol)、K₂CO₃ (58 mg、0.42 mmol)およびPh₂O (4 mL)の混合物を、190 °Cで一晩、密封チューブ内で攪拌した。混合物を冷却し、追加の4-ニトロフェノール(50 mg、0.32 mmol)を加え、混合物を190 °Cでさらに8時間攪拌した。これを再度冷却し、クロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/ヘキサン(1:10)およびEtOAc/ヘキサン(1:3)で順番に溶離して、表題化合物253 (71.4 mg、収率97%)を白色発泡体として得た。MS (m/z): 351.1 (M+1).

20

【0550】

段階4: 3-フルオロ-4-(6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(254)

253 (71.4 mg、0.21 mmol)を酢酸(2.1 mL)に溶解した溶液に、100 °Cで、鉄粉(59 mg、1.05 mmol)を加えた。反応混合物を5分間攪拌し、セライト(登録商標)パッドを通して濾過し、減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィにより、溶離液EtOAc/ヘキサン(2:1)で精製して、表題化合物254 (27.9 mg、収率40%)を得た。S (m/z): 321.1 (M+1).

30

【0551】

段階5: N-(3-フルオロ-4-(6-フェニル-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(255a)

254 (26.8 mg、0.84 mmol)をTHF (1.6 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(23 mg、0.13 mmol)を加えた。混合物を1時間攪拌し、クロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/MeOH (9:1)およびEtOAc/ヘキサン(1:1)で順番に溶離して、表題化合物255a (30 mg、収率72%)を白色固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm): 12.65 (s, 1H), 12.43 (s, 1H), 11.79 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (d, J=7.6Hz, 2H), 7.91 (m, 1H), 7.52 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.27 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.83 (s, 2H). MS (m/z): 498.2 (M+1).

40

【0552】

例214

N-(3-フルオロ-4-(6-(ピリジン-2-イル)-5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(255b)

37%)を白色固体として得た。MS (m/z): 352.06 (M+1).

【0554】

段階2: 4-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(257)

256 (168.4 mg、0.478 mmol)およびNiCl₂ × 6H₂O (226 mg、0.956 mmol)をMeOH/THF (10/10 mL)に溶解した溶液に、NaBH₄ (72 mg、1.92 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を10分間攪拌し、濃縮して乾燥させ、得られた固体を10% HClに懸濁させた。水溶液を水性濃NH₄OHで塩基性化し(pH ~11)、EtOAcで抽出した。有機抽出物を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、表題化合物257 (134.6 mg、収率87%)を白色固体として得た。MS (m/z): 322.09 (M+1).

10

【0555】

段階3: N-(4-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(258a)

257 (134.6 mg、0.418 mmol)をTHF (4.2 mL)に懸濁させた濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(111 mg、0.627 mmol)を加えた。反応混合物を室温で1時間攪拌し、クロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/ヘキサン 1:1~2:1の勾配で溶離してベージュ色固体を得、これをジエチルエーテルで粉砕して、表題化合物258a (31 mg、収率15%)を白色固体として得た。258aの特徴づけを表23に示す。

【0556】

例216

N-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(258b)

化合物258a (例215、スキーム58)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において4-メチル-1H-ピラゾールを1H-ピラゾールで置き換えて、表題化合物258bを得た。258bの特徴づけを表23に示す。

20

【0557】

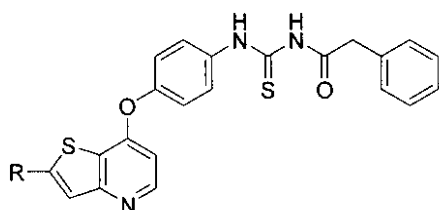
例217

N-(4-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(258c)

化合物258a (例215、スキーム58)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において4-メチル-1H-ピラゾールを3,5-ジメチル-1H-ピラゾールで置き換えて、表題化合物258cを得た。258cの特徴づけを表23に示す。

30

【化111】



258a-c: 例 215-217

40

【表 4 4】

表 23

化合物 258a-c の特徴づけ(例 215-217)

化合物	例	R	名称	特徴づけ
258a	215		N-(4-(2-(4-メチル-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR: (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.42 (br, 1H), 11.76 (br, 1H), 8.5 (m, 2H), 7.75 (m, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.32 (m, 7H), 6.65 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). MS (m/z): 500.0 (M+1).
258b	216		N-(4-(2-(1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.4 (s, 1H), 11.73 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.5Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.7Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.34-7.31 (m, 7H), 6.66 (m, 2H), 3.82 (s, 2H). MS (m/z): 486.1
258c	217		N-(4-(2-(3,5-ジメチル-1H-ピラゾール-1-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.6 (d, J=5.8, 1H), 7.78 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38-7.28 (m, 7H), 6.80 (d, J=5.8Hz, 2H), 6.27 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.21 (s, 3H). MS (m/z): 514.1

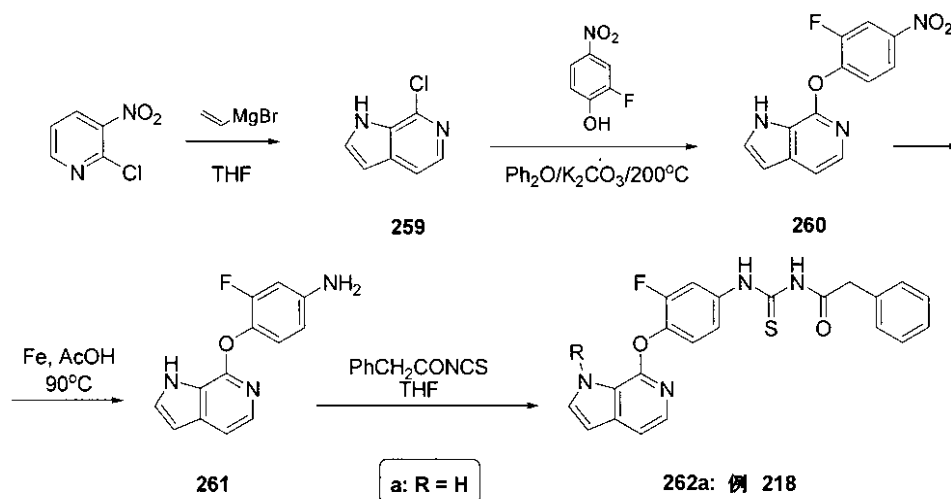
10

20

【 0 5 5 8】

【 化 1 1 2】

スキーム 59



30

40

例 218

N-(4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド (262a)

段階 1: 7-クロロ-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン (259)

2-クロロ-3-ニトロピリジン (5g、31.5mmol) を THF (200mL) に溶解した溶液に、 -78 で、臭化ビニルマグネシウム (100mL、THF 中 1.0M) を加えた。反応混合物を -20 で 8 時間攪拌し、 NH_4Cl 溶液 (20%、150mL) で急冷し、EtOAc で抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥して濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィにより溶離液 EtOAc/ヘキサン (1:5) で精製し、表題化合物 259 (1.23g、収率 26%) を白色固体 [Z. Zhang, et al., J. Org. Chem., 2002, 67, 2345-2347] として得た。MS (m/z): 153.1 (M+H) (観測値)。

50

【 0 5 5 9 】

段階2：7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(260)

259 (420mg、2.76mmol)、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(651mg、4.14mmol)および K_2CO_3 (1.14g、8.28mmol)を Ph_2O (15 mL)中に混合した混合物を、200 で6時間加熱し、室温に冷却し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、乾燥して濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン~ヘキサン/EtOAc (3:1)の勾配溶離で精製して、表題化合物260 (333 mg、収率44%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 274.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 0 】

段階3：4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(261)

260 (100mg、0.36mmol)をAcOH (4mL)に溶解した溶液に、90 で鉄粉(102mg、2.1mmol)を加えた。反応混合物を10分間激しく攪拌し、冷却し、セライトパッドを通して濾過して濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(1:1)で精製して、表題化合物261 (87mg、収率99%)を灰色がかった白色(オフホワイト)の固体として得た。MS (m/z): 244.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 1 】

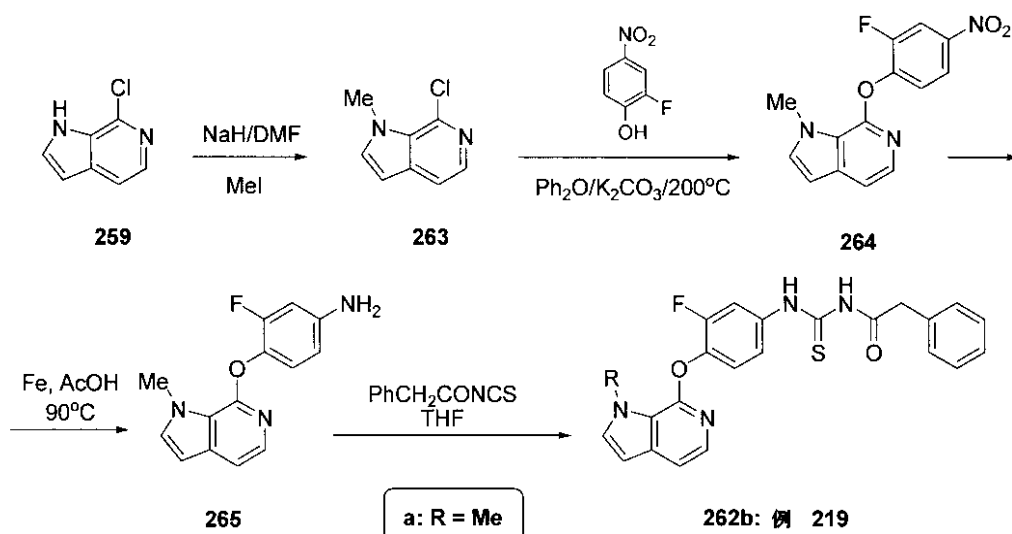
段階4：N-(4-(1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(262a)

261 (44mg、0.18mmol)およびイソチオシアン酸2-フェニルアセチル(36 mL、0.19 mmol)をTHF (2 mL)中に混合した混合物を、室温で2時間攪拌して濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(1:1)で精製して、表題化合物262 a (30mg、40%)を灰色がかった白色の固体として得た。 1H NMR (DMSO- d_6) (ppm): 12.41(s, 1H), 12.07(s, 1H), 11.77(s, 1H), 7.84(dd, 1H, $J_1=10.95$ Hz, $J_2=2.0$ Hz), 7.58(t, 1H, $J_1=J_2=2.7$ Hz), 7.51(d, 1H, $J=5.7$ Hz), 7.43-7.39(m, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.55(dd, 1H, $J_1=1.76$ Hz, $J_2=2.9$ Hz), 3.84(s, 2H), MS (m/z): 421.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 2 】

【 化 1 1 3 】

スキーム 60



例219

N-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(262b)

段階1：7-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(263)

259 (250mg、1.64mmol)をDMF (16mL)に溶解した溶液に、0 でNaH (197mg、4.92 mmol

10

20

30

40

50

、鉱油中60%)を加え、混合物を30分間攪拌し、続いてMeI (112 mL、1.80mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌し、次に酢酸(1mL)を加えた。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水とEtOAcの間で分別した。有機相を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより、溶離液EtOAc/ヘキサン(1:1)で精製して、表題化合物263 (200mg、収率92%)を灰色がかった白色の固体として得た。MS (m/z): 167.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 3 】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン(264)
化合物263から出発し、ニトロ化合物260 (スキーム59、段階2、例218)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物264を91%の収率で黄色固体として得た。MS (m/z): 288.1(M+H) (観測値)。

10

【 0 5 6 4 】

段階3: 3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)ベンゼンアミン(265)

化合物264から出発し、アミン261 (スキーム59、段階3、例218)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物265を89%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 258.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 5 】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(262b)

20

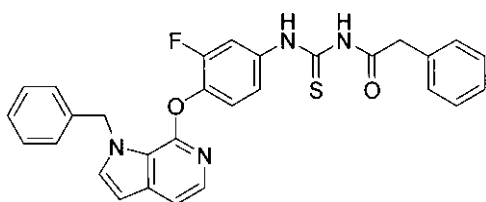
化合物265から出発し、化合物262a (スキーム59、段階4、例218)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物262bを87%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.40(s, 1H), 11.78(s, 1H), 7.83(dd, 1H, J₁= 10.95Hz, J₂=1.9 Hz), 7.56(d, 1H, 2.7Hz), 7.49(d, 1H, J=5.5Hz), 7.43-7.39(m, 2H), 7.37-7.33(m, 4H), 7.31-7.26(m, 2H), 6.52(d, 1H, J₂=2.9Hz), 4.11(s, 3H), 3.84(s, 2H), MS (m/z): 435.1(M+H) (観測値)。

【 0 5 6 6 】

例220

【 化 1 1 4 】

30



262c: 例 220

N-(4-(1-ベンジル-1H-ピロロ[2,3-c]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(262c)

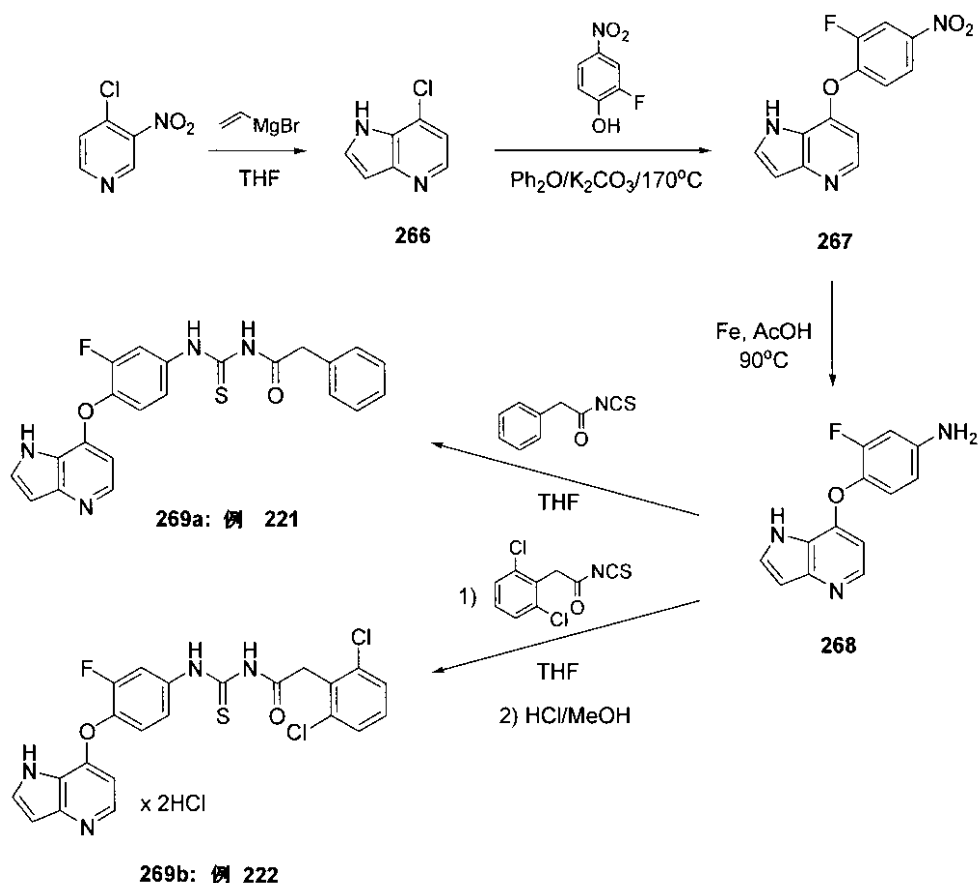
化合物259から出発し、化合物262b (スキーム60、段階4、例219)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において臭化ベンジルをヨウ化メチルの代わりに用いて、表題化合物262cを得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.36 (s, 1H), 11.76(s, 1H), 7.78(m, 1H), 7.58(t, 1H, J₁=J₂=2.7Hz), 7.50(d, 1H, J=5.7Hz), 7.34(m, 5H), 7.30-7.221(m, 5H), 7.15(dd, 1H, J₁= 8.1Hz, J₂=0.4Hz), 7.10(t, 1H), 6.60(d, 1H, J=2.9Hz), 5.68(s, 2H), 3.82(s, 2H). MS (m/z): 511.2(M+H) (観測値)。

40

【 0 5 6 7 】

【化 1 1 5】

スキーム 61



10

20

例221

N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(269a)

30

段階1: 7-クロロ-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(266)

2-クロロ-3-ニトロピリジン(2.0g、12.6mmol) [C. Almansa, et al., J. Med. Chem., 2001, 44, 350-361]をTHF(80mL)に溶解した溶液に、 -78°C で、臭化ビニルマグネシウム(80mL、THF中1.0M)を加え、反応混合物を -20°C で8時間攪拌し、 NH_4Cl 溶液(20%、100mL)で急冷し、EtOAcで抽出し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(1:1)で精製して、表題化合物266(240mg、11%)を黄色の結晶として得た。MS (m/z): 153.1(M+H) (観測値)。

【0568】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン(267)

266(180mg、1.18mmol)、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(558mg、3.55mmol)および K_2CO_3 (981mg、7.10mmol)を Ph_2O (4mL)に混合した混合物を、 170°C で8時間加熱し、室温に冷却し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水 Na_2SO_4 で乾燥し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより、ヘキサン~ヘキサン/EtOAc(1:1)の勾配溶離で精製し、表題化合物267(84mg、収率26%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 274.1(M+H) (観測値)。

40

【0569】

段階3: 4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(268)

267(35mg、0.13mmol)をAcOH(1mL)に溶解した溶液に、 90°C で、鉄粉(36mg、0.65mmol)を加えた。反応混合物を10分間激しく攪拌し、冷却し、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をDCMと NaHCO_3 飽和溶液の間で分別した。相を分離した; 水相をAcOHで

50

中和し、DCMで抽出した。最初の有機相と抽出物を合わせて濃縮し、表題化合物268 (31mg、99%)を灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 244.1(M+H) (観測値)。

【0570】

段階4: N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(269a)

268 (20mg、0.08mmol)およびイソチオシアン酸2-フェニルアセチル(16 mL、0.08mmol)をTHF (1 mL)に混合した混合物を、室温で2時間攪拌し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で、続いて分取HPLC(カラムAquisil C18、水中60~95% MeOHの勾配溶離、45分)で精製して、表題化合物269a (13mg、収率40%)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (CD₃OD) (ppm): 8.41(s, 1H), 8.16(d, 1H, J= 5.6Hz), 8.02(dd, 1H, J₁=2.3Hz, J₂=12.2Hz), 7.62(d, 1H, J=3.3Hz), 7.44(m, 1H), 7.37-7.33(m, 4H) 7.31-7.26(m, 1H), 6.65(d, 1H, J=3.1Hz), 6.52(d, 1H, J=5.7Hz), 3.76(s, 2H), MS (m/z): 421.1(M+H) (観測値)。

【0571】

例222

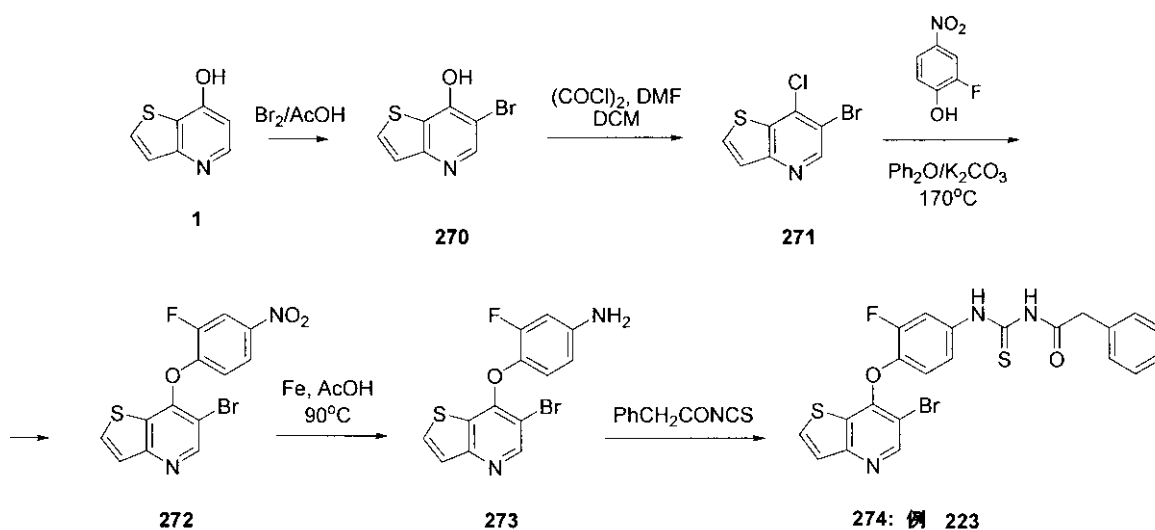
N-(4-(1H-ピロロ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2,6-ジクロロフェニル)アセトアミド二塩酸塩(269b)

化合物268から出発し、化合物269a (例221)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸2-(2,6-ジクロロフェニル)アセチルで置き換えて、白色固体を得た。この物質をMeOHに溶解し、HCl (1mL、エーテル中1.0M)で処理した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を凍結乾燥して、表題化合物269b (収率48%)を黄色がかった固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 13.29(s, 1H), 12.32(s, 1H), 12.05(s, 1H), 8.52(d, 1H,), 8.14(m, 2H), 7.64(m, 2H), 7.51(d, 1H), 7.37(dd, 1H), 6.86(m, 1H), 6.81(dd, 1H), 4.22(s, 2H), MS (m/z): 489.1(M+H) (観測値)。

【0572】

【化116】

スキーム 62



例223

N-(4-(6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(274)

段階1: 6-ブロモチエノ[3,2-b]ピリジン-7-オール(270)

チエノ[3,2-b]ピリジン-7-オール(1、2.55g、16.87 mmol)を酢酸(50mL)に溶解した溶液に、臭素(1.7 mL、32.72 mmol)を加えた。混合物を110 で1時間加熱し、冷却し、得ら

れた沈殿物を濾過により分離して、表題化合物270 (4.47g、粗製)を濃茶の粉末として得、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。M/S (m/z): 231.9(M+H) (観測値)。

【0573】

段階2: 6-プロモ-7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン(271)

DMF (0.72mL)を、(COCl)₂をDCEに溶解した溶液に0°Cでゆっくり加え、混合物を30分攪拌し、続いて270 (上記からの粗製物)を加えた。合わせた混合物を10分間同じ条件で攪拌し、3時間加熱還流した。冷却後、混合物を濃縮し、DCMと水の間で分別した。有機相を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で精製して、表題化合物271 (0.66g、化合物1に基づいて収率70%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 249.0(M+H) (観測値)。

10

【0574】

段階3: 6-プロモ-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(272)

化合物271から出発し、化合物260 (スキーム59、例218、段階2)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物272を61%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 368.9(M+H)。

【0575】

段階4: 4-(6-プロモチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロベンゼンアミン(273)

化合物272から出発し、化合物261 (スキーム59、例218、段階3)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物273を92%の収率で薄茶色固体として得た。MS (m/z): 340.0(M+H)

20

【0576】

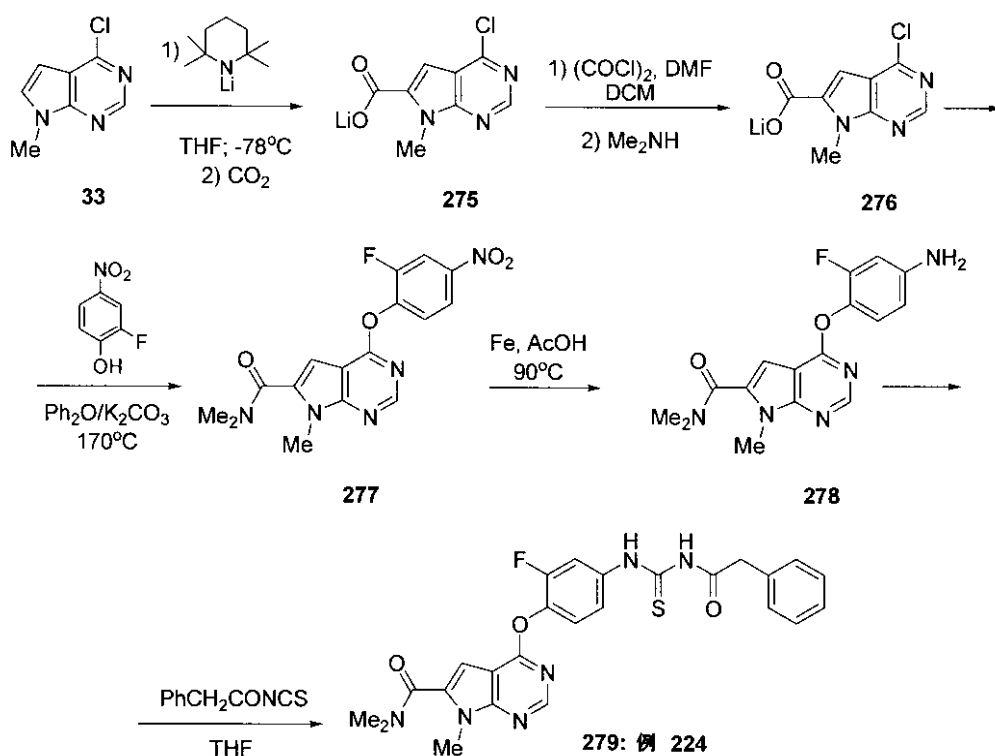
段階5: N-(4-(6-プロモチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(274)

化合物273から出発し、化合物262a (スキーム59、例218、段階4)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物274を99%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.44(s, 1H), 11.79(s, 1H), 8.82(s, 1H), 8.03(d, 1H), 7.99(dd, 1H), 7.54(d, 1H), 7.41(dd, 1H), 7.32-7.24(m, 6H), 3.80(s, 2H)。MS (m/z): 517.0 (M+H) (観測値)。

【0577】

【化 1 1 7】

スキーム 63



10

20

例224

4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N,N,7-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(279)

段階1: 4-クロロ-7-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボン酸リチウム(275)

2,2,6,6-テトラメチルピペリジン(92 μ L、0.54mmol)をTHF(4 mL)に溶解した溶液に、
-10 で、n-BuLi(338 μ L、ヘキサン中1.6M、0.54mmol)を滴下に加え、反応混合物を -
10 で10分間攪拌した。化合物33(60mg、0.36mmol)[G. B. Evans et al. J. Org. Chem
., 2001, 66, 17, 5723-5730およびスキーム6に示す]を、15分にわたり-70 より低い
温度に保って滴下で加えた。乾燥CO₂ガスを反応混合物にバブリングし、室温で一晩攪拌
した。こうして形成された沈殿物を濾過により回収し、乾燥して、表題化合物275(78mg
、収率100%)を黄色固体として得た。MS(m/z): 209.9(RCOOH, M-H)(観測値)。

30

【0578】

段階2: 4-クロロ-N,N,7-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(276)

カルボン酸塩275(78mg、0.36mmol)、塩化オキサリル(63 μ L、0.72mmol)およびDCM中のD
MF1滴を含有する反応混合物を2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をDCM(4m
L)に再溶解した。この溶液に、THF中のMe₂NH(360 μ L、0.72mmol、THF中2M)を加え、混
合物を室温で4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマ
トグラフィ(溶離液 EtOAc)で精製して、表題化合物276(50mg、収率58%)を黄色がかった
固体として得た。MS(m/z): 239.1(M+H)(観測値)。

40

【0579】

段階3: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N,N,7-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミ
ジン-6-カルボキサミド(277)

化合物276から出発し、化合物260(スキーム59、例218、段階2)の合成のための上記の
手順に従い、表題化合物277を77%の収率で灰色がかった白色固体として得た。MS(m/z):
360.1(M+H)(観測値)。

50

【0580】

段階4：4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-N,N,7-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(278)

化合物277から出発し、化合物261 (スキーム59、例218、段階3)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物278を72%の収率で灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 330.1(M+H) (観測値)。

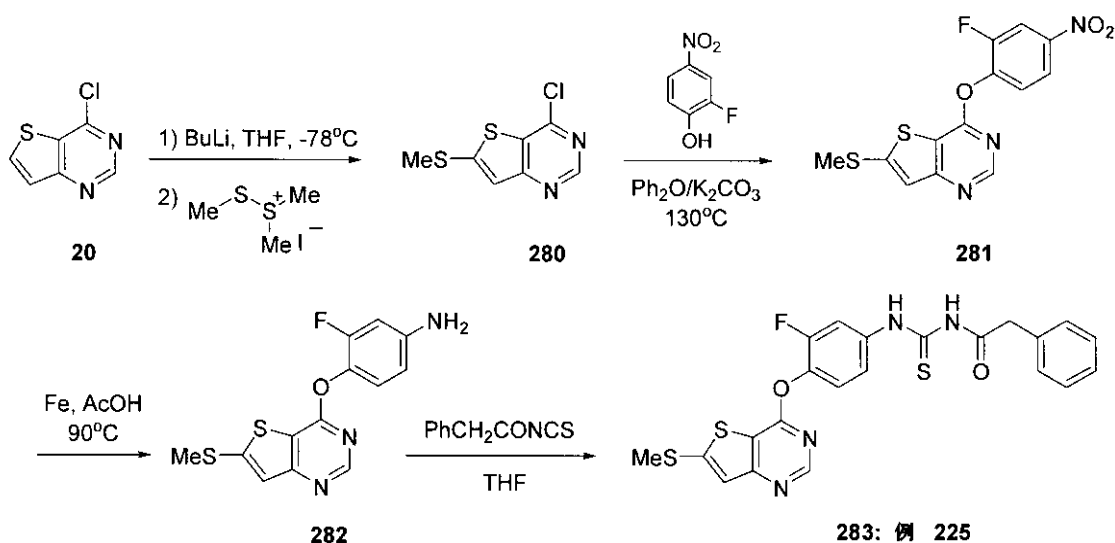
【0581】

段階5：4-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N,N,7-トリメチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-6-カルボキサミド(279)

化合物278から出発し、化合物262a (スキーム59、例218、段階4)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物279を98%の収率で灰色がかった白色固体として得た。1H NMR (DM SO-d6) (ppm): 12.45(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.43(s, 1H), 7.89(m, 1H), 7.46(m, 2H), 7.34(m, 4H), 7.28(m, 1H), 6.93(m, 1H), 4.03(s, 3H), 3.82(s, 2H), 3.81(s, 3H), 3.14(s, 3H), 3.06(s, 3H)。MS (m/z): 507.1(M+H) (観測値)。

【化118】

スキーム 64



例225

N-(3-フルオロ-4-(6-(メチルチオ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(283)

【0582】

段階1：4-クロロ-6-(メチルチオ)チエノ[3,2-d]ピリミジン(280)

20 (スキーム4に示す) (200mg、1.18mmol)をTHF (11 mL)に溶解した溶液に、n-BuLi (566 μL、1.42mmol、THF中2.5M)を -78 °C で非常にゆっくりと加え、混合物を15分間同じ条件で攪拌した。二硫化ジメチル (160μL、1.77mmol)およびMeI (110 μL、1.77mmol)をTHF (1 mL)に溶解した溶液を、滴下で加えた。反応混合物を -78 °C で2時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液で急冷し、DCMで抽出した。抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物280 (210mg、収率82%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 217.0(M+H) (観測値)。

【0583】

段階2：4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(メチルチオ)チエノ[3,2-d]ピリミジン(281)

280 (210mg、0.97mmol)、2-フルオロ-4-ニトロフェノール(278mg、1.77mmol)およびK₂CO₃ (560mg、3.54mmol)をPh₂O (10mL)に混合した混合物を、130 °C で60時間加熱し、室温に冷却し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃

縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィにより、勾配溶離(ヘキサン~ヘキサン/EtOAc、1:1)で精製して、表題化合物281 (288 mg、収率88%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 338.1(M+H) (観測値)。

【0584】

段階3: 3-フルオロ-4-(6-(メチルチオ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)ベンゼンアミン(282)

281 (288mg、0.94mmol)をAcOH (25mL)に溶解した溶液に、90 で鉄粉(238mg、4.25mmol)を加え、反応混合物を90° で10分間激しく攪拌し、冷却し、セライトパッドを通して濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で精製して、表題化合物282 (248mg、95%)を灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 308.1(M+H) (観測値)。

10

【0585】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(6-(メチルチオ)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(283)

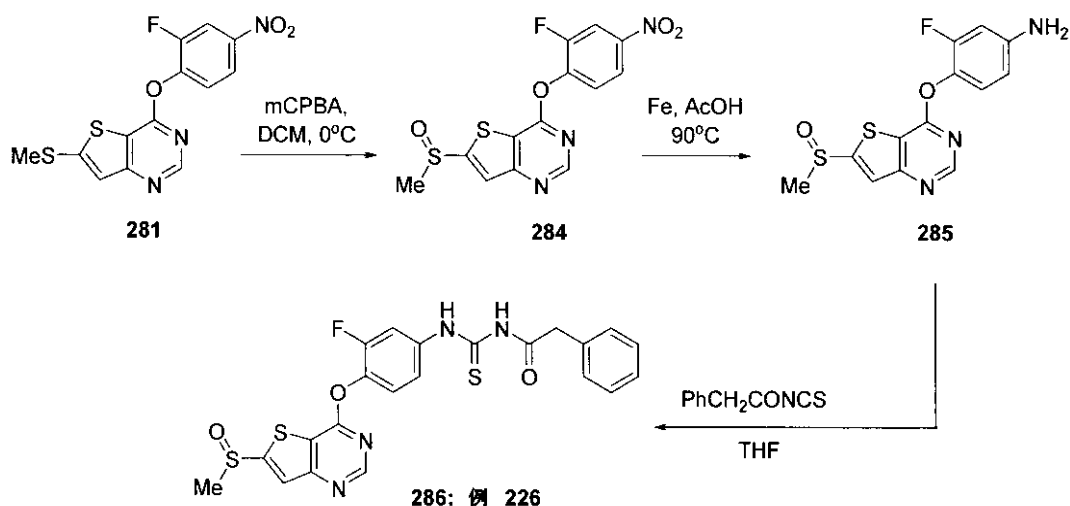
282 (248mg、0.80mmol)およびイソチオシアン酸2-フェニルアセチル(214mg、1.20mmol)をTHF (8 mL)に混合した混合物を2時間攪拌し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAc/ヘキサン(3:7)で精製して、表題化合物283 (200mg、収率52%)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.42(s, 1H), 11.80(s, 1H), 8.63(s, 1H), 7.85(d, 1H), 7.54-7.44 (m, 3H), 7.35 (m, 4H), 7.30(m, 1H), 3.81(s, 2H), MS (m/z): 485.1(M+H) (観測値)。

20

【0586】

【化119】

スキーム 65



30

例226

N-(3-フルオロ-4-(6-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(286)

40

段階1: 4-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(284)

281 (1.1g、3.2mmol)およびm-CPBA (77%、890 mg、12.8 mmol)をDCM中に混合した混合物を、0° で2時間攪拌し、DCMで希釈し、氷水、NaHCO₃および再度水により洗浄し、乾燥し濃縮して、表題化合物284 (1.15 g、定量的)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 354.0(M+H) (観測値)。

【0587】

段階2: 4-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-6-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-d]ピリミジン(285)

50

化合物284から出発し、化合物282 (スキーム64、段階3、例225)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物285を34%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 324.0 (M+H) (観測値)。

【0588】

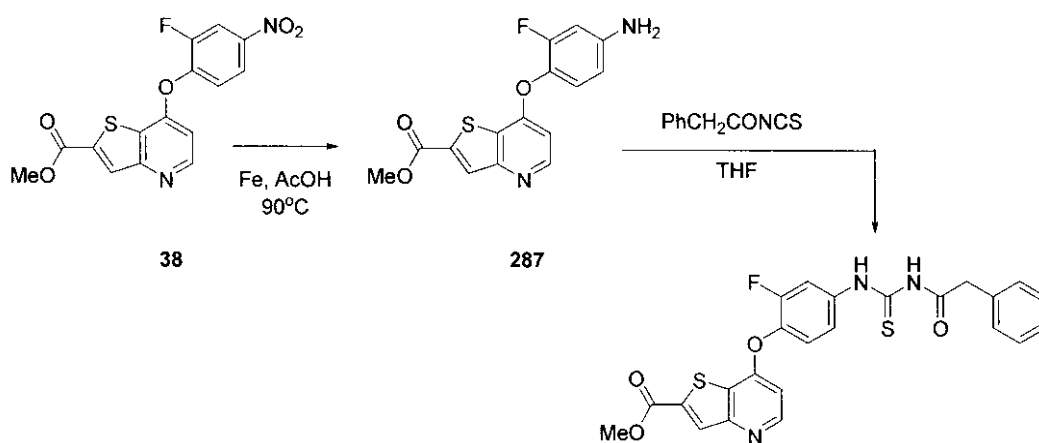
段階3: N-(3-フルオロ-4-(6-(メチルスルフィニル)チエノ[3,2-d]ピリジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(286)

化合物285から出発し、化合物283 (スキーム64、段階4、例225)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物286を36%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.45(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.13(s, 1H), 7.93(dd, 1H, J₁=2.3Hz, J₂=10.9Hz), 7.55 (t, 1H, J=8.6Hz), 7.48 (m, 1H), 7.34-7.31(m, 4H), 7.28-7.25(m, 1H), 3.81(s, 2H), 3.08(s, 3H). MS (m/z): 501.0(M+H) (観測値)。

【0589】

【化120】

スキーム 66



288: 例 227

例227

7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(288)

段階1: 7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル(287)

ニトロ化合物38 (スキーム7に示す)から出発し、化合物261 (スキーム59、段階3、例218)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物287を86%の収率で灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z):319.0 (M+H) (観測値)。

【0590】

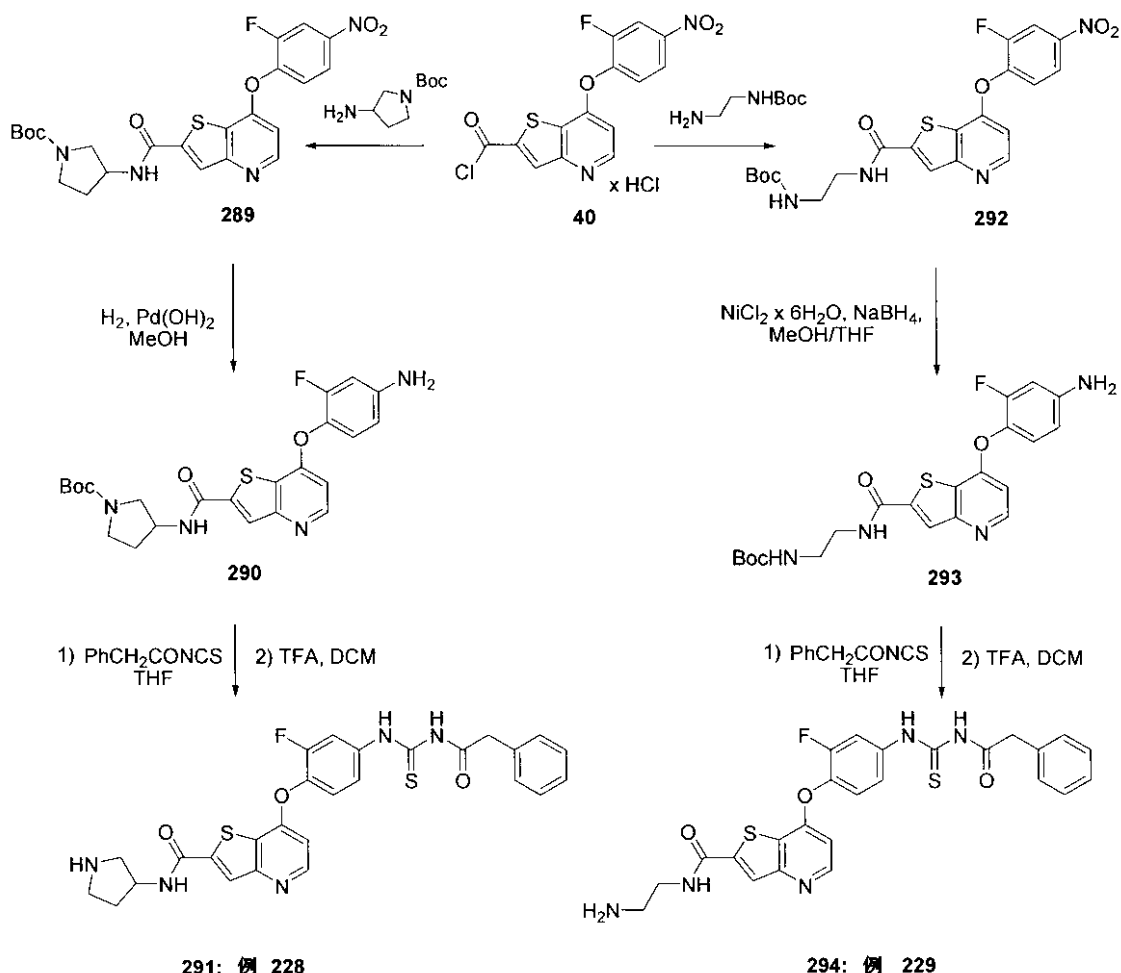
段階2: 7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボン酸メチル塩酸塩(288)

アミン287から出発し、化合物269b (スキーム61、例222)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-(2,6-ジクロロフェニル)アセチルをイソチオシアン酸2-フェニルアセチルで置き換えて、表題化合物288を72%の収率で黄色がかった固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 12.51(s, 1H), 11.84(s, 1H), 8.64(dd, 1H, J₁=5.1Hz, J₂=0.4Hz), 8.24(s, 1H, J=0.4Hz), 8.02(dd, 1H, J₁=1.8Hz, J₂=13.4Hz), 7.56-7.54(m, 2H), 7.36-7.31(m, 1H), 7.28-7.25(m, 1H), 6.81 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 3.91 (s, 3H), 3.81 (s, 2H). MS (m/z):496.3 (M+H) (観測値)。

【0591】

【化 1 2 1】

スキーム 67



10

20

30

例228

7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(291)

段階1: 3-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(289)

40 (スキーム7に示す、600 mg、1.54 mmol)および3-アミノピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(369 mg、2.0 mmol)をDCM (15 mL)に溶解した溶液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィにより溶離液EtOAcおよびEtOAc/MeOH (10:1)で精製して、表題化合物289 (160mg、20%)を灰色がかった白色固体として得た。MS (m/z): 503.3 (M+H) (観測値)。

40

【 0 5 9 2】

段階2: 3-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(290)

289 (90 mg、0.18 mmol)およびPd(OH)₂をMeOH (2 mL)に混合した混合物を、1 atmで1時間水素化した。触媒を濾別し、濾液を濃縮して、表題化合物290 (60mg、収率70%)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 473.2 (M+H) (観測値)。

【 0 5 9 3】

段階3: 7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)-N-(ピロリジン-3-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(291)

290 (40 mg、0.084 mmol)およびイソチオシアン酸2-フェニルアセチル(22 mg、0.126 m

50

mol)をTHF (2 mL)に溶解した溶液を、30分間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液EtOAc)で精製して固形物質を得、これをTFA/DCM (0.5 mL/0.5 mL)の混合物に溶解し、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を分取HPLC(Aquasil C18、勾配溶離、水中60~95% MeOH、45分)で精製して、表題化合物291 (8mg、収率80%)を灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm) : 9.27(d, 1H), 8.57(d, 1H), 8.37(s, 1H), 8.30(s, 1H), 8.01(d, 1H), 7.53(m, 2H), 7.33-7.31(m, 4H), 7.29-7.25(m, 1H), 6.74(d, 1H), 4.46(m, 1H), 3.82(s, 2H), 3.11-3.03(m, 2H), 2.18-2.09(m, 2H), 1.93-1.89(m, 2H). MS (m/z): 550.2(M+H) (観測値).

【0594】

例229

N-(2-アミノエチル)-7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(294)

段階1: 2-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)エチルカルバミン酸tert-ブチル(292)

40 (スキーム7に示す、100 mg、0.26 mmol)、N-Boc-N-メチルエチレンジアミン塩酸塩(50 mg、0.26 mmol)およびEt₃N (36 μL、0.52 mmol)をDCM (2 mL)に溶解した溶液を、室温で4時間攪拌し、EtOAc (10mL)で希釈した。合わせた混合物をブラインで洗浄し、相を分離した。水相をEtOAcで抽出し、抽出物を有機相と合わせて無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮して、表題化合物292 (119 mg、96%、粗製)を黄色がかった固体として得た。MS (m/z): 477.1 (M+H) (観測値).

【0595】

段階2: 2-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド)エチルカルバミン酸tert-ブチル(293)

292 (80mg、0.17mmol)をMeOH/THF (1.7 mL/1.7 mL)に溶解した溶液に、0 で、NiCl₂ × 6H₂O (85 mg、0.35 mmol)を加え、続いてNaBH₄ (26 mg、0.68 mmol)を分割して加えた。反応混合物を15分間攪拌し、2Nの水性HCl (2 mL)で処理し、濾過した；濾液を水性NH₄OHでpH 7に中和し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。残留物(75 mg、定量的収率、粗製)を直接次の段階でさらなる精製なしで用いた。MS (m/z): 447.1(M+H) (観測値).

【0596】

段階3: N-(2-アミノエチル)-7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-カルボキサミド(294)

化合物291 (例228)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物を3%の収率で灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 9.00(d, 1H), 8.50(m, 1H), 8.30(m, 1H), 8.20(d, 1H), 7.92(d, 1H), 7.44(m, 2H), 7.26-7.25(m, 3H), 7.21-7.18(m, 1H), 6.66(d, 1H), 3.75(s, 2H), 3.30-3.20(m, 6H). MS (m/z): 524.3(M+H).

【0597】

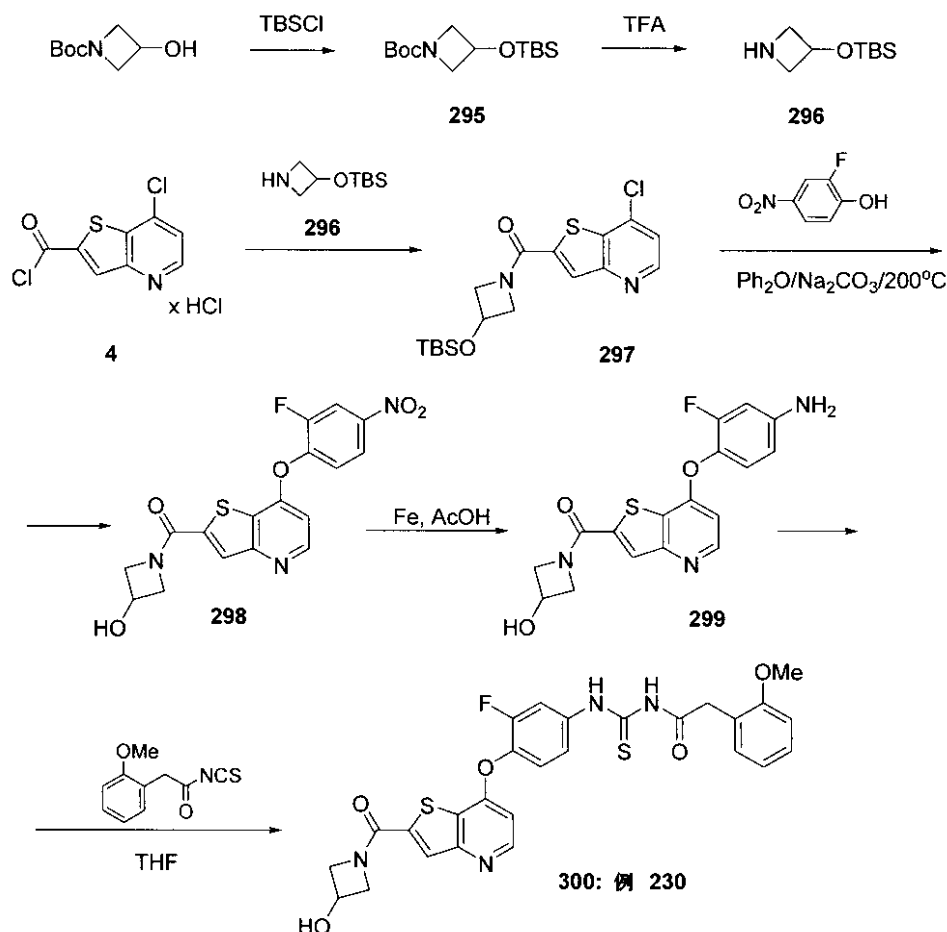
10

20

30

【化 1 2 2】

スキーム 68



10

20

例230

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (300)

段階1: 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(295)

30

3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1 g、5.77 mmol)、TBSCl (6.35 mmol、956 mg)をDCM (11.5 mL)に溶解した溶液を、室温で72時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、EtOAcを残留物に加え、固形物質を濾過により除去した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、勾配溶離: EtOAc/ヘキサン(9:1)~EtOAc/ヘキサン(1:1)を用いて精製し、表題化合物295 (1.25 g、収率75%)をシロップとして得た。MS (m/z): 310.1 (M+23)。

【 0 5 9 8】

段階2: 3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アゼチジン(296)

295 (200 mg、0.696 mol)、DCM (1 mL)およびTFA (1mL)の混合物を、室温で1時間攪拌し、減圧下で濃縮した; NaOH (1M、15 mL)を残留物に加え、懸濁液をDCMで抽出し、抽出物を乾燥し(無水Na₂SO₄)、濃縮して、表題化合物296 (90.4 mg、収率69%)をシロップとして得た。MS (m/z): 188.1 (M+1)。

40

段階3: (3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)アゼチジン-1-イル)(7-クロロチエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)メタン(297)

【 0 5 9 9】

塩化アシル4 (スキーム1)から出発し、ジメチルアミンをアミン296で置き換え、アミド5 (同じくスキーム1)の合成に対して記載された手順に従って、表題化合物297を64%の収

50

率でシロップとして得た。MS (m/z): 383.0 (M+1).

【0600】

段階4: (7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン(298)

アミド297から出発し、化合物230 (スキーム50、例203)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物298を39%の収率でシロップとして得た。MS (m/z): 389.05 (M+1).

【0601】

段階5: (7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)(3-ヒドロキシアゼチジン-1-イル)メタノン(299)

ニトロ化合物298から出発し、アミン231 (スキーム50、例203)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物299を83%の収率で得た。MS (m/z): 359.07 (M+1).

【0602】

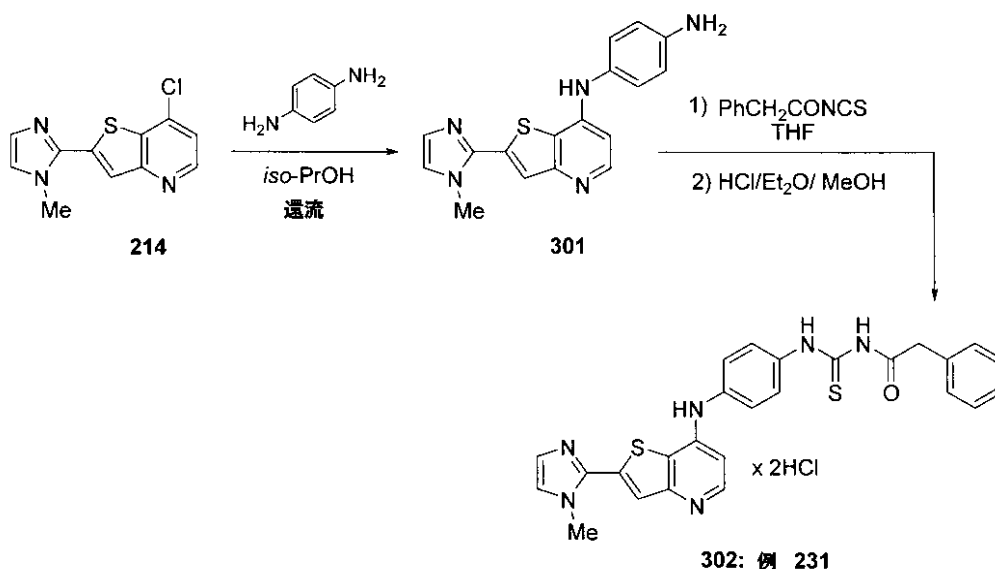
段階6: N-(3-フルオロ-4-(2-(3-ヒドロキシアゼチジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (300)

アミン299から出発し、化合物232a (スキーム50、例203)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-フェニルアセチルをイソチオシアン酸(2-メトキシフェニル)-アセチルで置き換えて、表題化合物300を39%の収率でクリーム状の固体として得た。¹HNMR: (CD₃OD) (ppm): 12.58 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.09 (d, J=12.3Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.26 (m, 2H), 7.00 (m, 1H), 6.92 (m, 1H), 6.77 (m, 1H), 6.50 (d, J=5.9Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.35 (m, 2H), 3.87-3.78 (m, 6H). MS (m/z): 567.0 (M+1).

【0603】

【化123】

スキーム 69



例231

N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(302)

段階1: N¹-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン(301)

214 (500mg、2.0mmol、スキーム46)およびベンゼン-1,4-ジアミン(500mg、4.62 mmol)をイソ-PrOH (15 mL)に混合した混合物を一晩還流し、室温に冷却し、濾過した。固体を回収し、イソ-PrOH/H₂O混合物で洗浄して、表題化合物301 (300mg、収率44%)を黄色がか

った固体として得た。MS (m/z): 322.1(M+H) (観測値)。

【0604】

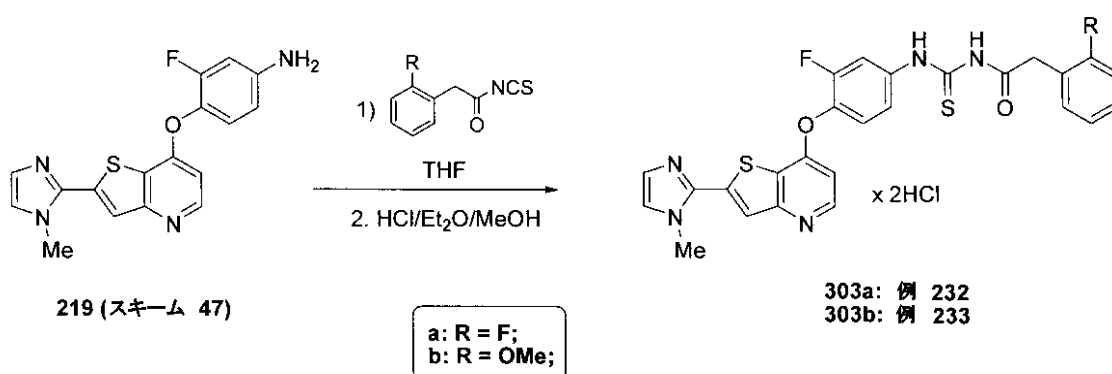
段階2: N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(302)

化合物301から出発し、化合物269b (スキーム61、例222)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-(2,6-ジクロロフェニル)アセチルをイソチオシアン酸2-フェニルアセチルで置き換えて、表題化合物302を12%の収率で黄色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 12.47(s, 1H), 11.76(s, 1H), 10.83(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=6.9Hz), 7.84(s, 1H), 7.80(s, 1H), 7.78(s, 1H), 7.55(s, 1H), 7.46(s, 1H), 7.43(s, 1H), 7.32(m, 4H), 7.28-7.20(m, 1H), 7.20(s, 1H), 6.94(d, 1H, J=6.8Hz), 3.98(s, 3H), 3.81(s, 2H). MS (m/z): 499.1(M+H) (観測値)。

【0605】

【化124】

スキーム 70



例232

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド二塩酸塩(303a)

アニリン219 (100 mg、0.29 mmol、スキーム47)およびイソチオシアン酸2-(2-フルオロフェニル)アセチル (115 mg、0.58 mmol)をTHF (3 mL)に混合した混合物を、1時間攪拌し、シリカゲルを含むカラムに直接入れ、EtOAcおよびEtOAc/MeOH (100:1)で順番に溶離して、白色固体を生成した。この物質をMeOH (5 mL)に懸濁させ、HCl (エーテル中1.0M、1 mL)を加えて透明な溶液を形成し、これを蒸発させて乾燥させた。残留物をエーテルで洗浄し、H₂Oに懸濁させ、凍結乾燥して、表題化合物(80mg、収率45%)を黄色がかった固体として得た。¹H-NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.42(s, 1H), 11.88(s, 1H), 8.65(d, 1H, J = 5.5Hz), 8.20(s, 1H), 8.05(d, 1H, J=1.7Hz), 7.74(s, 1H), 7.58-7.55(m, 3H) 7.39-7.32(m, 2H), 7.21-7.16(m, 2H), 6.82(d, 1H, J=5.5Hz), 4.02(s, 3H), 3.93(s, 2H), MS (m/z): 536.2(M+H) (観測値)。

【0606】

例233

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド二塩酸塩(303b)

化合物219から出発し、303a (例232)の合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン酸2-(2-フルオロフェニル)アセチルをイソチオシアン酸2-(2-メトキシフェニル)アセチルで置き換えて、表題化合物303bを44%で、灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 12.55 (s, 1H), 11.73(s, 1H), 8.62(m, 1H), 8.09(m, 1H), 7.65(s, 1H), 7.57(m, 1H), 7.43(s, 1H), 7.27-7.20(m, 1H), 6.98(d, 1H, J=8.2Hz), 6.9

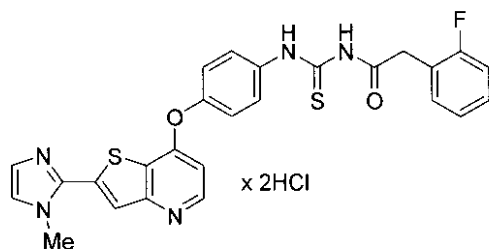
0(dt, 1H, $J_1=1.0\text{Hz}$, $J_2=7.4\text{Hz}$), 6.79(m, 1H), 4.02(s, 3H), 3.81(s, 2H), 3.77(s, 3H). MS (m/z): 548.3(M+H) (観測値).

【 0 6 0 7 】

例234

2-(2-フルオロフェニル)-N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド二塩酸塩(304)

【 化 1 2 5 】

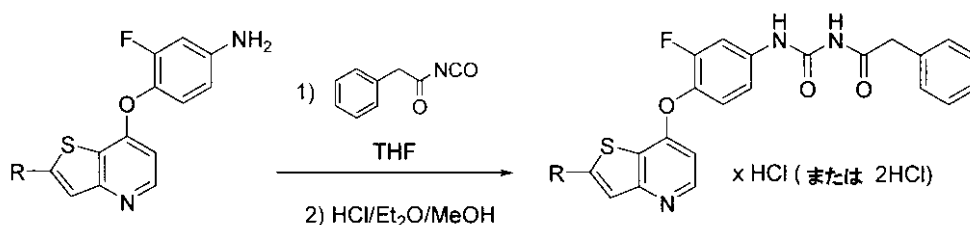


304: 例 234

化合物214 (スキーム46)から出発し、化合物228 (例202)および303a (例232)の合成のための上記の手順に従い、表題化合物304を31%の収率で、灰色がかった白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 12.34(s, 1H), 11.81(s, 1H), 8.68(m, 1H), 8.24(s, 1H), 7.79(m, 3H), 7.62(s, 1H), 7.40-7.13(m, 6H), 6.86(d, 1H), 4.02(s, 3H), 3.93 (s, 2H). MS (m/z): 518.1(M+H) (観測値).

【 化 1 2 6 】

スキーム 71



194 (スキーム 40)
219 (スキーム 47)
177 (スキーム 35)

305a: 例 235
305b: 例 236
305c: 例 237

R	化合物番号
	194 および 305a
	219 および 305b
	177 および 305c

【 0 6 0 8 】

例235

N-(3-フルオロ-4-(2-(ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド塩酸塩(305a)

194 (93 mg, 0.26 mmol, スキーム40)およびイソシアン酸2-フェニルアセチル(83 mg, 0.62 mmol) [J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに直接入れ、EtOAcで溶離した。白色固体を得て、これをMeOHに懸濁させ、HCl (1 mL, Et₂O中1.0M)で処理して透明な溶液を形成した。この溶

10

20

30

40

50

液を濃縮して沈殿物を形成し、これを濾過により回収して、表題化合物305a (48 mg、収率33%)を白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.05(s, 1H), 10.62(s, 1H), 8.57(d, 1H), 8.02(s, 1H), 7.81(d, 1H), 7.48-7.43(m, 2H), 7.33-7.25(m, 5H), 6.74(d, 1H), 3.85(t, 2H), 3.78(s, 2H), 3.51(t, 2H), 1.98-1.86(m, 2H). MS (m/z): 519.2(M+H) (観測値).

【0609】

例236

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩(305b)

化合物219 (スキーム47)から出発し、化合物305aの合成のための上記の手順に従い、表題化合物305bを15%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.07(s, 1H), 10.66(s, 1H), 8.67(d, 1H, J=5.5Hz), 8.27(s, 1H), 7.85-7.80(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.51(t, 1H, J=8.6Hz), 7.46(d, 1H), 7.34-7.28(m, 5H), 6.85(d, 1H, J=5.3Hz), 4.03(s, 3H), 3.74(s, 2H). MS (m/z): 502.2(M+H) (観測値).

【0610】

例237

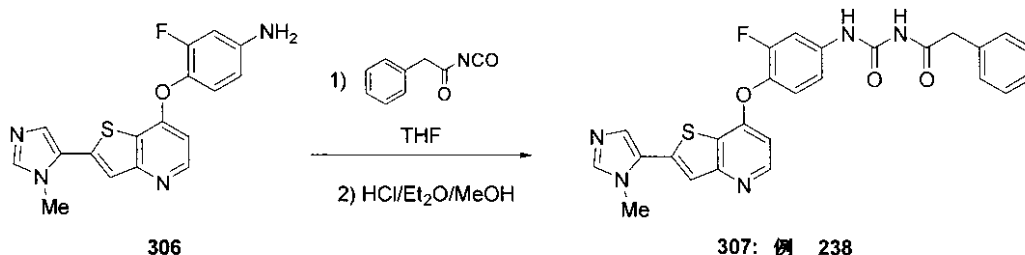
N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド二塩酸塩(305c)

化合物177 (スキーム35)から出発し、化合物305aの合成のための上記の手順に従い、表題化合物305cを54%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.08(s, 1H), 10.67(s, 1H), 8.66(d, 1H, J=6.2Hz), 8.26(s, 1H), 8.21(s, 1H), 7.93(s, 1H), 7.85(dd, 1H, J₁=12.9Hz, J₂=2.5Hz), 7.53(t, 1H, J=8.8Hz), 7.65(s, 1H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.35-7.30(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.94(d, 1H, J=6.1Hz), 3.79(s, 3H), 3.75(s, 2H). MS (m/z): 502.1(M+H) (観測値).

【0611】

【化127】

スキーム 72



例238

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルボニル)-2-フェニルアセトアミド(307)

3-フルオロ-4-[2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-フェニルアミン(306)

化合物98 (スキーム19)から出発し、化合物12 (スキーム2、段階1~4)の合成のための上記の手順に従い、ただしスティルカップリング段階において2-プロモチアゾールを5-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(表9)で置き換えて、表題化合物306を得た。MS (m/z): 341.0(M+H) (観測値).

【0612】

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド(307)

306 (99mg, 0.29 mmol)およびイソシアン酸2-フェニルアセチル(97 mg, 0.60 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュ

10

20

30

40

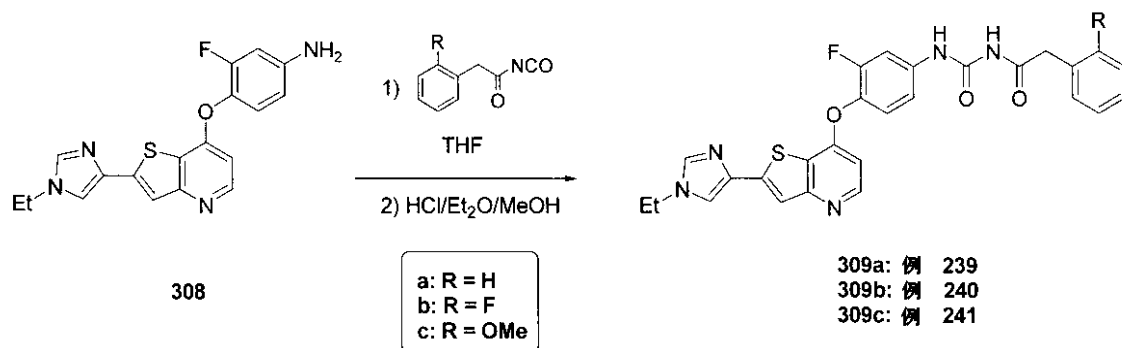
50

クロマトグラフィカラムに直接入れ、EtOAc ~ MeOH/EtOAc (10:90)で勾配溶離して、表題化合物307 (収率42%)を白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.11(s, 1H), 10.68(s, 1H, J=5.5Hz), 8.49(d), 7.85(s, 1H), 7.82(dd, 1H, J₁=12.9Hz, J₂=2.4Hz), 7.76(s, 1H), 7.43(m, 2H), 7.40(s, 1H), 7.32(m, 4H), 7.28(m, 1H), 6.61(d, 1H, J=5.5Hz), 3.89(s, 3H), 3.74(s, 2H). MS (m/z): 502.4 (M+H) (観測値).

【 0 6 1 3 】

【 化 1 2 8 】

スキーム 73



10

例239

N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド(309a)

4-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニルアミン(308)

化合物98 (スキーム19)から出発し、化合物12 (スキーム2、段階1~4)の合成のための上記の手順に従い、ただしスティルカップリング段階において2-プロモチアゾールを4-プロモ-1-エチル-1H-イミダゾール(表9)で置き換えて、表題化合物308を得た。MS (m/z): 355.1 (M+H) (観測値).

【 0 6 1 4 】

N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2-フェニルアセトアミド(309a)

308 (300mg、0.85 mmol)およびイソシアン酸2-フェニルアセチル(164 mg、1.02 mmol) [Arthur J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに直接入れ、EtOAc ~ MeOH/EtOAc (20:80)で勾配溶離して、表題化合物309a (収率45%)を白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.07(s, 1H), 10.63(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94(d, 1H, J=1.4Hz), 7.80(dd, 1H, J₁=13.1Hz, J₂=2.4Hz), 7.77(d, 1H, J=1.1Hz), 7.65(s, 1H), 7.46-7.39(m, 2H), 7.35-7.19(m, 4H), 7.28-7.24(m, 1H), 6.54(dd, 1H, J₁=5.5Hz, J₂=0.8Hz), 4.03(q, 2H), 3.73(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 516.1(M+H) (観測値).

【 0 6 1 5 】

例240

N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2-(2-フルオロフェニル)アセトアミド (309b)

308 (320 mg、0.90 mmol)およびイソシアン酸(2-フルオロ-フェニル)-アセチル (600 mg、3.35 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに直接入れ、EtOAc ~ MeOH/EtOAc (20:80)で勾配溶離して、表題化合物309bを42%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 11.10(s, 1H), 10.58(s, 1H), 8.42(d, 1H, J=5.5Hz), 7.94(d, 1H, J=1.1Hz), 7.82-7.77(m, 2H), 7.65(s, 1H), 7.45-7.30(m, 4H), 7.19-7.16(m, 2H), 6.54(dd, 1H, J₁=0.7Hz, J₂=5.4Hz), 4.04(q, 2H), 3.83(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 534.1(M+H) (

20

30

40

50

観測値).

【 0 6 1 6 】

例241

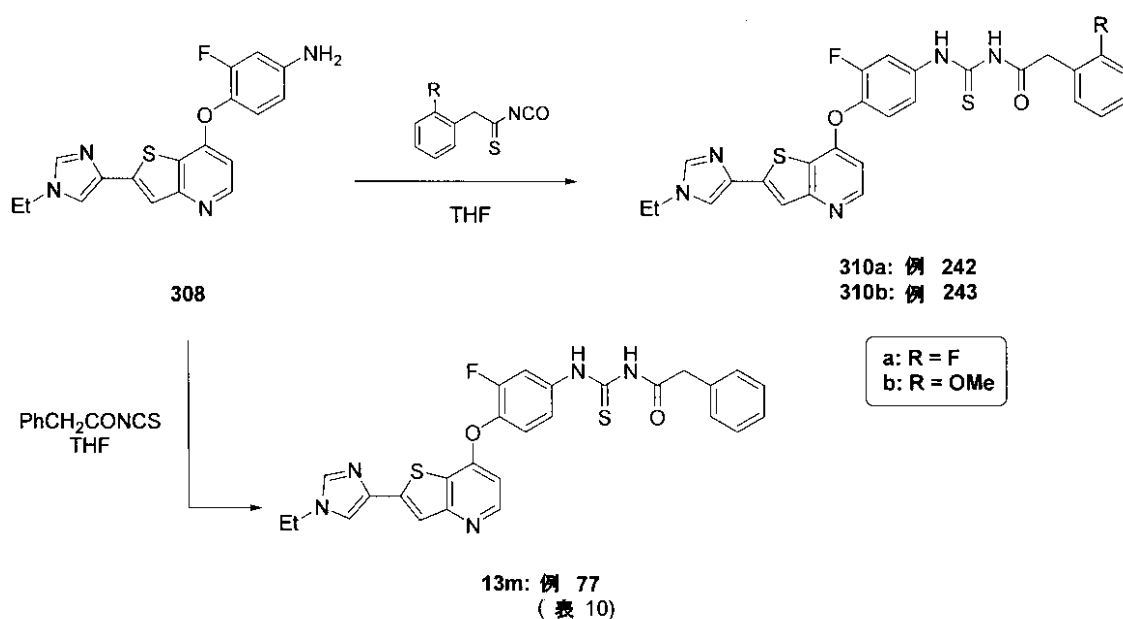
N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (309c)

308 (370 mg、1.05 mmol) およびイソチアノン酸(2-メトキシ-フェニル)-アセチル (240 mg、1.25 mmol) [A. J. Hill, et al. JACS, 62; 1940; 1595]の混合物を室温で1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに直接入れ、EtOAcで溶離して、表題化合物309cを42%の収率で白色固体として得た。¹H NMR (d-DMSO) (ppm): 10.98(s, 1H), 10.69(s, 1H), 8.41(d, 1H, J=5.3Hz), 7.94(d, 1H, J=1.2Hz), 7.81(dd, 1H, J₁=13.1Hz, J₂=2.4Hz), 7.77(d, 1H, J=0.9Hz), 7.65(s, 1H), 7.45-7.40(m, 2H), 7.26-7.19(m, 2H), 6.97(d, 1H, J=8.0Hz), 6.89(dt, 1H, J₁=0.8Hz, J₂=8.2Hz), 6.54(d, 1H, J=5.5Hz), 4.04(q, 2H), 3.75(s, 3H), 3.70(s, 2H), 1.38(t, 3H). MS (m/z): 546.1(M+H) (観測値).

【 0 6 1 7 】

【 化 1 2 9 】

スキーム 74



例242

1-{4-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニル}-3-[2-(2-フルオロ-フェニル)-アセチル]-チオ尿素(310a)

308 (385 mg、0.99 mmol)をTHF (10 mL)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-(2-フルオロフェニル)アセチル (263 mg、1.49 mmol)を加え、反応混合物を1時間攪拌し、フラッシュクロマトグラフィカラムに移し、EtOAc/MeOH 19:1で溶離して、表題化合物310a (366.9 mg、収率67%)をクリーム状の固体として得た。¹HNMR: (DMSO-d₆) (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.87 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.5Hz, 1H), 8.02 (d, J=11.5Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.42 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.06 (d, J=5.5Hz, 1H), 4.04 (q, J=7.3Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 7.4 (t, J=7.3Hz, 3H). MS (m/z): 550.0 (M+1).

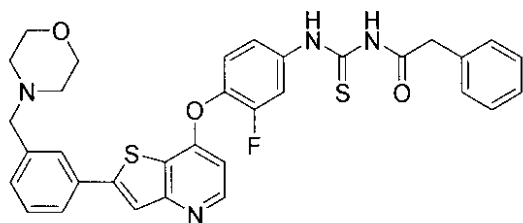
【 0 6 1 8 】

例243

1-{4-[2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)-チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ]-3-フルオロ-フェニル}-3-[2-(2-メトキシ-フェニル)-アセチル]-チオ尿素(310b)

化合物308から出発し、310aの合成のための上記の手順に従い、ただしイソチオシアン

【化 1 3 2】



313: 例 246

10

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-(モルホリノメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(313)

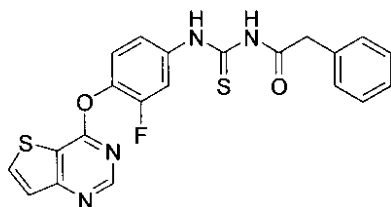
表題化合物313を、化合物75 (スキーム15)の合成のための上記の手順に従い、ただし3-プロモベンジル(2-メトキシエチル)カルバミン酸tert-ブチル(65)の代わりに、4-(3-プロモベンジル)モルホリンから出発して、得た。¹H NMR (DMSO): 12.49 (1H, s), 11.84 (1H, s), 8.52 (1H, d, J=5.48 Hz), 8.05 (1H, s), 8.01 (1H, d, J=12.72 Hz), 7.79-7.78 (2H, m), 7.53 (2H, br), 7.46 (1H, t, J=7.63 Hz), 7.39 (1H, d, J=7.63 Hz), 7.34-7.26 (5H, m), 6.66 (1H, d, J=5.28 Hz), 3.82 (2H, s), 3.57 (4H, br), 3.32 (2H, s), 2.38 (4H, br). MS: 計算値: 612.7, 観測値: 613.3 (M+1).

【 0 6 2 2】

20

例247

【化 1 3 3】



314: 例 247

30

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(314)

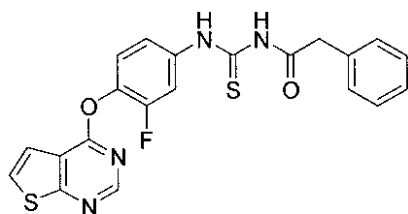
表題化合物314を、化合物173 (スキーム34、例135)の合成のための上記の手順に従い、ただし段階1において3-クロロ-4-ニトロフェノールを2-フルオロ-4-ニトロフェノールで置き換えることにより、得た。¹H NMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.42 (bs, 1H), 11.79 (bs, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.4および12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 2.4および8.4 Hz, 1H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.30-7.27 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). LRMS: 438.1(計算値) 439.1 (観測値).

40

【 0 6 2 3】

例248

【化 1 3 4】



315: 例 248

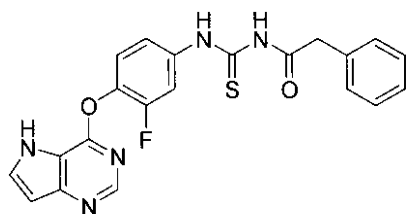
N-(3-フルオロ-4-(チエノ[2,3-d]ピリミジン-4-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(315)

表題化合物315を、化合物205 (スキーム44)から出発し、化合物314の合成のための上記の手順に従って得た。¹HNMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.80 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.0および12.0 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.50 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 2.4 および 8.4 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 4H), 7.30-7.24 (m, 1H), 3.82 (s, 2H). LRMS: 438.4 (計算値) 439.3 (観測値).

【0 6 2 4】

例249

【化 1 3 5】



316: 例 249

N-(4-(5H-ピロロ[3,2-d]ピリミジン-4-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(316)

表題化合物316を、化合物31a (スキーム5、例28)の合成のための上記の手順に従い、ただしN-メチル化段階を省略することにより得た。¹HNMR (DMSO-d₆) (ppm): 12.41(s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.91 (d, J = 10 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.56-7.42 (m, 2H), 7.39-7.32 (m, 4H), 7.30-7.22 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 3.83 (s, 2H). LRMS: 421.1 (計算値) 422.1 (観測値).

【0 6 2 5】

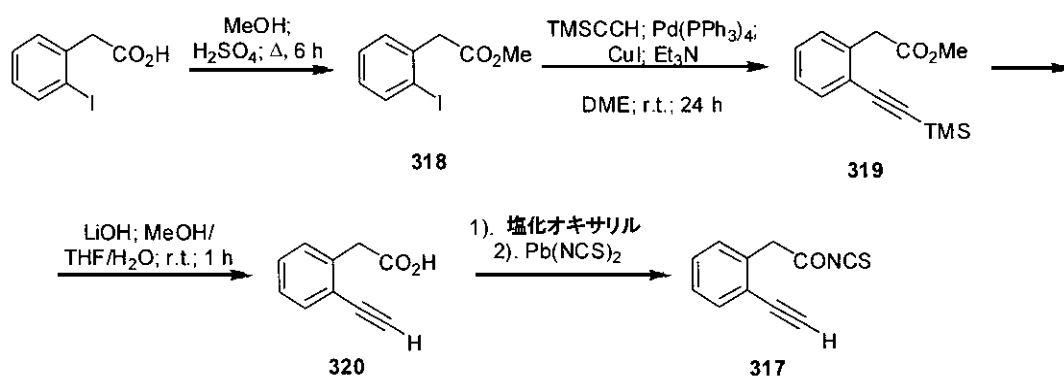
10

20

30

【化136】

スキーム75



10

イソチオシアン酸2-(2-エチニルフェニル)アセチル (317)

段階1: 2-(2-ヨードフェニル)酢酸メチル(318)

2-ヨードフェニル酢酸(5.05 g、19.3 mmol)および硫酸(0.5 mL)をメタノールに溶解した溶液を、還流下で6時間加熱し、次に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水の間で分別し、有機相を回収し、1MのNaOH、ブラインで洗浄し、(MgSO₄)で乾燥し、濾過し濃縮して、純粋な318(5.05 g、収率95%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.85 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H); 7.34-7.27 (m, 2H); 6.97 (dt, J = 7.6, 2.2 Hz, 1H); 3.81 (s, 2H); 3.73 (s, 3H).

20

【0626】

段階2: 2-(2-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)酢酸メチル(319)

エステル318(7.50 g、27.2 mmol)を乾燥DME(125 mL)に溶解した溶液に、0℃で、トリエチルアミン(6.0 mL、4.3 g、43 mmol)、ヨウ化銅(I)(1.00 g、5.25 mmol)および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.65 g、0.93 mmol)を加えた。混合物をN₂流で5分間脱気し、次にトリメチルシリルアセチレン(5.8 mL、4.1 g、41 mmol)を加え、反応混合物を室温に加熱し、24時間撹拌した。これを減圧下で濃縮し、酢酸エチルと水の間で分別し、ブラインで洗浄し、(無水MgSO₄)で乾燥し、濾過して濃縮した。残留物にフラッシュクロマトグラフィ(溶離液: 4%酢酸エチル/ヘキサン)を施して、表題化合物319(4.65 g、収率69%)を得た。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.22 (dd, J = 7.4, 0.8 Hz, 1H); 7.07-6.95 (m, 3H); 3.58 (s, 2H); 3.45 (s, 3H); 0.00 (s, 9H). LCMS: (M+H) 247.1.

30

【0627】

段階3: 2-(2-エチニルフェニル)酢酸(320)

エステル319(4.65 g、18.9 mmol)を1:1のTHF/メタノール(100 mL)に溶解した溶液に、水(25 mL)中の水酸化リチウム一水和物(1.60 g、38.1 mmol)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。次にこの一部を濃縮し、水性の残留物をエーテルで洗浄し、3MのHCl(水性)で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し(無水MgSO₄)、濾過し濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、シリカゲルのショートプラグに通し、濃縮して、320(2.77 g、収率92%)を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.40 (br s, 1H); 7.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.37-7.24 (m, 3H), 4.36 (s, 1H); 3.72 (s, 2H). LCMS: (M+Na) 183.1

40

【0628】

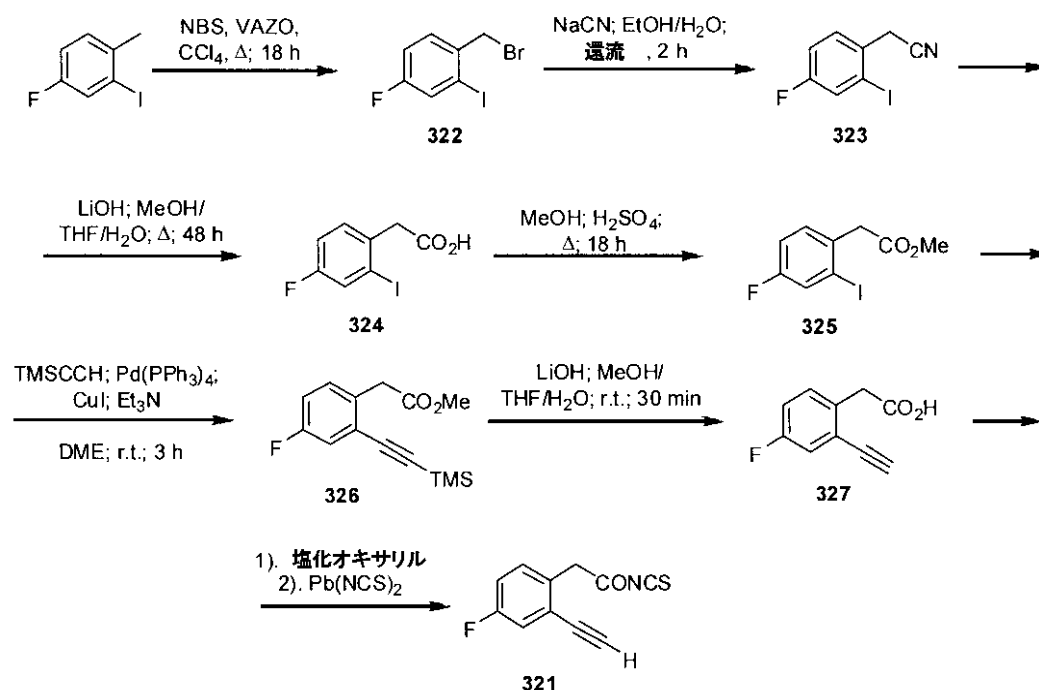
段階4: イソチオシアン酸2-(2-エチニルフェニル)アセチル (317)

乾燥ジクロロメタン(25 mL)中の酸319(0.34 g、2.1 mmol)に、塩化オキサリル(0.39 mL、0.57 g、4.5 mmol)および乾燥DMF(0.05 mL)を加えた。混合物を1時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物をトルエン(40 mL)に再溶解し、チオシアン酸鉛(0.75 g、2.3 mmol)を加えた。得られた懸濁液を激しく撹拌しながら3時間加熱還流し、次に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮して、粗製の317を得、これをさらなる精製なしで用いた

50

【 0 6 2 9 】
【 化 1 3 7 】

スキーム 76



10

20

イソチオシアン酸2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)アセチル (321)

段階1: 1-(ブロモメチル)-4-フルオロ-2-ヨードベンゼン(322)

N-ブロモスクシンイミド(0.61 g、3.4 mmol)およびVAZO (0.10 g、0.41 mmol)を、4-フルオロ-2-ヨードトルエン(0.75 g、3.2 mmol)を四塩化炭素(45 mL)に溶解した溶液に加えた。得られた懸濁液を攪拌し、還流下で18時間加熱した。これを次に冷却して濾過し、固体を四塩化炭素(5 mL)ですすぎ、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ヘキサンで溶離)で精製して、322 (0.58 g、収率58 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.51 (dd, J = 8.0, 2.5 Hz, 1H); 7.38 (dd, J = 8.4, 5.7 Hz, 1H); 7.00 (dt, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H); 4.54 (s, 2H)。

30

【 0 6 3 0 】

段階2~3: 2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)酢酸(324)

エタノール(50 mL)中のベンジル型臭化物322 (4.90 g、15.6 mmol)に、水(10 mL)中のシアン化ナトリウム(1.60 g、32.6 mmol)を加え、混合物を3時間加熱還流した。これを次に濃縮し、ジエチルエーテルと水の間で分別し、有機相を回収し、ブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し濃縮して、粗製のニトリル323を得た。1:1のTHF/メタノール(50 mL)中のこの物質に、水(12 mL)中の水酸化リチウム一水和物(1.75 g、41.7 mmol)を加え、混合物を24時間加熱還流した。これを次に冷却し、一部を濃縮し、水性残留物をエーテルで洗浄し、次に3MのHCl(水性)で酸性化し、エーテルで抽出した。抽出物をブラインで洗浄し、乾燥し(MgSO₄)、濾過し濃縮して、酸324 (3.95 g、2段階で収率90 %)を産生した。LCMS: (M+Na) 303.0。

40

【 0 6 3 1 】

段階4: 2-(4-フルオロ-2-ヨードフェニル)酢酸メチル(325)

酸324 (3.95 g、14.1 mmol)および硫酸(0.5 mL)をメタノール(50 mL)に溶解した溶液を、還流下で18時間加熱し、次に冷却し、減圧下で濃縮した。残留物を酢酸エチルと水の間で分別し、有機相を回収し、乾燥し(無水MgSO₄)、濾過し濃縮して、純粋な325 (3.93 g、収率95 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.57 (dd, J = 8.2, 2.7 Hz, 1

50

H); 7.25 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H); 7.05 (dt, J = 8.2, 2.7 Hz, 1H); 3.78 (s, 2H); 3.72 (s, 3H). LCMS: (M+H) 295.0.

【 0 6 3 2 】

段階5: 2-(4-フルオロ-2-((トリメチルシリル)エチニル)フェニル)酢酸メチル(326)

エステル325 (3.80 g、12.9 mmol)を乾燥DME (100 mL)に溶解した溶液に、0 で、トリエチルアミン(4.5 mL、3.3 g、33 mmol)、ヨウ化銅(I) (0.50 g、2.6 mmol)および塩化ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)(0.38 g、0.54 mmol)を加えた。混合物をN₂流で5分間脱気し、次にトリメチルシリルアセチレン(4.0 mL、2.8 g、29 mmol)を加え、反応混合物を室温に加温し、3時間撹拌した。これを次に減圧下で濃縮し、エーテルに再溶解し、濾過し濃縮した。残留物にシリカゲルクロマトグラフィを施して(溶離液 10 % 酢酸エチル/ヘキサン)、326 (3.30 g、収率97 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) (ppm): 7.23 (dd, J = 8.6, 5.7 Hz, 1H); 7.14 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H); 7.00 (dt, J = 8.4, 2.7 Hz, 1H); 3.79 (s, 2H); 3.70 (s, 3H); 0.25 (s, 9H). LCMS: (M+H) 265.2.

10

【 0 6 3 3 】

段階6: 2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)酢酸(327)

エステル326 (3.30 g、12.5 mmol)を1:1 THF/メタノール (100 mL)に溶解した溶液に、水(25 mL)中の水酸化リチウム一水和物(1.60 g、38.1 mmol)を加え、混合物を室温で30分間撹拌した。次にこれの一部を濃縮した; 水性残留物をエーテルで洗浄した; 次に3MのHCl (水性)で酸性化し、酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を水で洗浄し、乾燥し(無水MgSO₄)、濾過し濃縮して、酸327 (2.10 g、収率95 %)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 7.36 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H); 7.30 (dd, J = 9.2, 2.7 Hz, 1H); 7.21 (dt, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H); 4.48 (s, 1H); 3.70 (s, 2H). LCMS: (M+Na) 201.1.

20

【 0 6 3 4 】

段階7: イソチオシアン酸2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)アセチル (321)

酸327 (2.10 g、11.8 mmol)を乾燥ジクロロメタン(50 mL)に溶解した溶液に、塩化オキサリル(2.0 mL、2.9 g、23 mmol)および乾燥DMF (0.1 mL)を加えた。混合物を1時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。残留物をトルエン(75 mL)に再溶解し、チオシアン酸鉛(4.0 g、12 mmol)を加えた。得られた懸濁液を激しく撹拌しながら3時間加熱還流し、次に冷却し、セライトを通して濾過し、濃縮して、粗製の321を得、これをさらなる精製なしで用いた。

30

【 0 6 3 5 】

1H), 1.18 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 0.23 (s, 9H).

【0638】

段階4: 2-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)酢酸(332)

331 (607 mg、2.18 mmol)および1NのNaOH (5.5 mL)をメタノール(15 mL)に溶解して攪拌した溶液を、45 °Cで16時間、窒素下で加熱した。反応混合物を放置して室温に冷ました；これを次に濃縮し、水で希釈し、ヘキサンで洗浄した。水層を回収し、3NのHClで酸性化し、AcOEtで2回抽出した。有機抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して、表題化合物332 (400 mg、収率94%、一水和物)を橙色の粘着性固体として得た。LCMS: 201.1 (M+Na)⁺.

【0639】

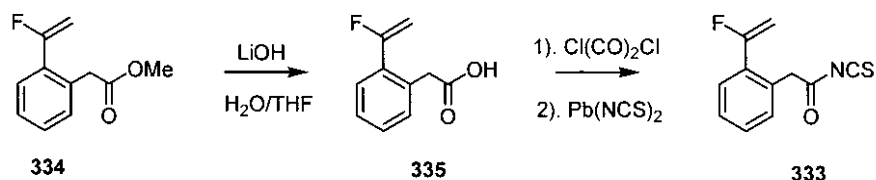
段階5: イソチオシアン酸2-(2-エチニル-6-フルオロフェニル)アセチル (328)

332 (390 mg、2.19 mmol)を0 °Cで無水CH₂Cl₂ (25 ml)に溶解して攪拌した溶液に、塩化オキサリル(420 μL、4.82 mmol)および無水DMF(数滴)を加えた。反応混合物を窒素下で40分間、次に室温で1時間攪拌し、濃縮し、高真空下で乾燥した。固体残留物を無水トルエン(50 mL)に溶解し、Pb(NCS)₂を加えた(780 mg、2.41 mmol)。懸濁液を3.5時間、窒素下で加熱還流し、室温に冷却し、セライトを通して濾過し、AcOEtですすいだ。濾液を濃縮し、高真空下で乾燥して、表題化合物328 (474 mg、収率98%)を濃い茶色の油性液体として得た。

【0640】

【化139】

スキーム 78



イソチオシアン酸2-(2-(1-フルオロビニル)フェニル)アセチル (333)

段階1: 2-(2-(1-フルオロビニル)フェニル)酢酸 (335)

2-(2-(1-フルオロビニル)フェニル)酢酸メチル(334、770.8 mg、4.015 mmol) (Hakamoto, T.; Kobayashi, T. J. Org. Chem. 2003, 68, 6354-6359)およびLiOH x H₂O (185 mg、4.41 mmol)をH₂O/THF (1:1、11 mL)に懸濁させた懸濁液を、室温で一晩攪拌した。THFを減圧下で蒸発させて除去し、水性残留物を水で希釈し、EtOAcで洗浄し、1NのHClを加えてpH~3に酸性化し、DCMで抽出した。有機抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、335 (557.2 mg、収率77%)を白色固体として得た。LCMS: (M-1) 187.1 (100%).

【0641】

段階2: イソチオシアン酸2-(2-(1-フルオロビニル)フェニル)アセチル (333)

2-(2-(1-フルオロビニル)フェニル)酢酸(335、557.2 mg、3.9 mmol)をDCM (6.2 mL)に溶解した溶液に、塩化オキサリル(810 mL、9.28 mmol)を一度に加え、続いてDMF 1滴を加えた。混合物を気泡が出なくなるまで攪拌し(~1時間)、次に減圧下で濃縮した。残留物をトルエン(30.9 mL)に再溶解し、Pb(NCS)₂ (999.6 mg、3.09 mmol)を加え、混合物を激しく攪拌しつつ3時間加熱還流した。懸濁液をセライト(登録商標)を通して濾過し、セライト(登録商標)をトルエンで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮して、表題化合物333 (630.3 mg、収率92%)を赤いシロップとして得て、これを次の段階でさらなる精製なしで用いた。LCMS: (M+MeOH+1) 254.1 (40%).

【0642】

10

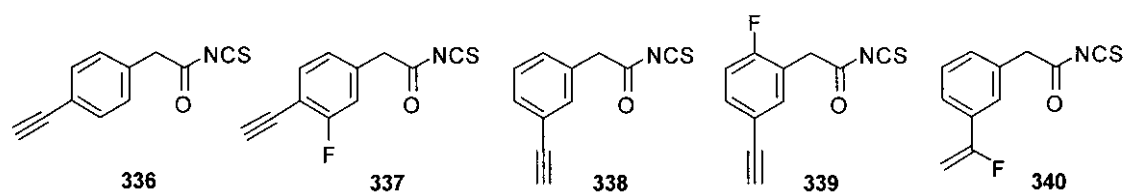
20

30

40

【化140】

スキーム79



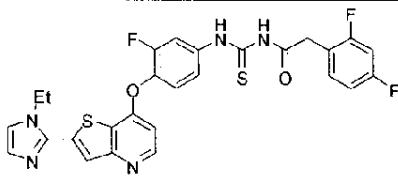
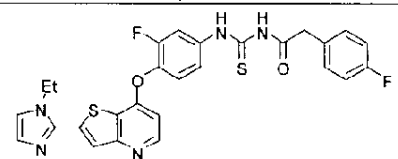
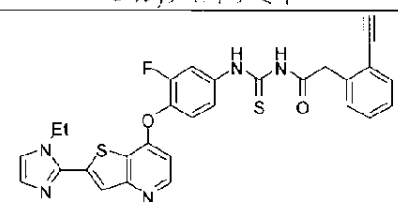
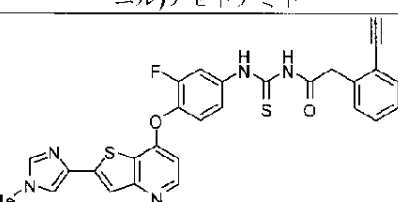
イソチオシアン酸塩336～339を、イソチオシアン酸塩317、321および328（スキーム75～77）と同様にして合成した。化合物340を、333（スキーム78）と同様にして調製した。

【表 4 5】

表 24

スキーム 2, 17, 18, 20, 35, 49, 73 および 74 に示したものと同様の手順に従って調製した

化合物 339-375 の特徴づけ(例 250-284)

化合物	例	構造	特徴づけ
341	250	 <p>2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.38 (s, 1H); 11.87 (s, 1H); 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 8.03 (d, J = 12.5 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.54-7.43 (m, 4H); 7.25 (dd, J = 9.8, 2.7 Hz, 1H); 7.08 (dd, J = 8.6, 2.7 Hz, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.69 (d, J = 5.7 Hz, 1H); 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 3.92 (s, 2H); 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (M+H) 568.1.
342	251	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H); 11.83 (s, 1H); 8.54 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 8.05-8.01 (m, 1H); 7.85 (s, 1H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.49 (s, 1H); 7.39-7.35 (m, 2H); 7.20-7.15 (m, 2H); 7.09 (s, 1H); 6.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 3.82 (s, 2H); 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 3H). LCMS: (M+H) 550.2.
343	252	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-エチルフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.53 (s, 1H); 11.90 (s, 1H); 8.54 (s, J = 5.9 Hz, 1H); 8.06 (d, J = 11.9 Hz, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.58-7.52 (m, 2H); 7.50-7.48 (m, 2H); 7.40-7.38 (m, 2H); 7.33-7.27 (m, 1H); 7.07 (s, 1H); 6.69 (d, J = 5.3 Hz, 1H); 4.44 (s, 1H); 4.37 (q, J = 7.4 Hz, 2H); 4.05 (s, 2H); 1.42 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS: (M+H) 556.2.
344	253	 <p>2-(2-エチル-4-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H); 11.90 (s, 1H); 8.52 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 8.06 (dd, J = 12.5, 2.3 Hz, 1H); 7.97 (s, 1H); 7.89 (s, 1H); 7.74 (s, 1H); 7.59-7.51 (s, 2H); 7.43 (dd, J = 8.6, 5.9 Hz, 1H); 7.35 (dd, J = 9.2, 2.8 Hz, 1H); 7.26 (dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H); 6.69 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.57 (s, 1H); 4.02 (s, 2H); 3.73 (s, 3H). LCMS: (M+H) 560.1.

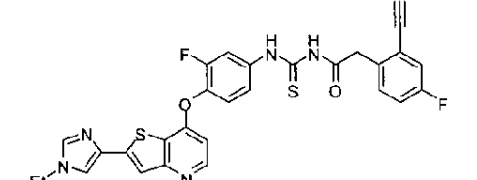
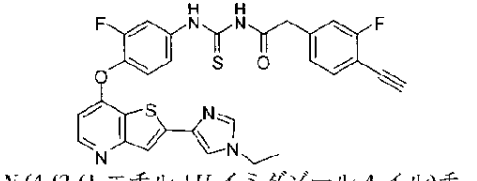
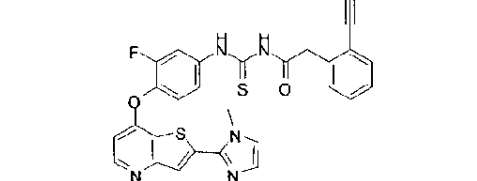
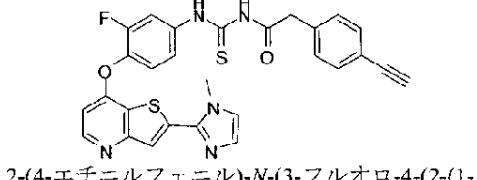
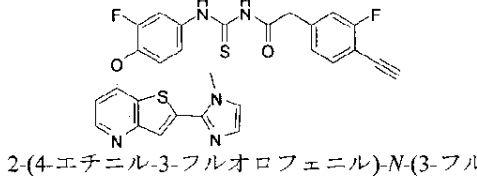
10

20

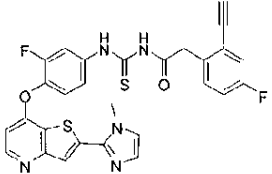
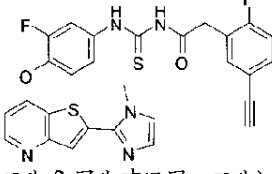
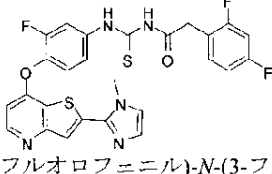
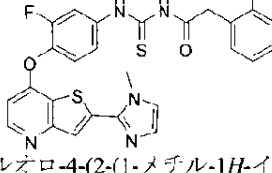
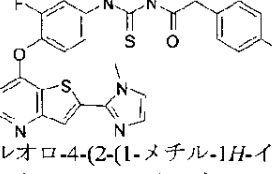
30

40

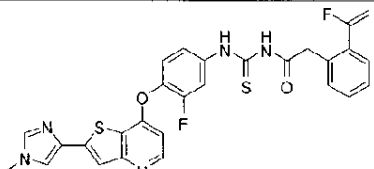
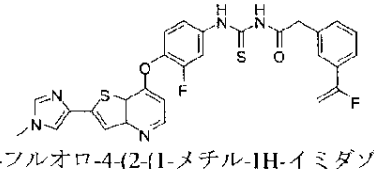
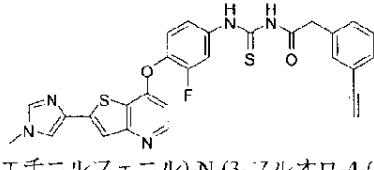
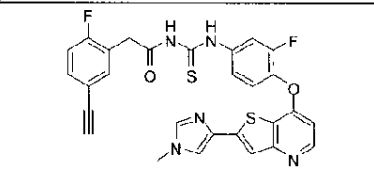
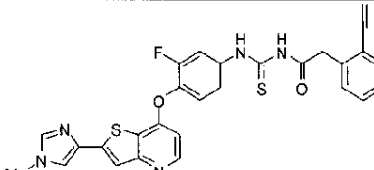
【表 4 6】

345	254	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H); 11.90 (s, 1H); 8.53 (d, J = 5.9 Hz, 1H); 8.10-8.02 (m, 3H); 7.75 (s, 1H); 7.59-7.51 (m, 2H); 7.43 (dd, J = 8.8, 7.3 Hz, 1H); 7.35 (dd, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H); 7.26 (dt, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H); 6.71 (d, J = 5.5 Hz, 1H); 4.57 (s, 1H); 4.08 (q, J = 7.2 Hz, 2H); 4.03 (s, 2H); 1.40 (t, J = 7.4 Hz, 3H). LCMS: (M+H) 574.1	10
346	255	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-エチニル-3-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.34 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 6.57 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 4.03 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 1.39 (t, J = 7.43 Hz, 3H). LCMS: 574.2 (M+H).	20
347	256	 <p>2-(2-エチニルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.38 (m, 6H), 7.04 (s, 1H), 6.68 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H). LCMS: 542.2 (M+H). (ギ酸塩)	30
348	257	 <p>2-(4-エチニルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 (m, 7H), 7.06 (s, 1H), 6.69 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.86 (s, 2H). LCMS: 542.1 (M+H).	40
349	258	 <p>2-(4-エチニル-3-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.37 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.31 (m, 4H), 7.03 (s, 1H), 6.68 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.31 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.94 (s, 2H). LCMS: 560.2 (M+H). (ギ酸塩)	

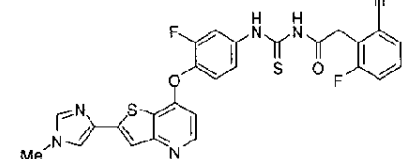
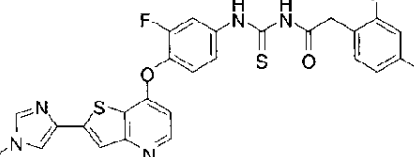
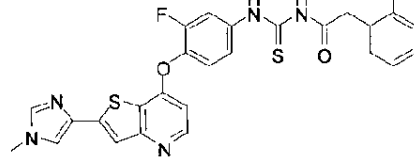
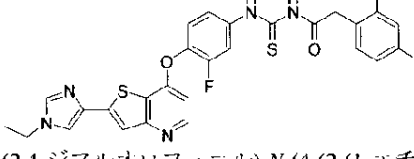
【表 4 7】

350	259	 <p>2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.44 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.37 (s, 6H), 7.03 (s, 1H), 6.67 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.98 (s, 3H). LCMS: 560.2 (M+H).	10
351	260	 <p>2-(5-エチニル-2-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.48 (m, 4H), 7.40 (s, 1H), 7.23 (t, J = 9 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.69 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.20 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.92 (s, 2H). LCMS: 560.1 (M+H).	20
352	261	 <p>2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.06 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.47 (m, 4H), 7.23 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 6.67 (m, 1H), 4.0 (s, 3H), 3.92 (s, 2H). LCMS: 554.1 (M+H).	30
353	262	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-<i>o</i>-トリルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.53 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.19 (m, 4H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (d, J = 5.28 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (s, 2H). LCMS: 532.2 (M+H).	40
354	263	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 (m, 2H), 7.41 (s, 3H), 7.17 (m, 3H), 7.05 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.84 (s, 2H). LCMS: 536.1 (M+H).	

【表 4 8】

355	264	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-(1-フルオロピニル)フェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.45 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.67-7.36 (m, 6H), 6.59 (dd, J = 1.7, 3.7 Hz, 1H), 5.08 (ddd, J = 3, 2.9, 28.9 Hz, 1H), 5.00 (ddd, J = 3.3, 2.9, 62.4 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LCMS: 562.2 (M+H)	
356	265	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(3-(1-フルオロピニル)フェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.9 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 2, 13.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.61-7.39 (m, 6H), 6.58 (dd, J = 5.5 Hz, J = 0.8 Hz, 1H), 5.38 (dd, J = 3.9 Hz, J = 52.2 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 3.9, 19.0 Hz, 1H), 3.89 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LCMS: 562.2 (M+H)	10
357	266	 <p>2-(3-エチルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.4 (br, 1H), 11.9 (br, 1H), 8.46 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, J = 11.8, 2.3 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 1 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69-7.48 (m, 3H), 7.42-7.37 (m, 3H), 6.58 (dd, J = 0.8, 5.5 Hz, 1H), 4.22 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LCMS: (M+H) 542.10	20
358	267	 <p>2-(5-エチル-2-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.39 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.48 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (dd, J = 1.8, 12.1 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.59-7.46 (m, 4H), 7.30 (dd, J = 8.6 Hz, 9.6 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.94 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). LCMS: (M+H) 560.2	30
359	268	 <p>2-(2-エチルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 12.4, 2.1 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60-7.47 (m, 3H), 7.43-7.37 (m, 2H), 7.35-7.28 (m, 1H), 6.59 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.06 (s, 2H), 3.72 (s, 3H). LCMS: 542.1 (M+H) ⁺	40

【表 49】

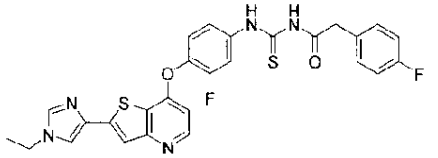
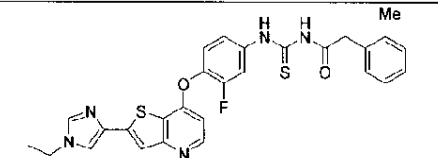
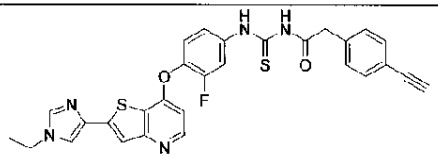
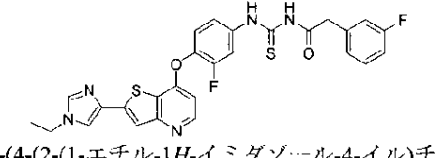
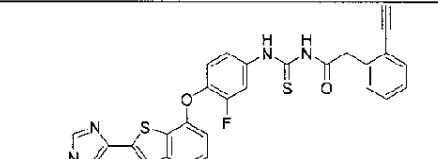
360	269	 <p>2-(2-エチル-6-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.35 (bs, 1H), 11.99 (bs, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.08-7.98 (m, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.0 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60-7.46 (m, 2H), 7.41-7.27 (m, 3H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.09 (bs, 2H), 3.72 (s, 3H). LCMS: 560.2 (M+H) ⁺ .
361	270	 <p>2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.40 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (dd, <i>J</i> = 12.8, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.43 (m, 3H), 7.26 (td, <i>J</i> = 10.0, 2.4 Hz, 1H), 7.09 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73 (s, 3H). LCMS: (M+H) ⁺ 554.1
362	271	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-<i>o</i>-トリルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.28-7.23 (m, 1H), 7.22-7.13 (m, 3H), 6.59 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.29 (s, 3H). LCMS: (M+H) ⁺ 532.2
363	272	 <p>2-(2,4-ジフルオロフェニル)-N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.44 (s, 1H), 11.92 (s, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 13.3 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.61-7.58 (m, 2H), 7.47 (q, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (td, <i>J</i> = 2.5, 9.7 Hz, 1H), 7.01 (td, <i>J</i> = 2.5, 8.6 Hz, 1H), 6.88 (d, <i>J</i> = 5.9 Hz, 1H), 4.14 (q, <i>J</i> = 7.3 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 1.44 (t, <i>J</i> = 7.3 Hz, 3H). LCMS: 567.2 (M+H) ⁺ .

10

20

30

【表 5 0】

364	273	 <p data-bbox="403 383 882 506">N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.50 (m, 2H), 7.38 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 2H), 7.18 (t, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
365	274	 <p data-bbox="403 685 882 808">N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-<i>o</i>-トリルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.54 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.7 Hz, 1H), 8.13-8.07 (m, 3H), 7.78 (s, 1H), 7.58-7.54 (m, 2H), 7.27-7.17 (m, 4H), 6.75 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.10 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.42 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
366	275	 <p data-bbox="403 965 882 1088">N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-エチニルフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 2.1, 12.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.80 (d, <i>J</i> = 0.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
367	276	 <p data-bbox="403 1245 882 1346">N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(3-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.45 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 2H), 7.44-7.36 (m, 1H), 7.24-7.09 (m, 3H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).
368	277	 <p data-bbox="403 1503 882 1637">N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-エチルフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.07 (dd, <i>J</i> = 2.4, 12.0 Hz, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.59-7.48 (m, 3H), 7.42-7.38 (m, 2H), 7.35-7.18 (m, 1H), 6.58 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.06 (q, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 2H), 1.40 (t, <i>J</i> = 7.2 Hz, 3H).

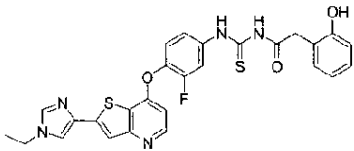
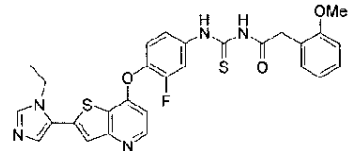
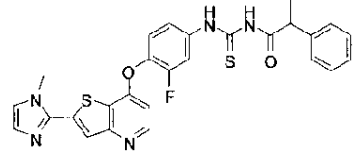
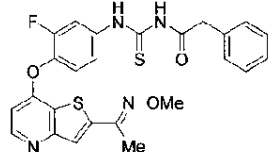
10

20

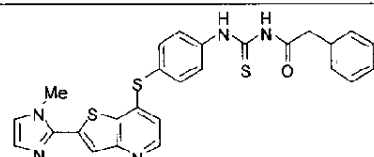
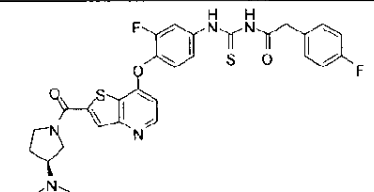
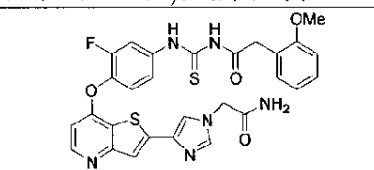
30

40

【表 5 1】

369	278	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-ヒドロキシフェニル)アセトアミド</p>	<p>NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8.45 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.4, 12.8$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.79 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.48 (m, 2H), 7.15 (dd, $J = 1.6, 6.0$ Hz, 1H), 7.09 (td, $J = 1.2, 8.0$ Hz, 1H), 6.80 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.76 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.58 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.06 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.76 (s, 2H), 1.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 518.1 (M+H).</p>	10
370	279	 <p>N-(4-(2-(1-エチル-1H-イミダゾール-5-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.56 (s, 1H), 11.74 (s, 1H), 8.54 (d, $J = 5.69$ Hz, 1H), 8.06 (dd, $J = 2.4, 13.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.60-7.52 (m, 2H), 7.40 (d, $J = 1.2$ Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 1H), 7.23 (dd, $J = 1.6, 7.6$ Hz, 1H), 7.00 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.92 (td, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.67 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.29 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H). LCMS: 561.1 (M+H).</p>	20
371	280	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルプロパンアミド</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.5 (s, 1H), 11.78 (s, 1H), 8.53 (d, d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 8.01 (d, 1H, $J = 12.7$ Hz), 7.89 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.3-7.41 (m, 5H), 7.27 (m, 1H), 7.03 (d, 1H, $J = 1.0$ Hz), 6.67 (d, 1H, $J = 5.5$ Hz), 4.09 (q, 1H, $J = 7.1$ Hz), 3.97 (s, 3H), 1.42 (d, 3H, $J = 7.0$ Hz). LCMS: (M+H) 532.0</p>	30
372	281	 <p>(E)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-(メトキシイミノ)エチル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	<p>^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.48$ Hz, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.51 (m, 2H), 7.34 (m, 5H), 6.67 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). LCMS: 509.0 (M+H)</p>	

【表 5 2】

373	282	 <p>N-(4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ (ppm): 12.52 (s, 1H); 11.77 (s, 1H); 8.50 (d, J = 5.1, 1H); 7.87 (s, 1H); 7.82 (d, J = 8.6, 2H); 7.60 (d, J = 8.6, 2H); 7.39 (s, 1H); 7.33-7.24 (m, 5H); 7.03 (s, 1H); 6.87 (d, J = 5.1, 1H); 3.97 (s, 3H); 3.80 (s, 2H). LCMS: (M+H) 516.0</p>
374	283	 <p>(S)-N-(4-(2-(3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-カルボニル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	<p>¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm): 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 8.36 (bs, 1 H), 8.04 (dd, J = 2.2, 12.1 Hz, 1 H), 7.88-7.98 (bm, 1 H), 7.42 (m, 1 H), 7.33-7.38 (m, 3 H), 7.03-7.07 (m, 2 H), 6.73 (dd, J = 0.8, 5.5 Hz 1 H), 3.88-4.40 (3 bs, 3 H), 3.58-3.82 (2bs, 4 H), 2.68-2.84 (2 bs, 6 H), 2.36-2.56 (bs, 1 H), 2.08-2.36 (2bs, 1 H).</p>
375	284	 <p>N-(4-(2-(1-(2-アミノ-2-オキソエチル)-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド</p>	<p>LCMS: 591.1 (M+H).</p>

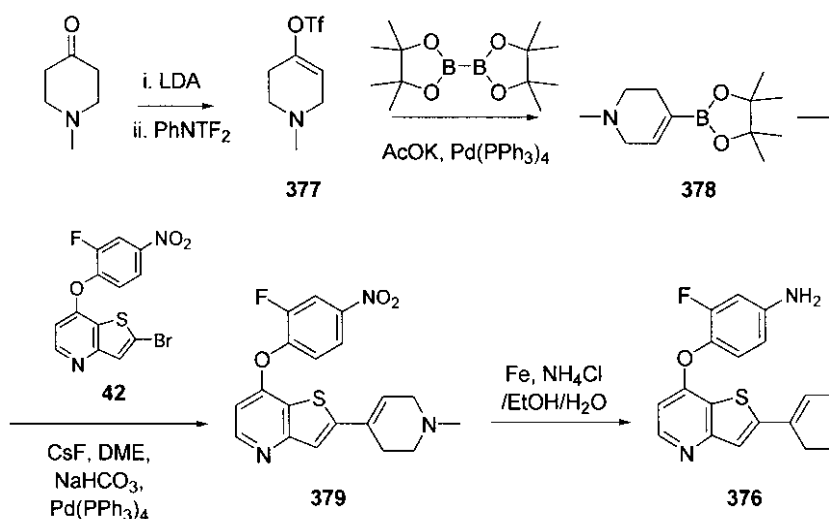
10

20

【 0 6 4 3 】

【 化 1 4 1 】

スキーム 80



30

40

3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-*b*]ピリジン-7-イルオキシ)アニリン (376)

段階1: 1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (377)

LDA (THF中1.5 N、8.1 mL、12.17 mmol)を、THF (16 mL)中の1-メチルピペリジン-4-オン(1.4 mL、12.17 mmol)の溶液に -78 で加えた; 混合物を放置して室温まで加温させ、30分撹拌した。溶液を再度 -78 に冷却し、PhNTf₂ (5 g、18.12 mmol)を一度に加え、反

50

応混合物を放置して室温まで加温させ、3時間攪拌し、水中に注ぎ入れ、エーテルで抽出し、抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(EtOAc / ヘキサン 1:5)で精製して、377 (2.38 g、収率80%)を橙色油状物として得た。LCMS:(M+H) 245.9.

【0644】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(379)

トリフラート377 (450 mg、1.84 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (477 mg、2.02 mmol)およびK₂CO₃ (541 mg、5.52 mmol)をDME (3.7 mg)に混合した混合物に、Pd(PPh₃)₄ (106 mg、0.092 mmol)を一度に加え、この系を2時間、N₂下で加熱還流した。反応混合物を冷却して濾過した。中間体378を含有する濾液に、臭化物42 (435 mg、1.84 mmol、スキーム8)、CsF (838 mg、5.52 mmol)、NaHCO₃ (463 mg、5.52 mmol)および水(0.8 mL)を加え、混合物をさらに2時間加熱還流した。これを次に水で希釈し、DCMで抽出した；有機溶液を1NのHClで抽出し、水相を2Nの水性NaOHを加えてpH~11に塩基性化し、DCMで抽出した；抽出物を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮して、379 (279 mg、収率39%)を茶色固体として得た。LCMS:(M+H) 385.9.

10

【0645】

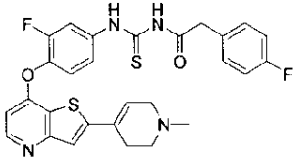
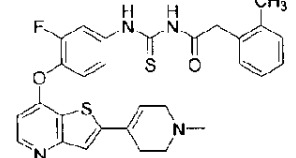
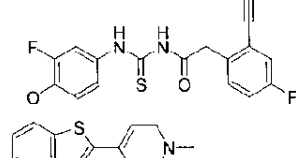
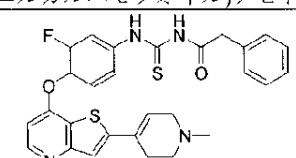
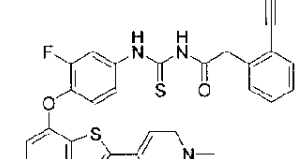
段階3: 3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)アニリン(376)

ニトロ化合物379 (279 mg、0.72 mmol)およびNH₄Cl (33 mg、0.612 mmol)をEtOH (7.2 mL) / 水(3.6 mL)に混合した混合物に、100 で、Fe粉(342 mg、6.2 mmol)を一度に加え、混合物を激しく攪拌しつつ40分加熱還流した。混合物をセライト(登録商標)を通して濾過し、セライト(登録商標)をEtOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をMeOHに溶解し、フラッシュクロマトグラフィ(DCM/MeOH 5:1)で精製して、376 (171.3 mg、0.48 mmol、収率67%)を黄色固体として得た。LCMS:(M+H) 356.0.

20

【表 5 3】

表 25. アミン 376 (スキーム 80) から調製した化合物 380-384 (例 285-289)

化合物	例	構造	特徴づけ
380	285	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.64 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.0 (dd, J = 11.2, 2 Hz, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.38 (m, 2H), 7.18 (m, 2H), 6.64 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.3 (m, 2H), 2.83 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.46 (s, 3H). LCMS: (M+H) 551.1
381	286	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-<i>o</i>-トリルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.5 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.48 (1H, J = 5.5 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 1.8, 12.1 Hz, 1H), 7.56-7.51 (m, 3H), 7.37 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 3H), 6.63 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 6.38 (t, J = 3 Hz, 1H), 3.88 (s, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.66 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 2.9 (s, 3H). LCMS: (M+H) 547.2
382	287	 <p>2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.49 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.04 (dd, J = 12.1, 1.8 Hz, 1H), 7.56-7.49 (m, 3H), 7.44 (m, 1H), 7.36 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.64 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.47 (s, 3H). LCMS: 575.2
383	288	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 7.98 (dd, 1H, J = 1.3, 13.3 Hz), 7.50-7.48 (m, 3H), 7.33-7.31 (m, 4H), 7.28-7.26 (m, 1H), 6.60 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 6.36 (t, 1H, J = 3.3 Hz), 3.80 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.60 (s, 4H), 2.29 (s, 3H). LCMS: 533.1 (M-H).
384	289	 <p>2-(2-エチニルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 2.1, 12.1 Hz, 1H), 7.49-7.42 (m, 4H), 7.34-7.32 (m, 2H), 7.27-7.24 (m, 1H), 6.58 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 6.32 (t, 1H, J = 3.3 Hz), 4.38 (s, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.15 (s, br, 2H), 2.69 (s, br, 2H), 2.60 (s, br, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS: (M+H) 557.1

10

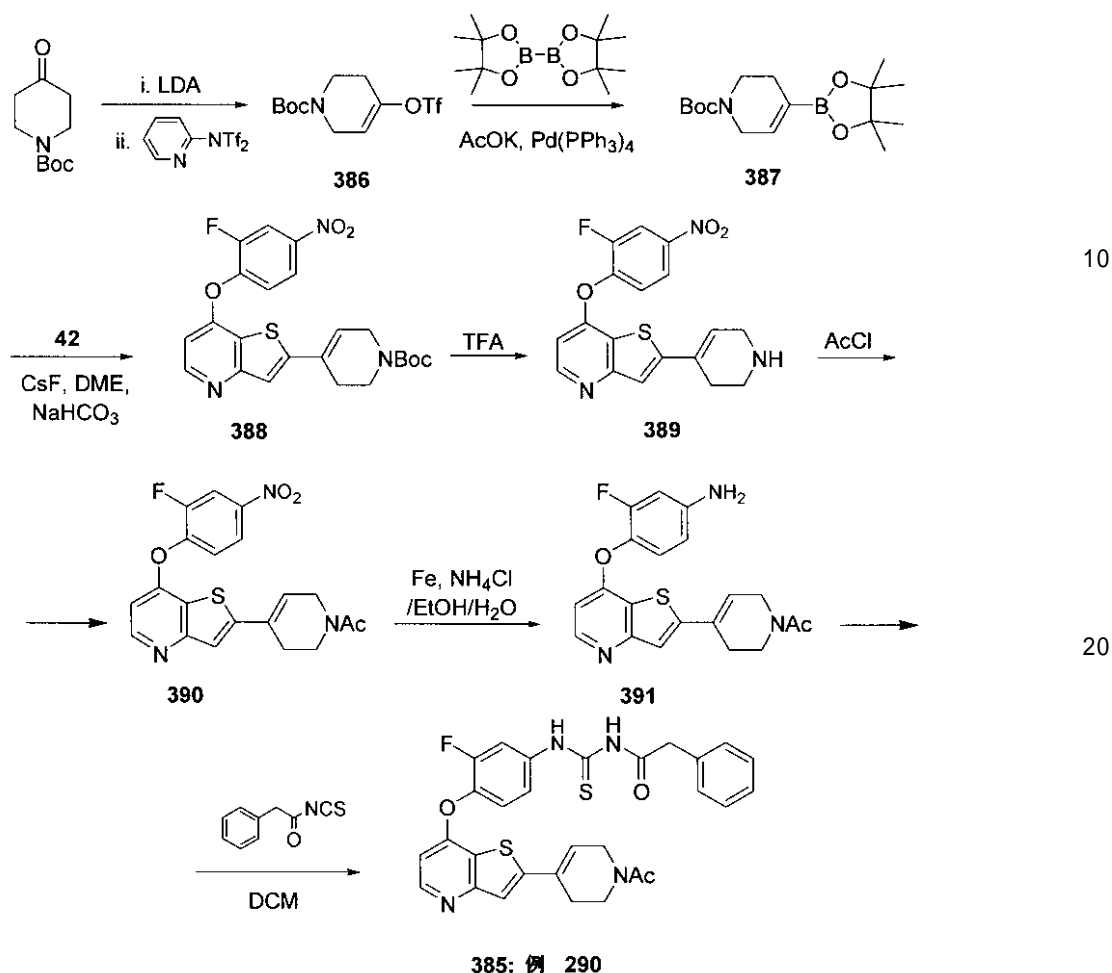
20

30

40

【化142】

スキーム 81



例290

N-(4-(2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(385)

段階1: 4-(トリフルオロメチルスルホニルオキシ)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(386)

LDA (THF中1.5 N、7.2 mL、10.68 mmol)を、THF (13 mL)中の4-オキソピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(1.94 mL、9.74 mmol)の溶液に -78 で加え、混合物を放置して室温まで加温させ、30分間攪拌した。溶液を -78 に冷却し、1,1,1-トリフルオロ-N-(ピリジン-2-イル)-N-(トリフルオロメチルスルホニル)メタンスルホンアミド(4 g、11.2 mmol)を一度に加えた。反応混合物を室温に加温してさらに1時間攪拌し、EtOAcで希釈し、1NのHCl、水、ブラインで洗浄し、減圧下で最小体積まで濃縮した。こうして形成された白色沈殿物を濾過により除去し、濾液を濃縮し、残留物を減圧下で蒸留して、386 (2.80 g、収率86%)を茶色の液体として得た。LCMS: (M - Boc +H) 232.1 (26%)。

【0647】

段階2~3: 4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボン酸tert-ブチル(388)

化合物379 (スキーム80)のための上記の手順に従い、ただしトリフラート377をトリフラート386で置き換えて、表題化合物388を56%の収率で得た。LCMS: (M+H) 472.5 (反応混合物から単離されなかった中間体ボロン酸塩387を介して)。

【0648】

段階4: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)

チエノ[3,2-b]ピリジン(389)

カルボン酸塩388 (1 g、2.13 mmol)をDCM (4.3 mL)に溶解した溶液に、TFA (4.3 mL)を加え、反応混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を水性重炭酸ナトリウムに懸濁させ、混合物をDCM、EtOAcおよびDCMで抽出した；合わせた抽出物を濾過し、回収した固体を集めて乾燥した。濾液を無水Na₂SO₄で乾燥し、減圧下で濃縮し、残留物を濾過で得た固形物質と合わせて、389 (806 mg、収率100%)を黄色固体として得た。LCMS: (M+H) 372.1.

【 0 6 4 9 】

段階5：1-(4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(390)

ニトロアミン389 (400 mg、1.08 mmol)およびDIPEA (0.207 mL、1.19 mmol)をDCMに懸濁させた懸濁液に、塩化アセチル(0.15 mL、2.16 mmol)を室温に加え、混合物を1時間攪拌した。これを次に減圧下で濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液：DCM中5% MeOH ~ 10% MeOH)で精製して、390 (358.2 mg、収率80%)を白色固体として得た。LCMS: (M+H) 414.4.

【 0 6 5 0 】

段階6：1-(4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-5,6-ジヒドロピリジン-1(2H)-イル)エタノン(391)

ニトロ化合物390 (358.2 mg、0.87 mmol)およびNH₄Cl (39.4 mg、0.74 mmol)をEtOH (8.7 mL) / 水(4.3 mL)に混合した混合物に、100 でFe粉(411.3 mg、7.36 mmol)を一度に加え、混合物を激しく攪拌しつつ40分加熱還流した。これを次にセライト(登録商標)を通して濾過し、セライト(登録商標)をEtOHで洗浄し、合わせた濾液を減圧下で濃縮した。残留物をDCMに溶解し、水で洗浄し、乾燥し(無水Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、391 (256.5 mg、収率77%)を白色固体として得た。LCMS: (M+H) 384.2.

【 0 6 5 1 】

段階7：N-(4-(2-(1-アセチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(385)

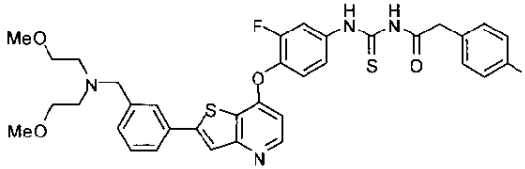
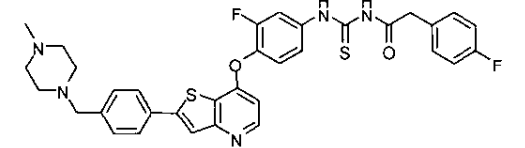
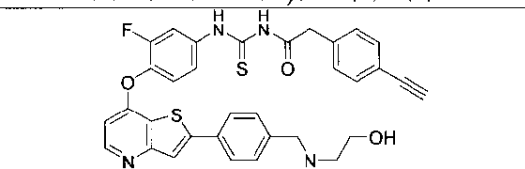
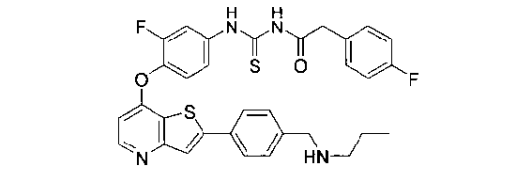
化合物391から出発し、化合物31b (スキーム5、段階4、例28)のための上記の手順に従い、表題化合物385を70%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.45(s, 1H), 11.83(s, 1H), 8.49 (dd, J = 5.5 Hz, J = 0.8Hz, 1H), 8.00 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 7.58-7.49 (m, 3H), 7.41-7.35 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 2H), 6.65 (dd, J = 5.5, 1 Hz, 1H), 6.50 (m, 1H), 4.2 (m, 1H), 4.15 (m, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.70-3.67 (m, 2H), 2.68 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.09 (s, 1.5H), 2.04 (s, 1.5H). LCMS: 579.2(M+H).

【表 5 4】

表 26

スキーム 10, 11, 13-15, 19 に示したものと同様の手順に従って調製した化合物 392-405

(例 291-304)

化合物	例	構造	特徴づけ
392	291	 <p>N-(4-(2-(3-((ビス(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H); 11.83 (s, 1H); 8.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H); 8.02 (s, 1H); 8.02-7.99 (m, 1H); 7.83 (s, 1H); 7.77-7.74 (m, 1H); 7.56-7.51 (m, 2H); 7.44 (t, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H); 7.39-7.34 (m, 3H), 7.19-7.14 (m, 2H); 6.66 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 2H); 3.82 (s, 2H); 3.72 (s, 2H); 3.41 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H); 3.20 (s, 6H); 2.66 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 4H). LCMS: (M+H) 677.3
393	292	 <p>N-(3-(4-(2-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H); 11.83 (s, 1H); 8.52 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H); 8.03 (s, 1H); 8.00 (d, <i>J</i> = 11.5 Hz, 1H); 7.84 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H); 7.55-7.51 (m, 2H); 7.42-7.35 (m, 4H); 7.20-7.15 (m, 2H); 6.65 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H); 3.82 (s, 2H); 3.50 (s, 2H); 2.46-2.20 (m, 8H); 2.14 (s, 3H). LCMS: (M+H) 644.2
394	293	 <p>2-(4-エチルフェニル)-N-(3-(4-(2-(4-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.86 (m, 2H), 7.47 (m, 9H), 6.65 (d, <i>J</i> = 5.28 Hz, 1H), 4.1 (s, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.29 (s, 3H). LCMS: 625.2 (M+H).
395	294	 <p>N-(3-(4-(2-(4-((プロピルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.86 (s, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.28 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.03 (m, 3H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (m, 9H), 7.35 (m, 2H), 7.16 (t, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 6.68 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 4.2 (s, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.70 (s, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.83 (s, 2H), 2.89 (m, 2H), 1.61 (m, 2H), 0.9 (t, <i>J</i> = 7.24 Hz, 3H). LCMS: 603.2 (M+H).

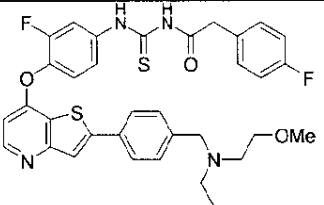
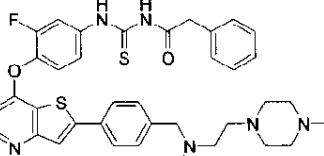
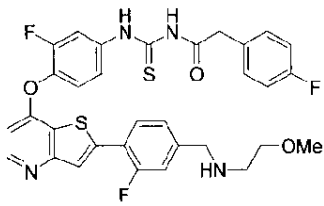
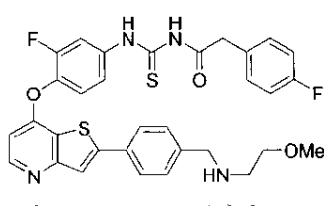
10

20

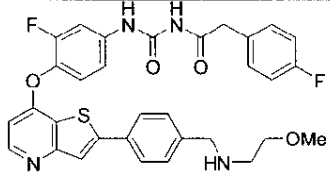
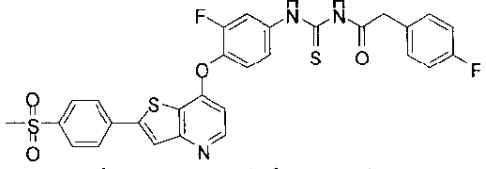
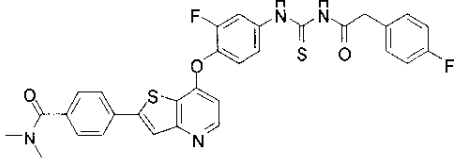
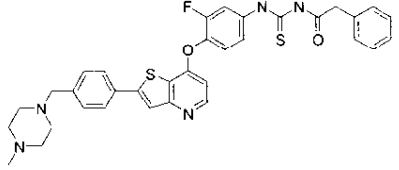
30

40

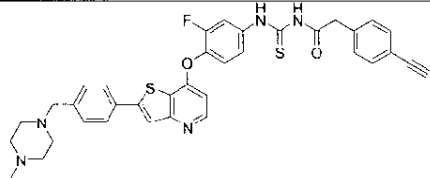
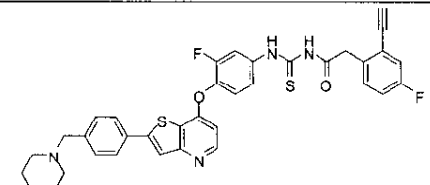
【表 5 5】

396	295	 <p>N-(4-(2-(4-((エチル(2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.99 (m, 3H), 7.68 (m, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.11 (m, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 5.1 Hz, 1H), 4.38 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 1.25 (m, 3H). LCMS: 647.3 (M+H).	10
397	296	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((メチル(2-(4-メチルピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.50 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 8.20 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.29 (m, 6H), 6.62 (d, <i>J</i> = 5.3 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.52 (s, 1H), 2.31 (m, 15H), 2.16 (s, 3H), 2.15 (s, 3H). LCMS: 683.1 (M+H).	20
398	297	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(2-フルオロ-4-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 12.1 Hz, 1H), 7.84 (d, <i>J</i> = 11.7 Hz, 1H), 7.73 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.62 (t, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.52 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 6.67 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 3.93 (s, 2H), 3.62 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 2.76 (m, 2H), 2.43 (s, 3H). LCMS: 637.2 (M+H).	30
399	298	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((2-メトキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.42 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 5.5 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (dd, <i>J</i> = 1.9, 13.3 Hz, 1H), 7.84 (dd, <i>J</i> = 1.8, 6.5 Hz, 2H), 7.53-7.52 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.64 (dd, <i>J</i> = 1.0, 6.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 3.41 (t, <i>J</i> = 5.7 Hz, 2H), 3.23 (s, 3H), 2.70 (t, 2H, <i>J</i> = 5.7 Hz). LCMS: (M+H) 619.1	30

【表 5 6】

400	299	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 11.05 (s, 1H), 10.61 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.82 (dd, J = 2.4, 12.9 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.36-7.33 (m, 2H), 7.18-7.16 (m, 2H), 6.64 (dd, J = 0.8, 5.3 Hz, 1H). LCMS: (M+H) 603.2.	10
401	300	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(メチルスルホニル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.07-8.00 (m, 1H), 7.61-7.53 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 8.8, 5.6 Hz, 2H), 7.19 (tt, J = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.29 (s, 3H). LCMS: (M+H) 610.1.	
402	301	 <p>4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)アセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)-N,N-ジメチルベンズアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.83 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.61-7.49 (m, 4H), 7.38 (dd, J = 8.4, 5.6 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 9.2 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.96 (s, 3H). LCMS: (M+H) 603.2.	20
403	302	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ CN) δ (ppm): 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1 H), 7.99 (dd, J = 2.5, 12.3 Hz, 1 H), 7.84 (s, 1 H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2 H), 7.32 - 7.53 (m, 9 H), 6.62 (d, J = 4.5 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.54 (s, 2 H), 2.30 - 2.53 (bs, 8 H), 2.22 (s, 3 H).	30

【表 5 7】

404	303	 <p>2-(4-エチルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.43 (s, 1 H), 11.84 (s, 1 H), 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98-8.03 (m, 2 H), 7.83 (dd, J = 1.8, 6.5 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.44-7.47 (m, 2H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.34 (dd, J = 2.0, 6.5 Hz, 2H), 6.64 (m, 1H), 4.17 (s, 1H), 3.85 (s, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.37 (bs, 6 H), 2.17 (s, 3 H). (2H に対応するシグナルは残留 DMSO シグナルにより隠されている).
405	304	 <p>2-(2-エチル-4-フルオロフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(4-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.45 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.52 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.04 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.43 (m, 3H), 7.36 (dd, J = 2.8, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.65 (dd, J = 0.8, 5.3 Hz, 1H), 4.58 (s, 1H), 4.03 (s, 2H), 3.53 (s, 2H), 2.31 (bs, 3H), (NMR スペクトルの一部は残留 DMSO のシグナルにより隠されている).

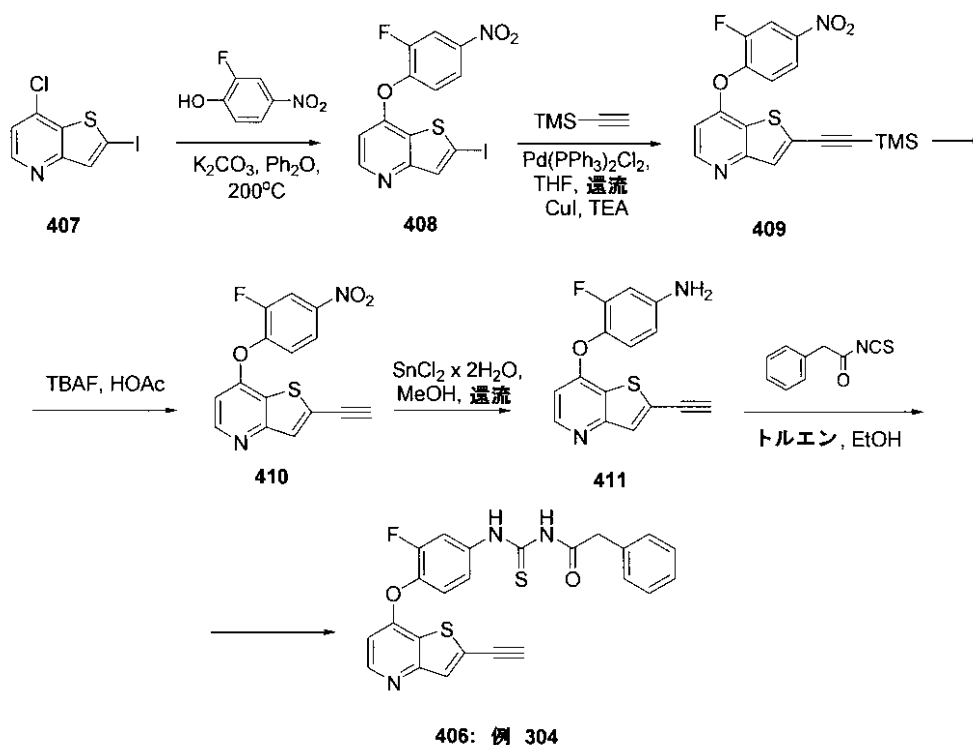
10

20

【 0 6 5 2 】

【 化 1 4 3 】

スキーム 82



30

40

例304

N-(4-(2-エチルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(406)

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-ヨードチエノ[3,2-b]ピリジン(408)

塩化物407 (Ragan J. A. et al, Organic Process Research and Development 2003, 7, 676-683) (7.0 g, 23.7 mmol)、フェノール(11.15 g, 3当量、71.1 mmol)、K₂CO₃ (13.

50

08 g、4当量、94.8 mmol)をPh₂O (30 ml)に混合した混合物を、200 で3時間加熱した。反応混合物をRTに冷却し、DCMで希釈し、濾過して次に濃縮した。得られた固体をジエチルエーテルで粉碎し、濾過により回収して、408 (7.3 g、収率74%)を得、これを次の段階でさらなる精製なしに直接用いた。LCMS: 417.0 (M+H).

【0653】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-((トリメチルシリル)エチニル)チエノ[3,2-b]ピリジン(409)

ヨウ化物408 (4.5 g、10.8 mmol)を乾燥THF (120 ml)に溶解した溶液に、CuI (205 mg、0.1当量、1.08 mmol)、TEA (2.73 g、2.5当量、27 mmol)、エチニルトリメチルシラン(2.12 g、2当量、21.6 mmol)およびPd(PPh₃)₂Cl₂ (212 mg、0.028当量、0.30 mmol)を加え、反応混合物を2時間加熱還流した。これを次に室温に冷却し、EtOAcと水の間で分別した。有機相を回収し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過してシリカゲル上に吸着させた。カラムクロマトグラフィ (30% EtOAc/ヘキサン)で精製して、409 (2.2 g、収率53%)を得た。LCMS: 387.1 (M+H).

【0654】

段階3: 2-エチニル-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(410)

アルキン 409 (2.2 g、5.69 mmol)をTHF (30 ml)に溶解した溶液に、TBAF (8.53 mL、1.5当量、THF中1M溶液)をHOAc (30 ml)に溶解した溶液を加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。これを次に濃縮して乾燥させ、水とEtOAcの間で分別した。有機相を飽和NaHCO₃溶液でよく洗浄し、回収し、無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過して濃縮した。粗製の混合物をシリカゲル上に吸着させ、次にカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中30% EtOAc)で精製して、410 (1.4 g、収率72%)を得た。LCMS: 415.2 (M+H).

【0655】

段階4~5: N-(4-(2-エチニルチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(406)

アルキン 410 (200 mg、0.64 mmol)をMeOH (10 ml)に溶解した溶液に、SnCl₂ × 2H₂O (574 mg、4当量、2.54 mmol)を加え、反応混合物を3時間加熱還流した。これを次に室温に冷却し、濃縮して、粗製のアミン411を直接次の段階でさらなる精製なしで用いた(182 mg、100%)。411 (182 mg、0.64 mmol)をEtOH (2 ml)およびトルエン(6 ml)に溶解した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(227 mg、2当量、1.28 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌し、減圧下で濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ(1:3のEtOAc:ヘキサン)で精製して、406を白色固体(25 mg、収率9%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.25 (m, 5H), 6.73 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 3.81 (s, 2H). LCMS: 462.2 (M+H).

【0656】

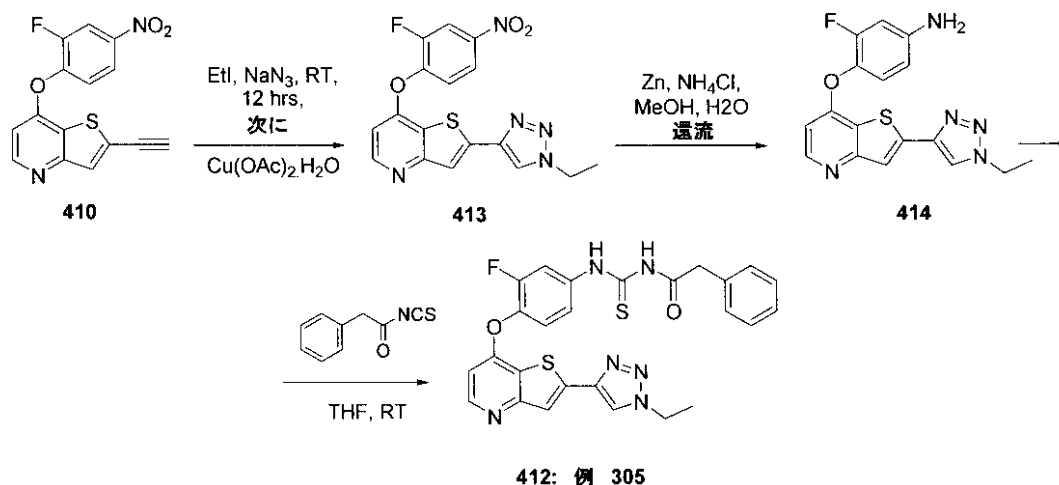
10

20

30

【化144】

スキーム 83



10

例305

N-(4-(2-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(412)

20

段階1: 2-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン(413)

NaN₃ (107.3 mg、1.65 mmol)をDMSO (5 ml)に溶解した溶液に、ヨウ化エチル(257 mg、1.65 mmol)を加え、反応混合物を室温で12時間撹拌した。アルキン410 (520 mg、1.65 mmol)およびCu(OAc)₂ × H₂O (66 mg、0.2当量、0.331 mmol)を加え、濃い赤色の反応混合物を室温で一晩、放置で撹拌させた。72時間後、橙色沈殿物が形成された。混合物を水で希釈し、固体を濾過により回収した。橙色固体413を、直接次の段階でさらなる精製なしで用いた(620 mg、収率97%)。LCMS: 386.2 (M+H)。

【0657】

段階2~3: N-(4-(2-(1-エチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(412)

30

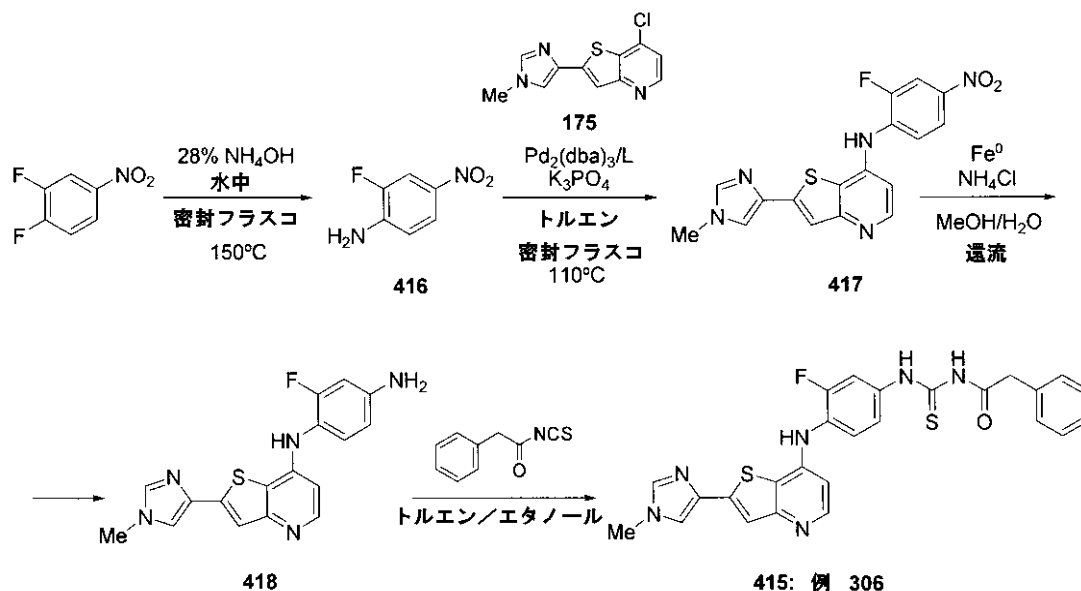
ニトロ化合物413 (300 mg、0.78 mmol)をMeOH (20 ml)、THF (20 ml)および水(4 ml)に懸濁させた懸濁液に、亜鉛(456 mg、9当量、7.01 mmol)を加え、続いてNH₄Cl (83 mg、2当量、1.56 mmol)を加え、反応混合物を4時間加熱還流した。反応混合物を濃縮して乾燥させ、得られた固体をジエチルエーテルで粉砕して、アミン414を白色固体(ZnCl₂との混合物)として得て、これを粗製のまま次の段階で用いた(198 mg、収率71%)。アミン414 (198 mg、0.57 mmol)をEtOH (~2 ml)およびトルエン(~6 ml)に懸濁させた懸濁液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(197 mg、2当量、1.11 mmol)を加え、反応混合物を室温で3時間撹拌した。混合物を濃縮して乾燥させ、残留物をカラムクロマトグラフィ(EtOAc)で精製して、412を淡黄色固体(115 mg、収率38%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.51 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 8.03 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.28 (m, 7H), 6.65 (d, J = 5.48 Hz, 1H), 4.46 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 4.03 (q, J = 7.24 Hz, 2H), 3.82 (s, 2H), 1.49 (t, J = 7.43 Hz, 3H)。LCMS: 574.2 (M+H)。

40

【0658】

【化145】

スキーム 84



10

例306

N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(415)

段階1: 2-フルオロ-4-ニトロアニリン(416)

3,4-ジフルオロニトロベンゼン(2.00 g, 12.57 mmol)を水酸化アンモニウム(20 ml、水中28%)に溶解し攪拌した溶液を、密封フラスコ内150 で3.5時間加熱した。次にこれを室温に冷却し、得られた懸濁液を水で希釈し、15分間振動させた。得られた沈殿物を濾過により回収し、水ですすぎ、空気乾燥し、高真空下で乾燥して、表題化合物416 (1.76 g、収率90%)を黄色の結晶固体として得た。LCMS: 157.0 (M+H)⁺ および179.0 (M+Na)⁺。

【0659】

段階2: N-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン(417)

175 (500 mg、2.00 mmol、スキーム35)、416 (406 mg、2.60 mmol)、Pd₂(dba)₃ (73 mg、0.08 mmol)、(2-ピフェニル)ジシクロヘキシルホスフィン(56 mg、0.16 mmol)およびK₃PO₄ (638 mg、3.00 mmol)をトルエン(20 ml)に懸濁させた懸濁液を、窒素で15分間脱気し、次に110 で22時間、密封フラスコ内で加熱した[J. P. Wolfe, H. Tomori, J. P. Sadighi, J. Yin, S. L. Buchwald J. Org. Chem. 2000, 65, 1158-1174]。室温に冷却した後、反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残留物をシリカゲルに吸着させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液: MeOH/CH₂Cl₂: 2/98 ~ 10/90)を施した。生成物を含む留分を合わせて濃縮し、AcOEt/ヘキサンで処理して、表題化合物417 (370 mg、収率50%)を黄橙色の固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 9.57 (bs, 1H), 8.45 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (dd, J = 11.3, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.24 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 6.94 (bd, J = 4.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H)。LCMS: 370.0 (M+H)⁺。

20

30

40

【0660】

段階3: 2-フルオロ-N1-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)ベンゼン-1,4-ジアミン(418)

ニトロ化合物417 (370 mg、1.00 mmol)をMeOH (20 mL)と水(10 mL)の混合物に懸濁させ攪拌した懸濁液に、鉄粉(280 mg、5.01 mmol)および NH₄Cl (107 mg、2.00 mmol)を加えた。反応混合物を2時間加熱還流し、室温に冷却し、セライトを通して濾過した。濾液を

50

濃縮し、最少量のメタノールで希釈し、AcOEt/ヘキサンで処理して、表題化合物418 (463 mg、定量的収率、アンモニウム塩)を黄色固体として得た。LCMS: 340.0 (M+H)⁺。

【0661】

段階4: N-(3-フルオロ-4-(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(415)

418 (200 mg、0.59 mmol)を無水トルエン/エタノール (15mL/15mL)の混合物に溶解し攪拌した溶液に、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(522 mg、2.95 mmol)を無水トルエン/エタノール(5mL/5mL)の混合物に溶解した溶液を加えた。反応混合物を室温で4時間、窒素下で攪拌し、濃縮し、シリカゲルに吸着させた。粗製物質をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液:メタノール中2%NH₄OH /CH₂Cl₂、5/95~10/90)で精製し、続いてAcOEt(微量のアセトンと共に)/ヘキサンで粉砕して、表題化合物415 (183 mg、収率60%)をピンク色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) : 12.51 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.82 (bs, 1H), 8.22 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 12.4, 2.3 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.40-7.24 (m, 6H), 6.42 (dd, J = 5.5, 2.2 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.71 (s, 3H). LCMS: 517.0 (M+H)⁺。

10

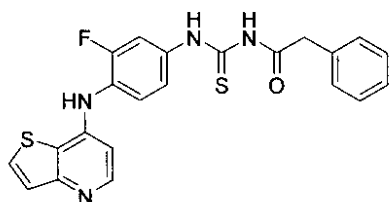
【0662】

例307

N-(3-フルオロ-4-(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルアミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(419)

20

【化146】



419: 例 307

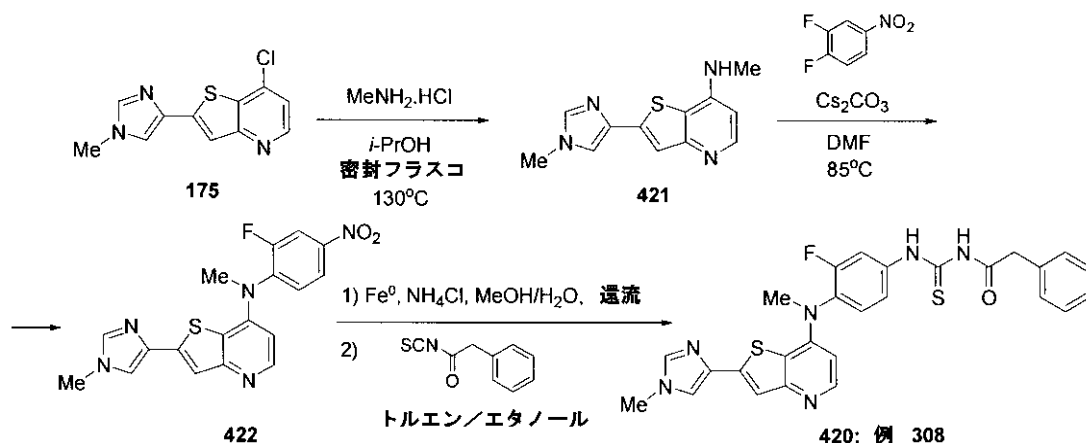
表題化合物419 (例307)を、2および416から3段階で、ベージュ色固体として、例306、段階2~4(スキーム84)と同じ手順に従って得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) : 12.49 (s, 1H), 11.81 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.28 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 12.3, 2.2 Hz, 1H), 7.50-7.20 (m, 8H), 6.45 (dd, J = 5.4, 2.3 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H). LCMS: 437.0 (M+H)⁺。

30

【0663】

【化147】

スキーム 85



10

例308

N-(3-フルオロ-4-(メチル(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(324)

段階1: N-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン(421)

20

175 (500 mg、2 mmol)および塩酸メチルアミン(15 g、222 mmol)をイソプロパノール (50 ml)に懸濁させ攪拌した懸濁液を、密封フラスコ内130 で4日間加熱した。これを次に室温に冷却し、水中に注ぎ入れ、1NのNaOHでpH~10に調節した。水相をAcOEtで抽出した後、合わせた有機相を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液:メタノール中2% NH₄OH /CH₂Cl₂:10/90~40/60)で精製して、表題化合物421 (487 mg、収率99%、水和物形態)をベージュ色固体として得た。LCMS: 245.0 (M+H)⁺。

【0664】

段階2: N-(2-フルオロ-4-ニトロフェニル)-N-メチル-2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-アミン(422)

30

421 (500 mg、~2 mmol)、3,4-ジフルオロニトロベンゼン(795 mg、5 mmol)および炭酸セシウム(1.63 g、5 mmol)を無水DMF (50 ml)に懸濁させ攪拌した懸濁液を、窒素下85で7時間加熱した。これを次に室温に冷却し、水に注ぎ入れ、ジクロロメタンで抽出した。合わせた有機抽出物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液:メタノール中2%のNH₄OH/CH₂Cl₂:5/95~10/90)で2回精製して、表題化合物422 (144 mg、収率19%)を粘着性の黄色固体として得た。LCMS: 384.0 (M+H)⁺。

【0665】

段階3: N-(3-フルオロ-4-(メチル(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(420)

表題化合物420を、2段階で422から、例306、段階3および4 (スキーム84)と同様の手順に従って、薄茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 12.68 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 12.6, 2.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.53 (dd, J = 8.7, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.40 (m, 2H), 7.38-7.26 (m, 5H), 6.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.64 (s, 3H), 3.38 (s, 3H)。LCMS: 531.0 (M+H)⁺。

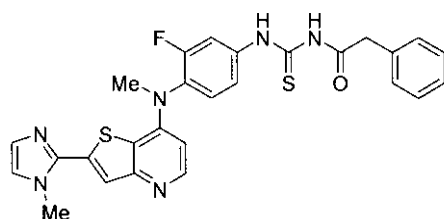
40

【0666】

例309

N-(3-フルオロ-4-(メチル(2-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(423)

【化 1 4 8】



423: 例 309

表題化合物423を、4段階で214 (スキーム46)から、例308、段階1~3 (スキーム85)と同様の手順に従って、ベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) : 12.69 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 12.6, 2.2 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.56 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.38-7.25 (m, 6H), 6.92-6.87 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS: 531.0 (M+H)⁺.

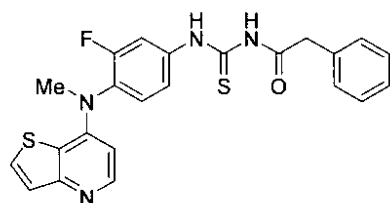
10

【0 6 6 7】

例310

N-(3-フルオロ-4-(メチル(チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イル)アミノ)フェニルカルバモチイル)-2-フェニルアセトアミド(424)

【化 1 4 9】

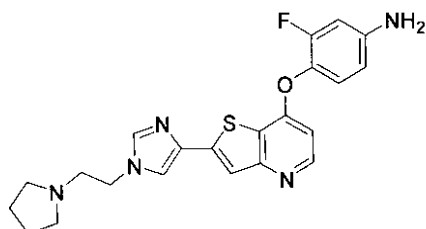


424: 例 310

表題化合物424を、4段階で2から、例308、段階1~3(スキーム85)と同様の手順に従って、ベージュ色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm) : 12.62 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 8.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 12.5, 2.2 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.52 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 1H), 7.46 (t, J = 8.7 Hz, 1H), 7.39-7.25 (m, 6H), 6.87 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 3.83 (s, 2H), 3.39 (s, 3H). LCMS: 451.0 (M+H)⁺.

30

【化 1 5 0】

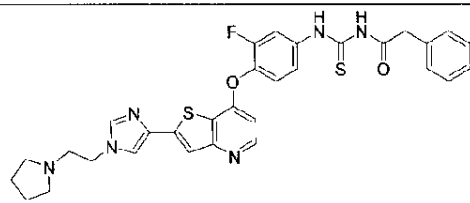
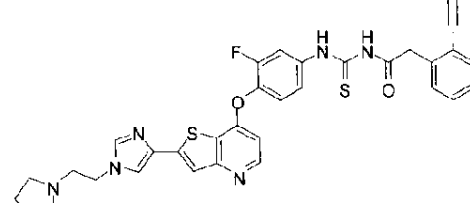
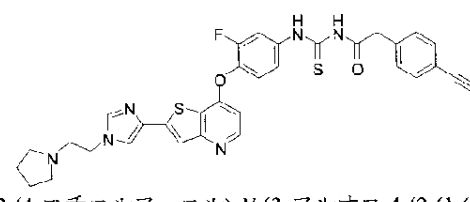
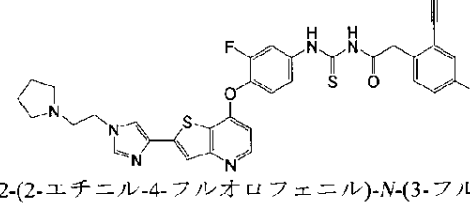


425

40

【表 5 8】

表 27. 化合物 184 および 185(例 139-140, スキーム 36)と同様にしてアミン 425 から調製した化合物 426-429 (例 311-314)

化合物	例	構造	特徴づけ
426	311	 <p><i>N</i>-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.52 (s, 1H), 11.86 (s, 1H), 9.57 (bs, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.06-7.98 (m, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.58-7.49 (m, 2H), 7.39-7.26 (m, 5H), 6.61 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.43 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 2H), 3.71-3.63 (m, 2H), 3.62-3.42 (m, 2H), 3.13-3.02 (m, 2H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.92-1.78 (m, 2H). LCMS: 601.1 (M+H) (ギ酸塩).
427	312	 <p>2-(2-エチルフェニル)-<i>N</i>-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミドギ酸塩</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.91 (s, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (bs, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.60-7.48 (m, 3H), 7.40 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 7.36-7.29 (m, 1H), 6.60 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.45-4.12 (m, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80-2.20 (m, 6H), 2.00-1.60 (m, 4H). LCMS: (M+H) 625.2
428	313	 <p>2-(4-エチルフェニル)-<i>N</i>-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミドギ酸塩</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.85 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.02 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56-7.51 (m, 2H), 7.50-7.44 (m, 2H), 7.38-7.34 (m, 2H), 6.59 (dd, <i>J</i> = 5.2, 0.8 Hz, 1H), 4.19 (s, 1H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.58-3.05 (m, 4H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 1.68 (q, <i>J</i> = 3.2 Hz, 4H). LCMS: (M+H) 625.1
429	314	 <p>2-(2-エチル-4-フルオロフェニル)-<i>N</i>-(3-フルオロ-4-(2-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1<i>H</i>-イミダゾール-4-イル)チエノ[3,2-<i>b</i>]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.47 (s, 1H), 11.90 (s, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.06 (dd, <i>J</i> = 12.4, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 1.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.56 (dd, <i>J</i> = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.52 (t, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, <i>J</i> = 8.4, 5.6 Hz, 1H), 7.37 (dd, <i>J</i> = 9.2, 2.8 Hz, 1H), 7.28 (td, <i>J</i> = 8.4, 2.4 Hz, 1H), 6.59 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.14 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 2.80 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.60-2.30 (m, 4H, DMSO の下に隠されている), 1.72-1.65 (m, 4H). LCMS: (M+H) 643.3

10

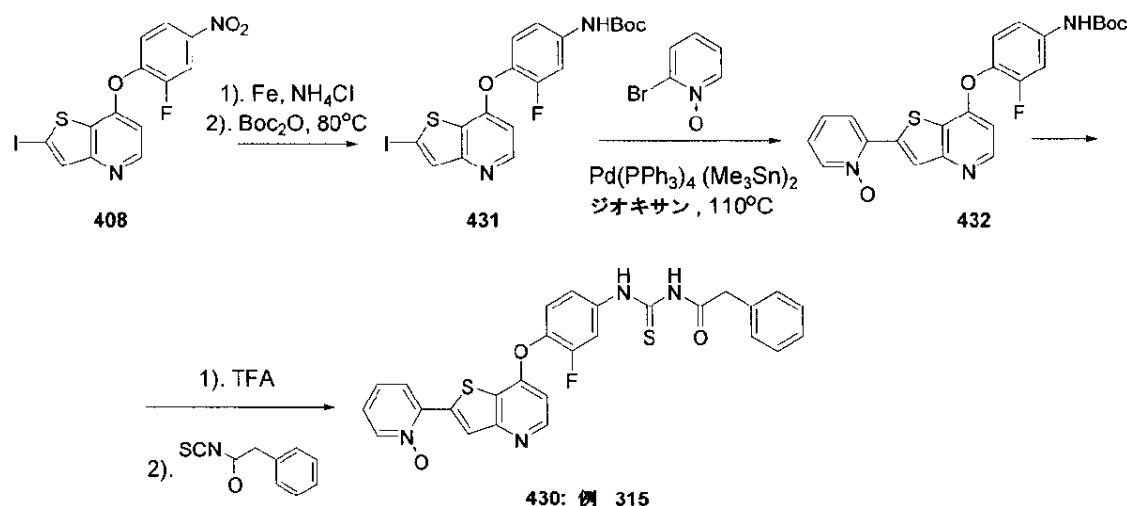
20

30

40

【化151】

スキーム 86



例315

2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン1-オキシド(430)

段階1: 3-フルオロ-4-(2-ヨードチエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバミン酸 tert-ブチル(431)

408 (2 g, 4.81 mmol)およびNH₄Cl (220 mg, 4.1 mmol)をEtOH/水(75 mL)の2:1混合物に溶解した溶液を、鉄粉(2.28 g, 40.8 mmol)で処理し、激しく撹拌しつつ1時間加熱還流した。反応混合物をセライトを通して濾過し、濃縮した。残留物をTHF (10 mL)中のBoc₂O (5 g, 22.9 mmol)と混合し、3日間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、粗製の生成物をフラッシュクロマトグラフィによりヘキサン中40% EtOAcを溶離液として用いて精製し、1.5 gの431 (収率60%)を産生した。LCMS: (M+H) 487.0.

【0669】

段階2: 2-(7-(4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン1-オキシド(432)

431 (460 mg, 0.94 mmol)、2-ブロモピリジンN-オキシド(420 mg, 2.41mmol)、ピストリメチルスズ (294 μL, 465 mg, 1.42 mmol)およびPd(PPh₃)₄ (109 mg, 0.09 mmol)をジオキサン(10 mL)に溶解した溶液を、窒素下で8時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、フラッシュクロマトグラフィによりEtOAc中の勾配5~20%のMeOHを溶離液として用いて精製し、432 (243 mg, 収率57%)を産生した。LCMS: (M+H) 454.1.

【0670】

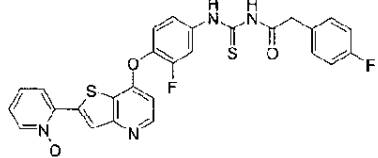
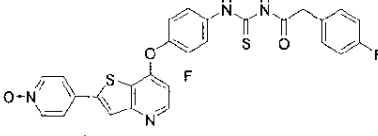
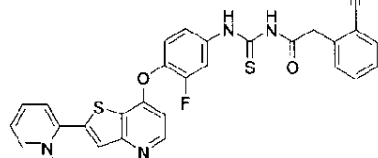
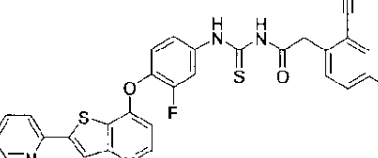
段階3~4: 2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン1-オキシド (430)

432 (243 mg, 0.53 mmol)をDCM/TFA (8 mL)の3:1混合物中に混合した混合物を、室温で1時間撹拌し、減圧下で濃縮した。得られた固体をEtOH/トルエン(10 mL)の1:1混合物に溶解し、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(140 mg, 0.8 mmol)で処理した。反応混合物を室温で1時間撹拌し濃縮した。残留物を、フラッシュクロマトグラフィにより、EtOAc中の勾配0~20%のMeOHを溶離液として用いて精製し、430 (101 mg, 収率36%)を産生した。MeOH-d₄ / CDCl₃ (1:1) 8.5 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.38 (m, 3H), 8.0 (d, 1H, 11.9 Hz), 7.62 (t, 1H, J = 7.7 Hz), 7.45 (m, 2H), 7.2-7.4 (m, 6H), 6.64 (5.1 Hz), 3.75 (s, 2H). LCMS: (M+H) 531.2.

【表 59】

表 28

スキーム 86 に従って調製した化合物 433-436(例 316-319)

化合物	例	構造	特徴づけ
433	316	 <p>2-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)アセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.70 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 1.8, 8.2 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (dd, J = 1.0, 5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 4H), 7.36 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 6.65 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H). LCMS: (M+H) 549.1 (100%)
434	317	 <p>4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-(4-フルオロフェニル)アセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.82 (s, 1H), 8.55 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.28 (m, 3H), 8.01 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.16 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.69 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H). LCMS: (M+H) 549.2
435	318	 <p>2-(7-(4-(3-(2-(2-エチニルフェニル)アセチル)チオウレイド)-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 1.6 Hz, J = 8.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 2.1, 13.1 Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (s, 2H). LCMS: (M+H) 555.1 (100%)
436	319	 <p>2-(7-(4-(3-(2-(2-エチニル-4-フルオロフェニル)アセチル)チオウレイド)-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ピリジン 1-オキシド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.46 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.64 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.43 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 2.7, 9.3 Hz, 1H), 7.26 (m, 1H), 6.66 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 4.57 (s, 1H), 4.02 (s, 2H). LCMS: (M+H) 573.2

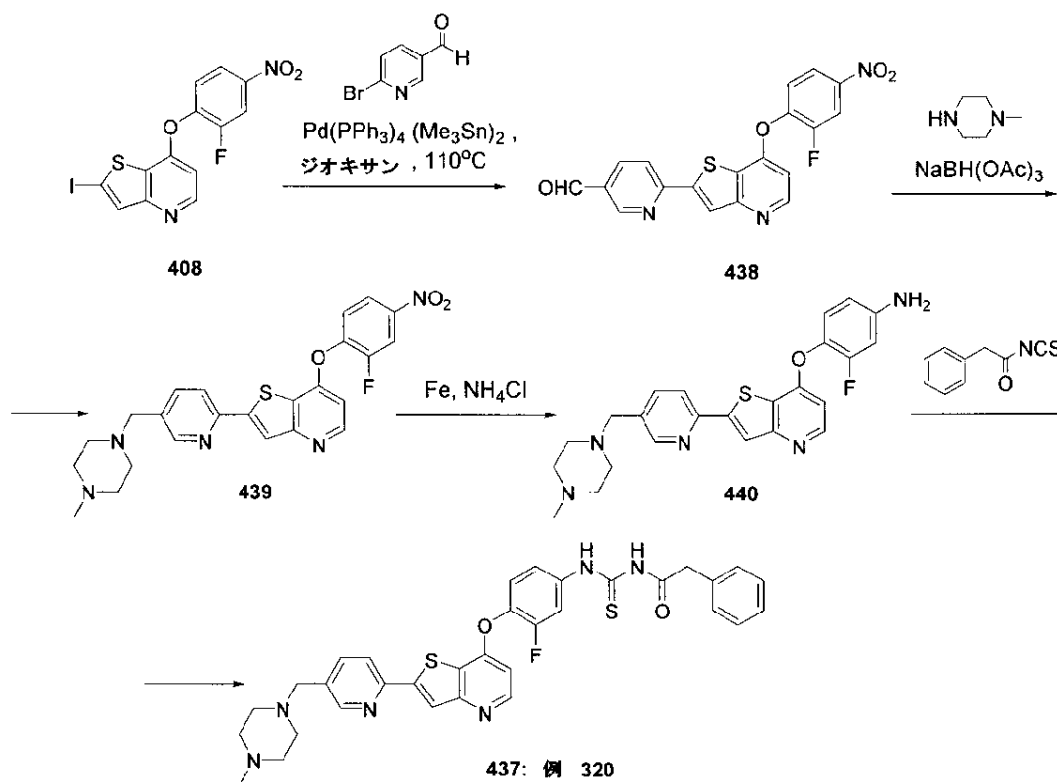
10

20

30

【化152】

スキーム 87



例320

N-(3-フルオロ-4-(2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(437)

段階1: 6-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ニコチンアルデヒド (438)

408 (1 g、2.40 mmol)および6-ブロモニコチンアルデヒド(450 mg、2.40 mmol)をジオキサソラン(10 mL)に溶解した溶液を、ピストリメチルスズ(500 μ L、787 mg、2.40 mmol)およびPd(PPh₃)₄ (270 mg、0.24 mmol)で順番に処理した。反応混合物を窒素下で一晩加熱還流し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、DCM中の勾配5%~10%のMeOHを溶離液として用いて精製し、続いてMeOHで粉碎して、純粋な438 (494 mg、収率52%)を産生した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) (ppm): 10.11 (s, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.65 (d, 1H, J=5.2 Hz), 8.62 (s, 1H), 8.51 (d, 1H, J=8.8 Hz), 8.48 (dd, 1H, J=2.8 Hz, J=10.4 Hz), 8.38 (dd, 1H, J=2.1 Hz, J=8.2 Hz), 8.20 (m, 1H), 7.73 (t, 1H, J=9.0 Hz), 7.01 (d, 1H, J=5.5 Hz). LCMS: (M+H) 395.9.

【0672】

段階2: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン(439)

438 (451 mg、1.14 mmol)および1-メチルピペラジン(152 μ L、137 mg、1.37 mmol)をDCM (7 mL)に混合した混合物を、室温で10分間攪拌した。これを次にNaBH(OAc)₃ (340 mg、1.60 mmol)で処理し、室温で一晩攪拌した。反応混合物をDCM (20 mL)で希釈し、飽和NaHCO₃溶液(20 mL)で洗浄した。これを次に無水Na₂SO₄で乾燥し、濾過し濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィにより、EtOAc中の勾配30~50%のMeOH (2% Et₃Nと共に)を溶離液として用いて精製し、439 (308 mg、収率52%)を産生した。LCMS: (M+H) 480.0 (100%).

【0673】

10

20

30

40

50

段階3：3-フルオロ-4-(2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)アニリン(440)

439 (306 mg、0.64 mmol)およびNH₄Cl (30 mg、0.54 mmol)を、EtOH/水(10.5 mL)の2:1混合物に溶解した溶液を、鉄粉(304 mg、5.43 mmol)で処理し、1時間加熱還流した。反応混合物を次にセライトを通して濾過し、濃縮して、440 (343 mg、収率100%)を産生し、これをさらなる精製なしで用いた。LCMS: (M+H) 450.0 (100%) .

【 0 6 7 4 】

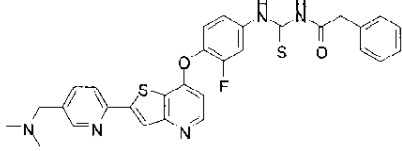
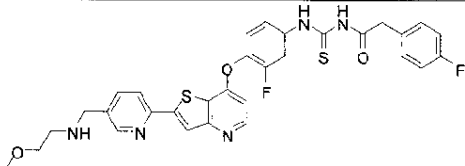
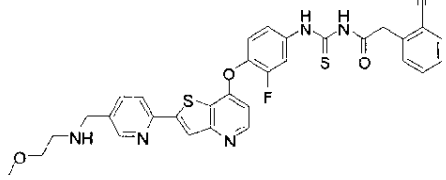
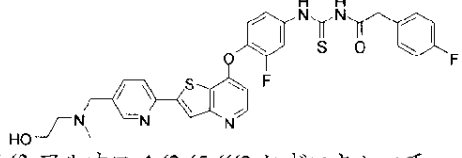
段階4：N-(3-フルオロ-4-(2-(5-((4-メチルピペラジン-1-イル)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(437)

EtOH/トルエン(2 mL)の1:1混合物中の溶液440 (100 mg、0.22 mmol)を、イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(394 mg、2.22 mmol)で処理し、室温で2時間攪拌した。反応混合物を次に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィによりDCM中の勾配10~30%のMeOH(2% NH₄O Hを含有)を溶離液として用いて、437 (39 mg、収率28%)を産生した。DMSO-d₆ 8.53 (s, 1 H), 8.51 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (d, 1H, J=8.1 Hz), 8.02 (d, 1H, J=11.7 Hz), 7.83 (d, 1H, J=6.6 Hz), 7.53 (s, 1H), 7.2-7.4 (m, 5H), 6.66 (d, 1H, J=5.5 Hz), 3.81 (s, 2H), 3.52 (s, 2H), 2.4 (m, 8H), 2.13 (s, 3H) LCMS: (M+H) 627.0 (100%)

【表 60】

表 29

スキーム 87 に従って調製した化合物 **441-446**(例 321-326)

化合物	例	構造	特徴づけ
441	321	 <p>N-(4-(2-(5-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)-3-フルオロフェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.51 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 8.54 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.25 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.25-7.35 (m, 5H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 2H), 3.51 (s br, 2H), 2.20 (s, 6H). LCMS: (M+H) 572.2
442	322	 <p>N-(3-Difluoro-4-(2-(5-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.89 (s, 1H), 9.01 (s br, 2H), 8.70 (m, 1H), 8.55 (d, 5.4 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.3-7.6 (m, 4H), 6.70 (dd, J = 0.8, 5.3 Hz, 1H), 4.43 (s, 1H), 4.25 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.15 (m, 2H). LCMS: (M-H) 626.2
443	323	 <p>2-(2-エチニルフェニル)-N-(3-フルオロ-4-(2-(5-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.49 (s, 1H), 11.88 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H), 8.59 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.06 (dd, J = 2.1 Hz, J = 13.1 Hz, 1H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.38 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 6.66 (dd, J = 1.0, 5.3 Hz, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.04 (s, 2H). LCMS: (M+H) 555.1
444	324	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(5-((2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 8.54 (br.s, 1H), 8.53 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 2.0, 8.2 Hz, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.16 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.05 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 6.66 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 3.82 (s, 2H), 3.57 (s, 2H), 3.50 (m, 2H), 2.43 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). LCMS: (M+H) 620.2

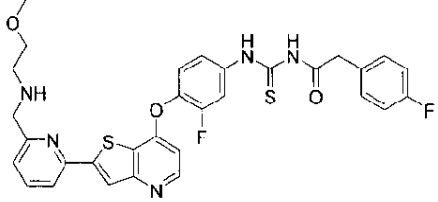
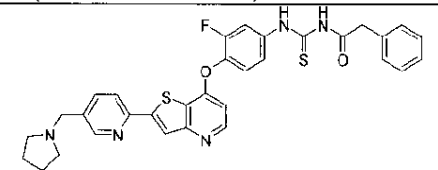
10

20

30

40

【表 6 1】

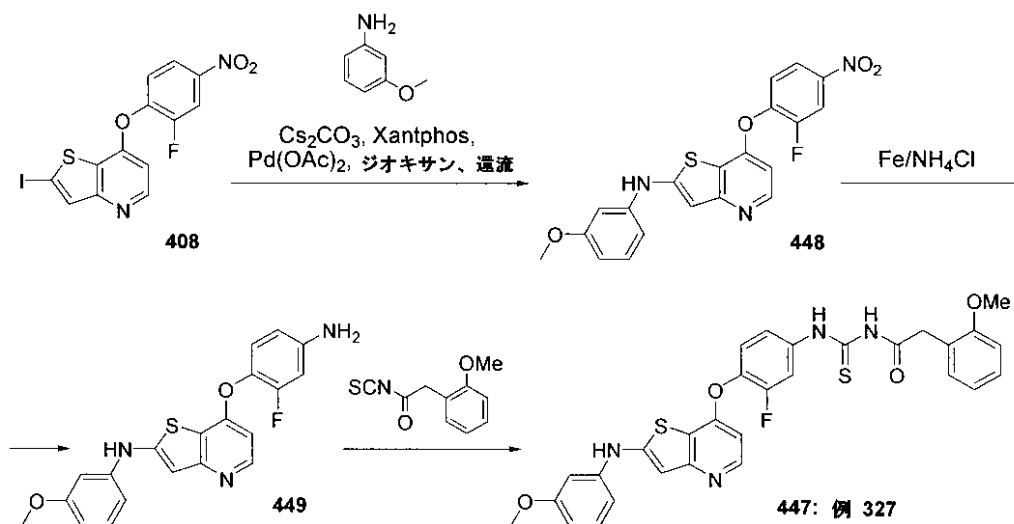
445	325	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(6-((2-メトキシエチルアミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(4-フルオロフェニル)アセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ (ppm): 12.48 (s, 1H), 11.84 (s, 1H), 9.33 (br.s, 12H), 8.63 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.31 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.57 (m, 2H), 7.37 (m, 2H), 7.17 (t, J = 9.0 Hz, 2H), 6.79 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.41 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.68 (m, 2H), 3.28 (m, 4H). LCMS: (M+H) 620.2
446	326	 <p>N-(3-フルオロ-4-(2-(5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド</p>	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆): 12.51 (s, 1 H), 11.81 (s, 1 H), 8.54 (m, 2 H), 8.33 (s, 1 H), 8.23 (d, J = 8.0 Hz, 1 H), 8.01-8.05 (m, 1 H), 7.86 (dd, J = 1.8, 8.0 Hz, 1 H), 7.50-7.57 (m, 2 H), 7.32-7.37 (m, 4 H), 7.24-7.32 (m, 1 H), 6.68 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.64 (s, 2 H), 2.46 (m, 4 H), 1.70 (m, 4 H).

10

【 0 6 7 5 】

【 化 1 5 3 】

スキーム 88



30

例327

N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシフェニルアミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド (447)

40

段階1: 7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-N-(3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-アミン(448)

408 (700 mg、1.68 mmol)、Cs₂CO₃ (1.12 g、3.43 mmol)、3-メトシアニリン(190 μL、206 mg、1.68 mmol)、Pd(OAc)₂ (70mg、0.17 mmol)およびXantphos (1.43 g、2.52 mmol) (J. Org. Chem., 1999, 64, 6019-6022)をジオキサン(15 mL)に溶解した溶液を、5時間加熱還流した。反応混合物を次に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィにより、ヘキサン中の80% EtOAcを溶離液として用いて精製し、448 (408 mg、収率59%)を産生した。LC MS: (M+H) 412.0.

【 0 6 7 6 】

50

段階2: 7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)-N-(3-メトキシフェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-アミン(449)

448 (408 mg、0.99 mmol) およびNH₄Cl (45 mg、0.84 mmol) を、EtOH/水(15 mL)の2:1混合物に溶解した溶液を、鉄粉(472 mg、8.43 mmol)で処理し、激しく撹拌しつつ1時間加熱還流した。反応混合物を次にセライトを通して濾過し、濃縮して、449を産生し、これをさらなる精製なしで用いた(278 mg、収率74%)。LCMS: (M+H) 382.0。

【0677】

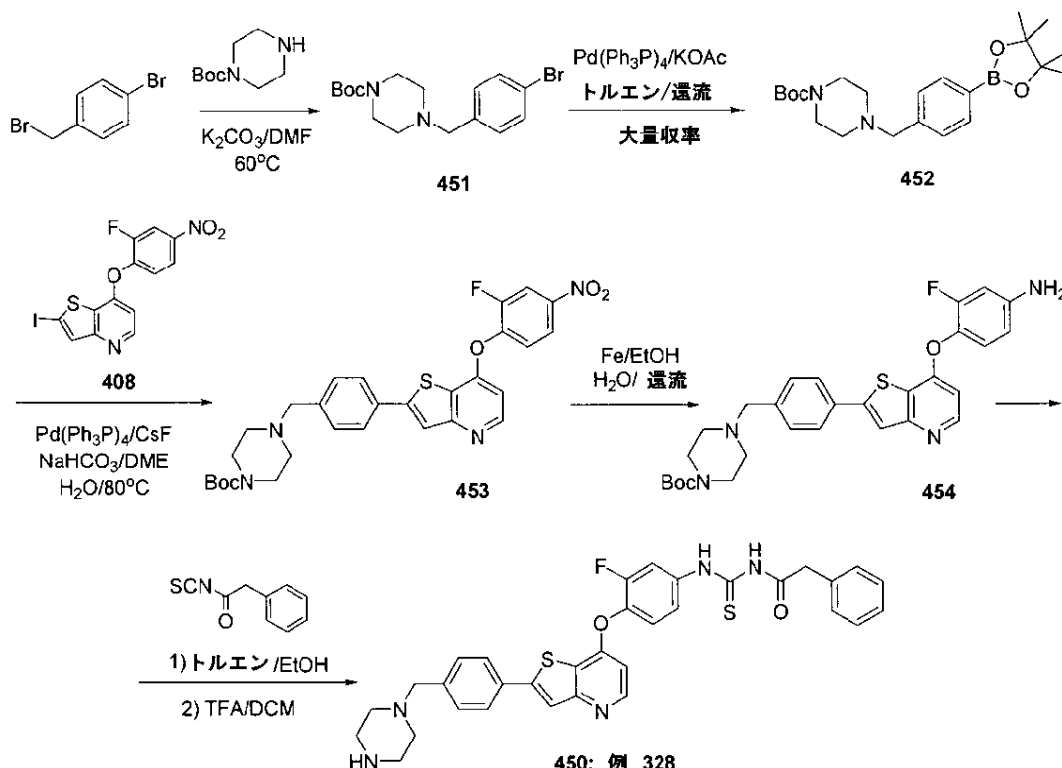
段階3: N-(3-フルオロ-4-(2-(3-メトキシフェニルアミノ)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-(2-メトキシフェニル)アセトアミド(447)

449 (40 mg、0.10 mmol) をEtOH/トルエン(2 mL)の1:1混合物に溶解した溶液を、イソチオシアン酸2-(2-メトキシフェニル)アセチル(394 mg、2.22 mmol)で処理し、室温で2時間撹拌した。反応混合物を次に濃縮し、フラッシュクロマトグラフィにより、ヘキサン中の勾配75~100%のEtOAcを溶離液として用いて、447 (15 mg、収率24%)を産生した。CDCl₃ 1.239 (s, 1H), 9.47 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 2.0, 11.8 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.22 (m, 2H), 7.01 (m, 3H), 6.80 (s, 2H), 6.59 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.39 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.72 (s, 2H) LCM S: (M+H) 589.0

【0678】

【化154】

スキーム 89



例328

N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニル)-2-オキシ-3-フェニルイミダゾリジン-1-カルボキサミド(450)

段階1: 4-(4-プロモベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(451)

1-プロモ-4-(プロモメチル)ベンゼン(8.078 g、32.3 mmol)およびピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(6.625 g、35.6 mmol)をDMF (40 ml)に溶解し、K₂CO₃ (8.93 g、64.6 mmol)を加えた。反応混合物を60°で4時間加熱し、次にセライトのパッドを通して濾過した。濾液を蒸発させ、残留物をヘキサン中で粉砕して、化合物451を白色固体(9.46 g、収率82%)として生成した。LCMS: 255.0 (M+H)⁺。

10

20

30

40

50

【0679】

段階2：4-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(452)

化合物451 (9.46 g、26.63 mmol)、KOAc (7.84 g、79.88 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン) (10.14 g、39.95 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (3.07 g、2.663 mmol)およびトルエン(133 mL)を250 mLの丸底フラスコ中に入れた。反応混合物を窒素で半時間パージし、4時間加熱還流した。これを次にRTに冷却し、EtOAc (400 mL)で希釈し、H₂O (100 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し濃縮して、表題化合物452を茶色の油状物として得た。(22.36 g、収率>100%)。LCMS: 403 (M+H)⁺。この物質を、次の段階でさらなる精製なしで用いた。

10

【0680】

段階3：4-(4-(7-(2-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(453)

化合物452 (22.36 g、26.6 mmol)、ヨウ化物408 (7.904 g、19.0 mmol)、CsF (8.658 g、57 mmol)、NaHCO₃ (4.788g、57 mmol)およびPd(PPh₃)₄ (2.195 g、1.9 mmol)を、H₂O (25 mL)とDME (100 mL)の混合物と合わせ、これを窒素で半時間パージし、一晚加熱還流した。これを次にRTに冷却し、EtOAc (200ml)で希釈し、水性NaHCO₃ (50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄し、濃縮した。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(溶離液：純粋EtOAc ~ 5% MeOH/EtOAc)で精製し、EtOAc/エーテルで粉碎して、化合物453を灰色がかった白色固体 (5.4 g、収率50%)として生成した。LCMS: 565 (M+H)⁺。

20

【0681】

段階4：4-(4-(7-(4-アミノ-2-フルオロフェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル(454)

化合物453 (5.4 g、9.56 mmol)、鉄粉(1.602 g、28.69 mmol)およびNH₄Cl (0.78 g、14.34 mmol)を、H₂O (24mL)とEtOH (48 mL)の混合物中に入れた。反応混合物を5時間加熱還流し、次にRTに冷却し、MeOHで希釈し、セライトパッドを通して濾過した。濾液を濃縮して乾燥させ、残留物をジクロロメタンに溶解し、水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し濾過した。濾液を濃縮して乾燥させ、化合物454を白色固体 (4.2 g、収率83%)として得た。LCMS: 535 (M+H)⁺。

【0682】

段階5：N-(3-フルオロ-4-(2-(4-(ピペラジン-1-イルメチル)フェニル)チエノ[3,2-b]ピリジン-7-イルオキシ)フェニルカルバモチオイル)-2-フェニルアセトアミド(450)

化合物454 (0.3323 g、0.62 mmol)をEtOH/トルエン(3 mL/3 mL)中にRTで懸濁させ、30分間撹拌した。イソチオシアン酸2-フェニルアセチル(0.165 g、0.93 mmol)を加え、反応混合物を室温で1時間撹拌し、MeOH (2 mL)で急冷し、濃縮して乾燥させた。残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液：9/1/90のMeOH/NH₄OH/DCM)で精製して、化合物450を白色固体(60 mg、収率16%)として得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃CN): 8.51 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 2.5, 12.3 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.82 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.32 - 7.53 (m, 9H), 6.62 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.30-2.53 (bs, 8H), 2.22 (s, 3H)。LCMS: 613 (M+H)⁺。

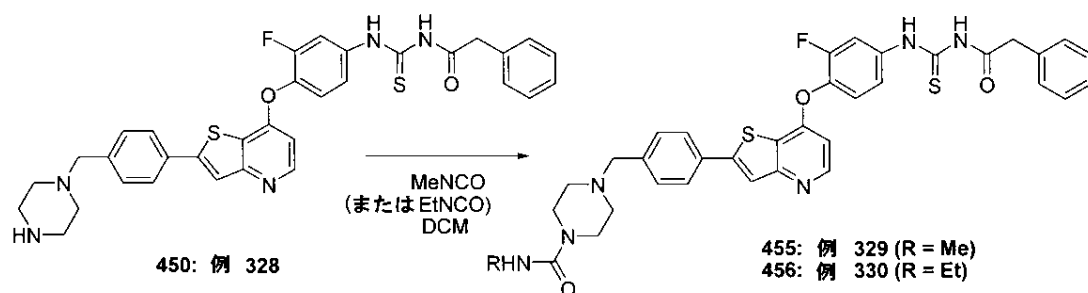
30

40

【0683】

【化155】

スキーム 90



10

例329

4-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)-N-メチルピペラジン-1-カルボキサミド(455)

化合物450 (0.367 g、0.60 mmol)をジクロロメタン(2 mL)にRTで溶解し、次にEt₃N (0.25 mL、1.803 mmol)を加えた。反応混合物を0 に冷却し、イソシアナトメタン(0.16 mL、3.43 mmol)で処理し、0 で10分間攪拌した。反応混合物を次に30分間かけてRTに加温し、続いてMeOHで急冷した。これを次に濃縮して乾燥させ、残留物をフラッシュクロマトグラフィ(溶離液 9/1/10のMeOH/NH₄Cl/DCM)で精製して、表題化合物455を淡黄色固体(0.16 g、収率39%)として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): 12.48 (s, 1 H), 11.83 (s, 1 H), 8.51 (dd, J = 1.2, 5.5 Hz, 1 H), 8.01 (m, 2 H), 7.84 (m, 2 H), 7.53 (m, 2 H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 2 H), 7.23-7.38 (m, 5H) 6.65 (dd, J = 0.8, 5.5 Hz, 1 H), 6.39 (q, J = 4.2 Hz, 1 H), 3.81 (s, 2 H), 3.51 (s, 2 H), 3.25 (m, 4 H), 2.53 (d, J = 4.3 Hz, 3 H), 2.31 (m, 4 H). LCMS: 669 (M+H)⁺.

20

【0684】

例330

N-エチル-4-(4-(7-(2-フルオロ-4-(3-(2-フェニルアセチル)チオウレイド)フェノキシ)チエノ[3,2-b]ピリジン-2-イル)ベンジル)ピペラジン-1-カルボキサミド(456)

表題化合物456を、スキーム90に従い、化合物455と同様にして、82%の収率で得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆):) : 8.53 (dd, J = 0.5, 5.4 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1 H), 8.01 (d, J = 12.5 Hz, 1 H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.50-7.58 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 4 H), 7.24 -7.32 (m, 1 H), 6.65 (d, J = 5.3 Hz, 1 H), 6.44 (t, J = 5.5 Hz, 1 H), 3.83 (s, 2 H), 3.52 (s, 2 H), 3.27 (m, 4 H), 2.97 - 3.60 (m, 2 H), 2.32 (m, 4 H), 0.98 (t, J = 7.1 Hz, 3 H). LCMS: 683 (M+H)⁺.

30

【0685】

アッセイ例

アッセイ例1

c-metおよびVEGF活性の阻害

以下のプロトコルを用いて、本発明の化合物のアッセイを行った。

40

【0686】

In Vitroでのレセプターチロシンキナーゼアッセイ(c-Met/HGFレセプターおよびVEGFレセプター-KDR)

これらの試験は、組換えヒトc-Met/HGFレセプターの酵素活性およびVEGFレセプターの酵素活性を阻害する、化合物の能力を測定する。

【0687】

c-Metまたはc-Met ICの細胞内ドメインに相当する1.3-kbのcDNA (Genbank受託番号NP000236-1、アミノ酸1078~1337)を、pBlueBacHis2Aベクター(Invitrogen)のBamHI/XhoI部位中に、当該酵素のヒスチンタグ化様式の産生のためにクローン化した。この作成物を用い、Bac-N-Blue(登録商標)システムを製造者(Invitrogen)の指示に従って用いて、組換

50

えバキュロウイルスを発生させた。

【0688】

c-Met ICタンパク質を、Hi-5細胞(*Trichoplusia Ni*)中で、組換えバキュロウイルス構築の感染により発現させた。簡単に述べると、Hi-5細胞を懸濁液中で増殖させ、血清非含有培地(ゲンタマイシンを補足したSf900 II)中に約 2×10^6 細胞/mlの細胞密度に維持し、これを前述のウイルスで、0.2の感染効率(MOI)で27にて72時間にわたり120 rpmで攪拌しながらロータリーシェーカーにおいて感染させた。感染した細胞を、398gで15分間遠心分離することにより収穫した。細胞ペレットを、精製を行うまで -80° で凍結した。

【0689】

細胞抽出および精製において記載したすべての段階を4で行った。C-Met IC組換えバキュロウイルスで感染させた、凍結Hi-5細胞ペレットを解冻し、緩衝液A(20mMのTris pH 8.0、10%のグリセロール、 $1 \mu\text{g/ml}$ のペプスタチン、 $2 \mu\text{g/ml}$ のアプロチニンおよびロイペプチン、 $50 \mu\text{g/ml}$ のPMSF、 $50 \mu\text{g/ml}$ のTLCKおよび $10 \mu\text{M}$ のE64、0.5mMのDTTおよび1mMのレバミソール)中に、細胞1グラムあたり3 mlの緩衝液を用いてゆっくりと再懸濁させた。懸濁液を加圧型細胞粉碎装置にかけ(Dounce homogenize)、その後これを22500gで30分間、4で遠心分離した。上清(細胞抽出物)をc-Met IC精製のための出発物質として用いた。

【0690】

上清を、0.05MのNaClを補足した緩衝液B(20mMのTris pH 8.0、10%のグリセロール)で平衡にしたQセファロースFFカラム(Amersham Biosciences)上に負荷した。平衡緩衝液での10カラム容積(CV)の洗浄に続いて、結合したタンパク質を、緩衝液B中の0.05~1MのNaClの塩直線勾配、5CVで溶離した。一般に、選択された画分の伝導率は6.5~37 mS/cmの間であった。このQセファロース溶離液は、0.33Mの推定NaCl濃度を有しており、5MのNaCl溶液を補足することによりNaCl濃度が0.5Mに増加され、また5Mのイミダゾール(pH 8.0)溶液を補足することにより15mMの最終イミダゾール濃度が達成された。この物質を、15mMのイミダゾールを補足した緩衝液C(50mMの NaPO_4 、pH 8.0、0.5MのNaCl、10%のグリセロール)で平衡にしたHisTrapアフィニティーカラム(GE Healthcare)上に負荷した。平衡緩衝液での10CVの洗浄および緩衝液C+40mMのイミダゾールでの8CVの洗浄の後に、結合したタンパク質を、緩衝液C中のイミダゾールの直線勾配(15~500mM)8CVで溶離した。このクロマトグラフィー段階からのC-Met IC富化画分を、SDS-PAGE分析に基づいてプールした。酵素のこのプールに、緩衝液D(25mMのHEPES pH 7.5、0.1MのNaCl、10%のグリセロールおよび2mMのb-メルカプトエタノール)に対するPD-10カラム(GE Healthcare)を用いた緩衝液交換を施した。最終的なC-Met ICタンパク質調製物濃度は約0.5 mg/mlであり、純度は約80%であった。精製したC-Met ICタンパク質貯蔵液に1mg/mlでBSAを補足し、等分し、 -80° で凍結し、その後酵素アッセイにおいて用いた。

【0691】

VEGFレセプターKDRの場合には、VEGFR2またはKDRの触媒的ドメインに相当する1.6-kbのcDNA(Genbank受託番号AF035121、アミノ酸806~1356)を、pDEST20 Gatewayベクター(Invitrogen)のPst I部位中に、当該酵素のGSTタグ化様式の産生のためにクローン化した。この構築を用い、Bac-to-Bac(登録商標)システムを製造者(Invitrogen)の指示に従って用いて、組換えバキュロウイルスを発生させた。

【0692】

GST-VEGFR2₈₀₆₋₁₃₅₆タンパク質を、Sf9細胞(*Spodoptera frugiperda*)中で、組換えバキュロウイルス構築での感染により発現させた。簡単に述べると、Sf9細胞を懸濁液中で増殖させ、血清非含有培地(ゲンタマイシンを補足したSf900 II)中に約 2×10^6 細胞/mlの細胞密度に維持し、これを前述のウイルスで、0.1の感染効率(MOI)で 27°C にて72時間にわたり120 rpmで攪拌しながらロータリーシェーカーにおいて感染させた。感染した細胞を、398gで15分間遠心分離することにより収穫した。細胞ペレットを、精製を行うまで -80° で凍結した。

10

20

30

40

50

【0693】

細胞抽出および精製において記載したすべての段階を4°Cで行った。GST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆組換えバキュロウイルスで感染させた凍結Sf9細胞ペレットを解凍し、緩衝液A（1 μg/mlのペプスタチン、2 μg/mlのアプロチニンおよびロイペプチン、50 μg/mlのPMSF、50 μg/mlのTLCKおよび10 μMのE64および0.5mMのDTTを補足したPBS、pH 7.3）中に、細胞1グラムあたり3 mlの緩衝液を用いてゆっくり再懸濁させた。懸濁液を加圧型細胞粉碎装置にかけ、1%のTriton X-100をホモジネートに加え、その後これを、22500gで30分間、4°Cで遠心分離した。上清（細胞抽出物）をGST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆の精製のための出発物質として用いた。

【0694】

上清を、pH 7.3のPBSで平衡にしたGST-アガロースカラム(Sigma)上に負荷した。pH 7.3のPBS + 1%のTriton X-100での4カラム容積(CV)の洗浄および緩衝液B（50mM Tris、pH 8.0、20%のグリセロールおよび100mMのNaCl）での4CVの洗浄に続いて、結合したタンパク質を、5mMのDTTおよび15mMのグルタチオンを補足した5CVの緩衝液Bで段階的に溶離した。このクロマトグラフィー段階からのGST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆富化画分、即ち高いO.D.₂₈₀を有する画分を、U.V.痕跡に基づいてプールした。最終的なGST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆タンパク質調製物の濃度は約0.7 mg/mlであり、純度は約70%であった。精製したGST-VEGFR₂₈₀₆₋₁₃₅₆タンパク質貯蔵液を等分し、-80°Cで凍結し、その後酵素アッセイにおいて用いた。

【0695】

c-Met/HGFレセプターおよびVEGFR/KDRの阻害を、DELFA（登録商標）アッセイ(Perkin Elmer)において測定した。基質ポリ(Glu₄,Tyr)を、黒色の高結合ポリスチレン96ウェルプレート上に固定化した。被覆したプレートを洗浄し、4°Cで貯蔵した。アッセイの間、酵素を、阻害剤およびMg-ATPと共に氷上でポリプロピレン96ウェルプレート中で4分間プレインキュベートし、次に被覆したプレートに移送した。その後のキナーゼ反応は30°Cで10~30分間行われた。アッセイにおけるATP濃度は、C-Met (5X the K_m)について10 μMおよびVEGFR/KDR (2X the K_m)について0.6 μMであった。酵素濃度は、25 nM (C-Met)または5 nM (VEGFR/KDR)であった。インキュベーションの後、キナーゼ反応をEDTAで停止し、プレートを洗浄した。リン酸化された生成物を、ユーロピウムで標識した抗ホスホチロシンMoAbとのインキュベーションにより検出した。プレートの洗浄後、結合したMoAbを、Gemini SpectraMax読取装置(Molecular Devices)における時間分解蛍光により検出した。化合物をある範囲の濃度にわたり評価し、IC₅₀（酵素活性の50%阻害をもたらす化合物濃度）を決定した。

【0696】

C-Metリン酸化細胞に基づくアッセイ

この試験は、全細胞系における、c-Met/HGFレセプター自体のHGFにより刺激された自己リン酸化を阻害する、化合物の能力を測定する。

【0697】

TPR-MET融合タンパク質を発現するMNNGHOS細胞系をATCCから購入した。TPR-METは、この細胞質領域触媒ドメインをコードする染色体7上のMET遺伝子上流の染色体1上にTPR座を配置する染色体転座の産物である。TPR部分によりコードされるロイシンジッパーモチーフによるM_r 65,000 TPR-Met腫瘍性タンパク質の二量体化により、metキナーゼの恒常的な活性化をもたらされる。恒常的な自己リン酸化は、TPR-Metの残基Tyr361/365/366において起こる。これらの残基は、METのTyr1230/1234/1235と相同であり、これは、HGF結合によるレセプターの二量体化によりリン酸化される。

【0698】

c-Metの阻害剤を、DMSO中の30 mM貯蔵液として処方した。MNNGHOS処理のために、示された用量で細胞、化合物を、細胞溶解の前の3時間で組織培養培地に加えた。細胞を、50 mMのHEPES (pH 7.5)、150 mMのNaCl、1.5 mMのMgCl₂、10%のグリセロール、1%のTriton X-100、1 mMのフッ化4-(2-アミノエチル)ベンゼンスルホン酸塩、200 μMのオ

10

20

30

40

50

ルトバナジウム酸ナトリウム、1mMのフッ化ナトリウム、10 µg/mlのロイペプチン、10 µg/mlのアプロチニン、1 µg/mlのペプスタチンおよび50ug/mlのNa-p-トシル-L-リシンクロロメチルケトン塩酸塩を含む、氷冷した溶解緩衝液中で溶解した。

【0699】

溶解物を5~20%のPAGE-SDS上で分離し、製造者の取扱説明書に従いImmobilon P二フッ化ポリビニリデン膜(Amersham)を用いて、免疫プロットを行った。プロットを、0.1%のTween 20洗浄剤を含むTris緩衝生理食塩水(TBST)中で洗浄した。TPR-MetのTyr361/365/366を、チロシンリン酸化Met (Biosource International)に対するポリクローナルウサギ抗体で検出し、化学発光アッセイ(Amersham、ECL)による二次抗体抗ウサギ西洋ワサビペルオキシダーゼ(Sigma)を製造者の指示に従って行い、続いてフィルム露光を行った。シグナルを、Alpha-Imagerにおける濃度測定により定量した。IC₅₀値を、HGFで刺激されリン酸化された最大c-Metレベルの50%阻害を得るのに必要な用量として定義した。

10

【0700】

In Vivoでの充実性腫瘍疾患モデル

この試験は、充実性腫瘍の増殖を阻害する化合物の能力を測定する。

【0701】

腫瘍異種移植片を、雌の胸腺欠損CD1マウス(Charles River Inc.)の側腹部において、1X10⁶のU87、A431またはSKLMS細胞/マウスの皮下注射により確立した。確立後、腫瘍をヌードマウス宿主において皮下に連続的に通じた。これらの宿主動物からの腫瘍断片を、その後の化合物評価実験において用いた。化合物評価実験のために、体重約20gの雌のヌードマウスに、ドナー腫瘍からの~30 mgの腫瘍断片を、外科的移植により皮下に移植した。腫瘍が約100 mm³の大きさになった(移植後~7ないし10日)時に動物を任意抽出し、処置群と対照群にランダム化した。各々の群は6~8匹の腫瘍を有するマウスを含んでおり、この各々の耳にタグを付し、実験全体を通して個別に追跡した。

20

【0702】

マウスを秤量し、腫瘍測定を、ノギスにより毎週3回、1日目から開始して行った。これらの腫瘍測定値を、周知の式 $(L+W/4)^3 \cdot 4/3$ により腫瘍容積に換算した。実験は、対照の腫瘍が約1500 mm³の大きさに達した時に終了させた。このモデルにおいて、(化合物で処置した群についての平均腫瘍容積の変化) / (対照群(非処置またはビヒクル処置)の平均腫瘍容積の変化) × 100 (T/C)を、100から減じて、各々の試験化合物についての腫瘍増殖阻害の百分率(%TGI)を得た。腫瘍容積に加えて、動物の体重を毎週2回、3週目までモニタリングした。

30

【0703】

種々のアッセイにより測定した本発明の多数の化合物の活性を、以下の表、表30および表31に示す。表中、「a」は、50ナノモラー未満の濃度での阻害活性を示し；「b」は、50以上かつ250ナノモラー未満の濃度での阻害活性を示し、「c」は、250以上かつ500ナノモラー未満での阻害活性を示し、「d」は、500ナノモラー以上の濃度での阻害活性を示し；「e」は、当該アッセイにより測定して活性がないことを示す。

【0704】

HGFは、分散および遊走を誘発すること(創傷治癒)についてよく知られた活性を有する(Wells et al., Cell Motil Cytoskeleton. 2005 Nov 62(3):180-94; Miura et al., Urology 2001 Dec 58(6):1064-9; Nishimura et al., Int J Urol. 1998 May 5(3):276-81; Wang et al., Mol Cancer Ther. 2003 Nov;2(11):1085-92; およびChristensen et al., Cancer Res. 2003 Nov1;63(21):7345-55)。これらのHGF依存活性を遮断する阻害能力を評価するアッセイを用い、Christensen et al.で用いられた方法に従った。表31において、A549の創傷治癒阻害およびDU145の分散阻害の欄については、IC₅₀値はmMの単位で示し、「A」は1mM未満のIC₅₀値を、「B」は1mM以上かつ5mM未満のIC₅₀値を、「C」は5mM以上かつ10mM未満のIC₅₀値を、そして「D」は10mM以上のIC₅₀値を示す。

40

【0705】

【表 6 2】

表 30

例番号	化合物番号	C-Met (酵素) (IC ₅₀ , nM)	VEGF(酵素) (IC ₅₀ , nM)	C-Met 細胞に基づく Y1230-34-35 tpr-met 阻害 (IC ₅₀ , nM)
1	8a	b	a	a
2	8b	b	a	b
3	8c	b	c	b
5	8e	b	b	b
7	8g	b	c	b
9	8i	b	b	c
10	8j	b	b	b
11	8k	b	d	b
12	13a	b	a	a
13	13b	b	a	a
14	13c	b	b	b
15	13d	b	a	a
133	170a	b	b	b
16	13e	b	a	c
18	13g	b	b	b
20	18a	b	d	e
22	26a	b	b	a
23	26b	b	a	b
24	26c	b	c	d
25	26d	b	b	e
26	26e	b	b	e
27	26f	b	b	e
28	31a	b	d	e
29	31b	c	d	e
35	8m	b	b	a
36	8n	b	d	b
37	8o	b	a	a
40	8r	b	a	b
75	13k	b	a	a
142	26f	b	a	a
188	170c	c	d	d
221	269a	a	d	d

10




20

30

【 0 7 0 6 】

【表 6 3】

表 31

構造	CMet ic50 (nM)	VEGFR IC50 (nM)	A549 創傷治癒阻害 IC50 (mM)	DU145 分散阻害 IC50 (mM)
	b	b	D	B
	a	a	B	B
	a		B	A

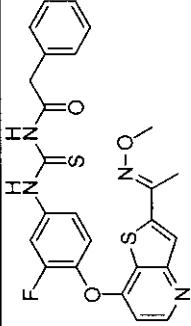
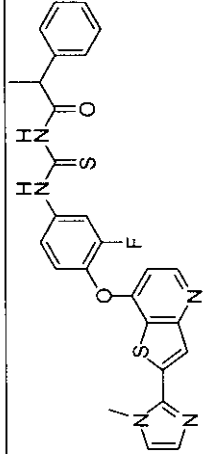
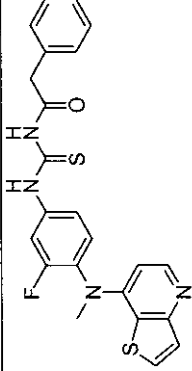
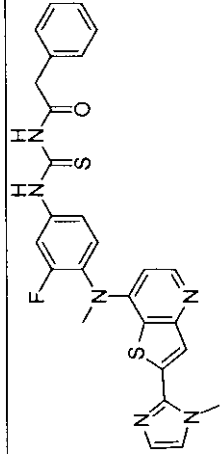
10

20

30

40

【表 6 4】

		a	b	B	B
		b	b	A	A
		c	d	C	C
		a	d	A	A

10

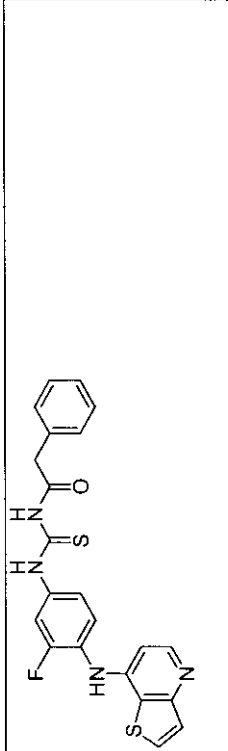
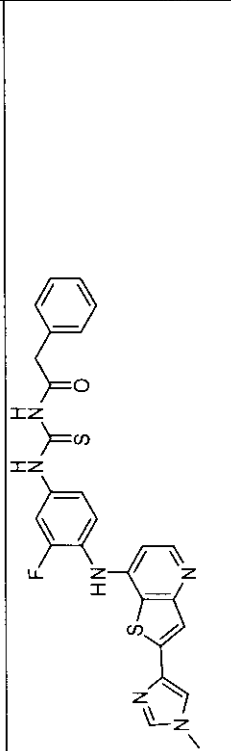
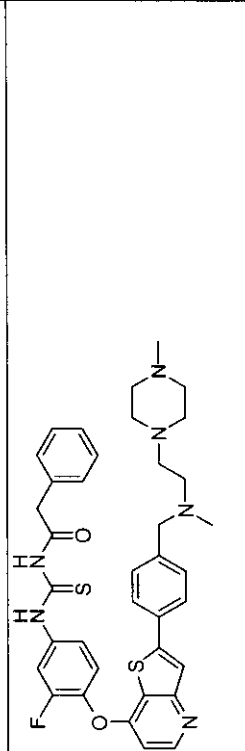
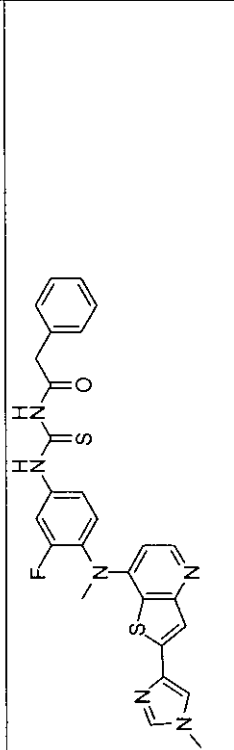
20

30

40

【 0 7 0 8 】

【表 6 5】

B	A	A	A
A	A	A	A
d	d	a	d
b	a	a	a
			

10

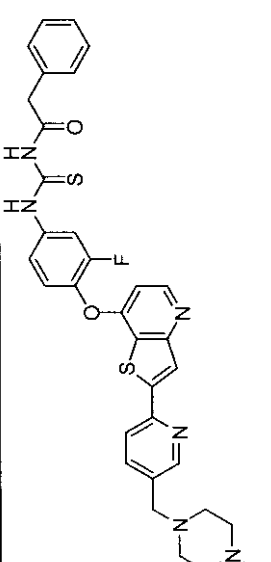
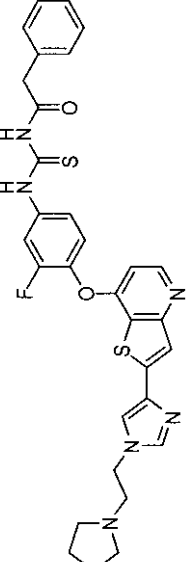
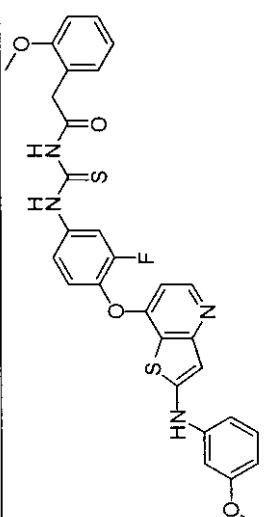
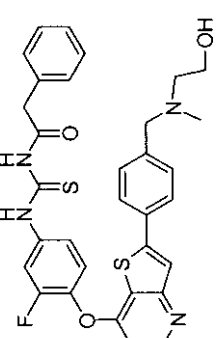
20

30

40

【 0 7 0 9 】

【表 6 6】

A	A	B	A
A	C	B	A
a	a	d	a
a	a	b	a
			

10

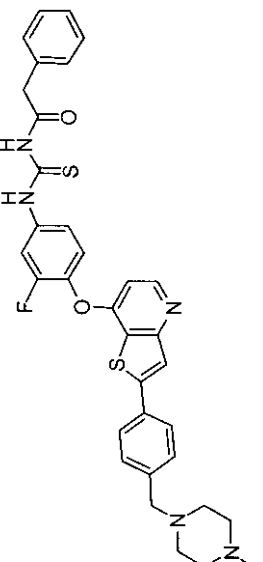
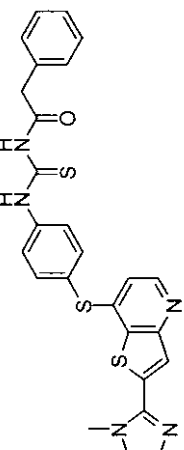
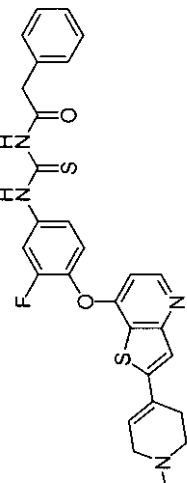
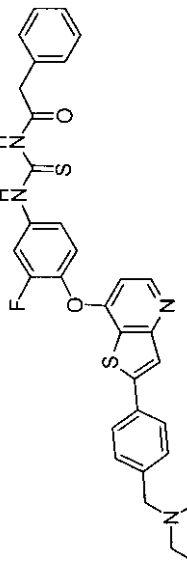
20

30

40

【 0 7 1 0 】

【表 6 7】

A	A	A	A
A	A	A	B
a	d	c	a
a	a	a	a
			

10

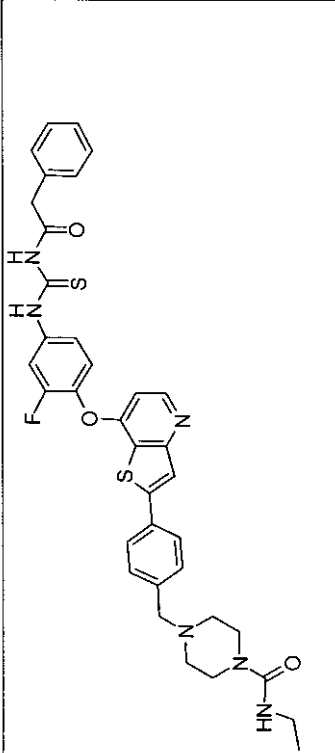
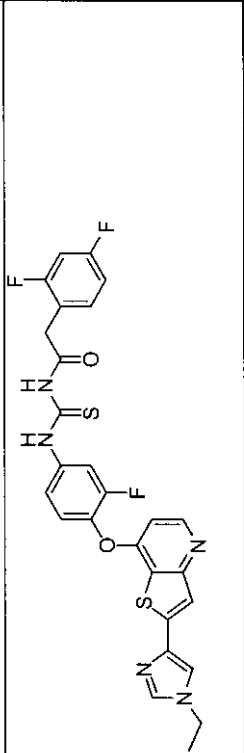
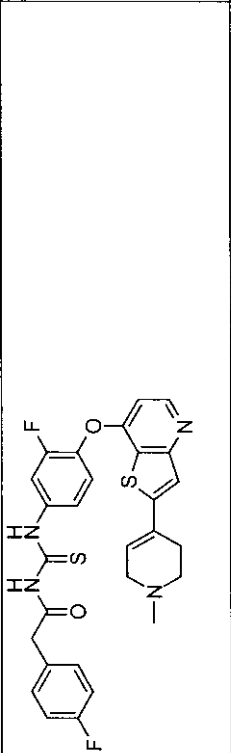
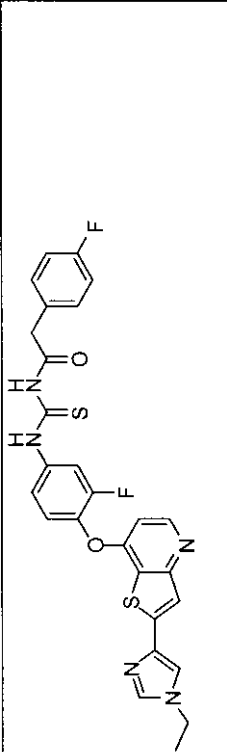
20

30

40

【 0 7 1 1 】

【表 6 8】

A	A	A	A
A	B	A	A
a	a	c	a
a	a	a	a
			

10

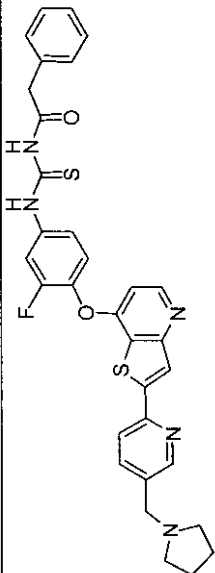
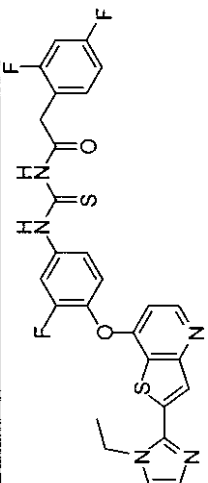
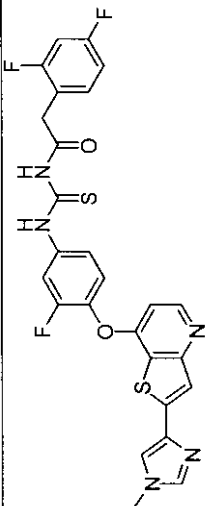
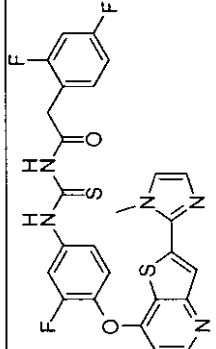
20

30

40

【 0 7 1 2 】

【表 6 9】

			
a	a	a	a
a	b	a	a
A	A	A	A
A	A	A	A

10

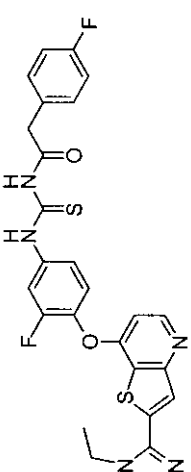
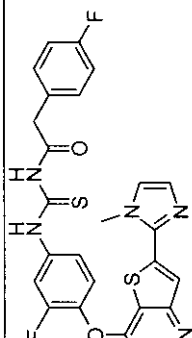
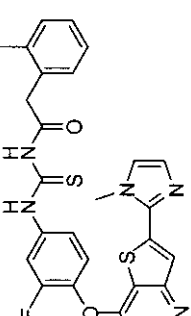
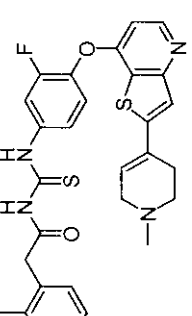
20

30

40

【 0 7 1 3 】

【表 7 0】

A	A	A	A
A	A	A	A
a	a	a	c
a	a	a	a
			

10

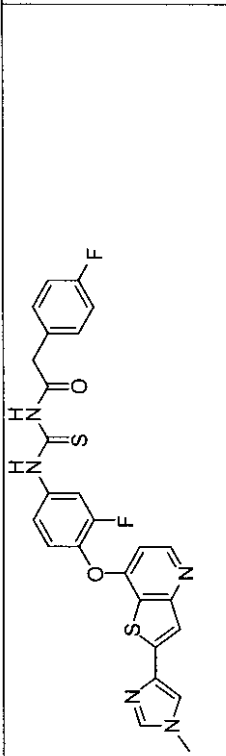
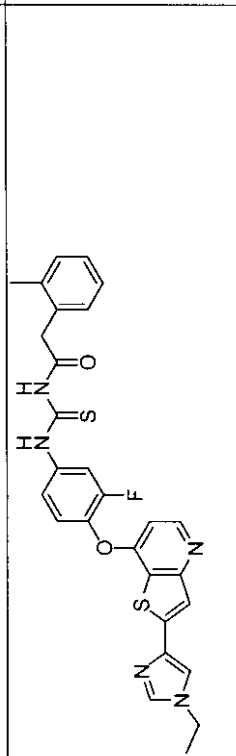
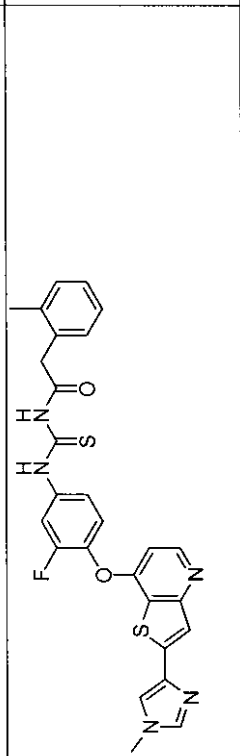
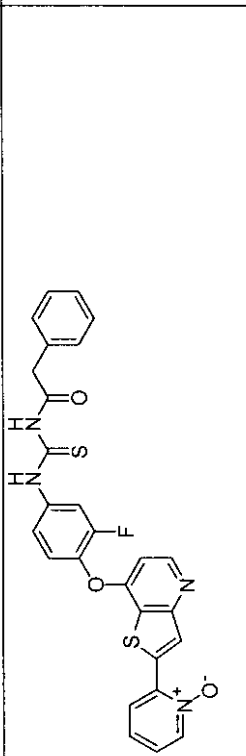
20

30

40

【 0 7 1 4 】

【表 7 1】

A	A	A	A
A	A	A	A
a	a	a	b
a	a	a	a
			

10

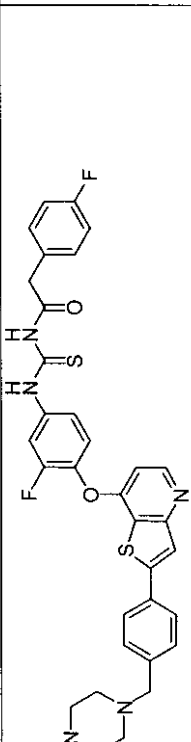
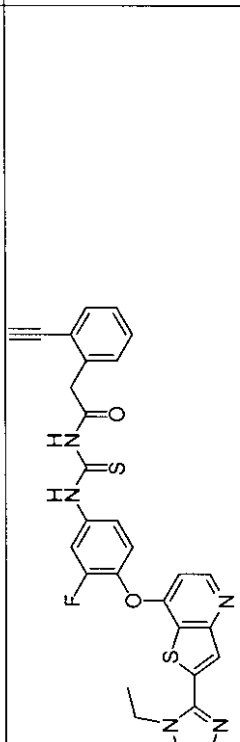
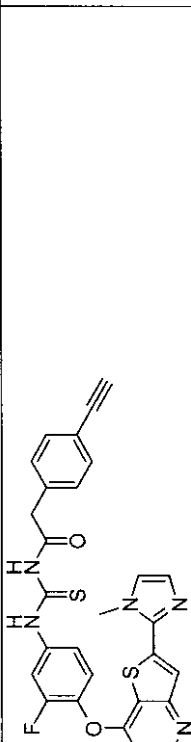
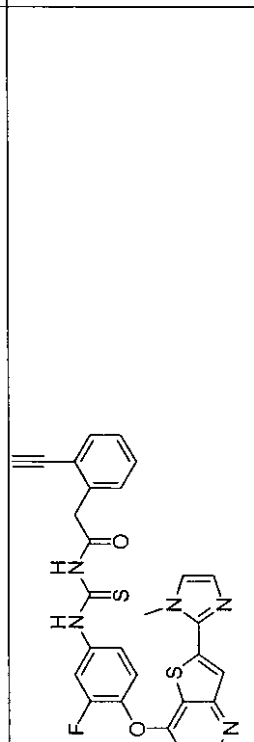
20

30

40

【 0 7 1 5 】

【表 7 2】

	a	a	a	A	A
	a	a	a	A	A
	b	b	b	B	D
	a	a	a	A	A

10

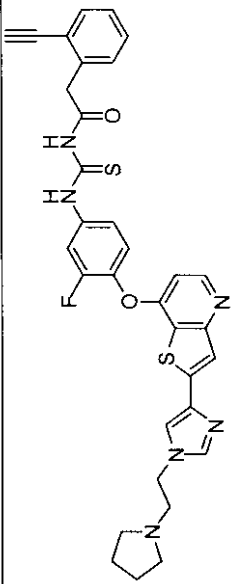
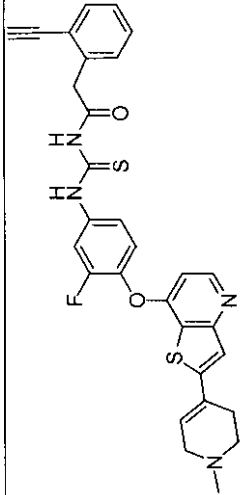
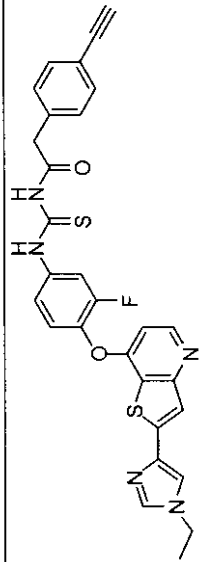
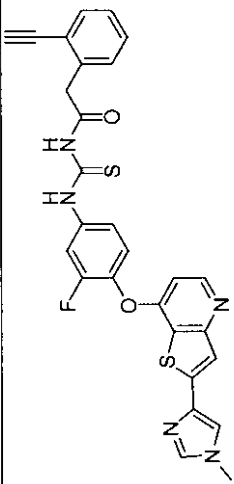
20

30

40

【 0 7 1 6 】

【表 7 3】

	a	a	a	A
	b	a	a	A
	a	b	b	B
	a	a	a	A

10

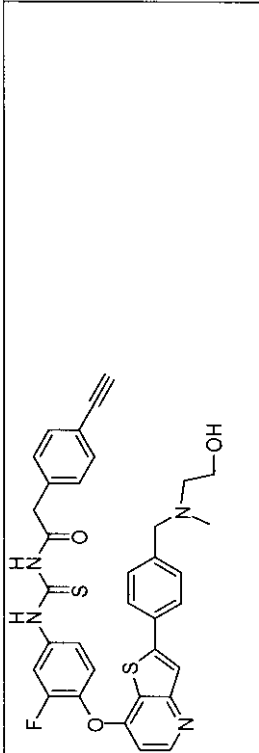
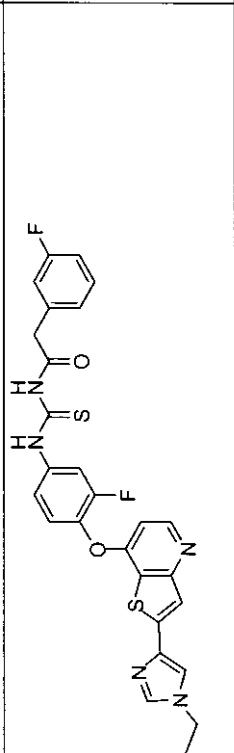
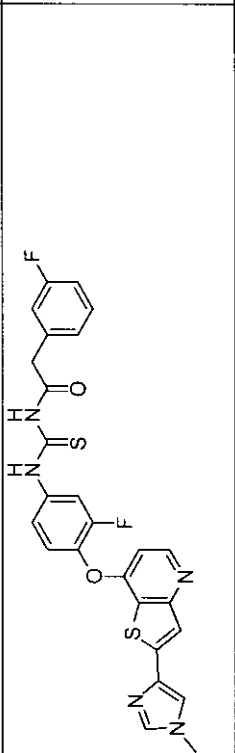
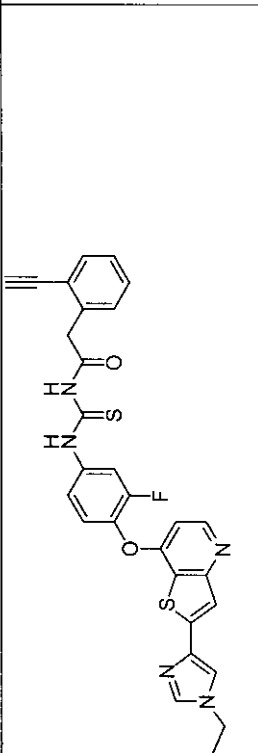
20

30

40

【 0 7 1 7 】

【表 7 4】

D	D	a	b	
A	A	a	a	
A	A	b	a	
A	A	a	a	

10

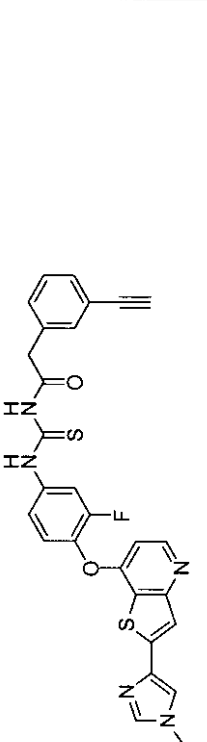
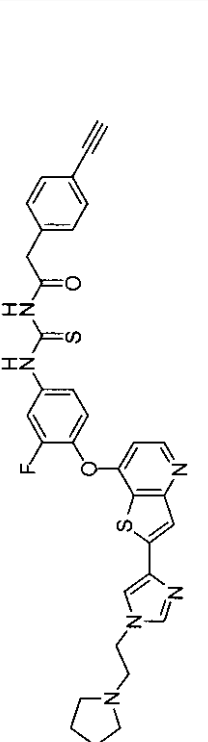
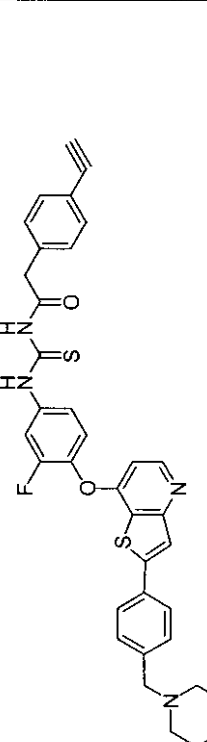
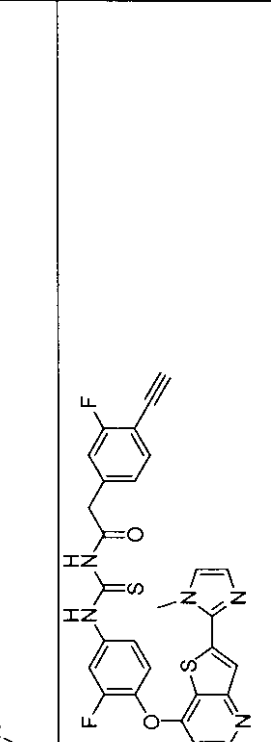
20

30

40

【 0 7 1 8 】

【表 7 5】

B	D	B	B
B	D	D	A
a	a	a	a
a	b	b	b
			

10

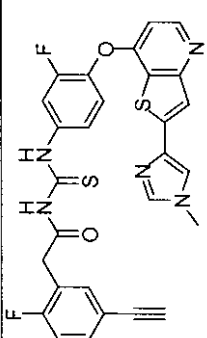
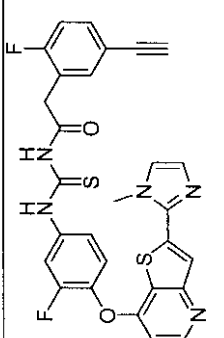
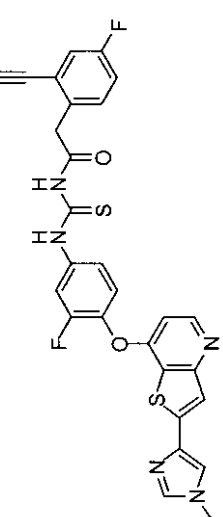
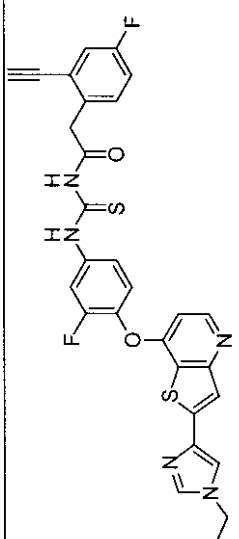
20

30

40

【 0 7 1 9 】

【表 7 6】

B	B	A	A
B	B	A	A
a	a	a	a
a	a	a	a
			

10

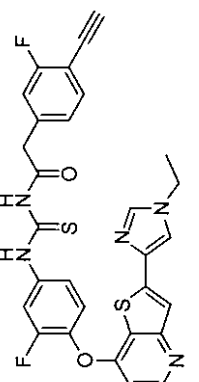
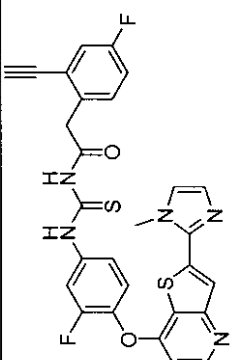
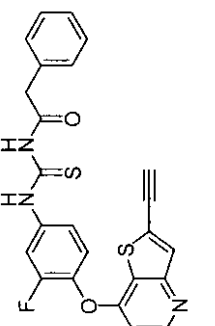
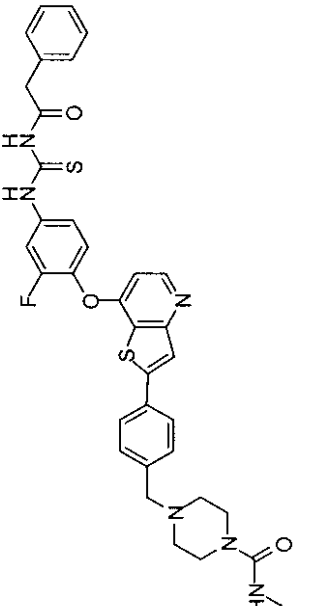
20

30

40

【 0 7 2 0 】

【表 77】

B	A	B	A
D	A	D	A
a	a	d	a
b	a	b	a
			

10

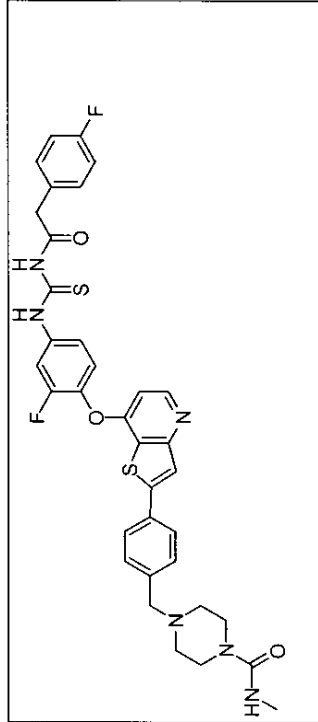
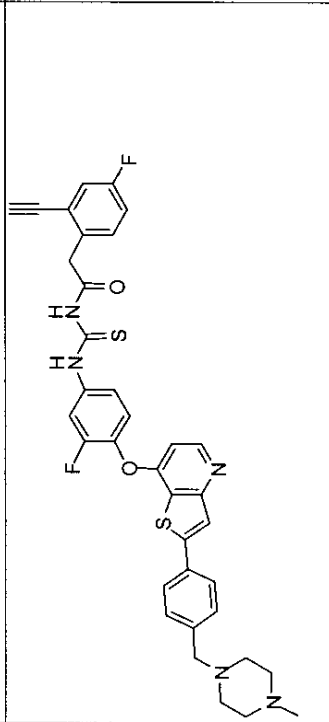
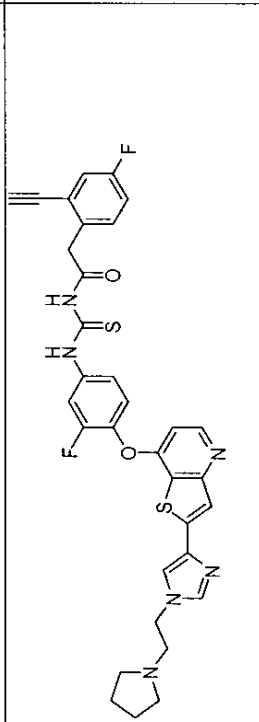
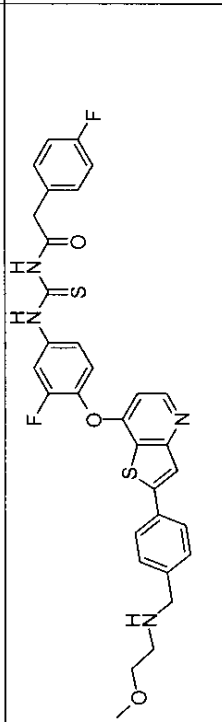
20

30

40

【 0 7 2 1 】

【表 7 8】

A	A	A	A
A	B	A	A
a	a	a	a
a	a	a	a
			

10

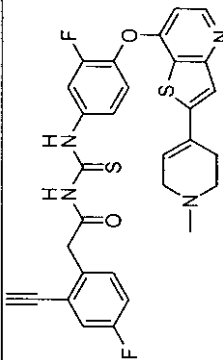
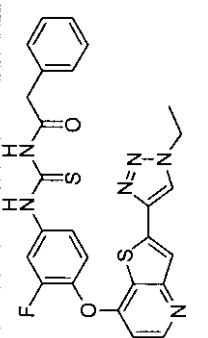
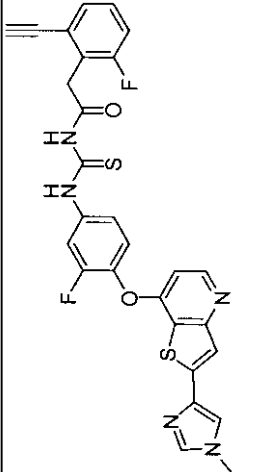
20

30

40

【 0 7 2 2 】

【表 7 9】

A	A	b	a	
A	A	c	a	
A	A	a	a	

10

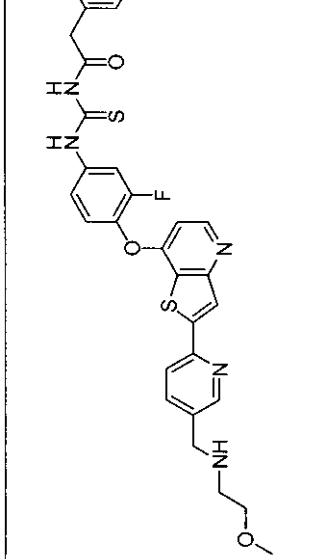
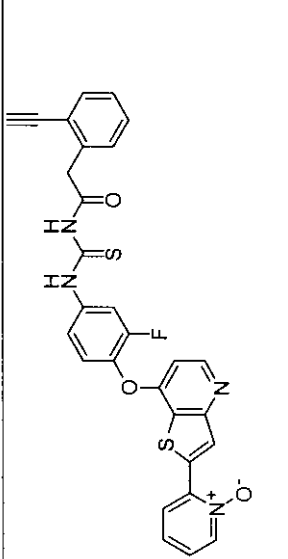
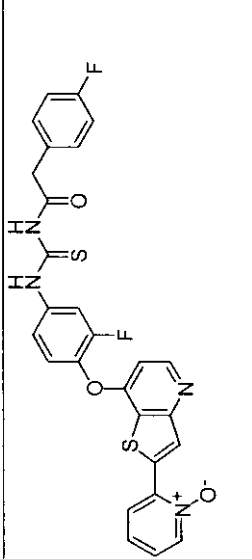
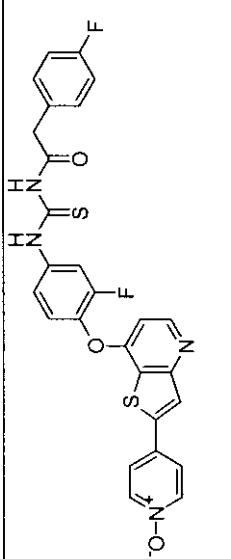
20

30

40

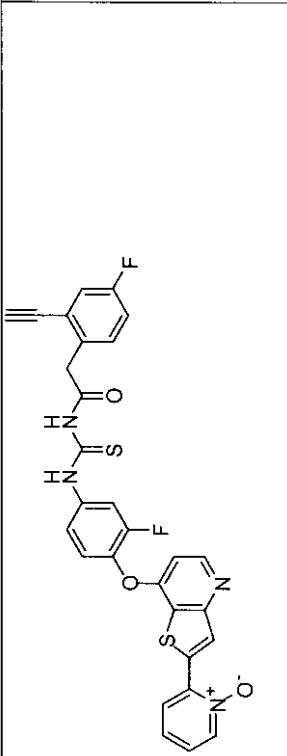
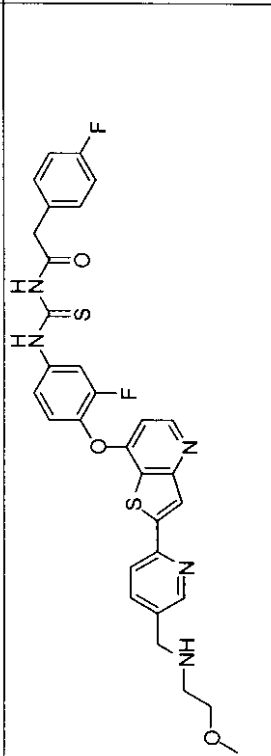
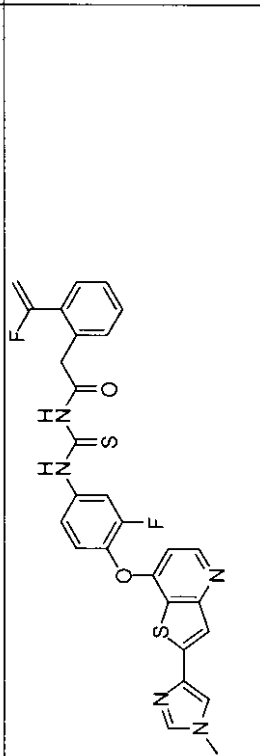
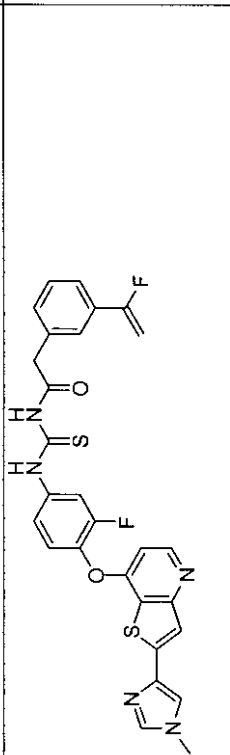
【 0 7 2 3 】

【表 8 0】

A	A	A	A			a	a		10
A	A	A	A		a	a		20	
a	a	a	b		a		30		
a	a	a	a			40			

【 0 7 2 4 】

【表 8 1】

A	A	A	B
A	A	A	B
a	a	a	b
a	a	a	b
			

10

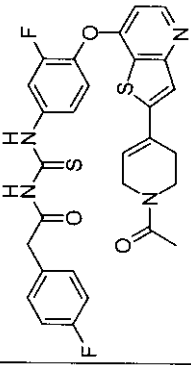
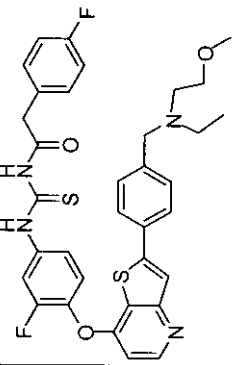
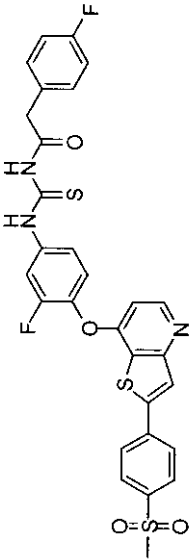
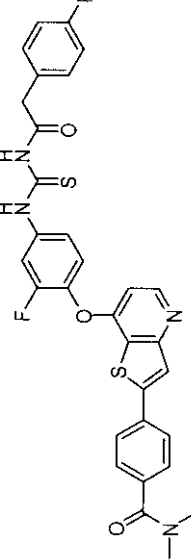
20

30

40

【 0 7 2 5 】

【表 8 2】

	a	a	a	A
	a	a	a	A
	b	a	a	A
	a	a	a	A

10

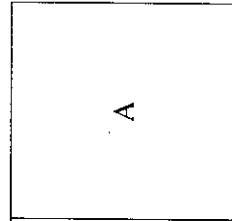
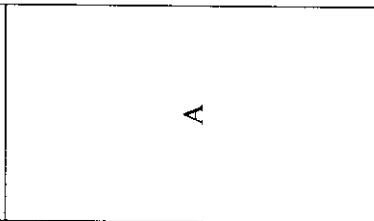
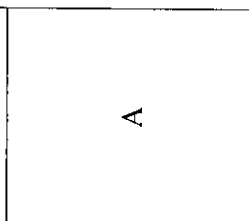
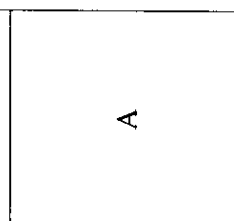
20

30

40

【 0 7 2 6 】

【表 8 3】

	A	A	a	
	A	c	a	
	A	a	a	
	A	b	a	

10

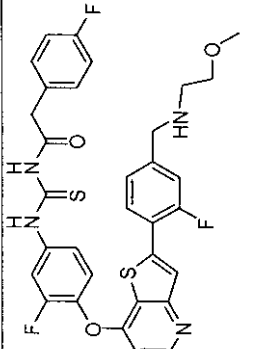
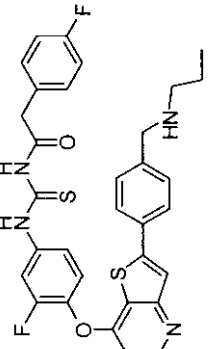
20

30

40

【 0 7 2 7 】

【表 8 4】

A	A
A	A
	

10

20

30

40

【 0 7 2 8 】

以下の表 3 2 および表 3 3 において、「 a 」は75 ~ 100の範囲の%TGIを示し ; 「 b 」は50 ~ 74の範囲の%TGIを示し ; 「 c 」は25 ~ 49の範囲の%TGIを示し、また「 d 」は0 ~ 24の範囲の%TGIを示す。投与計画は毎日 1 回であった。

【 0 7 2 9 】

【 表 8 5 】

表 32

例(化合物)	投与量 mg/kg (1日1回)	ピヒクル	腫瘍種類	実験継続期間 (日)	投与経路	腫瘍増殖 阻害(%)
1 (8a)	30	DMSO	A431	14	IP	d
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	100	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	c
	15	DMSO	MKN74	10	IP	d
	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	7	IP	c
	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	U87MG	14	IP	c
	30	DMSO	SKLMS40	14	IP	b
7 (8g)	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	HCT116	14	IP	b
	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
12 (13a)	30	DMSO	SW48	14	IP	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	30	DMSO	HST116	14	IP	c
	30	DMSO	SW48	14	IP	d
13 (13b)	30	DMSO	A431	7	IP	b
	30	DMSO	SW48	14	IP	d
	30	DMSO	U87MG	14	IP	a
	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	15	DMSO	DU145	10	IP	d
37 (8o)	30	DMSO	DU145	10	IP	d
	30	DMSO	A431	14	IP	b
	30	DMSO	A549	14	IP	c
	15	生理食塩水中 50/50 DMSO: 40/60 PEG/0.2 N HCl	U87MG	10	IV	b
	30	生理食塩水中 50/50 DMSO: 40/60 PEG/0.2 N HCl	U87MG	10	IV	c

10

20

30

40

【表 86】

15 (13d)	30	DMSO	DUI45	10	IP	b
	30	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	30	DMSO	A431	14	IP	b
	30	DMSO	A549	14	IP	b
	15	DMSO	DUI45	10	IP	d
	30	DMSO	DUI45	10	IP	d
	15	生理食塩水中 50/50 DMSO: 40/60 PEG/0.2N HCl	U87MG	10	IV	b
	30	生理食塩水中 50/50 DMSO: 40/60 PEG/0.2N HCl	U87MG	10	IV	b
	100	水中 5% DMSO - 1% Tween-80	U87MG	14	PO	a
	30	DMSO	U87MG	14	IP	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	12	PO	c
	50	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	11	PO	c
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	10	PO	b
75 (13k)	15	DMSO	MKN74	10	IP	c
	30	DMSO	MKN74	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	b
	30	DMSO	U87MG	10	IP	b
	15	DMSO	HCT116	10	IP	c
	30	DMSO	HCT116	10	IP	c
	15	DMSO	DUI45	10	IP	c
	15	DMSO	SKLMS40	10	IP	b
	100	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	b
	30	DMSO	U87MG	14	IP	c
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	12	PO	b
	30	DMSO	U87MG	10	IP	c
	15	DMSO	U87MG	10	IP	d
73 (13i)	100	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	c
	30	DMSO	A431	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c
38 (8p)	30	DMSO	A549	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	b
39 (8q)	30	DMSO	A549	14	IP	b
	30	DMSO	DUI45	10	IP	c
	30	DMSO	U87MG	10	IP	c
148 (26l)	30	生理食塩水中 50/50 DMSO: 40/60 PEG/0.2 N HCl	U87MG	10	IP	c
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	10	PO	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	DUI45	10	PO	c
76 (13l)	30	DMSO	A549	14	IP	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	14	PO	c
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	14	PO	c

10

20

30

40

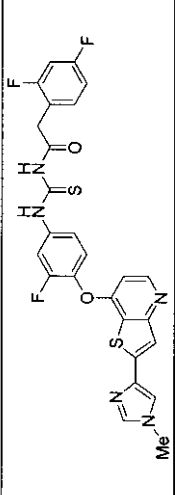
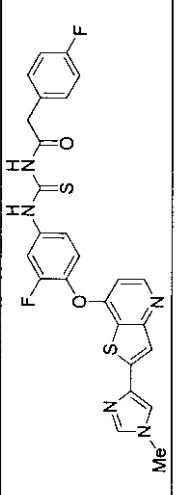
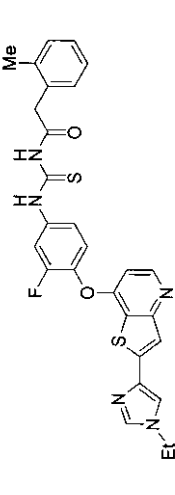
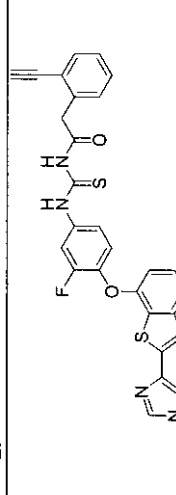
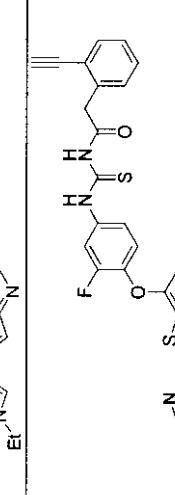
【表 8 7】

157 (195b)	30	DMSO	A341	14	IP	c
	30	DMSO	A549	14	IP	c
56 (55)	30	DMSO	A549	12	IP	c
63 (76c)	30	DMSO	A549	10	IP	b
	30	DMSO	DU145	10	IP	c
77 (13m)	30	DMSO	A549	10	IP	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	10	PO	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	SKLMS40	6	PO	d
201 (227)	30	DMSO	A549	10	IP	c
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	A549	10	PO	c
81 (13q)	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	SKLMS40	14	PO	c
242 (310a)	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	a
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	HCT116	14	PO	b
243 (310b)	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	U87MG	14	PO	b
	75	水中 5% DMSO -1% Tween-80	SKLMS40	11	PO	b
137 (178)	75	酢酸緩衝液(pH 4.0)中 0.5% CMC	MDA-MB-231	14	PO	b
138 (179)	75	酢酸緩衝液(pH 4.0)中 0.5% CMC	MDA-MB-231	14	PO	b

a* 100%より大きい腫瘍増殖阻害 (即ち腫瘍の収縮)

【表 8 8】

表 33

構造	投与量 mg/kg (1日1回)	腫瘍種類	実験継続期間 (日)	腫瘍増殖阻害 (%)
	40 (p.o.)	MNNG-HOS	14	a
	75 (p.o.)	MNNG-HOS	14	a*
	20 (p.o.)	MNNG-HOS	14	c
	40 (p.o.)	A549	14	b
	20 (p.o.)	MV4-11	14	a

a* 100%より大きい腫瘍増殖阻害 (即ち腫瘍の収縮)

10

20

30

40

フロントページの続き

- (51)Int.Cl. F I
A 6 1 P 9/00 (2006.01) A 6 1 P 43/00 1 0 5
A 6 1 P 35/00
A 6 1 P 9/00
- (72)発明者 ツァン, リジー
カナダ国 ケベック州 エイチ4アール 1ピー5、モンレアル、コートゥ ヴェルテュ 2540
- (72)発明者 ラエッベル, フランク
カナダ国 ケベック州 エイチ1ワイ 3エム2、モンレアル、リユー クロード ジョドワン, 3194
- (72)発明者 ヴァイスブルク, アルカディー
カナダ国 ケベック州 エイチ9ジェイ 2エックス2、カークランド、リバーウッド グローブ 10
- (72)発明者 ラエッベル, ステファン
カナダ国 ケベック州 エイチ7ティー 3エル8、サン-ラザール、リユー ド レティエ, 2620
- (72)発明者 ドゥジエル, ロベール
カナダ国 ケベック州 エイチ3アール 1ダブリュ9、マウント-ロイヤル、チェスター アベニュー 546
- (72)発明者 マンニオン, ミハエル
カナダ国 ケベック州 エイチ2ダブリュ 1エル5、モンレアル、リユー サン-キユトベール 74
- (72)発明者 ツー, ナンシー, ゼット.
カナダ国 ケベック州 エイチ9ジェイ 1エヌ9、カークランド、カークランド ブルヴァール 104
- (72)発明者 イサコヴィック, リュボミール
カナダ国 ケベック州 エイチ3エイチ 1エイチ4、モンレアル、アパートメント 602、リ
ンカーン アベニュー 1850

審査官 小出 直也

- (56)参考文献 国際公開第2006/010264(WO, A1)
国際公開第2005/121125(WO, A1)

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)
C 0 7 D 4 8 7 / 0 0 - 4 9 1 / 2 2
C A p l u s (S T N)
R E G I S T R Y (S T N)