

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2017-525770

(P2017-525770A)

(43) 公表日 平成29年9月7日 (2017. 9. 7)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 409/04 (2006.01)	C O 7 D 409/04 C S P	4 C O 6 3
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/444	
A 6 1 K 31/4436 (2006.01)	A 6 1 K 31/4436	
A 6 1 K 31/496 (2006.01)	A 6 1 K 31/496	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 113 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2017-530367 (P2017-530367)	(71) 出願人	517068162
(86) (22) 出願日	平成27年8月25日 (2015. 8. 25)		ワン, ビン, ファイ
(85) 翻訳文提出日	平成29年4月27日 (2017. 4. 27)		オーストラリア 3 1 2 4 ヴィクトリア、キ
(86) 国際出願番号	PCT/AU2015/050490		ャンバーウェル、プリンマウル・ロード 3
(87) 国際公開番号	W02016/029263	(74) 代理人	100082049
(87) 国際公開日	平成28年3月3日 (2016. 3. 3)		弁理士 清水 敬一
(31) 優先権主張番号	2014903342	(72) 発明者	ワン, ビン, ファイ
(32) 優先日	平成26年8月25日 (2014. 8. 25)		オーストラリア 3 1 2 4 ヴィクトリア、キ
(33) 優先権主張国	オーストラリア (AU)		ャンバーウェル、プリンマウル・ロード 3
		(72) 発明者	クルム, ヘンリー
			オーストラリア 3 1 4 4 ヴィクトリア、マ
			ルヴァーン、ムーラキン・アヴェニュー 1
			1
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 MAP K 阻害剤

(57) 【要約】

本発明は、特定の新規な置換性チオフェン化合物、及び置換性チオフェン化合物が p 3 8 α MAP K 酵素の抑制下、有利な効果を示す知見に関する。これは、炎症治療を含む MAP K 抑制に関連する種々の処置法に本化合物の使用法を備えるものである。

【選択図】 図 1

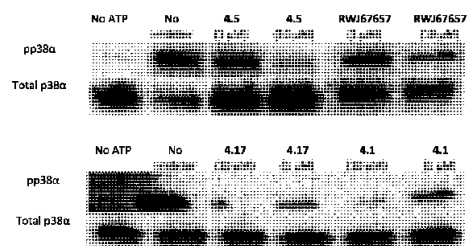


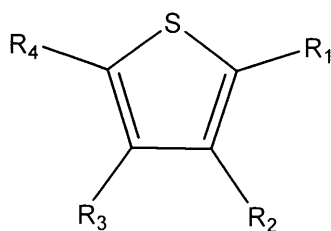
FIG 1

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

化学式 (I) において、

【化 1 2 6】



化学式 (I)

10

R₁ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、カルボアルコキシ、アシロキシ、アリール、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアロイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロイル、シクロアルキル、*o*-アルキル及び*o*-アリール、*o*-ヘテロアリール、アミノ及びアミドからなる第 1 の群から選択され、前記第 1 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロクロシル及びヘテロアリールからなる第 2 の群から選択され、前記第 2 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

20

R₃ 及び R₄ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる第 3 の群から選択され、前記第 3 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有することを特徴とする化学式 (I) 又はその薬学上許容可能な塩の化合物。

【請求項 2】

R₁ は、C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、C₂ - C₁₂ アルカノイル、C₅ - C₇ アリール、C₅ - C₇ アロイル、C₅ - C₇ ヘテロアリール、C₅ - C₇ ヘテロアロイル、C₅ - C₇ ヘテロシクリル、C₅ - C₇ ヘテロシクロイル及び C₅ - C₇ シクロアルキルからなる第 4 の群から選択され、前記第 4 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有する請求項 1 に記載の化合物。

30

【請求項 3】

R₁ は、C₂ - C₆ アルキニル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₅ - C₆ アリール、C₅ - C₆ アロイル、C₅ - C₆ ヘテロアリール、C₅ - C₆ ヘテロアロイル、C₅ - C₆ ヘテロシクリル及び C₅ - C₆ ヘテロシクロイルからなる第 5 の群から選択され、前記 5 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有する請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₂ は、水素、C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、C₅ - C₇ アリール及びアルキル C₅ - C₇ アリールからなる第 6 の群から選択され、前記 6 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有する請求項 1 ~ 3 の何れか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 5】

R₂ は水素である請求項 1 ~ 4 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₃ は、C₅ - C₇ ヘテロアリール及び C₅ - C₇ ヘテロシクリルからなる第 7 の群から選択され、前記 7 の群の各物質は、置換性又は非置換性を有する請求項 1 ~ 5 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R₃ は、ヘキサメソニウム窒素ヘテロアリール及びヘキサメソニウム窒素ヘテロシクリルからなる第 8 の群から選択され、前記第 8 の群の各物質は、置換性又は非置換性を有す

50

る請求項 1～6 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 8】

R_3 は、ピリジル、ピペリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジルからなる第 9 の群から選択され、前記第 9 の群の各物質は、置換性又は非置換性を有する請求項 1～7 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 9】

R_4 は、置換性又は非置換性の $C_5 - C_7$ アリール又は $C_5 - C_7$ ヘテロアリールである請求項 1～8 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 10】

R_4 は、置換性又は非置換性フェニルである請求項 1～9 の何れか 1 項に記載の化合物

10

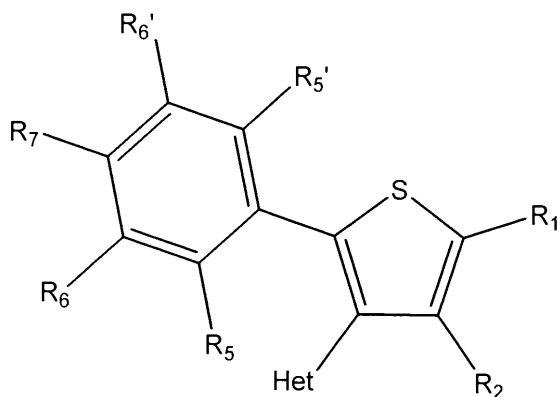
【請求項 11】

R_4 は、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる第 10 の群から選択される置換基により置換されるフェニルである請求項 1～10 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 12】

化学式 (II) において、

【化 127】



20

化学式 (II)

30

前記化合物は、化学式 (II) の化合物又は薬学上許容可能なその塩であり、

R_1 及び R_2 は、請求項 1～5 の何れか 1 項に記載され、

Het は、 $C_5 - C_7$ ヘテロアリール及び $C_5 - C_7$ ヘテロシクリルからなる第 11 の群から選択され、前記第 11 の群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

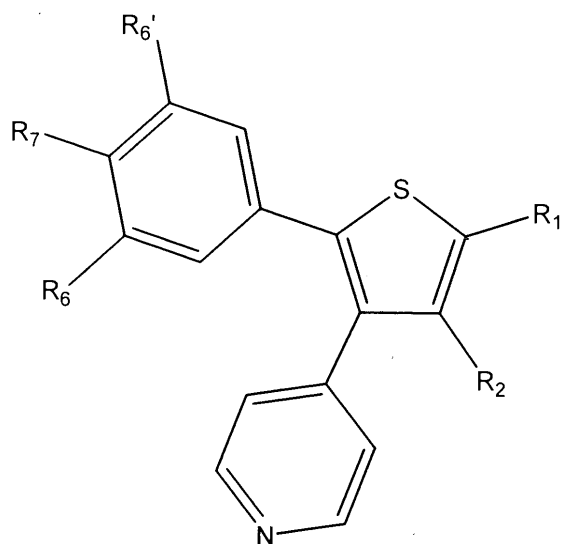
R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から独立して選択される請求項 1～11 の何れか 1 項に記載の化合物。

【請求項 13】

化学式 (III) において、

40

【化 1 2 8】



10

化学式 (III)

前記化合物は、化学式 (III) 又はその薬学上許容可能な塩の化合物であり、

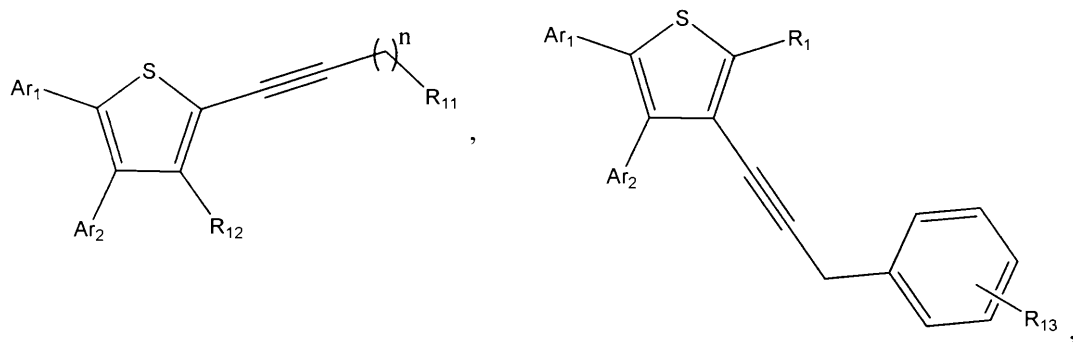
20

R₁、R₂、R₆、R_{6'} 及び R₇ は、請求項 1 2 に記載される請求項 1 ～ 1 2 の何れか 1 項に記載の化合物。

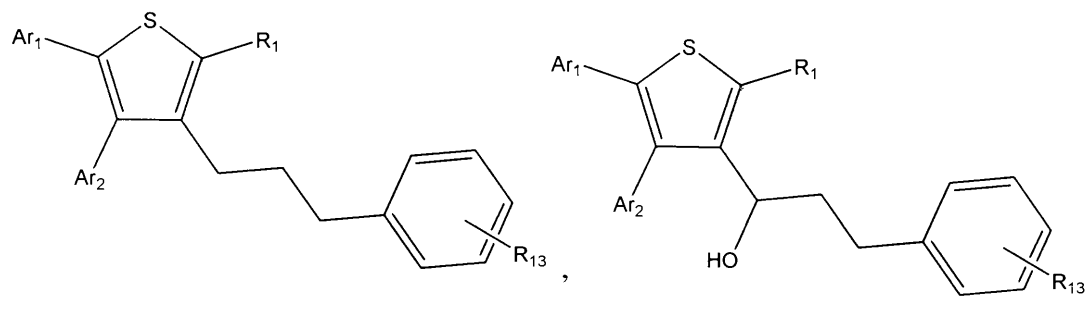
【請求項 1 4】

前記化合物又はその薬学上許容可能な塩は、下式から選択され、

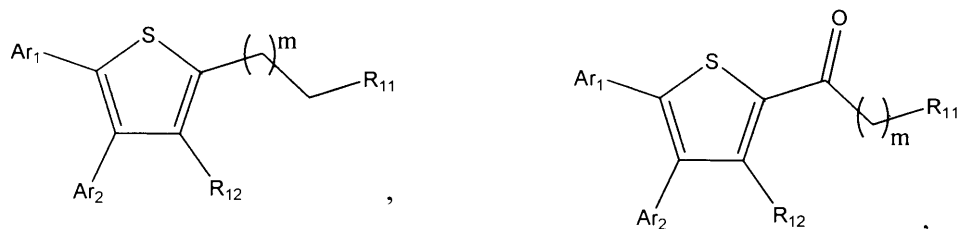
【化 1 2 9】



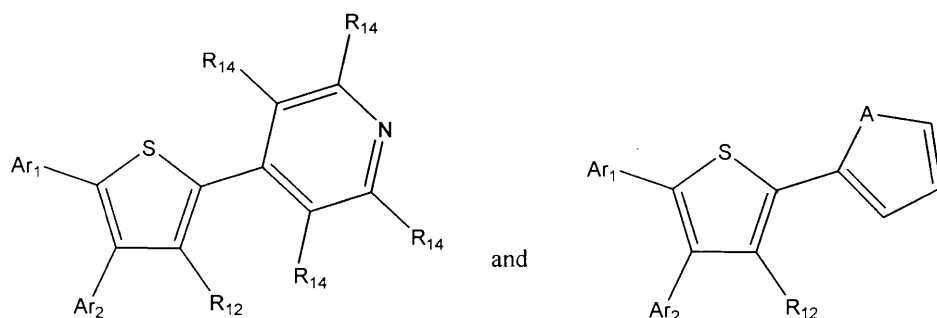
10



20



30



and

40

Ar_1 及び Ar_2 は、独立して置換性又は非置換性のアリール又はヘテロアリールであり、

A は、酸素、硫黄又は窒素から選択され、 n は、1 又は 2 であり、 m は、0 から 6 であり、 R_1 は、請求項 1～5 の何れか 1 項に記載され、

R_{11} は、ヒドロキシ、アミノ、 C_1-C_6 アルキル、フェニル、フラン、モルホリン、ピペラジン及び N -フタルイミドからなる群から選択され、

R_{12} は、水素、アルキルフェニル及びヒドロキシアルキルフェニルからなる群から選択され、フェニル環は、 R_{13} により置換可能であり、

R_{13} は、存在すれば、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ハロアルキル、 C_1-C_6 アルキル及び C_1-C_6 アルカノイルからなる群から選択され、

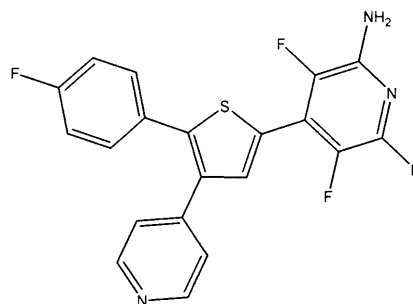
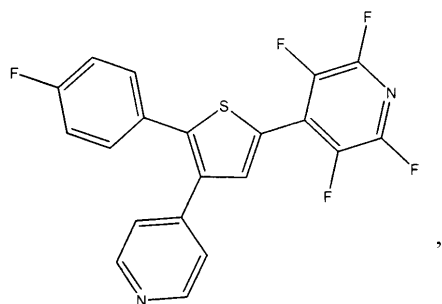
R_{14} の各発生は、水素、フルオロ、クロル、ブローモ、ヨウ化、アミノ及びアミノアルキルからなる群から独立して選択される請求項 1～13 の何れか 1 項に記載の化合物。

50

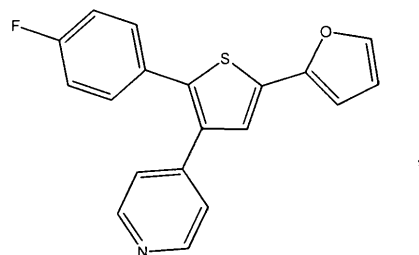
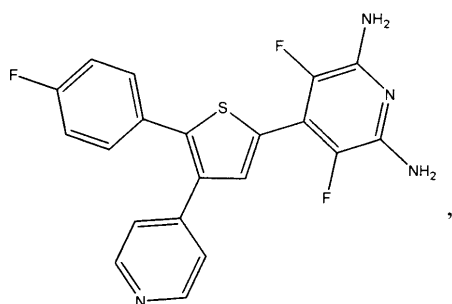
【請求項 15】

前記化合物は、下式から選択される化合物又はその薬学上許容可能な塩である請求項 1～14 の何れか 1 項に記載の化合物。

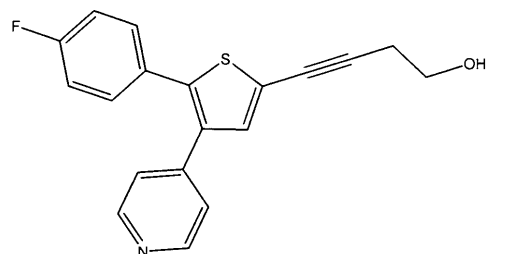
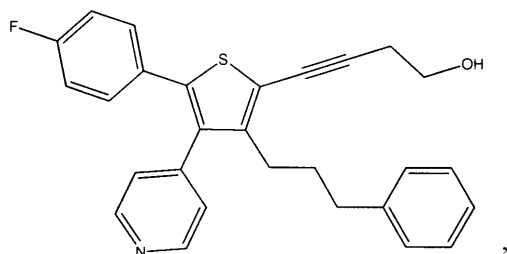
【化 130】



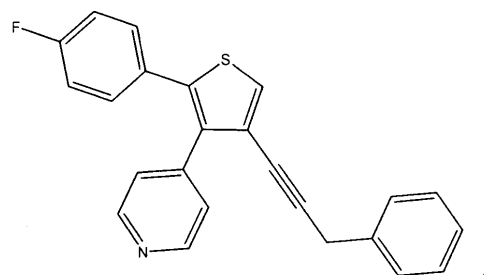
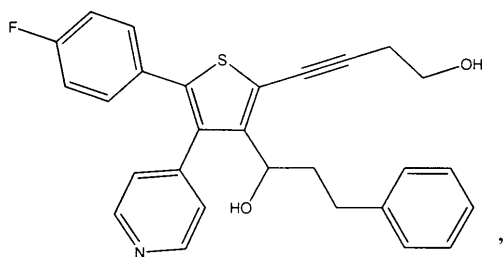
10



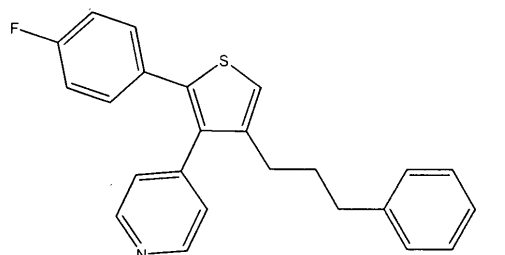
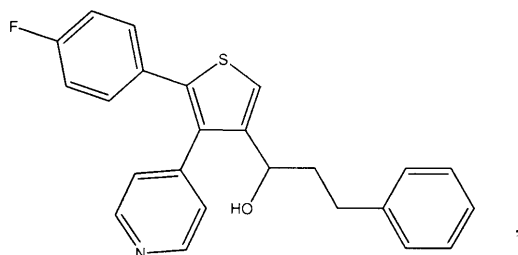
20



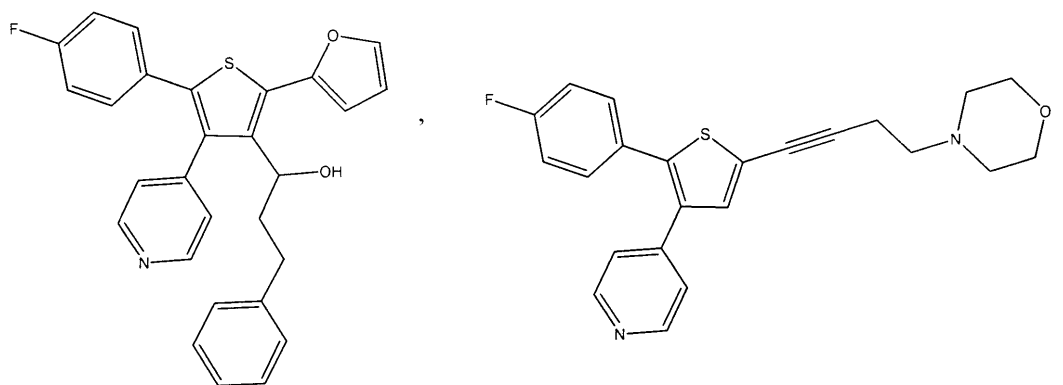
30



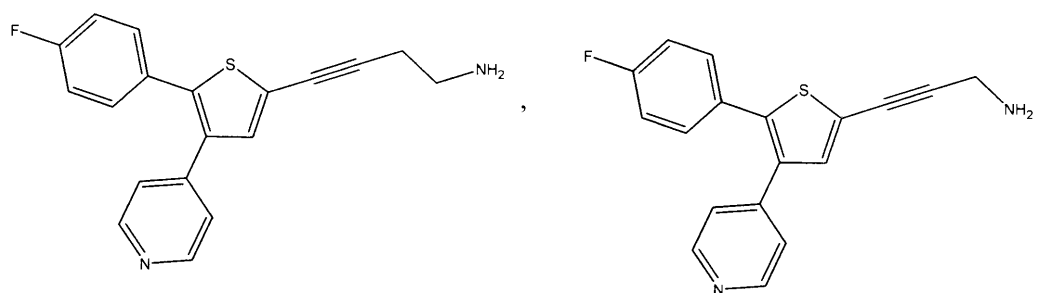
40



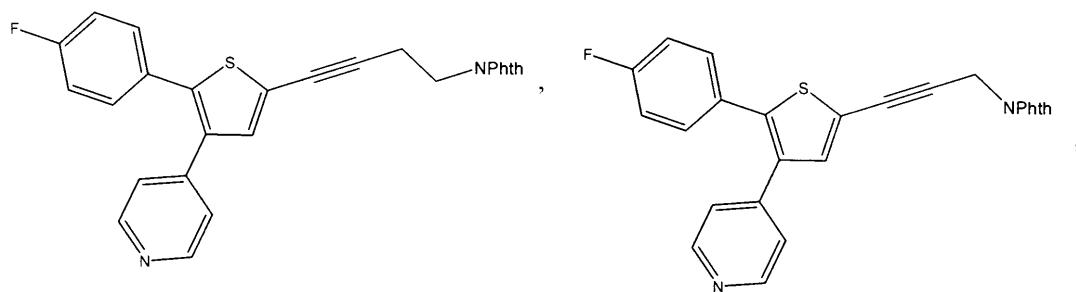
【化 1 3 1】



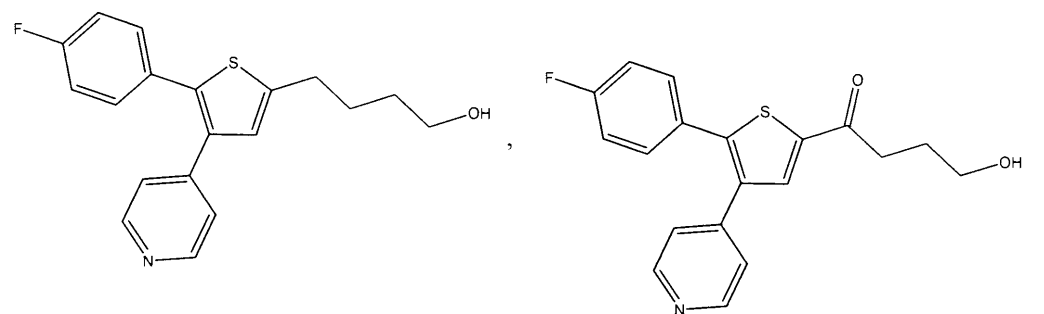
10



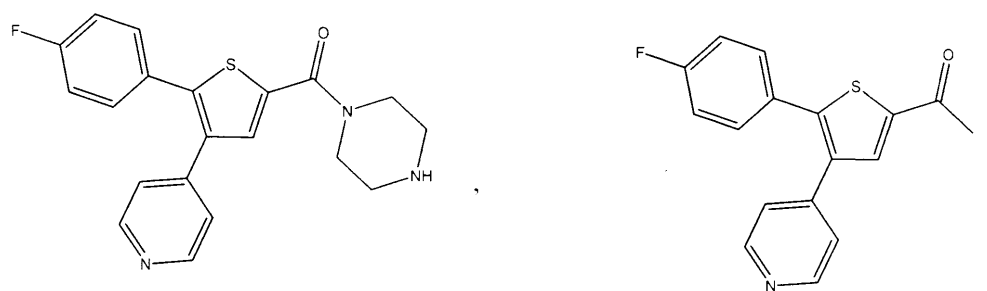
20



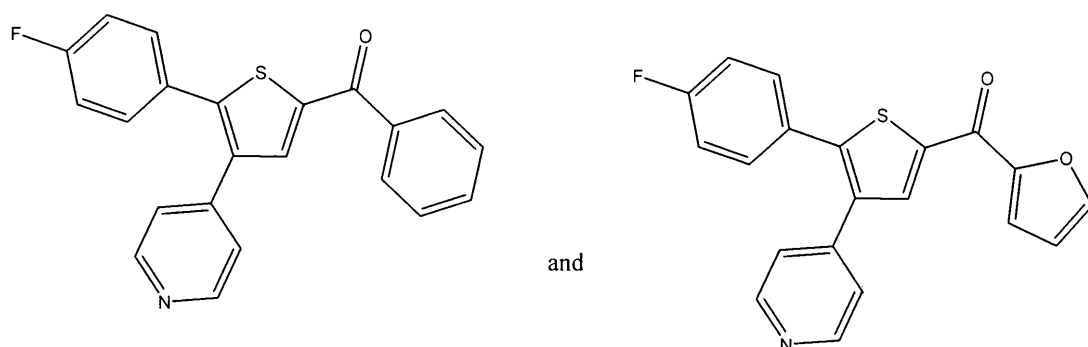
30



40



【化 1 3 2】



10

【請求項 1 6】

請求項 1 ～ 1 5 の何れか 1 項の化合物又は薬学上許容可能なその塩の有効量と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤及び／又は添加剤とを含む医薬組成物。

【請求項 1 7】

M A P K 抑制に対応する、病気、障害又は症状の被験者の治療法であり、請求項 1 ～ 1 5 の何れか 1 の化合物、薬学上有効なその塩又は請求項 1 6 の医薬組成物を被験者に有効量投与する過程を含むことを特徴とする治療法。

20

【請求項 1 8】

疾患、障害又は状態は、炎症である請求項 1 7 に記載の治療法。

【請求項 1 9】

病気、障害又は症状は、関節炎、炎症性腸疾患、喘息、乾癬、心筋の傷害、心臓再構築、腎臓線維症、脳卒中、癌、アルツハイマー病、ヒト免疫不全ウイルス、慢性閉塞性肺疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性呼吸不全症候群、虚血性心疾患、急性冠動脈症候群、大きなうつ病性障害、歯痛、アテローム性動脈硬化、神経障害痛み並びに前記病気、障害又は症状の 1 又は 2 以上に関連する炎症からなる群から選択される請求項 1 7 に記載の治療法。

【請求項 2 0】

被験者は、人間である請求項 1 7 ～ 1 9 の何れか 1 項に記載の治療法。

30

【請求項 2 1】

請求項 1 ～ 1 5 の何れか 1 項の化合物又は薬学上有効なその塩と p 3 8 M A P K 酵素とを含むことを特徴とする錯体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、医療分野に関連する。特に、本発明は、分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ（マイトジェン活性化プロテインキナーゼ、M A P キナーゼ又は M A P K）抑制に対応する病気又は症状を治療する新規チオフェン化合物及びその使用法に関連する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

本明細書に引用する背景技術は、オーストラリア又は他の地域で共通の周知技術を構成するものと解すべきでない。

【0 0 0 3】

炎症治療に通常使用される多くの医薬は、非ステロイド系抗炎症薬（N S A I D）、コルチコステロイド及び反サイトカイン生物製剤を含む。N S A I D は、プロスタノイド合成の原因となるシクロオキシゲナーゼ酵素（C O X - 1 及び C O X - 2）を抑制し、抗炎症効果を発揮する。しかし、前記医薬（薬剤）は、比較的に選択されず、胃腸の副作用を伴う場合が多い。選択し得る C O X - 2 抑制剤が、開発され、その副作用の低減が判明した

50

が、心血管と血栓症の副作用に対する安全性に懸念があるため、多くの抑制剤が、市場から撤退した。

【0004】

その中で最も広範に使用される抗炎症薬は、コルチコステロイドであり、炎症カスケードの多症例に作用し、抗炎症性遺伝子の上方調節及び炎症誘発性遺伝子の抑制を含む。しかし、コルチコステロイドを長期間使用すると、児童の成長遅延、免疫抑制、高血圧、創傷治癒障害、骨粗鬆症及び代謝性障害を含む副作用を生ずる危険がある。耐性も報告され、様々な患者反応があり、病気の進行に伴い、効能が低下する多くの事例がある。

【0005】

従来の多くの抗炎症治療法を除き、組換えDNA及び単クローン抗体技術を使用して開発された反サイトカイン生物製剤を利用できる慢性炎症状態の治療法もでてきた。抗炎症薬として有効であるが、前記生物製剤には、使用法が制限される欠点がある。不十分な細胞浸透性と活性、皮下投与又は静脈内投与に起因する低経口生体有用性、短半減期、急速代謝及び高製造価格の点で、望まれない薬剤である。既存の抗炎症性薬物療法を制限すると、慢性炎症性疾患を治療する代替薬剤対象を特定する必要がある。

【0006】

炎症反応の分子基盤に関連する反応メカニズムを十分に理解して、炎症治療の多数の分子目標が特定された。炎症に重要な役割を果たすと判明した信号網（系）の1つは、p38 α マイトジェン活性プロテインキナーゼ（MAPK）系路である。

【0007】

p38 α MAPK（p38、再活性キナーゼ（RK）及びp40とも称する）は、菌体内毒素、高浸透圧症、亜ヒ酸ナトリウム、熱ショック及びインターロイキン1（IL-1）を含む種々の刺激物に反応してリン酸化及び活性化されるセリン／トレオニンキナーゼである。

【0008】

p38 α MAPKイソ型は、免疫及び炎症過程で中心的役割を果たす。その機能は、多数のタンパク質炎症反応の生成に重要である。特に重要な点は、p38 α MAPKは、転写依存機構と転写後制御を通じて、炎症性サイトカインの生合成の原因になることである。サイトカイン生合成の制御に加え、p38 α MAPKは、サイトカインの下流で作用することが知られている。従って、p38 α MAPK抑制は、サイトカインの生成を停止するのみならず、生成可能な全てのサイトカインの有害作用も低減し、単独で伝達物質に作用する抑制剤より病気に対し多大な効果を生ずる。

【0009】

p38 α MAPKの薬理的抑制は、関節炎、炎症性腸疾患、喘息及び乾癬の疾患を含む多数の病態例の消炎作用を示した。心筋傷害、心臓再構築及び腎臓線維症、脳卒中、癌、アルツハイマー病及びヒト免疫不全ウイルスにも更に関連性が確立された。

【0010】

現在までのp38 α MAPK抑制剤には、準最適効能、不十分な物理化学的特性及び有害な副作用を含む多くの欠陥があった。従って、約言すると、MAPK抑制、特にp38 α MAPK抑制に対応する疾患を治療する代替化合物が必要である。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、1又は2以上の前記欠陥又は課題を克服又は改善して、MAPK抑制に対応する病気の治療に適する複素環（ヘテロ環）化合物又は少なくとも有効な代替物に備えることを目的とする。

【0012】

本発明の他の好適な目的は、下記詳細な説明から明らかとなろう。

【課題を解決するための手段】

【0013】

10

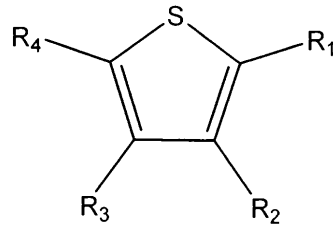
20

30

40

50

【化 1】



化学式 (I)

10

本発明の第 1 の態様は、化学式 (I) の化合物又は薬学上許容可能なその塩を提供し、化学式 (I) において、R 1 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、カルボアルコキシ、アシロキシ、アリール、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアロイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロイル、シクロアルキル、o-アルキル及びo-アリール、o-ヘテロアリール、アミノ及びアミドからなる第 1 の群から選択され、前記第 1 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R 2 は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロクロシル及びヘテロアリールからなる第 2 の群から選択され、第 2 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R 3 及び R 4 は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる第 3 の群から選択され、前記第 3 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有する。

20

【0014】

第 1 の態様の化合物は、非天然化合物である。

【0015】

本発明の第 2 の態様は、第 1 の態様の化合物又は薬学上許容可能なその塩の有効量と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤及び／又は添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0016】

医薬組成物は、望ましくはMAPK抑制、好適にはp38MAPK抑制、より好適にはp38αMAPK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療又は予防するものである。

【0017】

本発明の第 3 の態様は、MAPK抑制に対応する病気、障害又は症状の被験者を治療する方法であり、第 1 の態様の化合物又は薬学上有効なその塩又は第 2 の態様の医薬組成物を被験者に有効量投与する過程を含む。

30

【0018】

本発明の第 4 の態様は、MAPK抑制に対応する病気、障害又は症状の治療に使用する第 1 の態様の化合物、薬学上有効なその塩又は第 2 の態様の医薬組成物に備えるものである。

【0019】

本発明の第 5 の態様は、MAPK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療する医薬の製造に使用する第 1 の態様の化合物又は薬学上有効なその塩に備えるものである。

40

【0020】

本発明の第 6 の態様は、第 1 の態様の化合物又は薬学上有効なその塩とp38MAPK酵素とを含む錯体に備える。

【0021】

前記各段落に示す本発明の種々の特徴と実施の形態を、適宜必要な変更を加えて他の段落に適用する。従って、一段落で特定する特徴を他の段落の特徴に組み合わせられる。

【0022】

更に、本発明の特徴と効果は、下記詳細な説明から明らかとなろう。

【図面の簡単な説明】

【0023】

50

本発明を容易に理解しかつ実施可能とするため、添付の図面に例示する本発明の好適な実施の形態を以下説明する。

【0024】

【図1】 p38 α MAPK活性化（リン酸化）に関し試験を行った化合物の効果を示す一連のウェスタンブロット

【0025】

【図2】単球細胞（THP-1）TNF- α 遺伝子形質発現について本発明による多数の化合物の効果を示すグラフ（** p < 0.01 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01 対刺激制御（LPS））

【0026】

【図3】単球細胞（THP-1）IL-6遺伝子形質発現について本発明による多数の化合物の効果を示すグラフ（** p < 0.01 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 対刺激制御（LPS））

【0027】

【図4】アンジオテンシンII（Ang II）により刺激された新生ラット心筋細胞（NCM）肥大について本発明による多数の化合物の効果を示すグラフ（* p < 0.05 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 対刺激制御（Ang II））

【0028】

【図5】TNF- α （腫瘍壊死因子）により刺激されたNCM肥大について本発明による多数の化合物の効果を示すグラフ（** p < 0.01 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 対刺激制御（TNF- α ））

【0029】

【図6】Ang IIにより刺激された好中球遊走因子（NCF）コラーゲン合成について本発明による多数の化合物の効果を示すグラフ（*** p < 0.001 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 対刺激制御（Ang II））

【0030】

【図7】化合物4.5の急性毒性検査による血液の結果を示すグラフ

【0031】

【図8】Ang II、インドキシル硫酸エステル（IS）、p-クレゾール硫酸塩（PCS）又はm-クレゾール硫酸塩（MCS）により刺激されたラット糸球体間質細胞（RMC）コラーゲン合成について化合物4.5の効果を示すグラフ（* p < 0.05, ** p < 0.01, *** p < 0.001 対無刺激制御、# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001, #### p < 0.0001 対刺激制御（Ang II, IS, PCS又はMCS））

【0032】

【図9】NCF生存率について類似化合物4.1及び4.5の効果を示すグラフ

【0033】

【図10（a）】個体重量増加を示すグラフ（ラット1-4に化合物4.5を投与し、ラット5-8には溶媒投与群を表す）、

【図10（b）】溶媒投与群に対する平均個体重量の相違を示すグラフ

【0034】

【図11】溶媒投与群に対する化合物4.5の試験による組織の平均質量を示すグラフ

【0035】

【図12】3置換基を有する一連のチオフェンの構造活性相関（SAR）を示す関係図

【0036】

【図13】 p38 α MAPK活性化（リン酸化）について選択化合物の効果を示す一連のウェスタンブロット

【0037】

【図14】不活性 p38 α MAPKに対し本発明の特定の化合物をSB203580フル

10

20

30

40

50

オレセイン配位子により競合結合したグラフ

【発明を実施するための形態】

【0038】

本発明は、p 38 α M A P K 酵素の抑制を通じて炎症治療に有利な効能を示す特定の置換チオフェン化合物の知見に少なくとも部分的に基づく。

【0039】

定義

本明細書では、用語「備える」、「備えている」、「含む」、「含んでいる」又は類似的用語は、非排他的包含を意味し、構成要素の一覧を備える方法又は組成物は、前記構成要素を単独では含まないが、列挙しない他の構成要素を含むことができる。

10

【0040】

別途定義しない限り、本明細書に使用する全専門用語及び科学用語は、本発明に属する当業者が共通に理解する意味と同義である。

【0041】

本明細書に使用する「有効量」は、治療状態の病徴の発生を防止し、症状の悪化を停止し又は症状の苦痛を治療、緩和若しくは少なくとも軽減する十分な関連する活性薬剤の投与量を表す。有効量は、被験者の年齢、性別、体重等により当業者が理解する方法で異なるであろう。適切な投薬量又は投薬養生法は、慣例試験を通じて確認できる。

【0042】

本明細書に使用する用語「薬学上許容可能な塩」は、全身又は局所投与に対し毒性上安全な塩、例えば、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む薬学上許容可能な非毒性塩基又は酸から得られる塩である。薬学上許容可能な塩は、アルカリ及びアルカリ土類、アンモニウム、アルミニウム、鉄、アミン、グルコサミン、塩化物、硫酸エステル、スルホン酸塩、重硫酸塩、硝酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩、リンゴ酸、マレイン酸エステル、ナブシレート、フマル酸塩、スクシナート、酢酸塩、安息香酸エステル、テレフタル酸塩、パモエート、ピペラジン、ペクチネート及びS-メチルメチオニン塩類等を含む群から選択できる。

20

【0043】

用語「アルキル」は、例えば1から約12、好適には1から約9、より好適には1から約6、更に好適には1から約4の炭素原子を含む直鎖又は分枝アルキル置換基を指称する。前記アルキル置換基の例は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、イソブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、2-メチルブチル、3-メチルブチル、ヘキシル、ヘプチル、2-メチルペンチル、3-メチルペンチル、4-メチルペンチル、2-エチルブチル、3-エチルブチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル等を含む。炭素数は、炭素主鎖及び炭素分枝に関連するが、あらゆる置換基に属する炭素原子、例えば、炭素主鎖から離間して分枝するアルコキシ置換基の炭素原子を含まない。

30

【0044】

用語「アルケニル」は、1から12、好適には2から9、より好適には2から6の炭素原子を含みかつ少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を有する選択置換型不飽和線形又は分枝炭化水素基を指称する。アルケニル基は、必要に応じて、特定数の炭素原子、例えば、線形又は分枝配列の2、3、4、5又は6の炭素原子を有するアルケニル基を含むC₂-C₆アルケニルを備えてもよい。アルケニル基の非限定例は、エテニル、プロペニル、イソプロペニル、ブテニル、s-及びt-ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプト-1,3-ジエン、ヘキサ-1,3-ジエン、ノナン-1,3,5-トリエン等を含む。

40

【0045】

本明細書に使用する用語「アルキニル」は、少なくとも1つの飽和C-C結合を三重結合で置換したアルキル部分を意味する。特定の実施の形態では、アルキニルは、2から12の炭素原子(C₂-C₁₂アルキニル)を備える群を指称する。他の実施の形態では、アルキニルは、2から6の炭素原子(C₂-C₆アルキニル)を備える群を指称する。特

50

定の実施の形態では、アルキニルは、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル又は5-ヘキシニルである。

【0046】

用語「カルボアルコキシ」は、前記と同一の定義を有するアルキルのカルボン酸のアルキルエステルを指称する。カルボアルコキシの例は、カルボメトキシ、カルボエトキシ、カルボイソプロポキシ等を含む。

【0047】

用語「シクロアルキル」は、選択置換性飽和型の一環式、二環式又は三環式の炭素基を指称する。シクロアルキル基は、必要に応じて、特定数の炭素原子を有し、例えば、 C_3-C_6 シクロアルキルは、3、4、5又は6の炭素原子を有する炭素環基である。非限定例は、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、シクロヘキサジエニル等を含む。

【0048】

用語「アリール」は、技術上共通に理解される非置換型又は置換型の芳香族炭素環置換基を指称する。用語「アリール」は、ヒュッケル則により、平面状分子でありかつ電子数 $4n+2$ を含む環状置換基に該当するであろう。

【0049】

用語「ヘテロアリール」は、1又は2以上（特に1から4）の非炭素原子（特にN、O又はS）を含み、ヘテロアリール基は、1又は2以上の炭素又は窒素原子の位置で選択的に置換されたアリール基又はそれらの組合せ基を指称する。1又は2以上の環状炭化水素、複素環、アリール環又はヘテロアリール環と融合するヘテロアリール環でもよい。ヘテロアリールは、限定されないが、単一の複素原子を有する五員環ヘテロアリール（例えばチオフェン、ピロール、フラン）；1,2又は1,3の位置に2個の複素原子を有する五員環ヘテロアリール（例えば、オキサゾール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、プリン）；3個の複素原子を有する五員環ヘテロアリール（例えばトリアゾール、チアジアゾール）；単一の複素原子を有する六員環ヘテロアリール（例えばピリジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾ・キノリン、アクリジン）；2個の複素原子を有する六員環ヘテロアリール（例えばピリダジン、シンノリン、フタラジン、ピラジン、ピリミジン、キナゾリン）；3個の複素原子を有する六員環ヘテロアリール（例えば1,3,5-トリアジン化合物）；及び4個の複素原子を有する六員環ヘテロアリールを含む。「置換ヘテロアリール」は、置換基として1又は2以上の非干渉基を有するヘテロアリールを意味する。

【0050】

本明細書で特定の「R」基に特に使用する「ヘテロシクリル」は、5から7の原子を非芳香環内に有し、その中、1から4の原子がヘテロ原子であり、O、N及びSから独立に選択される複素原子の第2の非芳香環に融合し又は分離する非芳香環を指称する。複素環（ヘテロ環）は、一部飽和型及び全部飽和型の複素環基を含む。あらゆる数の炭素原子又は複素原子を介して他の部分に複数の複素環系を結合してもよく、飽和型又は不飽和型でよい。複素環の非限定例は、ピロリジニル、ピロロニリ、ピラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロ・チオフェニル、ピラゾリニル、ジチオリル、オキサチオリル、ジオキサニリ、ジオキシニル、オキサジニル、アゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、オキセピニル及びチアピニル、イミダゾリニル、チオモルホリニル等を含む。

【0051】

本明細書に使用する「アロイル」、「ヘテロアロイル」及び「ヘテロシクロイル」は、チオフェン環に結合されるカルボニル基に結合すれば、前記の通り、アリール基、ヘテロアリール基及びヘテロシクリル基に関連する。

【0052】

本明細書に使用する用語「ハロ」又は「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素又はヨウ素

10

20

30

40

50

を意味する。

【0053】

本明細書に使用する用語「アリアルアルキル」は、チオフェン環又は前記アルキル基を介して他の部位に連結される前記のアリアル基を指称する。

【0054】

本明細書に使用する用語「アミノ」は、構造 NR_{10} で表示される部分を意味し、アルキルで置換される一級、二級及び三級アミン（即ちアルキルアミノ）を含む。このように、 R_{10} は、例えば、2個の水素原子、2個のアルキル部分又は1個の水素原子と1個のアルキル部分を示す。

【0055】

本明細書に使用する用語「アルカノイル」又は「アシル」は、カルボン酸から水酸基を除去して生成される基を意味し、該基の非カルボニル部分は、直鎖状、分枝状、環状のアルキル又は低級アルキル、アルコシアルキルを含むメトキシメチル、アラルキルを含むベンジル、フェノキシメチル等のアリアルオキシアルキル、選択置換フェニル、 C_{1-6} アルキル又はアルコキシ C_{1-6} を含むアリアル、置換ベンジルから選択される。

【0056】

置換基について本明細書に使用する「置換」は、例えば、選択置換 C_{1-8} アルキル（例えば選択置換 C_{1-6} アルキル）、選択置換 C_{1-8} アルコキシ（例えば選択置換 C_{1-8} アルコシアルコキシ C_{1-6} ）、選択置換 C_{2-8} アルケニル、選択置換 C_{2-8} アルキニル、選択置換 C_{5-6} アリアル、アリアルオキシ、選択置換ヘテロアリアル、選択置換ヘテロ環、ハロゲン（例えば、 Cl 、 F 、 Br 及び I ）、ヒドロキシル、ハロゲン化アルキル（例えば CF_3 、2-ブロモエチル、 CH_2F 、 CH_2CF_3 及び CF_2CF_3 ）、アミノ（例えば NH_2 、 NR_{10}H 及び $\text{NR}_{10}\text{R}_{10}$ ）、アルキルアミノ、アリルアミノ、アシル、アミド、 CN 、 NO_2 、 N_3 、 CH_2OH 、 CONH_2 、 $\text{CONR}_{10}\text{R}_{10}$ 、 CO_2R_{10} 、 $\text{CH}_2\text{OR}_{10}$ 、 NHCOR_{10} 、 $\text{NHCO}_2\text{R}_{10}$ 、 CF_3S 、及び CF_3SO_2 群から選択される1又は2以上の部分により置換可能な置換基を指称し、各 R_{10} は、 H 又は選択置換 C_{1-6} アルキルから独立して選択される。

【0057】

本明細書では、化学構造中に原子数の範囲を示すときは常に（例えば、 $\text{C}_{1-\text{C}_{12}}$ 、 $\text{C}_{1-\text{C}_{10}}$ 、 C_{1-C_9} 、 C_{1-C_6} 、 C_{1-C_4} 又は $\text{C}_{2-\text{C}_{20}}$ 、 $\text{C}_{2-\text{C}_{12}}$ 、 $\text{C}_{2-\text{C}_{10}}$ 、 C_{2-C_9} 、 C_{2-C_8} 、 C_{2-C_6} 、 C_{2-C_4} アルキル、アルケニル他）、前記範囲内に該当する全ての下位範囲又は各炭素原子数も使用できることを具体的に企図する。本明細書で化学基（例えば、アルキル等）について、例えば、炭素原子数1-12の範囲（例えば、 $\text{C}_{1-\text{C}_{12}}$ ）、炭素原子数1-9の範囲（例えば、 C_{1-C_9} ）、炭素原子数1-6の範囲（例えば、 C_{1-C_6} ）、炭素原子数1-4の範囲（例えば、 C_{1-C_4} ）、炭素原子数1-3の範囲（例えば、 C_{1-C_3} ）又は炭素原子数2-8の範囲（例えば、 C_{2-C_8} ）を記載するが、前記範囲は、適切ならば、炭素原子数1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11及び／又は12のみならず、下位範囲（例えば炭素原子数1-2、1-3、1-4、1-5、1-6、1-7、1-8、1-9、1-10、1-11、1-12、2-3、2-4、2-5、2-6、2-7、2-8、2-9、2-10、2-11、2-12、3-4、3-5、3-6、3-7、3-8、3-9、3-10、3-11、3-12、4-5、4-6、4-7、4-8、4-9、4-10、4-11及び／又は4-12子、その他必要に応じて）とを適宜含みかつ具体的に説明する。

【0058】

本明細書に使用する用語「被験者（主体）」、「個人」又は「患者」は、あらゆる被験体、特に脊椎動物被験体、より詳細には治療が必要な哺乳類被験体を指称する。適切な脊椎動物は、限定列挙ではないが、霊長類、鳥、家畜動物（例えば、ヒツジ、ウシ、ウマ、ロバ、ブタ）、試験動物（例えば、ウサギ、マウス、ラット、モルモット、ハムスタ）、伴侶動物（例えば、ネコ、イヌ）及び捕獲した野生動物（例えば、キツネ、シカ、ディン

10

20

30

40

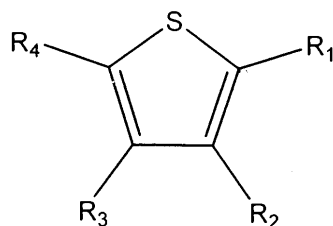
50

ゴ)を含む。好適な被験者は、炎症による又は関する病気又は症状の治療を必要とする人間である。しかしながら、前記用語は、必ずしも症状の存在を意味しないと考えられる。

【0059】

本発明の第1の態様は、化学式(I)の化合物又は薬学上許容可能なその塩の化合物を提供し、化学式(I)において、

【化2】



化学式 (I)

R₁は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、カルボアルコキシ、アシロキシ、アリール、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロアロイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロイル、シクロアルキル、*o*-アルキル及び*o*-アリール、*o*-ヘテロアリール、アミノ及びアミドからなる第1の群から選択され、前記第1の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロクロシル及びヘテロアリールからなる第2の群から選択され、第2の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₃及びR₄は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる第3の群から選択され、第3の群の全物質は、置換性又は非置換性を有する。

【0060】

一実施の形態では、R₁は、水素、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₂-C₁₂アルカノイル、C₅-C₇アリール、C₅-C₇アロイル、C₅-C₇ヘテロアリール、C₅-C₇ヘテロアロイル、C₅-C₇ヘテロシクリル、C₅-C₇ヘテロシクロイル及びC₅-C₇シクロアルキルからなる第4の群から選択され、前記第4の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂は、水素、C₁-C₁₂アルキル、C₂-C₁₂アルケニル、C₂-C₁₂アルキニル、C₅-C₇アリール及びアルキルC₅-C₇アリールからなる第6の群から選択され、前記第6の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₃は、C₅-C₇ヘテロアリール及びC₅-C₇ヘテロシクリルからなる第7の群から選択され、前記第7の群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₄は、置換又は非置換C₅-C₇アリール又はC₅-C₇ヘテロアリールである。

【0061】

一実施の形態では、R₁は、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆アルカノイル、C₅-C₆アリール、C₅-C₆アロイル、C₅-C₆ヘテロアリール、C₅-C₆ヘテロアロイル、C₅-C₆ヘテロシクリル及びC₅-C₆ヘテロシクロイルからなる群から選択され、前記群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂は、水素であり、

R₃は、ヘキサメソニウム窒素ヘテロアリール及びヘキサメソニウム窒素ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₄は、置換又は非置換フェニルである。

【0062】

一実施の形態では、R₁は、C₂-C₆アルキニル、C₂-C₆アルカノイル、C₅-C₆アリール、C₅-C₆アロイル、C₅-C₆ヘテロアリール、C₅-C₆ヘテロアロイル、C₅-C₆ヘテロシクリル及びC₅-C₆ヘテロシクロイルからなる群から選択さ

れ、前記群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_2 は、水素であり、

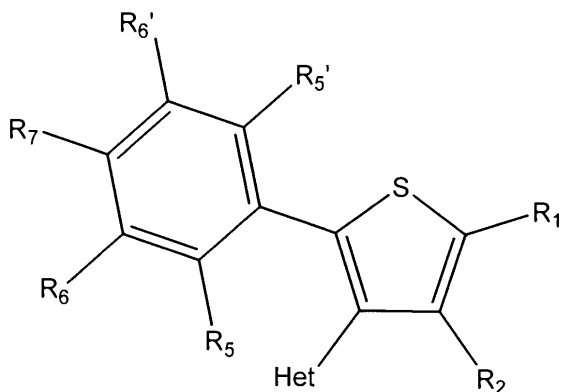
R_3 は、ピリジル、ピペリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジルからなる群から選択され、前記群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_4 は、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から選択される置換基で置換されるフェニルである。

【0063】

一実施の形態は、化学式 (II) の化合物又は薬学上許容可能なその塩の化合物を提供し、化学式 (II) において、

【化3】



化学式 (II)

R_1 及び R_2 は、1又は2以上の前記実施の形態に記載したものであり、

Het は、 C_5-C_7 ヘテロアリール及び C_5-C_7 ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から独立して選択される。

【0064】

好適には、 R_1 は、 C_1-C_{12} アルキル、 C_2-C_{12} アルケニル、 C_2-C_{12} アルキニル、 C_2-C_{12} アルカノイル、 C_5-C_7 アリール、 C_5-C_7 アロイル、 C_5-C_7 ヘテロアリール、 C_5-C_7 ヘテロアロイル、 C_5-C_7 ヘテロシクリル、 C_5-C_7 ヘテロシクロイル及び C_5-C_7 シクロアルキルからなる第4の群から選択され、前記第4群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_2 は、水素であり、

Het は、ピリジル、ピペリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジルからなる群から選択され、前記群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、水素、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から独立して選択される。

【0065】

好適には、 R_1 は、 C_2-C_6 アルキニル、 C_2-C_6 アルカノイル、 C_5-C_6 アリール、 C_5-C_6 アロイル、 C_5-C_6 ヘテロアリール、 C_5-C_6 ヘテロアロイル、 C_5-C_6 ヘテロシクリル及び C_5-C_6 ヘテロシクロイルからなる第5の群から選択され、前記第5の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R_2 は、水素であり、

Het は、ピリジル、ピペリジル及びピリミジルからなる群から選択され、前記群の各物質は、置換性又は非置換性を有し、

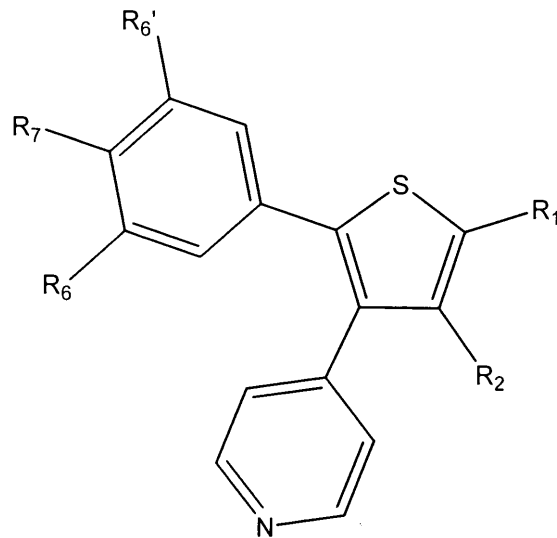
R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' は、水素であり、

R_7 は、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択される。

【0066】

一実施の形態は、化学式 (III) の化合物又は薬学上許容可能なその塩の化合物を提供し、化学式 (III) において、

【化 4】



化学式 (III)

R₁、R₂、R₆、R_{6'} 及び R₇ は、化学式 (I) 又は化学式 (II) を示す 1 又は 2 以上の前記実施の形態に記載するものである。

【0067】

最適には、化学式 (III) の化合物の一実施の形態では、R₁ は、C₁ - C₁₂ アルキル、C₂ - C₁₂ アルケニル、C₂ - C₁₂ アルキニル、C₂ - C₁₂ アルカノイル、C₅ - C₇ アリール、C₅ - C₇ アロイル、C₅ - C₇ ヘテロアリール、C₅ - C₇ ヘテロアロイル、C₅ - C₇ ヘテロシクリル、C₅ - C₇ ヘテロシクロイル及び C₅ - C₇ シクロアルキルからなる群から選択され、前記群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂ は、水素であり、

R₆、R_{6'} 及び R₇ は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から独立して選択される。

【0068】

一実施の形態では、R₁ は、C₂ - C₆ アルキニル、C₂ - C₆ アルカノイル、C₅ - C₆ アリール、C₅ - C₆ アロイル、C₅ - C₆ ヘテロアリール、C₅ - C₆ ヘテロアロイル、C₅ - C₆ ヘテロシクリル及び C₅ - C₆ ヘテロシクロイルからなる第 5 の群から選択され、前記第 5 の群の全物質は、置換性又は非置換性を有し、

R₂ は、水素であり、

R₆ 及び R_{6'} は、水素であり、

R₇ は、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択される。

【0069】

R₂ が水素である化学式 (III) の化合物は、p38αMAPK 酵素の抑制剤として特に有効性が立証され、被検者（被検主体）の炎症抑制に有効である。

【0070】

化学式 (III) の一実施の形態では、化合物は、下化学式の化合物又は薬学上許容可能なその塩の化合物であり、

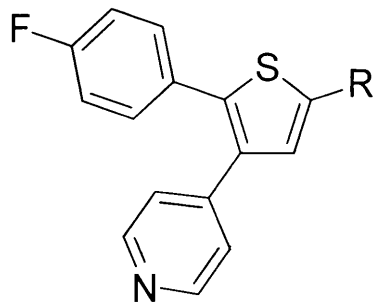
10

20

30

40

【化 5】



R は、下表に示す群から選択される。

10

20

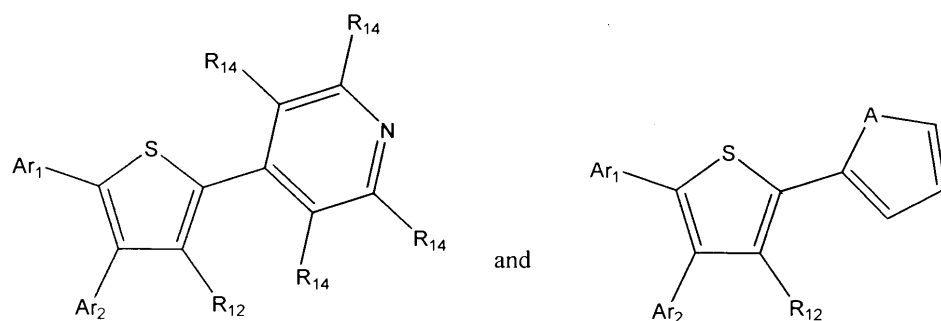
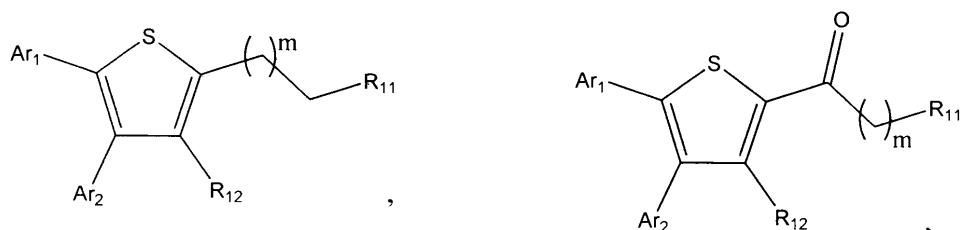
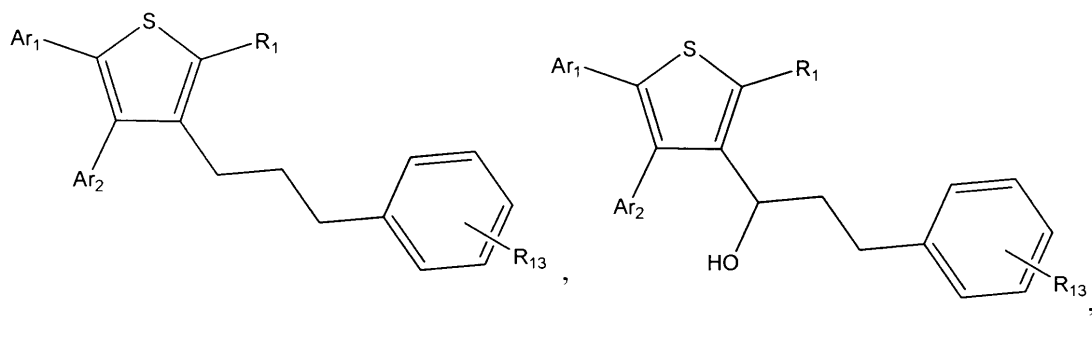
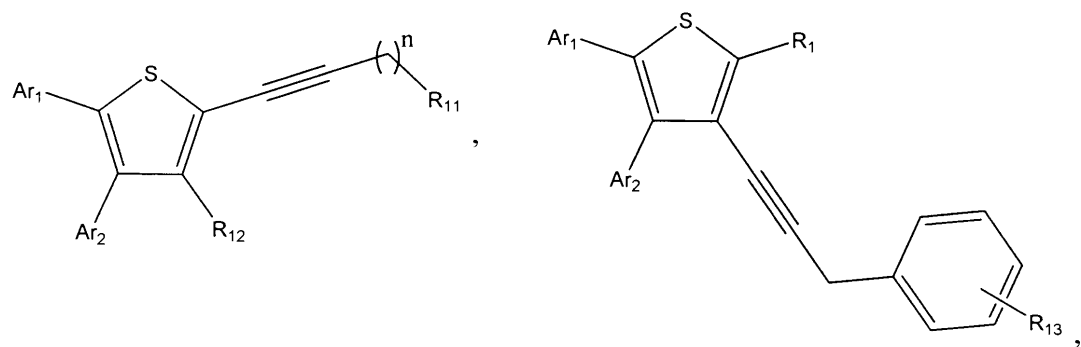
30

40

【 0 0 7 1 】

一好適な実施の形態は、下記構造式から成る群から選択される。化学式 (I) ~ (III) の化合物又は薬学上許容可能なその塩の化合物を提供する。

【化 7】



Ar₁ 及び Ar₂ は、独立して置換され又は非置換型のアリール又はヘテロアリールであり、A は、酸素、硫黄又は窒素から選択され、n は、1 又は 2 であり、m は、0 から 6 であり、R₁ は、化学式 (I) ~ (III) を示す実施の形態の何れか 1 に記載され、

R₁₁ は、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、フェニル、フラン、モルホリン、ピペラジン及び N-フタルイミドからなる群から選択され、

R₁₂ は、フェニル環を R₁₃ で置換できる水素、アルキルフェニル及びヒドロキシアルキルフェニルからなる群から選択され、

R₁₃ は、存在すれば、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ アルカノイルからなる群から選択され、

R₁₄ の各範囲は、水素、フルオロ、クロル、ブロモ、ヨウ化、アミノ及びアミノアルキルからなる群から独立して選択される。

【0072】

10

20

30

40

50

一実施の形態では、 Ar_1 は、置換型又は非置換型のフェニルである。

【0073】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 Ar_2 は、置換型又は非置換のピリジルである。

【0074】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 A は、好適には酸素である。

【0075】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 R_{12} は、好適には水素である。

【0076】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、好適には R_{13} が存在しない。

10

【0077】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 R_{14} の各範囲は、フルオロ又はアミノから独立して選択される。

【0078】

前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 Ar_1 は、4-フルオロフェニルである。

【0079】

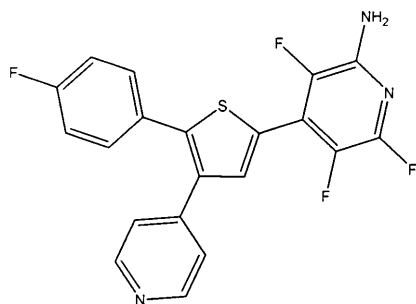
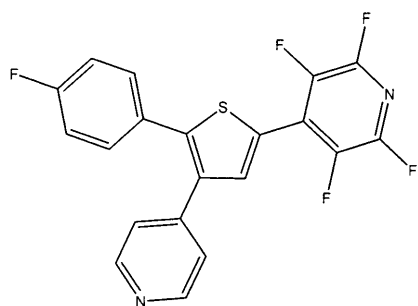
前記複数の実施の形態の何れか1つでは、 Ar_2 は、4-ピリジルである。

【0080】

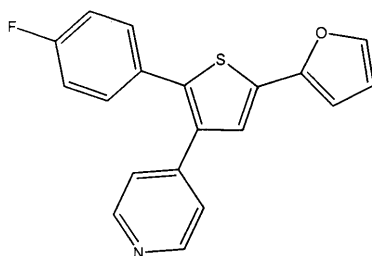
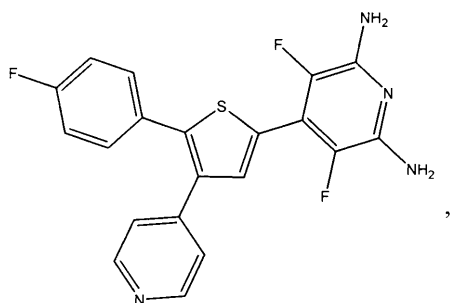
前記複数の実施の形態の何れか1つでは、第1の態様の化合物は、下記構造式からなる群から選択され又は薬学上許容可能なその塩の化合物である。

20

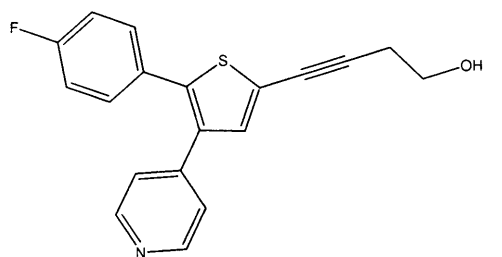
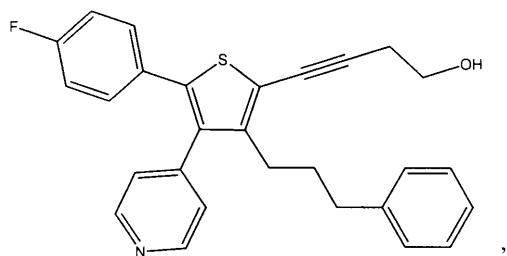
【化 8】



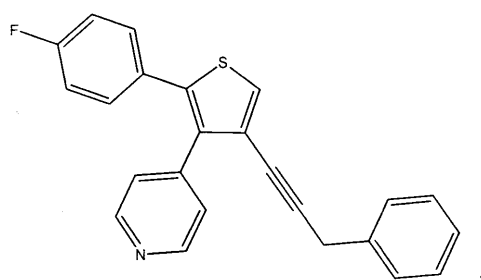
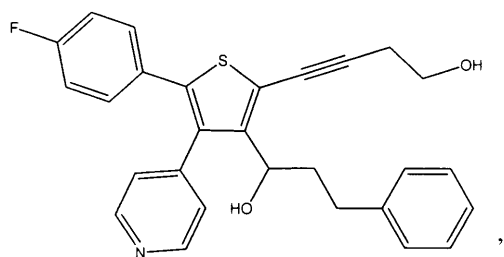
10



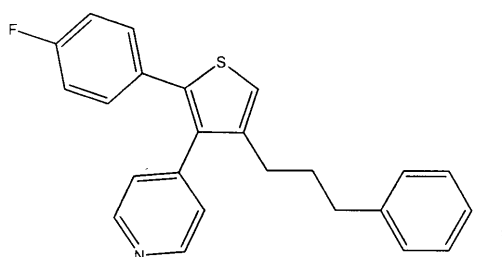
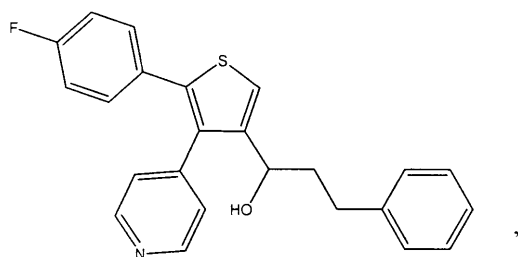
20



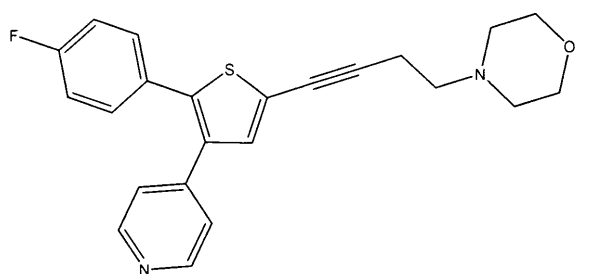
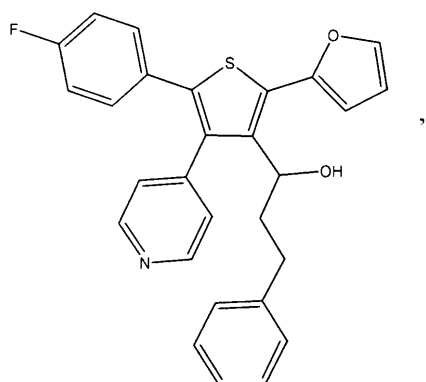
30



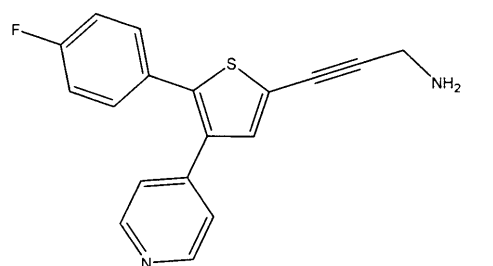
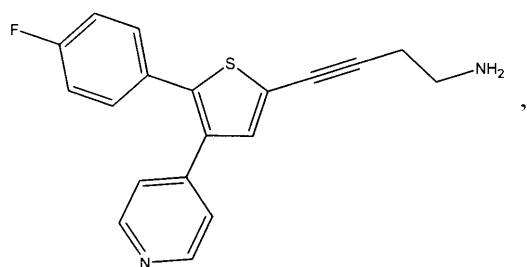
40



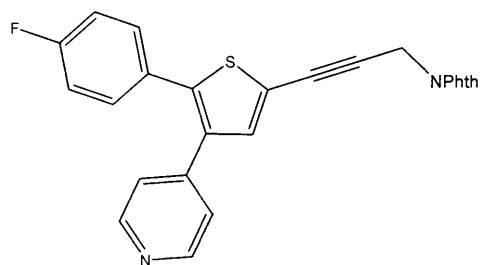
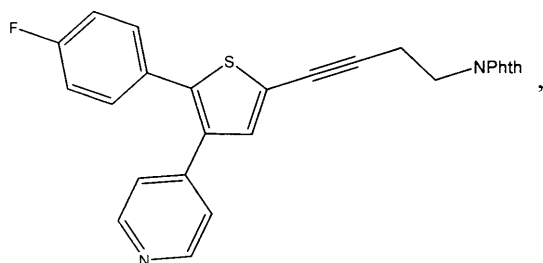
【化 9】



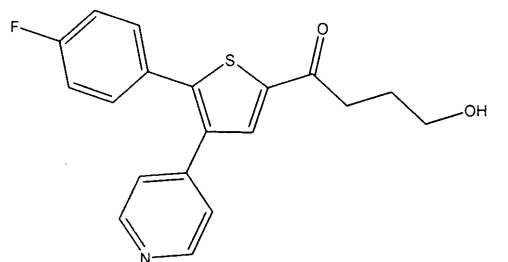
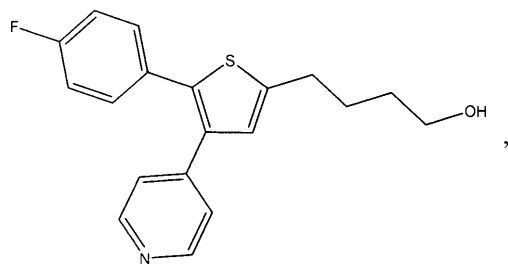
10



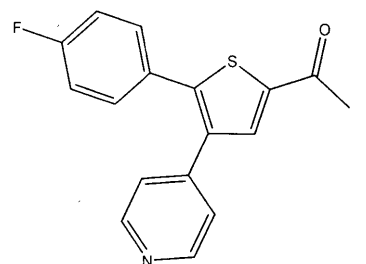
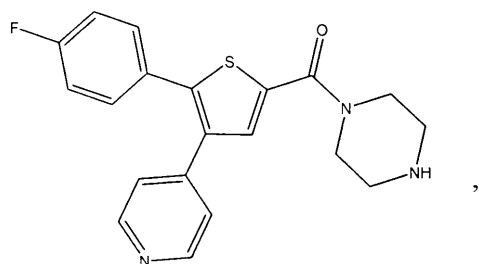
20



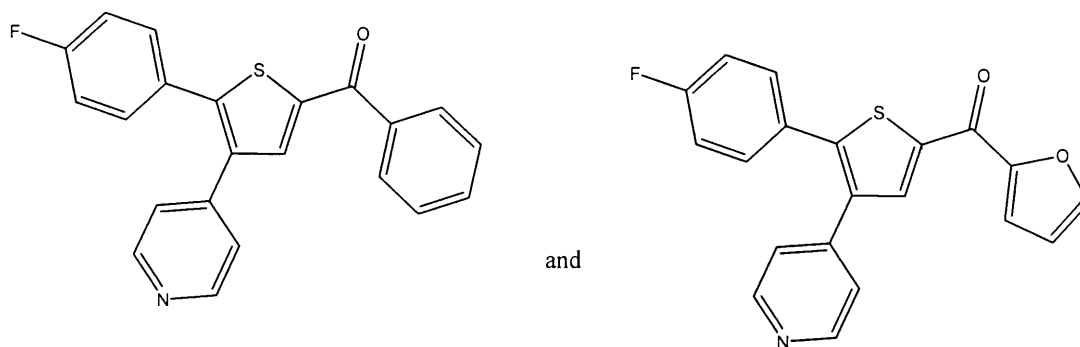
30



40



【化 10】



10

【0081】

前記化合物は、本明細書の実験で概説する多数の化学反応で合成できる。

【0082】

本発明では、非対称中心を備えて、1つ以上の立体異性型で存在できる特定の化合物もあることが認められる。本発明は、1又は2以上の非対称中心で実質的に純粋な異性体型化合物にも関連し、この化合物は、そのラセミ体を含む混合物のみならず、例えば、鏡像体過剰率約90%以上、約95%又は97%以上又は99%以上の異性体型化合物でもよい。例えば、キラル中間体を使用する不斉合成又はキラル分解により、前記異性体が生じられる。本発明の化合物は、幾何異性体として存在する実施例もある。本発明は、実質的に純粋なシス型（Z）又はトランス型（E）又はそれらの混合物にも関連する。

20

【0083】

本発明の第2の態様は、第1の態様の化合物又は薬学上許容可能なその塩の有効量と、薬学上許容可能な医薬用担体、希釈剤及び／又は添加剤とを含む医薬組成物を提供する。

【0084】

医薬組成物は、MAPK抑制、好適にはp38MAPK抑制、より好適にはp38αMAPK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療又は予防することが適切である。

【0085】

医薬組成物は、第1の態様の複数の化合物を含む。複数の化合物を含む医薬組成物の化合物をあらゆる組成比で配合し包含できる。また、周知の同時活性剤、送達担体又は補助剤を医薬組成物に配合し包含させることができる。

30

【0086】

第1の態様の化合物は、治療対象の病気、障害又は症状を抑制又は改善する十分な量の医薬組成物である。当業者は、前記薬剤を含有する化合物と医薬組成物の適切な投薬形態と割合を容易に決定できよう。

【0087】

投薬形態は、錠剤、分散剤、懸濁剤、注入、溶液、シロップ、口内錠、カプセル、座薬、噴霧、経皮パッチ等を含む。また、前記投薬形態は、医薬組成物の調整された投与に対し特に企図又は改善された注入装置、埋設装置又は移植装置を含む。例えば、アクリル樹脂、ワックス、高級脂肪族アルコール、ポリ乳酸、ポリグリコール酸及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等の特定のセルロース誘導体を含む疎水性重合体で医薬組成物を被覆して、治療薬の調整された投与が実施される。他の高分子母体、リポソーム及び／又はミクロスフィアを使用しても、調整された投与が行われる。薬学上許容可能な医薬用担体を本発明の組成物に利用して、全身投与を行うことができる。

40

【0088】

薬学上許容可能な添加剤を医薬組成物に適切に配合することができる。「薬学上許容可能な添加剤」は、安全に使用して全身投与を行う固体又は液体の充填剤、希釈剤又は封入物質を意味する。特定の投与法に依存して、周知の種々の医薬用担体を使用できる。糖、澱粉、セルロース及びその誘導体、モルト、ゼラチン、タルク、硫酸カルシウム、植物油

50

、合成石油、多価アルコール、アルギン酸、リン酸塩緩衝溶液、乳化剤、等張食塩水並びに無ピロジェン水を含む群から医薬用担体又は添加剤を選択できる。

【0089】

適切な投与経路を使用して、本発明の医薬組成物を被験者に投与できる。例えば、経口、直腸、非経口、舌下、口内、静脈内、関節内、筋肉内、皮内、皮下、吸入、眼内、腹腔内、脳室内、経皮等が投与経路である。

【0090】

1又は2以上の薬学的に活性な本発明の化合物の所定量を含む容器、カプセル、小袋又は錠剤等の分離単位で、粉末若しくは顆粒として又は水溶液若しくは水性懸濁剤、非水溶液体、水中油型乳剤若しくは油中水型乳剤として投与に適する本発明の医薬組成物を生成できる。1又は2以上の必須成分を構成する担体と共に、1又は2以上の本発明の薬学的活性化合物の関連物を生産する工程を含む薬学上のあらゆる全ての方法で前記医薬組成物を製造できる。約言すると、液状担体又は微粉碎した固体の担体又は両者に本発明の薬剤を均一かつ十分混合し、その後、必要に応じて所望の体裁に製品を成形して、医薬組成物が生成される。

10

【0091】

本発明の第3の態様は、第1の態様の化合物、薬学上有効なその塩の化合物又は第2の態様の医薬組成物を被験者に有効量投与する過程を含み、MA PK抑制に対応する病気、障害又は症状の被験者を治療する方法にある。

【0092】

本発明の第4の態様は、MA PK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療する第1の態様の化合物、薬学上有効なその塩の化合物又は第2の態様の医薬組成物に備える。

20

【0093】

本発明の第5の態様は、MA PK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療する医薬の製造に対し、第1の態様の化合物又は薬学上有効なその塩の化合物の使用法に備える。

【0094】

第3、第4及び第5の態様の病気、障害又は症状は、p 38 MA PK抑制に適切に対応するものである。

【0095】

第3、第4及び第5の態様の病気、障害又は症状は、p 38 α MA PK抑制に好適に対応することが好ましい。

30

【0096】

第3の態様の方法並びに第4及び第5の態様の使用法は、MA PK抑制、特にp 38 MA PK抑制、より詳細にはp 38 α MA PK抑制による被験者の炎症の低減法又は炎症治療での使用法である。

【0097】

第3、第4及び第5の態様の病気、障害又は症状は、関節炎、炎症性腸疾患、喘息、乾癬、心筋の傷害、心臓再構築、腎臓線維症、脳卒中、癌、アルツハイマー病、ヒト免疫不全ウイルス、慢性閉塞性肺疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性呼吸不全症候群、虚血性心疾患、急性冠動脈症候群、大きなうつ病性障害、歯痛、アテローム性動脈硬化、神経障害痛みの1又は2以上並びに前記病気、障害又は症状1又は2以上に関連する炎症である。

40

【0098】

飼育動物、家畜動物又は人間を被検主体とすることが望ましい。炎症を低減する治療を必要とする人間を患者又は被験者とすることが最適である。

【0099】

本発明の第6の態様は、p 38 MA PK酵素に関連する第1の態様の化合物又は薬学上有効なその塩の錯体に備えるものである。

【0100】

一実施の形態では、p 38 MA PK酵素は、p 38 α MA PK酵素である。

50

【0101】

本発明の特定化合物の特徴と p 3 8 α M A P K との関連性を下記実験段落に詳細に記載する。本発明の化合物とその有効性の具体的な実施の形態を例示する意図で下記に関連性を説明するが、本発明を限定する如何なる目的も存在しない。

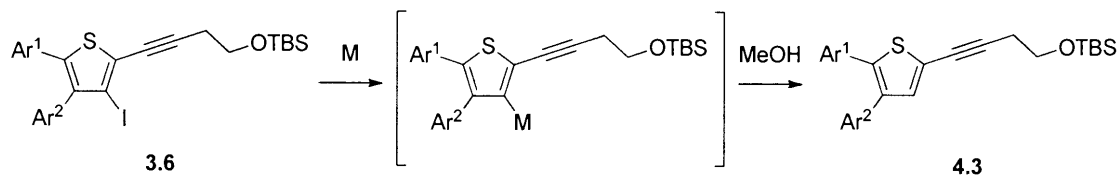
合成法及び結果

【0102】

金属ハロゲン交換反応の出発原料求核剤として合成利用可能な 3-イオドチオフェン 3.6 を使用した。−78 ° C テトラヒドロフラン中でイソプロピルマグネシウム塩化物及び塩化リチウムの錯体により 3-イオドチオフェン 3.6 を処理した。チオフェン 3.6 の有機マグネシエートは、種々の有機金属反応に使用される重要な中間体となる。

10

【化 1 1】

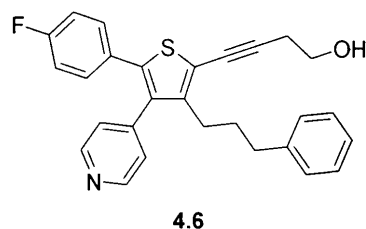


【0103】

チオフェン化合物 4.3 及び 4.6 の合成：

【化 1 2】

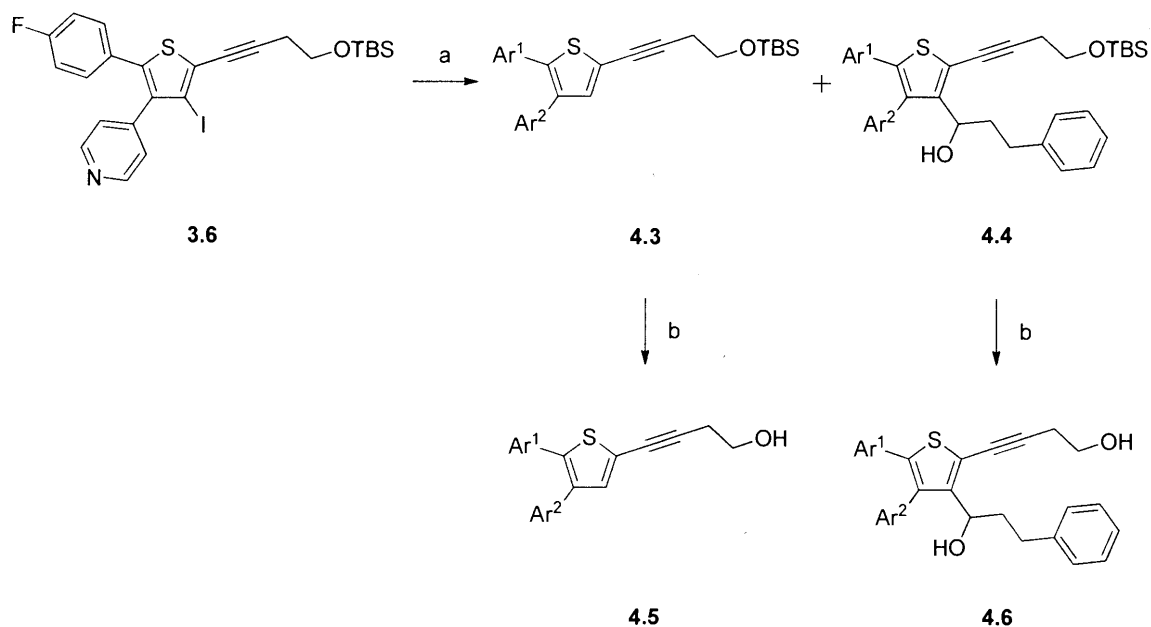
20



有機マグネシウム化合物とヒドロシナムアルデヒドとの反応により、収率 64 % のドロキシ化類似化合物 4.4 と共に、還元された副生成物 4.3 とを生成した。フッ化アンモニウムを用いる化合物 4.3 及び 4.4 の下化学式に示す TBS 脱保護反応により、化合物 4.5 及び 4.6 を生成した。

30

【化 1 3】



40

50

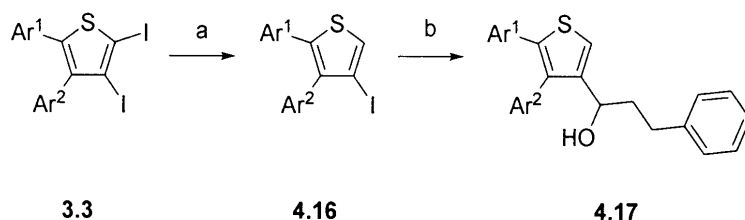
ヒドロキシ化類似化合物 4.6 の合成 ($Ar^1 = 4-F-Ph$ 、 $Ar^2 = Pyr$)。試薬及び状態：(a) $iPrMgCl$ 、 $LiCl$ 、THF、 $78^\circ C$ 、30分、ヒドロシナムアルデヒド、 $0^\circ C$ 、1時間、4.3 : 36%、4.4 : 64%、(b) NH_4F 、MeOH、還流、16時間、4.5 : 95%、4.6 : 99%。

【0104】

ニヨウ化チオフエン 3.3 から 2 段階で化合物 4.17 を合成した。第 1 の段階では、チオフエンの α -位置での置換を回避して、脱ハロゲン化反応を行った。イソプロピルマグネシウム塩化物及び塩化リチウム錯体により化合物 3.3 を $-78^\circ C$ で処理し、次にメタノールで急冷して収率 95% の一ヨウ化化合物 4.16 を生成した。4.16 化合物を再金属化し、ヒドロシナムアルデヒドと反応させて、収率 63% のヒドロキシ化類似化合物 4.17 を生成した。

10

【化 14】



類似化合物 4.17 の合成 ($Ar^1 = 4-F-Ph$ 、 $Ar^2 = Pyr$)。試薬及び状態：(a) $iPrMgCl$ 、 $LiCl$ 、THF、 $-78^\circ C$ 、30分、95%、(b) $iPrMgCl$ 、 $LiCl$ 、テトラヒドロフラン、 $-78^\circ C$ 、30分、ヒドロシナムアルデヒド、 $0^\circ C$ 、1時間、63%。

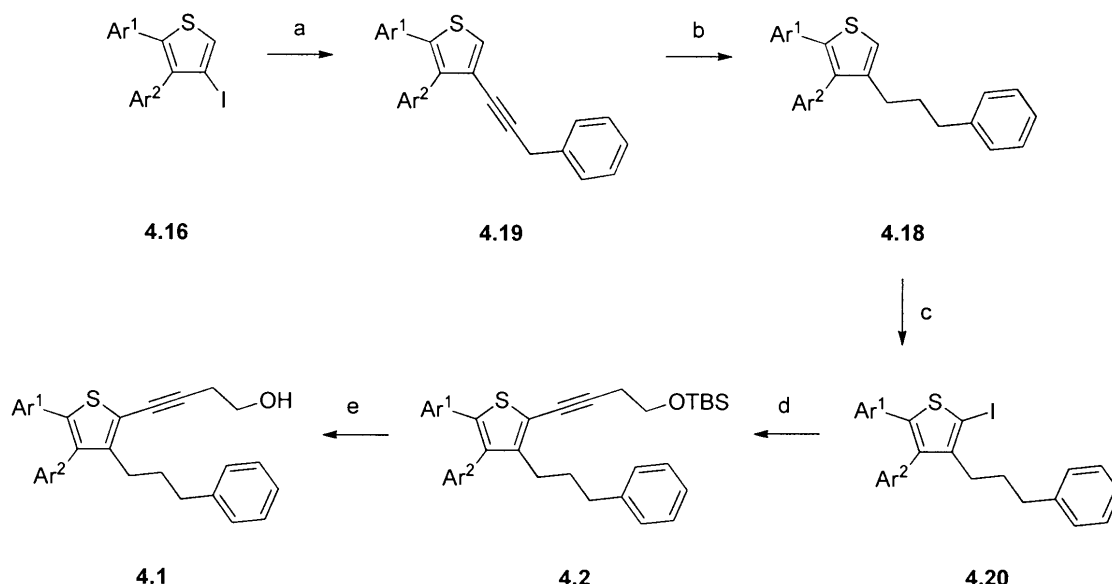
20

【0105】

3-イオドチオフエン中間体 4.16 との菌頭結合に続き水素化し、3-フェニルプロピルチオフエン 4.18 を合成した。3-イオドチオフエン 4.16、3-フェニル-1-プロピン及びビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)二塩化触媒の基本条件下の反応により、収率 28% のアルキン 4.19 を生成した(下式に示す)。標準水素化状態を使用して三重結合を減少し、定量的に 3-フェニルプロピルチオフエン 4.18 を得た。硝酸銀及びヨウ化カリウムを使用する α -位置でのチオフエンのヨウ素化により、定量的に 2-ヨードチオフエン 4.20 を生成した。2-ヨードチオフエン 4.20 の合成により、TBS 保護 3-ブチン-1-オールとの菌頭反応を行い、収率 58% の保護チオフエン 4.2 を得た。メタノール還流下、化合物 4.2 とフッ化アンモニウムとの反応により、収率 96% の最終生成物 4.1 を得た。

30

【化 1 5】



10

4.1 の合成 ($Ar^1 = 4-F-Ph$ 、 $Ar^2 = Pyr$)。試薬及び状態：(a) 3-フェニル-1-プロピン、 CuI 、 PPh_3 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 Et_3N 、THF、 $120^\circ C$ 、2時間、28%、(b) H_2 、 Pd/C 、 $EtOH$ 、反応、3日、定量、(c) $AgNO_3$ 、 I_2 、 $MeCN$ 、反応、1.5時間、定量、(d) (ブター3-イン-1-イルオキシ) (tert-ブチル) ジメチルシラン 3.5、 CuI 、 PPh_3 、 $PdCl_2(PPh_3)_2$ 、 Et_3N 、THF、 $120^\circ C$ 、2時間、58%、(e) NH_4F 、 $MeOH$ 、還流、16h、96%。

20

化合物 4.1 及び関連するチオフエン類似化合物の生物学的評価

【0106】

化合物 4.1 チオフエン及び類似化合物の生物学的検査の目的は、不活性型及び活性型 $p38\alpha MAPK$ の両方に対する結合能とその抑制活性とを決定することにある。試験管活性化分析の調査に対し特定化合物を選択し、それらが $p38\alpha MAPK$ のリン酸化を抑制するか否かも決定した。更に、細胞分析の評価を実施し、化合物が炎症誘発性サイトカイン $TNF-\alpha$ 及び $IL-6$ 生成を抑制するか否かを確認した。炎症性媒介物質は、心臓改善と心不全進行との役割が知られているため、心臓筋細胞及び繊維芽細胞の細胞分析を実施し、心肥大及び線維症に関する化合物の効能を調査した。重要な要因は、合成化合物の代謝及び毒性を決定することである。

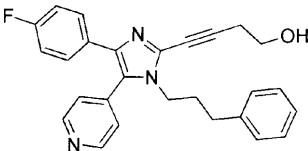
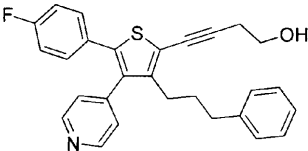
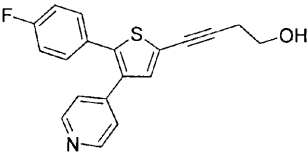
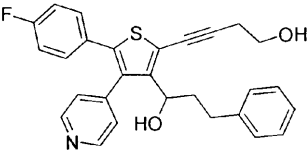
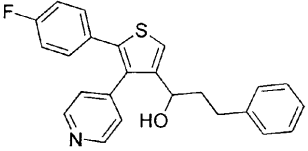
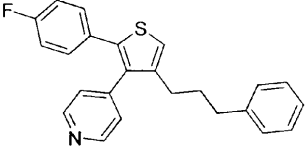
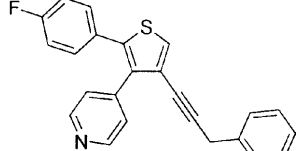
30

【0107】

不活性非リン酸化型及び活性リン酸化型 $p38\alpha MAPK$ の両型を用い、蛍光偏光 (FP) 結合分析を使用し、化合物 4.1 及び中間生成物及び関連化合物の結合能を決定した。また、放射性 (^{33}P 標識 ATP) 濾過結合分析を使用してリン酸塩結合を直接測定し、 $p38\alpha MAPK$ 活性の抑制について多数の化合物を評価した (www.kinase-screen.mrc.ac.uk)。酵素の両型に対する合成化合物の結合能と共に、 $p38\alpha MAPK$ に対する抑制活性を表 1 に要約する。非チオフエン化合物と比較するため、表 1 に示す周知の抑制剤 RWJ 67657 に対し生物学的試験を実施した。

40

【表 1】

化合物	K_i (μM , 平均値 $\pm$ 標準誤差) 不活性 p38 α	K_i (μM , 平均値 $\pm$ 標準誤差) 活性 p38 α	IC_{50} (μM , 平均値)
 RWJ67657 (1.49)	0.21 ± 0.04	0.013 ± 0.006	lit. 0.03 ± 0.003
 4.1	2.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.18
 4.5	2.0 ± 0.2	0.56 ± 0.06	0.16
 4.6	> 10.0	3.85	4.72
 4.17	1.9 ± 0.3	0.99 ± 0.09	0.26
 4.18	1.5 ± 0.5	0.72 ± 0.03	0.27
 4.19	> 10.0	9.44	n.d.

n. d. : 不確定。3 μM 未満の K_i 値を有する化合物に対し、不活性 p38 α MAPK を使用して $n = 3$ を実験 3 回及び活性 p38 α MAPK を使用して $n = 2 - 3$ を実験 2 回の結合分析を実施した。実験 2 回の平均から 50% 抑制値 (IC_{50}) を決定した。

【0108】

多くの場合、チオフェン化合物の結合能は、非リン酸化型に比べリン酸化型の酵素が 2 倍から 4 倍強いことが判明した。データから構造的な活性相関を推論できる。ベンジル水酸基を添加すると、4.72 μM の IC_{50} 値を有する化合物 4.6 の活性が幾分低下した。化合物 4.17 のアルキン置換基を除去すると、四置換化合物 4.6 に比べて、0.26 μM の IC_{50} の活性を大幅に改善できる点に注意すべきである。化合物 4.18 の

IC₅₀は、0.27 μMであり同等であった。化合物4.19のチオフェンの3-位置に配置されるアルキンは、結合能が完全に低下し、3-位置のアルキンの硬直により活性に不利な可能性を示す。しかしながら、ブチノール部分を保持して3-位置の置換基を除去すると、活性p38αMAPKに対するKi値0.56 μMを有する化合物4.5により良好な結合となり、IC₅₀が0.16 μMを有し抑制活性を緩和する。要約すると、最高抑制活性値を示す2つの化合物4.1及び4.5の類似性は、チオフェン核への4置換基の付加が活性に不要なことを示す。また、中程度のIC₅₀値を有する化合物4.17及び4.18は、チオフェン核の周囲の三置換基が結合と抑制に好ましいことを示す。

生体外活性化分析

【0109】

公知の方法を使用して生体外活性化分析法により最も有効な化合物を評価した。パンp38MAPK及び活性（リン酸化）p38αMAPKに対する抗体を使用し、免疫ブロット法の分析を行った。本分析では、化合物が不活性非リン酸化p38α酵素に結合し、上流MKK6により活性化を妨げるか否かを評価した。評価手順は、10 μM及び1 μM濃度の検査化合物と共に不活性非リン酸化p38αMAPKを30分間予備培養する過程を含む。ATP及びMKK6を添加して反応を開始し、15分間続行した。エチレンジアミン四酢酸（EDTA）を使用して反応を停止し、次にウェスタンブロット分析を実施し、p38αMAPK活性化（リン酸化）の抑制範囲を定性的に決定した。ウェスタンブロット分析法による活性化分析結果を図1に示す。濃度10 μMでのp38αMAPKのリン酸化抑制作用が全化合物で認められた。最初の配位子結合試験結果では、前記化合物は、不活性非リン酸化型p38αMAPKに対する弱い結合性を示した（表1）。これは、化合物が非リン酸化酵素の活性部位をある程度占有し、その活性化を妨げる配座変化の発生を示す。

細胞分析

【0110】

サイトカイン遺伝子形質発現の抑制により、合成チオフェン4.1及びその類似化合物の抗炎症効果を決定する分析を行った。また下流の影響も調査した。炎症誘発性サイトカインは、肥大及びコラーゲン合成（線維症）を含む心臓改善の刺激により心機能に悪影響を与えることが知られている。心臓改善に対する合成化合物の効果も決定した。

化合物4.1及び類似化合物の抗炎症効果

【0111】

単核球性（THP-1）細胞でのTNF-α及びIL-6遺伝子発現の抑制に対し、細胞分析法で特定の化合物の試験を行った分析結果を図2及び図3に示す。公知の方法を使用して、THP-1細胞をLPSで処理して、TNF-α及びIL-6遺伝子を発現した。図2及び図3は、最も有効な2つの合成化合物：化合物4.1と三置換型チオフェン4.5によるサイトカイン抑制を示す。三置換型チオフェン4.5は、濃度1 μM及びそれ以上でTNF-α遺伝子発現の抑制を示した（図2）。試験した全類似化合物は、図3に示す化合物4.1及び4.5を含むLPS誘導IL-6遺伝子発現の強い抑制を示した。

心臓改善に関する細胞機能に対する影響

新生ラット心臓筋細胞肥大の測定

【0112】

アンギオテンシンII（Ang II、100 nM）又はTNF-α（10 ng/mL）で刺激して、前記合成化合物の公表手順に従い、3Hロイシン取込みにより新生ラット心臓筋細胞（NCM）肥大を決定した。ベータ計測器のシンチレーション流により3H水準を計数して、3Hロイシン取込みレベルを決定した。Ang II及びTNF-αは、p38αMAPKの周知の活性化物質であり、予想通り、Ang II及びTNF-αは、NCM肥大を大幅に刺激した。試験した全類似化合物は、用量依存的にAng II-及びTNF-α-誘発NCM肥大を抑制した。図4及び図5は、化合物4.1及び4.5を含む本発明の多数の化合物によるNCM肥大の抑制を示す。

新生ラットの心臓繊維芽細胞コラーゲン合成の測定

【0113】

Ang I I (100 nM) により刺激して、公表手順により、³Hプロリン取込みレベルを計測して、新生ラットの心臓繊維芽細胞 (NCF) コラーゲン合成に関する化合物の影響を決定した。心臓筋細胞肥大分析と同様の方法で、³Hプロリン取込みレベルを決定した。Ang I I は、好中球走化性因子コラーゲン合成を大幅に刺激した。化合物 4. 5 は、Ang I I 擬似 NCF コラーゲン合成の用量依存的抑制を示した (図 6)。しかし、化合物 4. 1 は、1 μM の濃度では Ang I I 誘導 NCF コラーゲン合成を抑制しなかった。

新生ラットの心臓繊維芽細胞の細胞生存性測定

10

【0114】

3- (4, 5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2, 5-ジフェニルテトラゾリウム臭化物 (MTT) 分析による公表された方法を使用して NCF 細胞生存性を測定した。両化合物 4. 1 及び 4. 5 の各々は、10 μM 及び 25 μM の濃度では NCF 細胞生存性に影響しない良好な毒性を示した (図 9)。

腎臓線維症に関する細胞機能の影響

ラット糸球体間質細胞コラーゲン合成の測定

【0115】

Ang I I (100 nM)、尿毒症毒素：インドキシル硫酸エステル (IS、10 M)、p-クレゾール硫酸塩 (PCS、100 M) 及び m-クレゾール硫酸塩 (MCS、100 M) により刺激して、公表手順に従い ³Hプロリン取込みレベルを計測して、ラット糸球体間質細胞 (RMC) コラーゲン合成に関する化合物の影響を決定した。NCF コラーゲン合成分析と同様の方法で、³Hプロリン取込みレベルを決定した。Ang I I、IS、PCS 及び MCS は、RMC コラーゲン合成を大幅に刺激した。化合物 4. 5 は、Ang I I、IS、PCS 及び MCS 刺激による RMC コラーゲン合成の用量依存的抑制を示した (図 8)。

20

化合物 4. 1 及び 4. 5 の生体外代謝

【0116】

肝ミクロソーム (顆粒体) を使用する生体外分析法で化合物 4. 1 及び 4. 5 の代謝安定性を検定した。多数の薬物代謝酵素、例えば CYP 450 酵素を含む肝ミクロソームは、肝クリアランス決定に有益なモデルである。生体内での代謝クリアランス (喪失量) の予測として、人間、ラット及びマウスの肝ミクロソームを使用して、生体外代謝安定性を検討した。2つの化合物の代謝安定性指標を表 2 に示す。表 2 の結果から、人間、ラット及びマウスの肝ミクロソームの化合物の見かけ分解割合は、両化合物 4. 1 及び 4. 5 では、高ミクロソーム予測抽出率 (EH) に対し中程度であった。化合物 4. 5 は、肝ミクロソームの全 3 種でより良好な代謝安定性を示した。化合物 4. 5 は、半減期が比較的短い、人間のミクロソームでは許容可能な固有クリアランス及び E_H 値を示した。

30

【表 2】

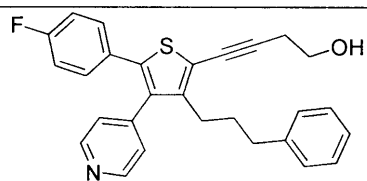
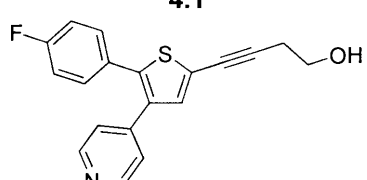
化合物	種	見かけ分解 半減期(分)	生体内 CL_{int} (μL /分/mg タンパク質)	ミクロソーム 予測値 E_H
 4.1	ヒト	8	219	0.92
	ラット	5*	319*	0.91*
	マウス	5*	342*	0.94*
 4.5	ヒト	71	24	0.58
	ラット	16	110	0.78
	マウス	9	184	0.89

表 2：人間、ラット及びマウスの肝ミクロソームでは、化合物 4. 1 及び 4. 5 の代謝安定性指標は、ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸（NADPH）－依存分解特性に基づく。＊値は、濃度が 5 分までに定量分析下限（LLQ）のみを超えたときの近似値であり、最初の 2 時点（即ち 2 分及び 5 分）のみを用いて分解指標を評価した。

急性毒性調査

【0117】

化合物 4. 5 の急性毒性を検討した。毒性調査では、2 週間にわたり経口強制飼養により、1 日 2 回、150 mg/kg の化合物 4. 5 を 4 匹の雄スピローグドーリー（SD）ラットに投与した。水中 1 % カルボキシメチルセルロース（CMC）を 4 匹の雄 SD ラット対照群に投与した。最初の服用後、1 時間後及び 12 時間後、7 日及び 14 日に血液試料を収集し分析した。その後、ラットを犠牲にして器官を収集し分析した。1 日、2 日、4 日、7 日、10 日及び 14 日に各体重を測定した。化合物 4. 5 の急性毒性調査から得られる血液の MTT アッセイ試験結果を図 7 に示す。2 週間の各ラットの個体重の増加量を図 10 a に示す。溶媒投与群（図 10 b）と比較して平均体重に相違が無かった。腎臓、心臓及び肝臓の重量は、溶媒投与群と同様であるが、脾臓の質量低下を観察した（図 11）。

【0118】

全血液、ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、平均赤血球ヘモグロビン、平均赤血球量、赤血球分布幅、平均赤血球ヘモグロビン濃度及び肝機能の全てを評価した。処置群と溶媒投与群との間で相違が認められなかった。肝臓毒性が多数の p38 α MAPK 抑制剤破壊を発生すれば、肝機能に対する無変化を確認できる可能性がある。高速液体クロマトグラフィー質量分析（HPLC-MS）を使用して、薬対象最適化センター（CDCO）で血液試料を分析し、異なる 3 時点でのラット血漿中の化合物 4. 5 の濃度を決定した（表 3）。化合物 4. 5 の 300 mg/kg/日の摂取は、酵素 IC50 値より 2 倍から 9 倍高いピーク血漿レベルの結果を示した。これは、十分な化合物量の循環を示す。急性毒性調査の全体的な結果は、化合物 4. 5 に対するラットの十分な耐久性を示す。

【表 3】

採取時間	ラット 1	ラット 2*	ラット 3	ラット 4
最初の服用 1 時間後	1357	0.9	325	327
最初の服用 12 時間後	8	7	147	5
7 日後	5	424	58	6
14 日後	7	105	32	14

表 3：ラット血漿中の化合物 4. 5 濃度（nM）。＊動物から得た第 2（2 回）の試料組

の分析により、不規則に表れるラット 2 の濃度特性をデータから確認した。ラット 2 のデータを分析から除外した。

化合物 4. 1 及び関連化合物の概要

【0119】

試験を行った大部分の合成類似化合物は、p38αMAPK に対して有効な抑制力を示し、抗炎症特性を示すものと予測した。生体外の合成チオフェン類似化合物は、全て用量依存の LPS 刺激 THP-1 細胞による IL-6 生成の抑制を示した。TNF-α 生成の一部の抑制も存在した。化合物が心臓改善に影響を及ぼすか否かを決定する追加の分析を行った。心臓改善、心臓筋細胞肥大及び心臓繊維芽細胞コラーゲン合成の 2 つの主要機構の調査では、所与の肯定的結果が得られた。全合成類似化合物により、Ang II 及び TNF-α 誘導性心臓筋細胞肥大を用量依存的に抑制した。高濃度の前記化合物は、心臓繊維芽細胞コラーゲン合成も抑制する。心臓改善に悪影響を与える炎症性サイトカインが公知であれば、p38αMAPK 系路の抑制は、心臓病に関連する心臓改善を減少する潜在的な手段である。一例として、化合物 4. 5 は、アンギオテンシン II 及び尿毒症毒素 (IS、PCS 及び MCS) 刺激性ラット系球体間質細胞コラーゲン合成を用量依存的に抑制した。腎臓線維症に悪影響を与えるレニンアンギオテンシナルドステロン系、炎症性サイトカイン及び尿毒症毒素が公知であれば、p38αMAPK 系路の抑制は、腎臓疾患に関連する腎臓線維症を減少する潜在的な手段である。

10

【0120】

更に、高分解率と高ミクロゾーム抽出率の中程度である両最良化合物 4. 1 及び 4. 5 の代謝安定性が判明した。ヒト、ラット及びマウスの肝ミクロソームでは、化合物 4. 5 は、化合物 4. 1 より代謝安定特性が良好であり、次に急性毒性を検査した。ラットモデルは、この化合物への十分な耐久性があった。投与量 300 mg/kg/日は、p38αMAPK 抑制に必要な濃度を十分に超える 325 nM と 1357 nM との間のピーク循環濃度となり、十分な化合物量の循環を示した。

20

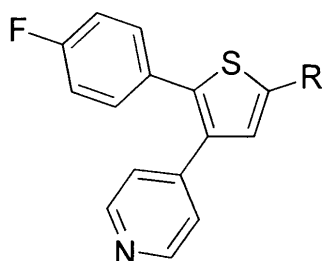
改良型チオフェン p38αMAPK 抑制剤の調査

【0121】

分子量及び親油性を低減してチオフェン化合物の生理化学的特性の潜在的な改善に集中して、更に試験を行った。下記チオフェン核を基調として分子モデルを実施して、この研究を更に遂行した。

30

【化 19】



40

【0122】

1BL7 及び 2EWA 結晶構造内に潜在的置換基の範囲を組み込んで、p38αMAPK 活性部位内の結合構造を予測した。結果を下記表 4 に示す。

【表 4】

評価	R*	得点	評価	R*	得点	評価	R*	得点
1		-8.83	17		-7.71	33		-7.26
2		-8.60	18		-7.67	34		-7.23
3		-8.31	19		-7.66	35		-7.22
4		-8.27	20		-7.66	36		-7.20
5		-8.21	21		-7.65	37		-7.20
6		-8.12	22		-7.61	38		-7.15
7		-7.96	23		-7.60	39		-7.10
8		-7.91	24		-7.54	40		-7.05
9		-7.91	25		-7.53	41		-7.05
10		-7.90	26		-7.48	42		-7.01
11		-7.85	27		-7.46	43		-6.94
12		-7.82	28		-7.46	44		-6.93
13		-7.80	29		-7.35	45		-6.86
14		-7.78	30		-7.35	46		-6.84
15		-7.73	31		-7.27	47		-6.81
16		-7.72	32		-7.26	48		-6.19

表 4：1 B L 7－2 E W A 結晶構造に立案した化合物の集合評価値を組み込んだ。＊破線は、生成された結合を表す。

【0123】

表 4 に示す化学的結合構造の集合得点から、最良得点の化合物は、水酸基に代わる末端アミンを含む。本類似化合物は、周囲のアスパラギン酸（A s p）168 及びアスパラギン（A s n）155 側鎖と共に水素結合相互作用を形成できる。通常、異なる鎖長を有す

10

20

30

40

50

るアルキニルアミン類似化合物は、十分に集合結合（ドッキング）を行った。水酸基をピペラジン又はモルホリン部分で置換した類似化合物も、高く評価された。集合結合研究による評価を使用して、異なる鎖長、末端水素結合供与体、 α 位置の水素結合受容体及び高可撓性を有する種々の化合物を合成し、親油性等の生理化学的特性を監視しながら効能を改善した。

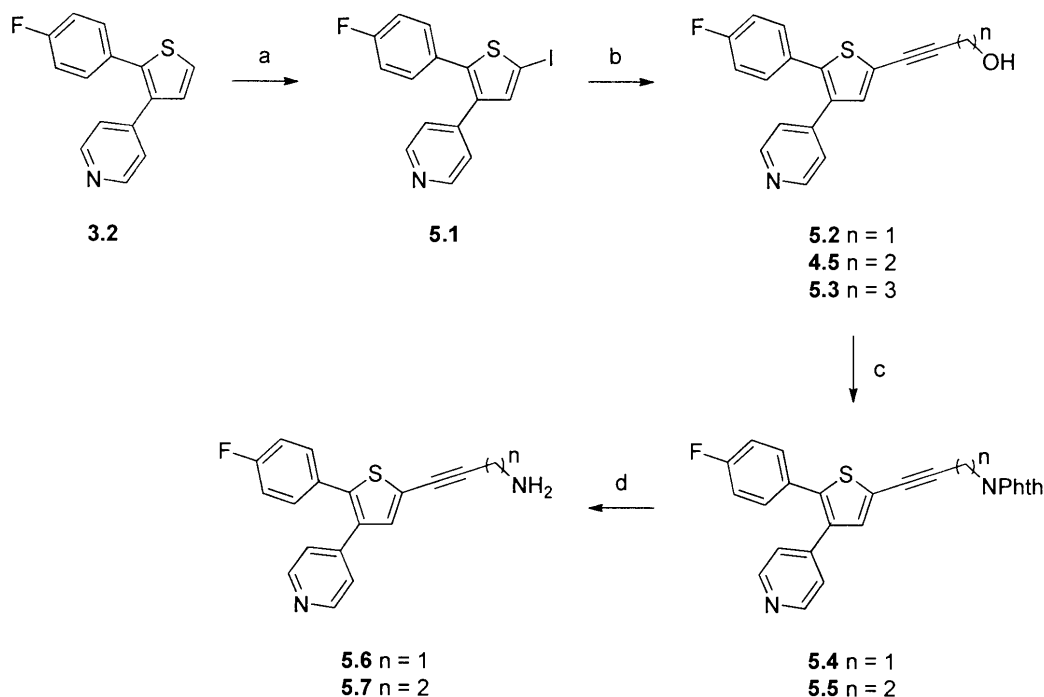
三置換型チオフエン類似化合物の合成

鎖長の変更及び水酸基の置換

【0124】

化合物 4. 5 の合成を簡略化して、異なる鎖長を有する類似化合物を調査した（下式）。最初に、硝酸銀及び分子ヨウ素を使用する α - 位置の化合物 3. 2 のヨウ素化により、
 収率 74 % の白色粉末 2-ヨードチオフエン 5. 1 を生成した。2-ヨードチオフエン 5. 1 の適当なアルキニルアルコールとの菌頭結合反応により、ヨウ化銅、トリフェニルホスフィン、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）二塩及びトリエチルアミンを使用し、高収率の相互結合生成物を生成した。プロパルギルアルコール 5. 2、ブチニルアルコール 4. 5 及びペンチニルアルコール 5. 3 を各々 76 %、87 % 及び 85 % の収率で合成した。結合計算の結果から、低エネルギー形態で p 3.8 α M A P K 構造にアルキニルアミンを結合できることが判明した。従って、合成したアルキニルアルコール類似化合物を対応するアルキニルアミン（下記反応式）に変換した。アルキニルアルコール、フタルイミド及びトリフェニルホスフィンの混合物に N, Nジイソプロピルアゾジカルボン酸を添加して、光延反応を行い、前記類似化合物を合成した。光延反応により、フタルイミド基をアルコール部分で置換して、各々収率 51 % 及び 93 % でプロパルギルフタルイミド 5. 4 及びブチニルフタルイミド 5. 5 を製造した。ヒドラジン水和物を含有するフタル基を開裂して、各収率 78 % 及び 75 % のアミン 5. 6 及び 5. 7 を生成した。

【化21】



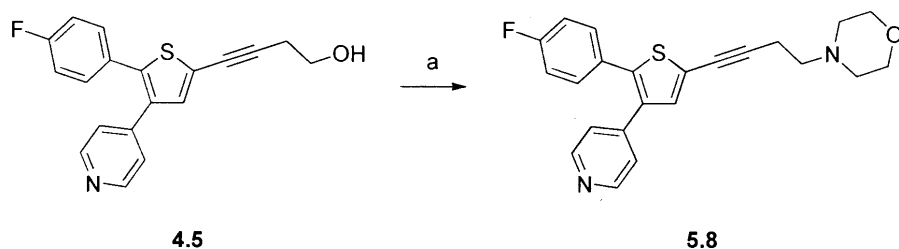
アルキニルアルコール 4. 5、5. 2 及び 5. 3 並びにアルキニルアミン 5. 6 及び 5. 7 の合成。試薬及び状態：（a）AgNO₃、I₂、MeCN、反応、16時間、74 %、（b）PdCl₂（PPh₃）₂、アルキニルアルコール、PPh₃、CuI、Et₃N、テトラヒドロフラン（THF）、還流、2時間、5. 2：76 %、4. 5：87 %、5. 3：85 %、（c）フタルイミド、ジイソプロピルアゾジカルボン酸（DIAD）、PPh₃、THF、反応、20時間、5. 4：51 %、5. 5：93 %、（d）NH₂N

H₂、H₂O、MeOH/EtOH、5.6 : 65%、5.7 : 69%。

【0125】

また、化合物4.5のアルコール基をモルホリンで置換した（下記反応式）。化合物4.5をメシル塩化物で処理した後、100°Cのモルホリン中で加熱し、収率32%のモルホリン類似化合物5.8を製造した。

【化22】



10

類似化合物5.8の合成。試薬及び状態：（a）MsCl、CHCl₃、0°C、1時間、モルホリン、100°C、1時間、32%。

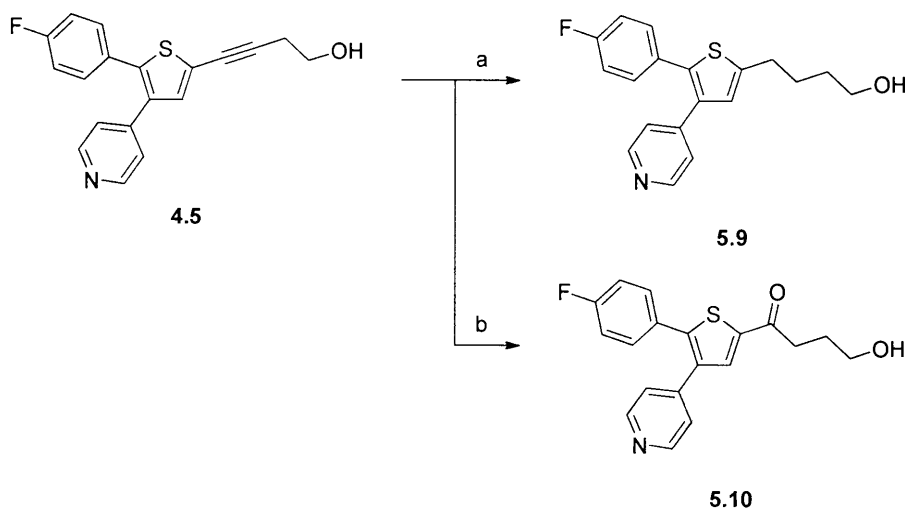
アルキン官能基への変更

【0126】

ブチニル置換基を減少し可撓性を増加して、p38αMAPK結合にアルキン機能が必要か否かを決定した。水素雰囲気下、炭素上でパラジウムを用いてブチニル置換基を減少し、収率40%でブタノール類似化合物5.9を生成した（下記反応式）。硫酸を使用して化合物4.5のアルキンをケトンに水和し、好収率（90%）で類似化合物5.10を生成した。

20

【化23】



30

類似化合物5.9及び5.10の合成。試薬及び状態：（a）Pd/C、H₂、EtOH、反応、3日、40%、（b）H₂SO₄、(CH₃)₂CO、0°C-反応、1.5時間、71%。

40

カルボニル誘導体

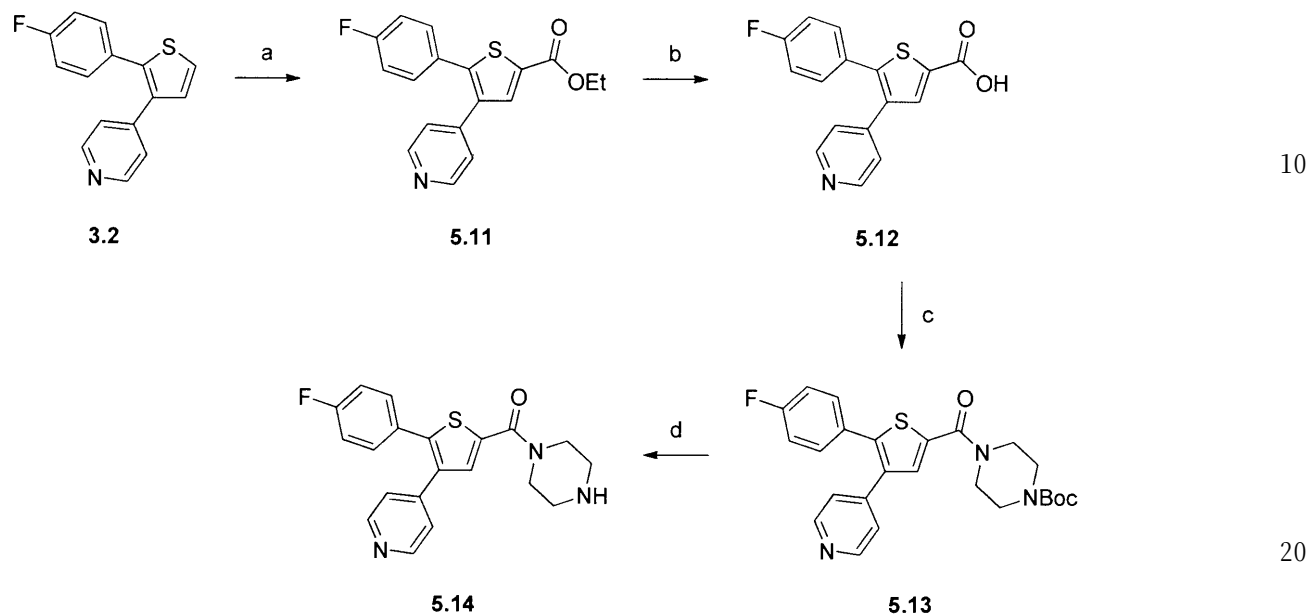
【0127】

結合計算では、カルボキシピペラジン類似化合物5.14を21位に分類した。化合物3.2をnブチリチウムと反応（下記反応式）させて、チオフエンα-位置のカルボニル部分を結合した。リチウム化チオフエンをクロロ蟻酸エチルと反応させて、収率55%でエチルエステル5.11を生成した。エチルアルコールの水酸化ナトリウム水溶液でエチルエステル5.11を加水分解して、収率85%で酸5.12を生成した。塩化オキサリル及びN,N-ジメチルホルムアミドの触媒量を使用し、酸5.12を酸塩化物に変換

50

した後、1-*boc*-ピペラジンと直ちに反応させ、収率61%の保護カルボキシピペラジン類似化合物5.13を生成した。ジクロロメタンのトリフルオロ酢酸を使用して、ターシャリーブトキシカルボニル基(*Boc*)脱保護により、収率72%で所望のカルボキシピペラジン5.14を生成した。

【化24】



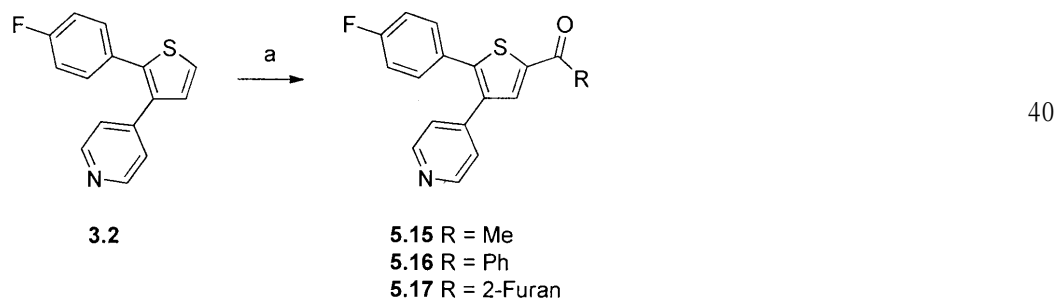
カルボキシピペラジン5.14の合成。試薬及び状態：(a) *n*BuLi、THF、 -78°C 、30分、 ClCO_2Et 、反応、3時間、55%；(b) NaOH、EtOH、 H_2O 、 50°C 、2時間、85%；(c) $(\text{COCl})_2$ 、*N,N*-ジメチルホルムアミド(DMF)、ジクロロメタン(DCM)、反応、2時間、1-ターシャリーブトキシカルボニルピペラジン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)、ジクロロメタン(DCM)、反応、4時間、61%；(d) トリフルオロ酢酸(TFA)、ジクロロメタン(DCM)、反応、2時間、72%。

【0128】

30

フリーデルクラフツアシル化反応により他のカルボニル誘導体を合成した(下記反応式)。ジクロロメタンの塩化アルミニウムで酸塩化物を処置した後、化合物3.2で還流した。前記反応条件では、塩化アセチル、塩化ベンゾイル及びフロイルクロリドは全て、好収率で所望の類似化合物5.15、5.16及び5.17を生成した。

【化25】



アシル類似化合物5.15-5.17の合成。試薬及び状態：(a) 酸塩化物、 AlCl_3 、DCM、還流、16時間、5.15：67%、5.16：86%、5.17：85%。

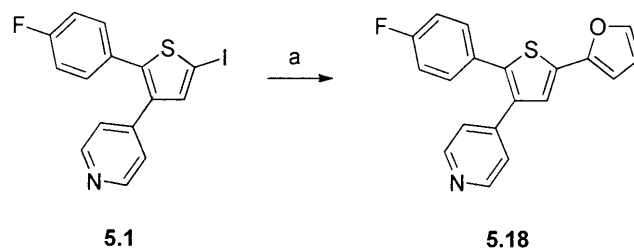
芳香族置換基

【0129】

50

実験段落に記載した鈴木結合反応を使用して、フラン類似化合物 5. 18 を高収率（91 %）で合成した（下記反応式）。

【化 2 6】



10

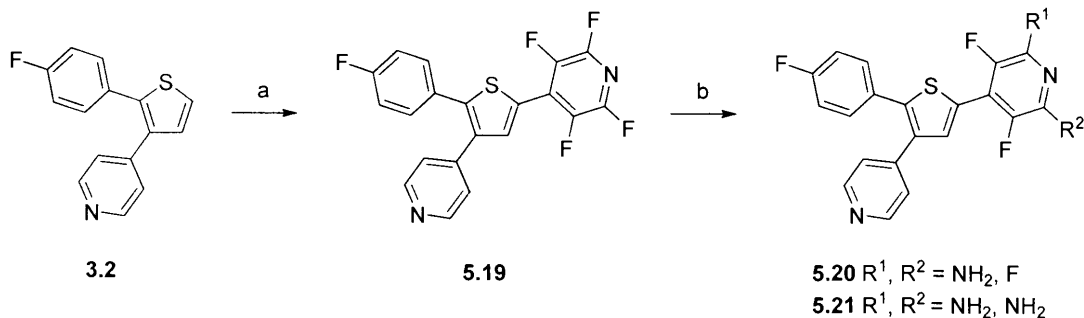
類似化合物 5. 18 の合成。試薬及び状態：（a）フラン-2-ボロン酸、Pd (PPh₃)₂Cl₂、Na₂CO₃、THF、μW、100 °C、90 分、91 %。

【0130】

nブチルリチウム、続いてペンタフルオロピリジンと化合物 3. 2 を反応させて、好収率（65 %）で類似化合物 5. 19 を生成した。封止管内で 120 °C、1 時間、補助溶媒として Nメチル-2-ピロリドンを使用し、アンモニア水中で容易にモノアミノ化を行った。これにより、定量的に類似化合物 5. 20 を生成した。テトラフルオロピリジン 5. 19 のジアミノ化は、非常に遅く進行し、厳しい反応条件が必要で、3 日間 150 °C の反応加熱後、70 % だけ変換した。ジアミノ類似化合物 5. 21 を収率 36 % で分離した。

20

【化 2 7】



30

ピリジン類似化合物 5. 19-5. 21 の合成。試薬及び状態：（a）nBuLi、THF、78 °C、30 分、ペンタフルオロピリジン、反応、2 時間、65 %；（b）NH₃（水）、N-メチルピロリドン（NMP）、5. 20：120 °C、1 時間、定量、5. 21：150 °C、3 日、50 %

三置換型チオフエン化合物の生物学的評価

p38αMAPK に対する結合能

【0131】

表 5 に示す結合能により、前記蛍光偏光結合分析と同様に合成した三置換型類似化合物を評価した。前記説明に整合して、化合物は、活性型酵素とより強固な結合を示した。通常、不活性タンパク質に対する類似化合物の結合が強い程、活性リン酸化 p38αMAPK に対する結合は、より強固になる。合成した類似化合物の SAR を図 12 に示す。3、4 及び 5 の炭素スペーサに対し 0. 63、0. 56 及び 0. 80 μM の Ki 値を有するアルキニルアルコール置換基の鎖長を変更するとき、僅かな親和性相違が認められる。二置換型チオフエン 3. 2 と比較すると、結合能は、大幅に改善されず、余分のアルキニルアルコール官能基は、結合ポケット内に重要な相互作用がないことを示す。しかし、ブチニルアルコール 4. 5 をブチニルアミン 5. 7 に変換すると、Ki 値は 0. 19 μM に達し、3 倍の親和性改善が認められた。モルホリン類似化合物 5. 8 (Ki 2. 5 μM) は、

40

50

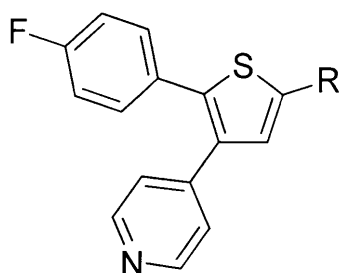
末端の水素結合供与体の損失により、結合能の減少を実証した。

【0132】

完全飽和型ブチル基 5. 9 に対するアルキン官能基の減少により、2 倍以上結合能が改善した (K_i 0. 25 μ M)。また、ケトン 5. 10 に対するアルキンの水和により、0. 67 μ M の K_i 値で親和性が維持された。これは、p38 α 結合にアルキンが必須ではなく、可撓性の増加による親和性の改善を示す。水素結合に寄与する官能基を含む芳香族の置換基だけ、親和性が改善されることが判明した。テトラフルオロピリジン類似化合物 5. 19 は、0. 80 μ M の K_i 値を有し、フルオロ基をアミンで置換すると、更に親和性が改善された。このモノアミノピリジン類似化合物 5. 20 は、 K_i 値 0. 20 μ M であった。ジアミノピリジン類似化合物 5. 21 は、 K_i 値 0. 16 μ M を有し、最も有効な合成類似化合物であった。

10

【化28】



20

【表5】

化合物	R	不活性p38 α MAPK に対する K_i $\pm$ 標準誤差 (μ M)	活性p38 α MAPK に対する K_i $\pm$ 標準誤差 (μ M)
RWJ67657	n.a.	0.21 $\pm$ 0.04	0.013 $\pm$ 0.006
3.2	H	5.0 $\pm$ 0.4	0.6 $\pm$ 0.1
5.1	I	1.9 $\pm$ 0.4	2.3
5.2	C $\equiv$ CCH ₂ OH	2.1 $\pm$ 0.3	0.63 $\pm$ 0.04
4.5	C $\equiv$ C(CH ₂) ₂ OH	2.0 $\pm$ 0.2	0.56 $\pm$ 0.06
5.3	C $\equiv$ C(CH ₂) ₃ OH	1.7 $\pm$ 0.2	0.80 $\pm$ 0.04
5.6	C $\equiv$ CCH ₂ NH ₂	> 10.0	n.d.
5.7	C $\equiv$ C(CH ₂) ₂ NH ₂	1.1 $\pm$ 0.2	0.19 $\pm$ 0.04
5.8	C $\equiv$ C(CH ₂) ₂ モルホリン	2.2 $\pm$ 0.2	2.5
5.9	(CH ₂) ₄ OH	0.98 $\pm$ 0.02	0.25 $\pm$ 0.04
5.10	CO(CH ₂) ₃ OH	2.7 $\pm$ 0.3	0.67 $\pm$ 0.03
5.11	CO ₂ Et	6 $\pm$ 1	2.2
5.12	CO ₂ H	17 $\pm$ 2	1.4
5.14	カルボキシピペラジン	6.3 $\pm$ 0.4	0.9 $\pm$ 0.1
5.15	アセチル	6.4 $\pm$ 0.6	1.4
5.16	ベンゾイル	5 $\pm$ 2	2.8 $\pm$ 0.1
5.17	フロイル	5.9 $\pm$ 0.7	2.5
5.18	2-フラン	> 10.0	1.7
5.19	2,3,5,6-テトラフルオロピリジン	3.01 $\pm$ 0.03	0.8 $\pm$ 0.1
5.20	2-アミノ-3,5,6-トリフルオロピリジン	0.66 $\pm$ 0.06	0.21 $\pm$ 0.01
5.21	2,6-ジアミノ-3,5-ジフルオロピリジン	0.47 $\pm$ 0.01	0.16 $\pm$ 0.02

30

40

表5：不活性及び活性 p38 α MAPK に対する結合能。n. d. 不確定。不活性 p38 α MAPK に対し K_i < 10 μ M の化合物では、試験 n = 3 を 3 回結合分析した。活性 p38 α MAPK に対し K_i < 1 μ M の化合物では、試験 n = 2 - 3 を 2 回結合分析した。

50

【0133】

多数の化合物を選択して、競合試験により、アロステリック部位ではなく、SB203580-フルオレセイン配位子に対し、化合物が競って結合することが立証された。用量対応曲線を図14に示す。不活性非リン酸化p38αMAPKの種々の濃度(0.03~1000nM)を用い、蛍光標識配位子のK_d値の変化を決定できた。p38α酵素不活性型に対するSB203580-フルオレセインの親和性は、試験した類似化合物の濃度増加と共に減少することを観察し、合成された類似化合物は、フルオロプローブと同一結合部位で競合することを示した。試験した全化合物は、p38αMAPKのATPポケットに対する競合結合を示した。

生体外活性化分析

10

【0134】

公表方法に従い生体外活性化分析法により多数の選択化合物の試験を行い、本発明の化合物がp38αMAPKの活性化を抑制できたか否かを判断した。前記の通り、ATP及びMKK6の添加前に10μM及び1μMの濃度で30分間、不活性非リン酸化p38αMAPKを検査化合物と共に予備培養した。ウェスタンブロット分析は、化合物がp38α活性化を抑制可能か否か示す。化合物4.5、5.9、5.10、5.16、5.20、5.21及びRWJ67657(1.49)のウェスタンブロット分析結果を図13に示す。パンp38MAPK及びリン酸化p38αMAPKに対する抗体を用い免疫ブロット法で分析を行った。試験した全化合物は、10μM濃度でp38αMAPK活性化の抑制を示した。化合物5.21は、1μM濃度でp38αMAPKのMKK6活性化を妨げる大幅な抑制を示す。これは、不活性非リン酸化p38αMAPKに対し0.47μMのK_iを有する一連の類似化合物中最も強固な結合である化合物5.21を示す結合分析データに一致する。

20

【0135】

第1の態様の化合物及び特に2-位置(R₁位置)での置換体と3-位置(R₂位置)での水素を有する化合物は、特にp38αMAPK酵素への結合に有効性を示し、実験段階で説明する物理化学的特徴について良好な「薬同様の」特徴を示す。

実験

一般実験

【0136】

30

シグマ・オールドリッチ社、フルカ社、メルク社、ボロン・モレキュラー社及びマトリックス・サイエンティフィック社から全化学試薬を入手し、更に精製せずに使用した。シャーラウ・シリカゲル60、0.06-0.20mm(70-230メッシュASTM)を使用してフラッシュクロマトグラフィを実施した。メットレールトレッドMP50融点装置を使用して融点を決定した。300MHzのブルッカー・アヴァンスDPX300、又は400MHzブルッカー・アヴァンス・ウルトラシールド・プラスDPX300、又は600MHzバリアン・ユニティ・イノヴァ核磁気共鳴分光計に核磁気共鳴スペクトルを記録した。残留プロテオ溶媒の内部標準に関する100万分の部分(ppm)で化学シフト(δ)を報告した(1H NMR, 13C NMR): CDCl₃ (7.26、77.16)、CD₃OD (3.31、49.00)又はd₆-DMSO (2.50、39.52)。app. (明白)、br. (広い)、s (単一)、d (二重)、t (三重)、q (四重)、p (五重)及びm (多重線)として、多重性を引用する。結合定数(J)は、ヘルツ(Hz)で与えられる。13C-1H異核種単一量子コヒーレンス(HSQC)及び異核種多量子コヒーレンス(HMBC)核磁気共鳴により重畳した複数の不等13Cピークを特定し、重畳信号特定後、(2C)で指示される。大気圧(ESI/APCI)イオン源を備えるマイクロマスパラットフォームIIシングル四重極質量分析計を使用して、低解像度質量分析(LRMS)法を実施した。マスリンクス・バージョン3.5ソフトウェアを使用し、アジレント1100シリーズ高性能液体クロマトグラフィ(高速液体クロマトグラフィ)システムより、試料管理を容易化した。マスリンクス・バージョン4.1ソフトウェアを使用するアライアンス2795独立モジュールに連結し、ウォーターズ・

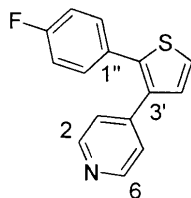
40

50

マイクロマス LC T プレミア X E 垂直加速飛行時間計測式 (T O F) 質量分析計により、高分解能質量分析 (H R M S) 法を実施した。6 1 2 0 の四重極検出装置及びフェノメネックス (R) ルナ C 8 (2) 1 0 0 オングストローム (5 0 × 4. 6 mm 内径) 5 μ m カラムに取り付けたアジレント 1 2 0 0 シリーズ独立モジュールにより、液体クロマトグラフィ質量分析 (L C M S) を実施した。緩衝物質 A 中の緩衝物質 B の濃度勾配 5 ~ 1 0 0 % により 4 分間、複数試料の分析を実施し (緩衝物質 A : 0. 1 % 蟻酸水溶液、緩衝剤 B : 8 0 % アセトニトリル、1 9. 9 % 水、0. 1 % 蟻酸)、次にアイソクラチック 1 0 0 % 緩衝物質 B により 3 分間、その後、濃度勾配 1 0 0 ~ 0 % で緩衝物質 B により流速 0. 5 m L / 分で 3 分間分析を実施した。アジレント・ケムステーション・ソフトウェア (バージョン B. 0 4. 0 1) は、試料の運転及び処理を管理した。2 5 4 n m で紫外検出するフェノメネックス (R) ルナ C 8 (2) 1 0 0 オングストローム (5 0 × 4. 6 mm 内径) 5 μ m カラムに取り付け、ウォーターズミレニアム 2 6 9 0 システムにより逆相高速液体クロマトグラフィの分析結果を得た。緩衝物質 A 中の緩衝物質 B の濃度勾配 2 0 ~ 1 0 0 % により 1 0 分間複数試料の分析を実施し (緩衝物質 A : 0. 1 % トリフルオロ酢酸水溶液、緩衝剤 B : 8 0 % アセトニトリル、1 9. 9 % 水、0. 1 % トリフルオロ酢酸)、次にアイソクラチック 1 0 0 % 緩衝物質 B により 1 分間実施し、その後、濃度勾配 1 0 0 ~ 2 0 % で緩衝物質 B により流速 1. 0 m L / 分で 1 0 分間分析を実施した。エムパワープロは、複数試料の運転及び処理を管理した。エムパワープロは、複数試料の運転及び処理を管理した。製造者の指示に従い、バイオタージ・イニシエータ・マイクロ波反応器を使用してマイクロ波化学を実施した。

4 (2 - (4 - フルオフェニル) チオフェン - 3 - イル) ピリジン (3. 2)

【化 3 0】

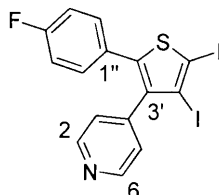


【0 1 3 7】

2, 3 - ジブロモチオフェン (2. 3 8 m L、2 0. 7 m m o l) のジメチルホルムアミド (1 6 0 m L) 溶液に対し、4 - フルオロ・フェニルホウ酸 (2. 8 9 g、2 0. 7 m m o l)、炭酸ナトリウム一水和物 (1 2. 3 g (9 9. 2 m m o l)) 及び水 (4 0 m L) を添加した。反応混合物を窒素により 1 5 分間曝気した。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (0. 7 2 5 g、1. 0 3 m m o l) を添加し、反応混合物を 7 0 ° C で 3 時間加熱した。ピリジン - 4 - ボロン酸 (3. 8 1 g、3 1. 0 m m o l) 及びビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) クロリド (0. 7 2 5 g、1. 0 3 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 2 の ° C で 1 6 時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、二酸化ケイ素のプラグを通し、酢酸エチル (1 6 0 m L) により洗浄した。有機層を水洗 (5 × 1 0 0 m L) 後、塩水 (5 0 m L) で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し濾過した。有機層を蒸発し、トルエンと共に共沸物によりジメチルホルムアミドを除去し黄色油を供給した。勾配溶出 (0 - 5 0 % の酢酸エチル / 石油スピリット) を用い、カラムクロマトグラフィにより製品を精製し、淡黄色固体を得た。ジエチルエーテルの再結晶化により、白色粉体チオフェン 3. 2 (3. 8 1 g、7 1 %) を得た。3. 2 : C₁₅H₁₀FN₂S (分子量 (M_r) = 2 5 5. 3 1) ; 融点 (m p) 9 5. 8 - 9 7. 6 ° C ; ¹H NMR (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ (p p m) 8. 5 1 (b r. a p p. d, J = 5. 6 H z, 2 H), 7. 3 7 (d, J = 5. 2 H z, 1 H), 7. 2 8 - 7. 2 3 (m, 2 H), 7. 1 8 (d, J = 5. 3 H z, 1 H), 7. 1 6 - 7. 1 5 (m, 2 H), 7. 0 4 - 6. 9 8 (m, 2 H) ; ¹³C NMR (1 0 1 M H z, C D C l₃) δ (p p m) 1 6 2. 3 (d, ¹J_{C F} = 2 4 8. 5 H z), 1 4 9. 8

, 143.6, 139.7, 135.1, 130.9 (d, $^3J_{CF} = 8.1 \text{ Hz}$), 129.33 (d, $^4J_{CF} = 3.4 \text{ Hz}$), 129.27, 125.0, 123.4, 115.6 (d, $^2J_{CF} = 21.7 \text{ Hz}$); ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{15}H_{11}FNS + (M+H) + 256.0591$, found 256.0589; ESI-LCMS Rt = 4.9 min, 256.1 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6.5 min, 99%. 4-(2-(4-フルオフェニル)-4,5-ジイオドチオフェン-3-イル)ピリジン (3.3)

【化31】



10

【0138】

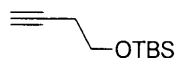
化合物 3.2 (0.861 g、3.37 mmol) の酢酸 (18 mL) 溶液に酢酸水銀 (3.23 g、10.1 mmol) を添加した。溶液を 70 °C で 16 時間加熱した。同時に、ヨウ素 (5.14 g、20.2 mmol) 及びヨウ化カリウム (3.36 g、20.2 mmol) を分離した丸底フラスコで水 (38 mL) に 16 時間溶解した。16 時間後、酢酸混合物を真空濃縮し水/水 (100 mL) に注入した。得られた白降汞を濾過し、水洗した後、ジエチルエーテルで洗浄し、白色粉体酢酸水銀中間生成物を生成した。中間生成物をカリウム三ヨウ化溶液に添加した。テトラヒドロフラン (1 mL) を添加し表面張力を破壊し、混合物を 16 時間の室温で攪拌した。飽和チオ硫酸ナトリウム (100 mL) を添加し、得られた黄色固体を濾過し水洗した (50 mL)。固体をテトラヒドロフラン/酢酸エチル (100 mL) に溶解し、飽和チオ硫酸ナトリウム (3×50 mL) により更に洗浄した。硫酸マグネシウムにより有機抽出物を乾燥し、濾過し及び真空濃縮して、チオフェン 3.3 を生成した。テトラヒドロフラン/エチルアルコール (1:1) による再結晶は、黄色の結晶化合物 3.3 (1.39 g、81%) を生成した。3.3: $C_{15}H_8FI_2NS$ (Mr = 507.10); 融点 212.8 °C (分解); ^1H NMR (400 MHz (d6-DMSO)) δ (ppm) 8.59–8.58 (m, 2H) (7.20)–7.12 (m, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 162.0 (d, $^1J_{CF} = 247.0 \text{ Hz}$), 149.7, 145.1, 145.0, 140.1, 130.9 (d, $^3J_{CF} = 8.5 \text{ Hz}$), 128.4 (d, $^4J_{CF} = 3.2 \text{ Hz}$), 125.5, 115.8 (d, $^2J_{CF} = 21.9 \text{ Hz}$), 101.8, 87.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{15}H_9FI_2NS + (M+H) + 507.8524$, found 507.8521; ESI-LCMS Rt = 6.4 min, 507.9 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 8.4 min, >99%。(ブチ-3-イン-1-イルオキシ) (ターシャリーブチル) ジメチルシラン (3.5)

20

30

40

【化32】



【0139】

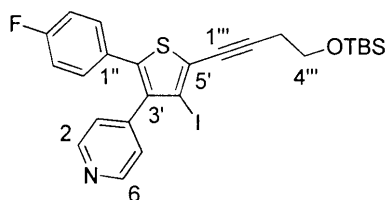
ナドーラの類似手順を使用して、化合物 3.5 を合成した。3-ブチン-1-オール (3.00 g、42.8 mmol) のジクロロメタン (60 mL) 溶液にイミダゾール (7.28 g, 107 mmol) を添加し 5 °C に冷却した。ターシャリーブチルジメチルシリルクロリド (6.45 g、42.8 mmol) を添加し、反応混合物を 25 °C で 16 時

50

間攪拌した。ジクロロメタン（100 mL）を添加し、混合物を水（2×50 mL）及び塩水（50 mL）により洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し及び真空濃縮して、無色油化合物 3.5（7.73 g、98%）を生成した。3.5: C₁₀H₂₀O₂Si（Mr=184.35）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）3.74（t, J=7.1 Hz, 2H）, 2.40（td, J=7.1, 2.7 Hz, 2H）, 1.95（t, J=2.7 Hz, 1H）, 0.90（s, 9H）, 0.07（s, 6H）；¹³C NMR（101 MHz, CDCl₃）δ（ppm）81.6, 69.4, 61.9, 26.0, 23.0, 18.4, -5.2。エレクトロスプレーイオン化質量分析（ESI-MS）ではイオン化しない。注意。プロトン核磁気共鳴は、文献データと整合した。4-（5-（4-（（ターシャリーブチルジメチルシリル）オキシ）ブター-1-イン-イル）-2（4-フルオロフェニル）-4-イオドチオフェン-3-イル）ピリジン（3.6）

10

【化33】



20

【0140】

根岸結合反応：アルキン 3.5（2.06 mL、9.97 mmol）のテトラヒドロフラン（15 mL）溶液に 0 °C の滴状 n-ブチルリチウム（1.2 M、8.3 mL、10 mmol）を添加した。反応混合物を 15 分間攪拌した。塩化亜鉛（1.63 g、12.0 mmol）を添加し、反応混合物を 0 °C で 15 分間攪拌した後、室温まで 15 分間加熱し、亜鉛を溶解した。同時に、化合物 3.3（1.23 g、2.43 mmol）をテトラヒドロフラン（18 mL）中で溶解し、30 分間、溶液を通じて窒素を曝気した。金属化アルキン溶液をチオフェン溶液に滴下し、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（0.283 g、0.245 mmol）を添加した。混合物を 25 の °C で 70 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム（7.5 mL）を添加し、混合物を 15 分間攪拌した。酢酸エチル（150 mL）を添加し、飽和炭酸ナトリウム（3×40 mL）及び塩水（3×40 mL）により混合物を洗浄した。硫酸マグネシウムにより有機層を乾燥し、濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィにより製品を精製し、勾配溶出（0-50% の酢酸エチル／石油スピリット）を使用して、淡黄色固体（1.27 g、94%）チオフェン 3.6 を生成した。

30

【0141】

菌頭結合反応：化合物 3.3（1.30 g、2.56 mmol）のテトラヒドロフラン（13 mL）溶液に対し、アルキン 3.5（800 μL、3.88 mmol）、トリフェニルホスフィン（0.010 g、0.038 mmol）、ヨウ化銅（I）（0.027 g、0.142 mmol）及びビス（トリフェニルホスフィン）二塩化（0.093 g、0.132 mmol）パラジウム（II）を添加した。反応混合物を 15 分間、窒素曝気し、120 °C で 2 時間加熱した。酢酸エチル（100 mL）により反応混合物を希釈し、水（3×50 mL）及び塩水（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムにより乾燥し濾過し、真空濃縮した。カラムクロマトグラフィにより得られた油を浄化し、勾配溶出（0-50% の酢酸エチル／石油スピリット）を使用して、白色固体化合物 3.6 を生成した。石油スピリットの粉碎により、白色粉体化合物 3.6（1.19 g、82%）を得た。3.6: C₂₅H₂₇FINOSSi（Mr=563.54）；融点 96.6-97.7 °C；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）8.60（br. app. d, J=4.8 Hz, 2H, H2, H6）, 7.13-7.11（m, 2H）, 7.10-7.05（m, 2H）, 6.94-6.89（m, 2H）, 3.87（t, J=6.9 Hz

40

50

z, 2H), 2.73 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 0.92 (s, 9H), 0.11 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.8 \text{ Hz}$), 150.1, 144.9, 140.1, 138.3, 130.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.3 \text{ Hz}$), 128.6 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4 \text{ Hz}$), 125.7, 115.9 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.9 \text{ Hz}$), 96.9, 91.8, 75.7, 61.6, 26.1, 24.5, 18.5, -5.1; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FINO}_3\text{SSi} + (\text{M} + \text{H}) + 564.0684$, found 564.0701; ESI-LCMS Rt = 7.8 min, 564.1 (M + H) +; RP-HPLC Rt = 10.9 min, 97%.

鈴木結合反応の一般法

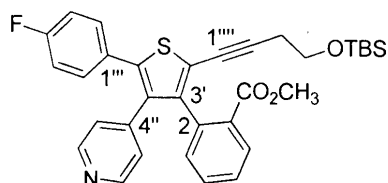
10

【0142】

2~5 mL マイクロ波容器中のボロン酸／ピナコールエステル (3.0 当量) 及び炭酸ナトリウム (1 M、1 mL) を、チオフエン 3.6 (100 mg, 1.0 当量) のテトラヒドロフラン (3 mL) 溶液に添加した。反応混合物を 15 分間、窒素曝気した。二塩化 (0.10 当量) ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) を添加し、容器に蓋をして、混合物をマイクロ波中、100 °C で 90 分間加熱した。ジエチルエーテル及び真空濃縮により混合物を抽出した。カラムクロマトグラフィにより製品を精製した。メチル 2- (2- (4- (ターシャリーブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-1-イン-1-イル) -5- (4-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-4-イル) チオフエン-3-イル) 安息香酸エステル (3.7)

20

【化 34】



【0143】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3.6 (67 mg、0.12 mmol) 及び 2- (カルボメトキシル) フェニルホウ酸 (65 mg、0.36 mmol) から化合物 3.7 を合成した。反応時間及び温度を変更し、マイクロ波中、100 °C で 1 時間加熱し、110 °C で更に続けた。勾配カラムクロマトグラフィ (0-50% の酢酸エチル／石油スピリット) を使用する精製により、黄色油化合物 3.7 (14 mg、21%) を得た。

30

3.7: $\text{C}_{33}\text{H}_{34}\text{FNO}_3\text{SSi}$ ($M_r = 571.78$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.31 (br. app. d, J = 4.7 Hz, 2H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.39 (app. td, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.34 (app. td, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.10-7.08 (m, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.83-6.81 (m, 2H), 3.69 (s, 3H), 3.62 (app. td, J = 7.3, 3.9 Hz, 2H), 2.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.03 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 167.4, 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.9 \text{ Hz}$), 149.6, 145.5, 143.9, 139.1, 136.3, 134.9, 132.0, 131.6, 131.4, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2 \text{ Hz}$), 130.2, 129.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4 \text{ Hz}$), 127.9, 125.5, 120.1, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.7 \text{ Hz}$), 94.7, 73.8, 61.6, 52.3, 26.0, 24.2, 18.4, -5.2; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{33}\text{H}_{35}\text{FNO}_3\text{SSi} + (\text{M} + \text{H}) + 572.2086$, found 572.2111; ESI-LCMS Rt = 7.4 min, 572.2 (M + H) +; RP-HPLC Rt = 11

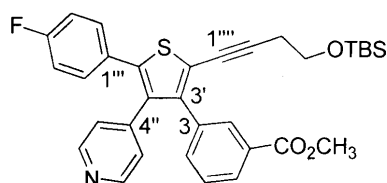
40

50

. 1 m i n , 9 5 %。

メチル 3 - (2 - (4 - ((ターシャリーブチルジメチルシリル) オキシ) ブター 1 - イ
ン - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チオフェン -
3 - イル) 安息香酸エステル (3 . 8)

【化 3 5】



10

【 0 1 4 4】

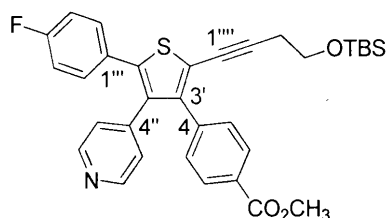
鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン 3 . 6 (2 5 0 m g 、 0 . 4 4 4 m m o l)
) 及び 3 - (カルボメトキシル) フェニルホウ酸 (2 4 0 m g 、 1 . 3 3 m m o l) から
化合物 3 . 8 を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (2 0 - 5 0 % の酢酸エチル / 石
油スピリット) を使用する精製により、黄色固体化合物 3 . 8 (2 2 6 m g 、 8 9 %) を
得た。3 . 8 : $C_{33}H_{34}FNO_3SSi$ ($M_r = 571.78$) ; ^1H NMR (4 0
0 M H z , $CDCl_3$) δ (p p m) 8 . 3 8 - 8 . 3 6 (m , 2 H) , 7 . 9 6 - 7 .
9 5 (m , 1 H) , 7 . 9 4 - 7 . 9 1 (m , 1 H) , 7 . 2 9 (a p p . t d , J = 7
. 7 , 0 . 5 H z , 1 H) , 7 . 2 3 - 7 . 2 1 (m , 1 H) , 7 . 1 5 - 7 . 1 0 (m
, 2 H) , 6 . 9 8 - 6 . 9 2 (m , 2 H) , 6 . 8 3 - 6 . 8 2 (m , 2 H) , 3 . 8
7 (s , 3 H) , 3 . 7 0 (t , J = 7 . 1 H z , 2 H) , 2 . 5 6 (t , J = 7 . 1 H
z , 2 H) , 0 . 8 7 (s , 9 H) , 0 . 0 4 (s , 6 H) ; ^{13}C NMR (1 0 1 M H
z , $CDCl_3$) δ (p p m) 1 6 6 . 7 , 1 6 2 . 7 (d , $^1J_{CF} = 249.3$ H z
) , 1 4 9 . 7 , 1 4 4 . 1 , 1 4 3 . 8 , 1 3 9 . 9 , 1 3 5 . 1 , 1 3 4 . 7 , 1 3
4 . 3 , 1 3 1 . 4 , 1 3 1 . 2 (d , $^3J_{CF} = 8.2$ H z) , 1 3 0 . 1 , 1 2 9 .
0 (d , $^4J_{CF} = 3.4$ H z) , 1 2 8 . 7 , 1 2 8 . 1 , 1 2 5 . 7 , 1 2 1 . 1 ,
1 1 5 . 9 (d , $^2J_{CF} = 21.8$ H z) , 9 4 . 9 , 7 4 . 0 , 6 1 . 6 , 5 2 . 2
, 2 5 . 9 , 2 4 . 3 , 1 8 . 3 , - 5 . 2 ; E S I - H R M S - T O F c a l c d
f o r $C_{33}H_{35}FNO_3SSi + (M+H)^+$ 5 7 2 . 2 0 8 6 , f o u n d 5
7 2 . 2 1 0 3 ; E S I - L C M S R t = 7 . 6 m i n , 5 7 2 . 3 (M + H) ^+ ; R
P H P L C R t = 1 0 . 9 m i n , 9 5 %。

20

30

メチル 4 - (2 - (4 - ((ターシャリーブチルジメチルシリル) オキシ) ブター 1 - イ
ン - イル) - 5 - (4 - フルオロフェニル) - 4 - (ピリジン - 4 - イル) チオフェン -
3 - イル) 安息香酸エステル (3 . 9)

【化 3 6】



40

【 0 1 4 5】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン 3 . 6 (2 9 5 m g 、 0 . 5 2 3 m m o l)
) 及び 4 - (カルボメトキシル) フェニルホウ酸 (2 9 0 m g 、 1 . 6 1 m m o l) から
化合物 3 . 9 を合成した。勾配カラム・クロマトグラフィ (0 - 5 0 % の酢酸エチル / 石
油スピリット) を使用する精製により、黄色固体化合物 3 . 9 (2 9 9 m g 、 定量) を得
た。3 . 9 : $C_{33}H_{34}FNO_3SSi$ ($M_r = 571.78$) ; ^1H NMR (4 0 0
H z , $CDCl_3$) δ (p p m) 8 . 3 8 (b r . a p p . d , J = 4 . 8 H z , 2 H)

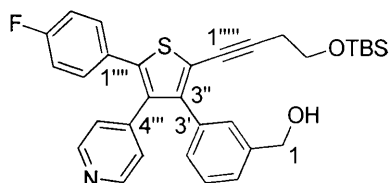
50

, 7.94–7.91 (m, 2H), 7.23–7.20 (m, 2H), 7.15–7.10 (m, 2H), 7.00–6.93 (m, 2H), 6.85–6.83 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.71 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.05 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 166.9, 162.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.4$ Hz), 149.8, 144.1, 143.7, 140.2, 139.6, 134.7, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 130.1, 129.4, 129.2, 129.0 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 125.7, 121.4, 116.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 95.2, 73.9, 61.6, 52.2, 26.0, 24.4, 18.4, -5.2; ESI-LRMS 572.5 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 10.1 min, 95%。

10

(3-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)メタノール(3.10)

【化37】



20

【0146】

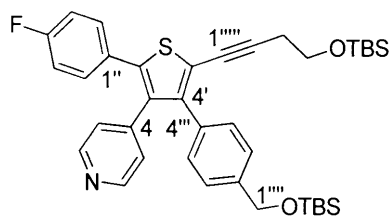
鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン3.6(200 mg、0.355 mmol)及び3-(ヒドロキシメチル)フェニルホウ酸(162 mg、1.06 mmol)から化合物3.10を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ(10–50%の酢酸エチル/石油スピリット)使用する精製により、黄色固体化合物3.10(160 mg、83%)を得た。3.10: $\text{C}_{32}\text{H}_{34}\text{FNO}_2\text{SSi}$ (Mr = 543.77); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.36–8.35 (m, 2H), 7.26–7.19 (m, 3H), 7.15–7.10 (m, 2H), 7.02 (app. dt, $J = 7.0, 1.8$ Hz, 1H), 6.98–6.92 (m, 2H), 6.84–6.82 (m, 2H), 4.58 (s, 2H), 3.73 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.6$ Hz), 149.4, 145.1, 144.3, 141.3, 139.8, 134.9, 134.7, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 7.8$ Hz), 129.1, 128.7, 128.1, 126.1, 125.8, 120.6, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 94.4, 74.3, 64.8, 61.6, 26.0, 24.3, 18.4, -5.2; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{FNO}_2\text{SSi} + (\text{M} + \text{H})^+$ 544.2136, found 544.2153; ESI-LCMS Rt = 6.9 min, 544.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 10.6 min, 98%。

30

40

4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-4-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)メチル)フェニル)-2-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-イル)ピリジン(3.11)

【化 3 8】



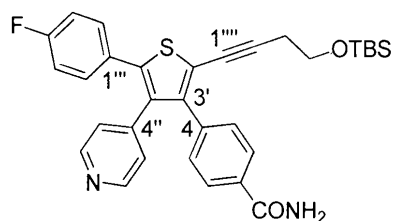
【0147】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3. 6 (110 mg、0. 195 mmol) 及び (4-(メチル) (オキシ) (ターシャリーブチルジメチルシリル) フェニル) ボロン酸 (160 mg (0. 601 mmol)) から化合物 3. 11 を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0-40% の酢酸エチル/石油スピリット) を使用する精製により、黄色固体チオフエン 3. 11 (113 mg、88%) を得た。

3. 11: $C_{38}H_{48}FNO_2SSi_2$ ($M_r = 658. 04$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 36-8. 35 (m, 2H), 7. 19 (br. app. d, $J = 8. 5$ Hz, 2H), 7. 15-7. 08 (m, 4H), 6. 97-6. 91 (m, 2H), 6. 82-6. 81 (m, 2H), 4. 72 (s, 2H), 3. 72 (t, $J = 7. 0$ Hz, 2H), 2. 57 (t, $J = 7. 0$ Hz, 2H), 0. 94 (s, 9H), 0. 90 (s, 9H), 0. 09 (s, 6H), 0. 06 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162. 7 (d, $^1J_{CF} = 249. 0$ Hz), 149. 8, 145. 2, 144. 1, 140. 8, 139. 7, 135. 0, 133. 4, 131. 3 (d, $^3J_{CF} = 8. 2$ Hz), 130. 0, 129. 3 (d, $^4J_{CF} = 3. 4$ Hz), 125. 8, 125. 7, 120. 5, 115. 8 (d, $^2J_{CF} = 21. 7$ Hz), 94. 3, 74. 4, 64. 9, 61. 7, 26. 1, 26. 0, 24. 4, 18. 6, 18. 5, -5. 08, -5. 13; ESI-LRMS 658. 5 ($M+H$)⁺; ESI-LCMS $R_t = 10. 2$ min, 658. 3 ($M+H$)⁺; RP-HPLC $R_t = 14. 1$ min, 99%.

4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル) オキシ) ブター-1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル) チオフエン-3-イル) ベンズアミド (3. 12)

【化 3 9】



【0148】

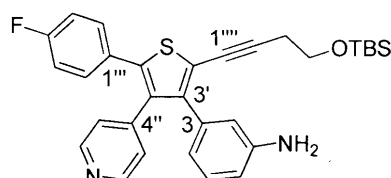
鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3. 6 (87 mg、0. 15 mmol) 及び 4-アミノカルボニルフェニルホウ酸 (76 mg、0. 46 mmol) から化合物 3. 12 を合成した。勾配カラム・クロマトグラフィ (50-100% の酢酸エチル/石油スピリット) を使用する精製により、黄色固体チオフエン 3. 12 (69 mg、80%) を得た。3. 12: $C_{32}H_{33}FN_2O_2SSi$ ($M_r = 556. 77$); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 39-8. 37 (br. app. d, $J = 4. 2$ Hz, 2H), 7. 69 (app. d, $J = 7. 7$ Hz, 2H), 7. 23 (app. d, $J = 7. 7$ Hz, 2H), 7. 14-7. 10 (m, 2H), 6. 98-6. 93 (m, 2H), 6. 81 (br. app. d, $J = 4. 4$ Hz, 2H), 6. 04 (br. s, 1H), 5. 70 (br. s, 1H), 3. 72 (t, $J = 6. 7$ Hz, 2H), 2. 57 (t, $J = 6. 7$ Hz, 2H), 0. 89 (s, 9H), 0. 06 (s, 6H)

; $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 169.1, 162.7 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.5 \text{ Hz}$), 149.9, 143.9, 143.7, 140.2, 138.7, 134.7, 132.3, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.1 \text{ Hz}$), 130.4, 128.9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2 \text{ Hz}$), 127.2, 125.7, 121.4, 116.0 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8 \text{ Hz}$), 95.2, 73.9, 61.6, 26.0, 24.4, 18.5, -5.1; ESI-LRMS 557.1 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI-LCMS $\text{Rt} = 9.2 \text{ min}$, 557.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; RP-HPLC $\text{Rt} = 10.8 \text{ min}$, 83%。

3-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)アニリン (3.13)

10

【化40】



【0149】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン3.6 (598 mg、1.06 mmol) 及び3-アミノフェニルホウ酸酸 (430 mg、3.14 mmol) から化合物3.13を合成した。酢酸エチル内のカラムクロマトグラフィを使用する精製により、黄色固体化合物3.13 (403 mg、72%) を得た。3.13: $\text{C}_{31}\text{H}_{33}\text{FN}_2\text{OSSi}$ ($\text{Mr} = 528.76$); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.37-8.36 (m, 2H), 7.14-7.09 (m, 2H), 7.00 (app. t, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.97-6.91 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 6.56 (ddd, $J = 8.0, 2.4, 1.0 \text{ Hz}$, 1H), 6.50-6.49 (m, 1H), 6.48-6.45 (m, 1H), 3.74 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 3.56 (br. s, 2H), 2.58 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.9 \text{ Hz}$), 149.6, 146.1, 145.5, 144.0, 139.6, 135.8, 134.9, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2 \text{ Hz}$), 129.3 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4 \text{ Hz}$), 128.9, 125.7, 120.6, 120.3, 116.8, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.7 \text{ Hz}$), 114.4, 94.3, 74.4, 61.7, 26.0, 24.4, 18.4, -5.1; ESI-LRMS 529.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺; ESI-LCMS $\text{Rt} = 9.1 \text{ min}$, 529.3 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

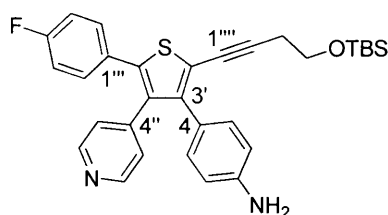
20

30

4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)アニリン (3.14)

40

【化41】



【0150】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン3.6 (335 mg、0.594 mmol)

50

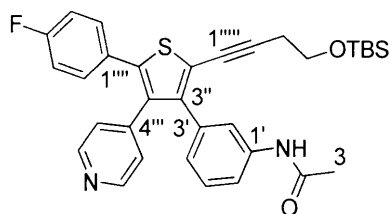
）及び４－アミノフェニルホウ酸ピナコールエステル（３９２ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）から化合物３．１４を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ（５０－１００％の酢酸エチル／石油スピリット）を使用する精製により、淡褐色固体チオフエン３．１４（１２４ｍｇ、３９％）を得た。３．１４： $C_{31}H_{33}FN_2OSSi$ （ $M_r=528.76$ ）； ^1H NMR（４００MHz， $CDCl_3$ ） δ （ppm）８．３７－８．３６（m，２H），７．１３－７．０８（m，２H），６．９５－６．８９（m，４H），６．８５－６．８３（m，２H），６．５４－６．５１（m，２H），３．７４（t， $J=7.0$ Hz，２H），３．７０（br.s，２H），２．５８（t， $J=7.0$ Hz，２H），０．９０（s，９H），０．０７（s，６H）； ^{13}C NMR（１０１MHz， $CDCl_3$ ） δ （ppm）１６２．６（d， $^1J_{CF}=248.7$ Hz），１４９．６，１４５．８，１４５．５，１４４．４，１３９．５，１３４．９，１３１．３（d， $^3J_{CF}=8.2$ Hz），１３１．１，１２９．４（d， $^4J_{CF}=3.4$ Hz），１２５．９，１２４．８，１１９．４，１１５．８（d， $^2J_{CF}=21.7$ Hz），１１４．６，９３．９，７４．７，６１．８，２６．０，２４．４，１８．４，５．１；ESI-LRMS ５２９．４（ $M+H$ ）⁺；ESI-LCMS Rt=６．４min，５２９．２（ $M+H$ ）⁺。

10

N－（３－（２－（４－（オキシ）（ターシャリーブチルジメチルシリル）ブター１－イン－イル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－（ピリジン－４－イル）チオフエン－３－イル）フェニル）アセトアミド（３．１５）

20

【化４２】



【０１５１】

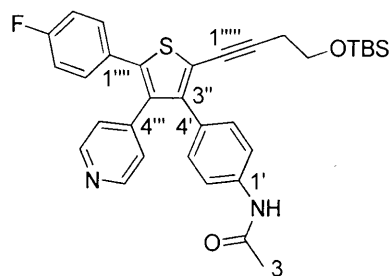
チオフエン３．１３（８２ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のピリジン（２ｍＬ）溶液に無水酢酸（０．４１ｍＬ、４．３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を３時間室温で攪拌した。水を添加し沈殿物を濾過して水洗した。粗生成物を減圧乾燥し、淡黄色粉末化合物３．１５（７３ｍｇ、８２％）を得た。３．１５： $C_{33}H_{35}FN_2O_2SSi$ （ $M_r=570.80$ ）； ^1H NMR（３００MHz， $CDCl_3$ ） δ （ppm）８．３８－８．３６（m，２H），７．５１－７．４９（m，１H），７．２６－７．０５（m，５H），６．９８－６．９０（m，２H），６．８７－６．８１（m，３H），３．７３（t， $J=6.8$ Hz，２H），２．５８（t， $J=6.6$ Hz，２H），２．１３（s，３H），０．８９（s，９H），０．０７（s，６H）； ^{13}C NMR（７６MHz， $CDCl_3$ ） δ （ppm）１６８．５，１６２．６（d， $^1J_{CF}=249.6$ Hz），１４９．５，１４４．７，１４４．０，１３９．８，１３８．０，１３５．５，１３４．６，１３１．３（d， $^3J_{CF}=7.9$ Hz），１２９．１，１２８．６，１２５．９，１２５．８，１２１．２，１２０．８，１１９．０，１１５．８（d， $^2J_{CF}=21.8$ Hz），９４．６，７４．２，６１．６，２６．０，２４．６，２４．３，１８．４，－５．１；ESI-LRMS ５７２．０（ $M+H$ ）⁺；ESI-LCMS Rt=７．０min，５７１．３（ $M+H$ ）⁺；RP-HPLC Rt=９．５min，９３％。

30

40

N－（４－（２－（４－（（ターシャリーブチルジメチルシリル）オキシ）ブター１－イン－イル）－５－（４－フルオロフェニル）－４－（ピリジン－４－イル）チオフエン－３－イル）フェニル）アセトアミド（３．１６）

【化 4 3】



【0152】

10

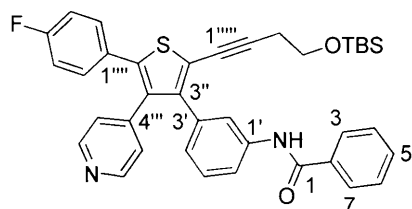
鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3. 6 (100 mg、0. 177 mmol) 及び 4-アセト・アミド・フェニルホウ酸ピナコールエステル (140 mg、0. 536 mmol) から化合物 3. 16 を合成した。5%メタノール/ジクロロメタン中カラムクロマトグラフィを使用する精製により、黄色固体化合物 3. 16 (90 mg、89%) を得た。3. 16: $C_{33}H_{35}FN_2O_2SSi$ ($M_r = 570. 79$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 35 (app. d, $J = 5. 7$ Hz, 2 H), 8. 06 (br. s, 1 H), 7. 40 (app. d, $J = 8. 5$ Hz, 2 H), 7. 14–7. 09 (m, 2 H), 7. 06 (app. d, $J = 8. 5$ Hz, 2 H), 6. 96–6. 91 (m, 2 H), 6. 83–6. 82 (m, 2 H), 3. 72 (t, $J = 6. 9$ Hz, 2 H), 2. 57 (t, $J = 6. 9$ Hz, 2 H), 2. 15 (s, 3 H), 0. 89 (s, 9 H), 0. 06 (s, 6 H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 168. 6, 162. 6 (d, $^1J_{CF} = 249. 1$ Hz), 149. 6, 144. 6, 144. 5, 139. 8, 137. 7, 134. 7, 131. 3 (d, $^3J_{CF} = 8. 2$ Hz), 130. 7, 130. 4, 129. 2 (d, $^4J_{CF} = 3. 4$ Hz), 125. 9, 120. 4, 119. 0, 115. 9 (d, $^2J_{CF} = 21. 8$ Hz), 94. 6, 74. 2, 61. 7, 26. 0, 24. 7, 24. 4, 18. 4, 5. 1; ESI-LRMS 571. 5 ($M+H$)⁺; ESI-LCMS $R_t = 7. 1$ min, 571. 3 ($M+H$)⁺; RP-HPLC 9. 4 min, 95%.

20

N-(3-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)フェニル)ベンズアミド (3. 17)

30

【化 4 4】



【0153】

40

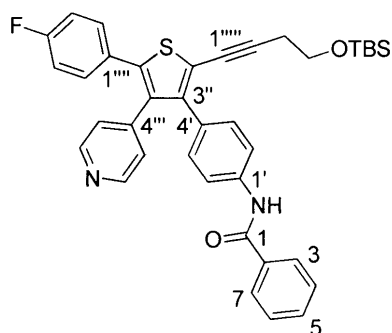
チオフエン 3. 13 (100 mg、0. 189 mmol) の酢酸エチル (3 mL) 溶液にトリエチルアミン (28 μ L、0. 20 mmol) を添加した。塩化ベンゾイル (23 μ L、0. 20 mmol) を 0 °C で反応混合物に添加した。反応混合物を 4 時間室温で攪拌した。酢酸エチル (20 mL) を添加し、有機抽出物を水 (3 $\times$ 10 mL)、塩水 (10 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。メタノールによる再結晶は、薄桃色結晶化合物 3. 17 (105 mg、88%) を得た。3. 17: $C_{38}H_{37}FN_2O_2SSi$ ($M_r = 632. 87$); mp 195. 3–196. 8 °C; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 39–8. 37 (m, 2 H), 7. 84–7. 81 (m, 2 H), 7. 67 (br. s, 1 H), 7. 61–7. 44 (m, 5 H), 7. 26–7. 22 (m, 1 H), 7. 16–7. 11 (m, 2 H), 7. 00–6. 93 (m, 2 H), 6. 89–6. 86 (m, 3 H), 3. 73 (t, J

50

= 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.04 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 165.8, 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz), 149.7, 144.7, 143.9, 139.7, 138.0, 135.8, 135.1, 134.8, 131.9, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 128.8, 128.7, 127.2, 126.3, 125.7, 121.7, 120.9, 119.4, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 94.7, 74.2, 61.7, 26.0, 24.4, 18.4, 5.2; ESI HRMS-TOF calcd for C₃₈H₃₈FN₂O₂SSi + (M+H) + 633.2402, found 633.2404; ESI LCMS Rt = 7.2 min, 633.3 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 10.8 min, 98%.

N-(4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イン-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)ベンズアミド (3.18)

【化45】

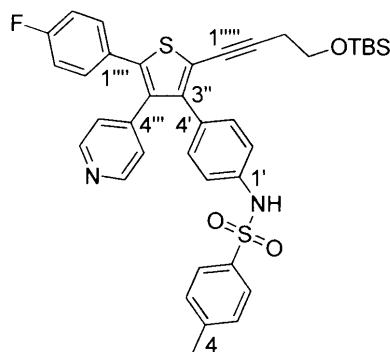


【0154】

チオフェン 3.14 (150 mg、0.284 mmol) の酢酸エチル (6 mL) 溶液にトリエチルアミン (42 μ L、0.30 mmol) を添加した。塩化ベンゾイル (35 μ L、0.30 mmol) を 0 °C で反応混合物に添加した。反応混合物を 4 時間室温で攪拌した。酢酸エチル (30 mL) を添加し、有機抽出物は水 (3 $\times$ 15 mL)、塩水 (15 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。メタノール/水 (9 : 1) からの再結晶は、黄色結晶化合物 3.18 (162 mg、90%) を得た。3.18 : C₃₈H₃₇FN₂O₂SSi (Mr = 632.87); mp 168.9–169.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.40–8.38 (m, 2H), 7.87–7.84 (m, 2H), 7.76 (br. s, 1H), 7.59–7.48 (m, 5H), 7.17–7.10 (m, 4H), 6.98–6.92 (m, 2H), 6.86–6.85 (m, 2H), 3.74 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 166.0, 162.6 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 249.1$ Hz), 149.7, 144.6, 144.1, 139.8, 137.6, 135.1, 134.8, 131.9, 131.3 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 130.8, 129.2 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz), 128.8, 127.2, 125.8, 120.5, 119.5, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 94.6, 74.3, 61.7, 26.0, 24.4, 18.4, 5.1; ESI-HRMS-TOF calcd for C₃₈H₃₈FN₂O₂SSi + (M+H) + 633.2402, found 633.2409; ESI-LCMS Rt = 7.2 min, 633.3 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 12.1 min, 97%.

N-(4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イン-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メチル・ベンゼンスルホンアミド (3.19)

【化 4 6】



10

【0155】

チオフエン 3.14 (100 mg、0.189 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に対し、ピリジン (137 μ L、1.70 mmol) 及びパラトルエンスルホニクロリド (59 mg、0.31 mmol) を添加した。反応混合物を 20 時間室温で撹拌した。塩酸 (2.7 M、20 mL) 水溶液を添加した。ジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL) により化合物を抽出した。有機部分を硫酸マグネシウムにより乾燥し濾過し真空濃縮した。勾配カラムクロマトグラフィ (0–50% 酢酸エチル/石油スピリット) による精製は、淡褐色固体チオフエン 3.19 (119 mg、92%) を得た。3.19: $C_{38}H_{39}FN_2O_3S_2Si$ ($M_r = 682.94$); ^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.33 (app. d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 7.64 (app. d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.59 (br. s, 1H), 7.24 (app. d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.12–7.08 (m, 2H), 7.00–6.92 (m, 6H), 6.76 (app. d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.72 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.56 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ^{13}C NMR (76 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.7 (d, $^1J_{CF} = 249.2$ Hz), 149.5, 144.2, 144.1, 144.0, 140.0, 136.4, 136.2, 134.6, 131.5, 131.3 (d, $^3J_{CF} = 8.1$ Hz), 131.1, 129.7, 129.0 (d, $^4J_{CF} = 2.8$ Hz), 127.4, 125.8, 120.7, 120.6, 115.9 (d, $^2J_{CF} = 21.7$ Hz), 94.6, 74.1, 61.6, 26.0, 24.4, 21.7, 18.4, –5.1; ESI LCMS $R_t = 7.3$ min, 683.3 ($M+H$)⁺; RP-HPLC $R_t = 9.9$ min, 95%.

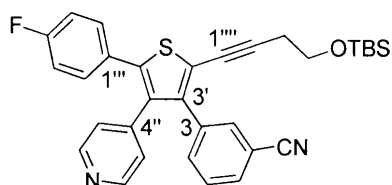
20

30

【0156】

3-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)ベンゾニトリル (3.20)

【化 4 7】



40

【0157】

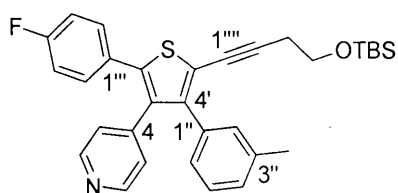
鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3.6 (154 mg、0.273 mmol) 及び 3-シアノ・フェニルホウ酸 (119 mg、0.810 mmol) から化合物 3.20 を合成した。勾配カラム・クロマトグラフィ (10–50% の酢酸エチル/石油スピリット) を使用する精製により、黄色固体チオフエン 3.20 (130 mg、88%) を得た。3.20: $C_{32}H_{31}FN_2OSSi$ ($M_r = 538.76$); ^1H NMR (3

50

00 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.42–8.40 (m, 2H), 7.60 (br. s, 1H), 7.58–7.52 (m, 1H), 7.32 (app. t, J=7.7 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 7.15–7.10 (m, 2H), 6.99–6.94 (m, 2H), 6.82–6.80 (m, 2H), 3.73 (t, J=6.7 Hz, 2H), 2.59 (t, J=6.8 Hz, 2H), 0.88 (s, 9H), 0.06 (s, 6H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.8 (d, ¹J_{C-F}=249.6 Hz), 150.0, 143.3, 142.5, 140.4, 136.2, 134.4, 133.6, 131.3 (d, ³J_{C-F}=8.4 Hz), 131.2, 129.0, 128.7 (d, ⁴J_{C-F}=3.1 Hz), 125.6, 121.8, 118.6, 116.0 (d, ²J_{C-F}=21.8 Hz), 112.4, 95.7, 73.6, 61.5, 26.0, 24.3, 18.4, -5.2; ESI-LRMS 538.9 (M+H)⁺; ESI-LCMS Rt=7.7 min, 539.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt=9.9 min, 95%。

4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イニール)-2-(4-フルオロフェニル)-4-(m-トリル)チオフェン-3-イル)ピリジン(3.21)

【化48】

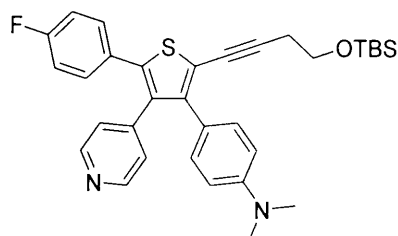


【0158】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン3.6(158mg、0.280mmol)及び3-トリルホウ酸(114mg、0.838mmol)から化合物3.21を合成した。勾配カラムカマトグラフィ(0-40%酢酸エチル/石油スピリット)を使用する精製により、黄色固体化合物3.21(144mg、97%)を得た。3.21: C₃₂H₃₄FNOSSi (Mr=527.77); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.38–8.36 (m, 2H), 7.17–7.02 (m, 4H), 6.99–6.87 (m, 4H), 6.84–6.82 (m, 2H), 3.73 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H); ¹³C NMR (76 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.6 (d, ¹J_{C-F}=248.9 Hz), 149.7, 145.4, 144.1, 139.6, 137.4, 134.9, 134.6, 131.3 (d, ³J_{C-F}=8.1 Hz), 130.8, 129.3 (d, ⁴J_{C-F}=3.1 Hz), 128.3, 127.9, 127.1, 125.7, 120.3, 115.8 (d, ²J_{C-F}=21.7 Hz), 94.1, 74.4, 61.7, 26.0, 24.4, 21.4, 18.4, -5.2; ESI-LCMS Rt=7.6 min, 528.3 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt=10.4 min, 90%。

4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)ブター-1-イニール)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)-N-ジメチルアニリン(3.22)

【化 4 9】

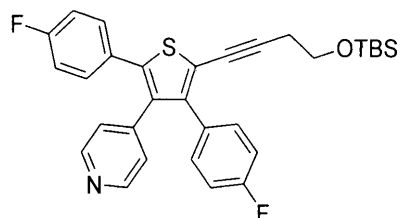


【0159】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3. 6 (158 mg、0. 280 mmol) 及び 4-(ジメチルアミノ)フェニルホウ酸 (139 mg、0. 841 mmol) から化合物 3. 22 を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20-50% EtOAc/ヘキサン) を使用する精製により、黄色固体化合物 3. 22 (130 mg、83%) を得た。3. 22: $C_{33}H_{37}FN_2OSSi$ ($M_r = 556. 81$); $^1H NMR$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8. 40-8. 38 (m, 2H), 7. 22-7. 12 (m, 4H), 6. 95-6. 93 (m, 4H), 6. 57 (d, $J = 8. 9$ Hz, 2H), 3. 70 (t, $J = 6. 4$ Hz, 2H), 2. 87 (s, 6H), 2. 58 (t, $J = 6. 4$ Hz, 2H), 0. 87 (s, 9H), 0. 05 (s, 6H); ESI LRMS 557. 7 ($M+H$)⁺.

4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)ブター1-イニル)-2, 4-ビス(4-フルオロフェニル)チオフエン-3-イル)ピリジン (3. 23)

【化 5 0】

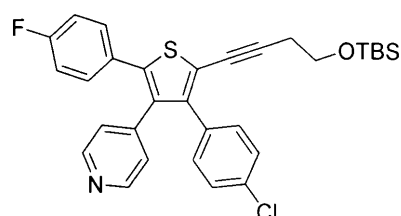


【0160】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフエン 3. 6 (151 mg、0. 268 mmol) 及び 4-フルオロ・フェニルホウ酸 (112 mg、0. 804 mmol) から化合物 3. 23 を合成した。勾配カラム・クロマトグラフィ (20-50% の EtOAc/ヘキサン) を使用する精製により、黄色固体化合物 3. 23 (123 mg、86%) を得た。3. 23: $C_{31}H_{31}F_2NOSSi$ ($M_r = 531. 73$); $^1H NMR$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8. 40-8. 38 (m, 2H), 7. 25-7. 07 (m, 8H), 6. 96-6. 94 (m, 2H), 3. 67 (t, $J = 6. 3$ Hz, 2H), 2. 58 (t, $J = 6. 3$ Hz, 2H), 0. 85 (s, 9H), 0. 02 (s, 6H); ESI LRMS 532. 1 ($M+H$)⁺.

4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)ブター1-イニル)-4-(4-クロロフェニル)-2-(4-フルオロフェニル)チオフエン-3-イル)ピリジン (3. 24)

【化 5 1】



10

20

30

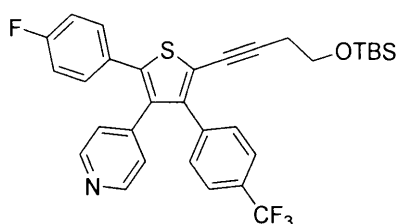
40

50

【0161】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン 3.6 (135 mg、0.240 mmol) 及び 4-クロロフェニルホウ酸 (112 mg、0.719 mmol) から化合物 3.24 を合成した。密度勾配管クロマトグラフィ (20-50% EtOAc / ヘキサン) を使用する精製により、黄色固体化合物 3.24 (80 mg、61%) を得た。3.24: $C_{31}H_{31}ClFNOSSi$ ($M_r = 548.19$); $^1H NMR$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8.41-8.39 (m, 2H), 7.34 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25-7.14 (m, 6H), 6.97-6.95 (m, 2H), 3.67 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.84 (s, 9H), 0.02 (s, 6H); ESI LRMS 548.0 ($M+H$)⁺。
4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)ブター-1-イニル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-(4-(トリフロロメチル)フェニル)チオフェン-3-イル)ピリジン (3.25)

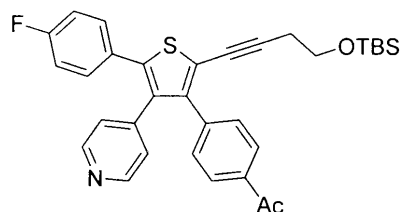
【化52】



【0162】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン 3.6 (125 mg、0.222 mmol) 及び 4-(トリフロロメチル)フェニルホウ酸 (126 mg、0.665 mmol) から化合物 3.25 を合成した。密度勾配管クロマトグラフィ (20-50% EtOAc / ヘキサン) を使用する精製により、黄色固体化合物 3.25 (90 mg、70%) を得た。3.25: $C_{32}H_{31}F_4NOSSi$ ($M_r = 581.74$); $^1H NMR$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8.41-8.39 (m, 2H), 7.65 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 7.35 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.26-7.15 (m, 4H), 6.99-6.97 (m, 2H), 3.65 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 0.82 (s, 9H), -0.01 (s, 6H); ESI LRMS 582.0 ($M+H$)⁺。
1-(4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリルオキシ)ブター-1-イニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)エタノン (3.26)

【化53】



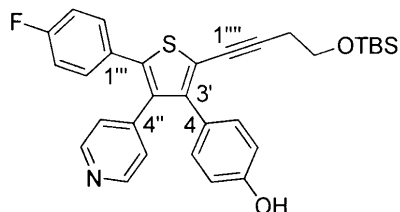
【0163】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン 3.6 (142 mg、0.252 mmol) 及び 4-アセチルフェニルホウ酸 (124 mg、0.756 mmol) から化合物 3.26 を合成した。密度勾配管クロマトグラフィ (20-50% EtOAc / ヘキサン) を使用する精製により、黄色固体化合物 3.26 (63 mg、45%) を得た。3.26: $C_{33}H_{34}FNO_2SSi$ ($M_r = 555.78$); $^1H NMR$ (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8.39 (br. app. d, $J = 4.6$ Hz, 2H), 7.85 (app. d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.29-7.15 (m, 6H), 6.9

8-6.96 (m, 2H), 3.66 (t, J=6.1 Hz, 2H), 2.58 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H), 0.83 (s, 9H), 0.01 (s, 6H); ESI-LRMS 556.3 (M+H)+。

4-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)石炭酸(3.27)

【化54】



10

【0164】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン3.6(101mg、0.179mmol)及び4-ヒドロキシ・フェニルホウ酸(76mg、0.55mmol)から化合物3.27を合成した。密度勾配管クロマトグラフィ(20-50%酢酸エチル/石油スピリット)を使用する精製により、白色固体チオフェン3.27(67mg、71%)を得た。

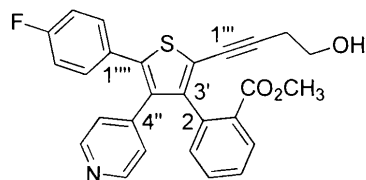
3.27: C₃₁H₃₂FN₂O₂SSi (Mr=529.75); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 9.90 (br. s, 1H), 8.36-8.34 (m, 2H), 7.16-7.10 (m, 2H), 6.99-6.89 (m, 6H), 6.65-6.61 (m, 2H), 3.75 (t, J=7.0 Hz, 2H), 2.60 (t, J=7.0 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.08 (s, 6H); ¹³C NMR (76 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm) 161.9 (d, ¹J_{C-F}=246.1 Hz), 156.9, 149.5, 145.2, 143.3, 138.5, 135.4, 131.3 (d, ³J_{C-F}=8.3 Hz), 130.8, 128.9 (d, ⁴J_{C-F}=2.7 Hz), 125.5, 124.7, 118.3, 115.8 (d, ²J_{C-F}=21.8 Hz), 114.8, 94.9, 74.0, 61.1, 25.8, 23.6, 18.0, -5.3; ESI-LRMS 530.0 (M+H)+; ESI-LCMS Rt=7.1 min, 30.3 (M+H)+; RP-HPLC Rt=9.5 min, 95%。

20

30

メチル2-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)安息香酸エステル(3.28)

【化55】



40

【0165】

鈴木結合反応一般法を使用して、チオフェン3.55(50mg、0.11mmol)及び2-(カルボメトキシ)フェニルホウ酸(65mg、0.36mmol)から化合物3.28を合成した。マイクロ波中90分間100°Cで加熱後、反応は完了しなかった。従って、更にマイクロ波中120°Cで反応を加熱した。勾配カラムクロマトグラフィ(0-6%メタノール/クロロホルム)、続いて分離用高速液体クロマトグラフィを使用する精製により、黄色油化合物3.28(13mg、26%)を得た。3.28: C₂₇H₂₀FN₂O₃S (Mr=457.52); ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.24 (br. app. d, J=4.7 Hz, 2H), 7.84-7.8

50

1 (m, 1H), 7.47 (app. td, $J=7.5, 1.5$ Hz, 1H), 7.41 (app. td, $J=7.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.27–7.22 (m, 2H), 7.17–7.14 (m, 1H), 7.08–7.02 (m, 2H), 6.97–6.95 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 3.55 (td, $J=6.9, 1.6$ Hz, 2H), 2.49 (t, $J=6.9$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 169.1, 164.1 (d, $1J_{\text{CF}}=247.8$ Hz), 149.7, 146.7, 146.2, 140.6, 137.2, 136.1, 133.2, 132.9, 132.8, 132.6 (d, $3J_{\text{CF}}=8.4$ Hz), 131.1, 130.5 (d, $4J_{\text{CF}}=3.5$ Hz), 129.2, 127.3, 121.4, 116.7 (d, $2J_{\text{CF}}=22.1$ Hz), 95.7, 74.3, 61.3, 52.8, 24.4; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 458.1221$, found 458.1222; ESI-LCMS Rt = 5.3 min, 458.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 7.0 min, 97%.

TBS脱保護の一般手順

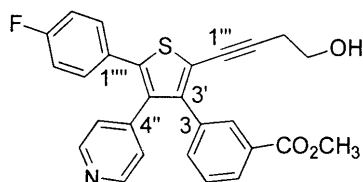
【0166】

メタノール (10 mL) 中の TBS 保護開始材料 (100 mg、1.0 当量) に対し、フッ化アンモニウム (3.0–4.0 当量) を添加した。反応混合物を 16 時間還流した。

粗生成物を濃縮し酢酸エチルに抽出し水洗した。硫酸マグネシウムにより有機部分を乾燥し、濾過し真空濃縮した。カラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製した。

メチル 3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター-1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)安息香酸エステル (3.29)

【化56】

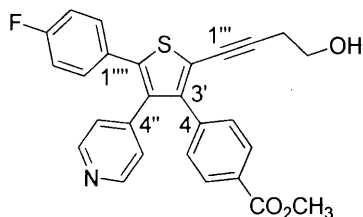


【0167】

TBS脱保護の一般手順により、化合物 3.8 (462 mg、0.808 mmol) から化合物 3.29 を合成した。10%メタノール/クロロホルムによるカラムクロマトグラフィでの精製により、白色粉体チオフェン 3.29 (361 mg、98%) を生成した。3.29: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FNO}_3\text{S}$ ($M_r=457.52$); mp 148.6–150.1 °C; ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8.39–8.37 (m, 2H), 7.86–7.82 (m, 2H), 7.41 (app. t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.32 (app. dt, $J=7.7, 1.6$ Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 2H), 7.19–7.14 (m, 2H), 6.97–6.96 (m, 2H), 4.87 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.47 (td, $J=6.9, 5.7$ Hz, 2H), 2.52–2.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 165.8, 162.0 (d, $1J_{\text{CF}}=247.0$ Hz), 149.6, 143.8, 142.9, 139.0, 135.1, 134.6, 134.3, 131.3 (d, $3J_{\text{CF}}=8.5$ Hz), 130.5, 129.4, 128.6, 128.6 (d, $4J_{\text{CF}}=5.4$ Hz), 128.3, 125.5, 119.9, 115.9 (d, $2J_{\text{CF}}=21.9$ Hz), 96.2, 73.3, 59.4, 52.2, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FNO}_3\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 458.1221$, found 458.1236; ESI-LCMS Rt = 5.4 min, 458.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 7.3 min, >99%.

メチル 4-（5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-ヒドロキシ・ブター 1-イン-
イル）-4-（ピリジン-4-イル）チオフェン-3-イル）安息香酸エステル（3. 3
0）

【化 5 7】



10

【0168】

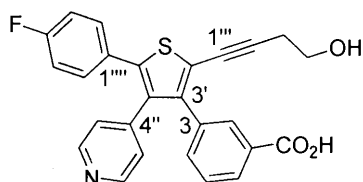
TBS 脱保護の一般手順により、化合物 3. 9（593 mg、1. 04 mmol）から
化合物 3. 30 を合成した。10%メタノール／クロロホルム中のカラムクロマトグラフ
ィを使用する精製により、白色粉体化合物 3. 30（478 mg、99%）を生成した。
3. 30：C₂₇H₂₀FN₃O₃S（Mr=457. 52）；mp 218. 3-219.
2 °C；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）8. 38-8. 37（m
, 2H），7. 957. 92（m, 2H），7. 24-7. 21（m, 2H），7. 15
-7. 10（m, 2H），6. 99-6. 93（m, 2H），6. 81-6. 80（m,
2H），3. 90（s, 3H），3. 71（app. q, J=6. 2 Hz, 2H），2.
64（t, J=6. 3 Hz, 2H），1. 64（t, J=6. 4 Hz, 1H）；¹³C N
MR（101 MHz, CDCl₃）δ（ppm）166. 9, 162. 8（d, 1 J_{C-F}
=249. 3 Hz），149. 8, 144. 5, 143. 6, 140. 4, 139. 5,
134. 7, 131. 3（d, 3 J_{C-F}=8. 2 Hz），130. 1, 129. 4, 12
9. 3, 128. 8（d, 4 J_{C-F}=3. 6 Hz），125. 6, 121. 0, 116.
0（d, 2 J_{C-F}=21. 8 Hz），94. 4, 74. 7, 60. 9, 52. 3, 24.
3；ESI HRMS TOF calcd for C₂₇H₂₁FN₃O₃S+（M+
H）+458. 1221, found 458. 1212；ESI LCMS Rt=
5. 4 min, 458. 1（M+H）+；RP-HPLC Rt=7. 4 min, 99%
。

20

30

3-（5-（4-フルオロフェニル）-2-（4-ヒドロキシ・ブター 1-イン-
イル）-4-（ピリジン-4-イル）チオフェン-3-イル）安息香酸（3. 31）

【化 5 8】



【0169】

開始剤チオフェン 3. 29（200 mg、0. 47 mmol）をエチルアルコール（1
0 mL）中に溶解した。水（10 mL）、次に水酸化ナトリウム（70 mg、1. 75 m
mol）を添加した。反応混合物を 2 時間 50 °C で加熱した。反応混合物を真空濃縮し
、エチルアルコールを除去した。塩酸（1 M）により混合物を pH 2 に酸化した。得られ
た沈殿物を濾過し、減圧乾燥し白色粉体化合物 3. 31（155 mg、80%）を生成し
た。3. 31：C₂₆H₁₈FN₃O₃S（Mr=443. 49）；mp 257. 4-25
9. 2 °C；¹H NMR（400 MHz, d6-DMSO）δ（ppm）8. 43-8.
42（m, 2H），7. 84（app. dt, J=7. 7, 1. 4 Hz, 1H），7. 7
8-7. 76（m, 1H），7. 40（app. t, J=7. 7 Hz, 1H），7. 34
（app. dt, J=7. 8, 1. 4 Hz, 1H），7. 26-7. 23（m, 2H），

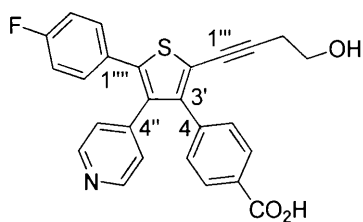
40

50

7.20–7.16 (m, 2H), 7.04–7.03 (m, 2H), 3.47 (t, $J = 6.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.52–2.49 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 166.8, 162.1 (d, $1 J_{\text{C-F}} = 246.8 \text{ Hz}$), 148.9, 144.0, 143.7, 139.1, 135.0, 134.3, 133.9, 131.4 (d, $3 J_{\text{C-F}} = 8.5 \text{ Hz}$), 130.6, 130.6, 128.6 (d, $4 J_{\text{C-F}} = 3.3 \text{ Hz}$), 128.5, 128.4, 125.8, 119.9, 115.9 (d, $2 J_{\text{C-F}} = 21.8 \text{ Hz}$), 96.1, 73.3, 59.4, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{19}\text{FNO}_3\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 444.1064$, found 444.1075; SI-LCMS Rt = 5.1 min, 444.1 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6.7 min, > 99%。

10

4-(5-(4-フルオフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター-1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)安息香酸(3.32)
【化59】



20

【0170】

出発物質のチオフェン3.30(100mg、0.219mmol)をエチルアルコール(5mL)中で溶解した。水(5mL)を水酸化ナトリウム(35mg、0.87mmol)と共に添加した。反応混合物を2時間50°Cで加熱した。反応混合物を真空濃縮しエチルアルコールを除去した。塩酸(1M)で混合物をpH2に酸化した。得られた沈殿物を濾過し、減圧乾燥し白色粉体化合物3.32(89mg、92%)を生成した。

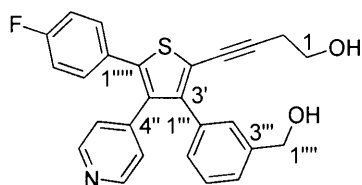
3.32: $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S}$ (Mr = 443.49); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 8.71 (br. app. d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.87 (app. d, $J = 8.2 \text{ Hz}$, 2H), 7.48 (br. app. d, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 7.30–7.26 (m, 4H), 7.23–7.18 (m, 2H), 3.50 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.53 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 166.9, 162.4 (d, $1 J_{\text{C-F}} = 247.7 \text{ Hz}$), 150.3, 143.6, 143.2, 141.1, 137.8, 133.2, 131.8 (d, $3 J_{\text{C-F}} = 8.7 \text{ Hz}$), 130.11, 130.07, 129.2, 128.1, 127.8 (d, $4 J_{\text{C-F}} = 3.0 \text{ Hz}$), 120.8, 116.2 (d, $2 J_{\text{C-F}} = 21.9 \text{ Hz}$), 97.1, 72.8, 59.3, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{FNO}_3\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 444.1064$, found 444.1071; ESI-LCMS Rt = 5.1 min, 444.1 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6.7 min, 98%。

30

40

4-(5-(4-フルオフェニル)-3-(3-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブター-3-イン-1-オール(3.33)

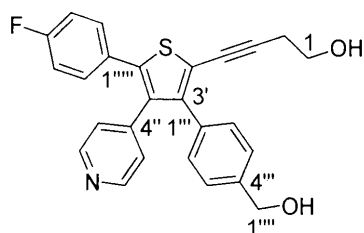
【化 60】



TBS脱保護の一般手順により、化合物 3.10 (119 mg、0.219 mmol) から化合物 3.33 を合成した。5%のメタノール／クロロホルム中のカラムクロマトグラフィの精製により、白色粉体化合物 3.33 (78 mg、83%) を生成した。3.33 : $C_{26}H_{20}FNO_2S$ ($M_r = 429.51$) ; mp 189.0–190.6 °C ; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.29–8.28 (m, 2H), 7.27–7.20 (m, 5H), 7.07–7.01 (m, 2H), 6.99–6.96 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 3.63 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.57 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 164.1 (d, $1J_{CF} = 247.9$ Hz), 149.8, 146.7, 146.5, 142.7, 141.1, 136.2, 136.1, 132.7 (d, $3J_{CF} = 8.4$ Hz), 130.5 (d, $4J_{CF} = 3.5$ Hz), 130.0, 129.8, 129.0, 127.6, 127.2, 121.8, 116.7 (d, $2J_{CF} = 22.1$ Hz), 95.5, 74.9, 64.9, 61.4, 24.5 ; ESI-HRMS TOF calcd for $C_{26}H_{21}FNO_2S + (M+H) + 430.1272$, found 430.1259 ; ESI-LCMS Rt = 5.0 min, 430.2 (M+H) + ; RP-HPLC Rt = 6.7 min, >99%。

4-(5-(4-フルオロフェニル)-3-(4-(ヒドロキシメチル)フェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-オール (3.34)

【化 61】



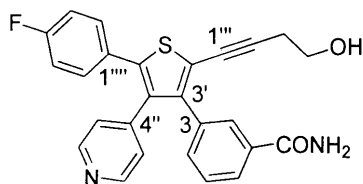
【0171】

TBS脱保護の一般手順に従い、化合物 3.11 (98 mg、0.15 mmol) から化合物 3.34 を合成した。メタノールによる再結晶化により、白色結晶チオフェン 3.34 (37 mg、58%) を生成した。3.34 : $C_{26}H_{20}FNO_2S$ ($M_r = 429.51$) ; mp 235–236.7 °C ; ^1H NMR (400 MHz, d_6-DMSO) δ (ppm) 8.398.38 (m, 2H), 7.24–7.14 (m, 6H), 7.09 (app. d, $J = 8.2$ Hz, 2H), 6.96–6.95 (m, 2H), 5.18 (br. s, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.50 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.53–2.49 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, d_6-DMSO) δ (ppm) 162.0 (d, $1J_{CF} = 246.6$ Hz), 149.3, 144.8, 143.5, 141.9, 138.8, 135.3, 132.4, 131.3 (d, $3J_{CF} = 8.5$ Hz), 129.4, 128.8 (d, $4J_{CF} = 3.0$ Hz), 126.0, 125.6, 119.3, 115.8 (d, $2J_{CF} = 21.9$ Hz), 95.5, 73.6, 62.6, 59.5, 23.6 ; ESI-HRMS TOF calcd for $C_{26}H_{21}FNO_2S + (M+H) + 430.1272$, found 430.1285 ; ESI-LCMS Rt = 5.0 min, 43

0. 2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6. 2 min, > 99%。

3 - (5 - (4 - フルオフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシ・ブター 1 - イン-イル) - 4 - (ピリジン-4 - イル) チオフェン-3 - イル) ベンズアミド (3. 35)

【化 6 2】



10

【0172】

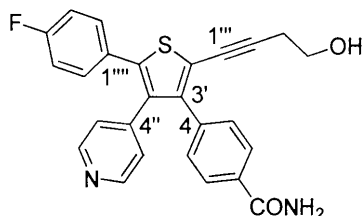
ベンゾ・トリアゾル-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ)、ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (119 mg、0. 269 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (46 μ L、0. 27 mmol) 及び炭酸アンモニウム (90 mg、0. 93 mmol) を、酸 3. 31 (80 mg、0. 18 mmol) のジメチルホルムアミド (2 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を 16 時間室温で攪拌した。溶媒を真空中で蒸発した。5%メタノール/クロロホルム中のカラムクロマトグラフィによる精製及び、続くメタノールによる再結晶化により、白色結晶化合物 3. 35 (44 mg (55%)) を生成した。3. 35: C₂₆H₁₉FN₂O₂S (Mr = 442. 51); mp 239. 4 - 240. 8 °C; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 8. 38 8. 37 (m, 2H), 7. 88 (br. s, 1H), 7. 78 - 7. 75 (m, 2H), 7. 35 - 7. 31 (m, 2H), 7. 26 - 7. 15 (m, 5H), 6. 95 - 6. 94 (m, 2H), 4. 88 (br. s, 1H), 3. 47 (t, J = 6. 8 Hz, 2H), 2. 51 - 2. 48 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 167. 4, 162. 0 (d, ¹J_{C-F} = 247. 2 Hz), 149. 6, 144. 6, 142. 9, 138. 8, 135. 3, 134. 2, 134. 0, 132. 3, 131. 3 (d, ³J_{C-F} = 8. 5 Hz), 129. 1, 128. 7 (d, ⁴J_{C-F} = 3. 3 Hz), 127. 9, 126. 7, 125. 5, 119. 7, 115. 9 (d, ²J_{C-F} = 21. 9 Hz), 95. 9, 73. 4, 59. 4, 23. 6; ESI-HRMS -TOF calcd for C₂₆H₂₀FN₂O₂S + (M+H)⁺ 443. 1224, found 443. 1244; ESI-LCMS Rt = 4. 9 min, 443. 2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6. 4 min, 99%。

20

30

4 - (5 - (4 - フルオフェニル) - 2 - (4 - ヒドロキシ・ブター 1 - イン-イル) - 4 - (ピリジン-4 - イル) チオフェン-3 - イル) ベンズアミド (3. 36)

【化 6 3】



40

【0173】

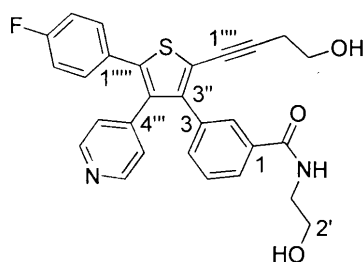
化合物 3. 36 は、TBS 脱保護の一般手順に従い化合物 3. 12 (49 mg、0. 09 mmol) から合成した。5%メタノール/クロロホルム中でのカラムクロマトグラフィによる精製により、白色粉体チオフェン 3. 36 (27 mg、70%) を得た。3. 36: C₂₆H₁₉FN₂O₂S (Mr = 442. 51); mp 251. 3 - 254. 2 °C; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 8. 40 - 8. 39 (m, 2H), 7. 95 (br. s, 1H), 7. 777. 74 (m, 2H), 7. 37 (br. s, 1H), 7. 25 - 7. 15 (m, 6H), 6. 97 - 6. 95 (m, 2H),

50

4.89 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.49 (td, $J=6.9, 5.6$ Hz, 2H), 2.54–2.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm) 167.5, 162.0 (d, $1J_{\text{C-F}}=246.6$ Hz), 149.6, 144.2, 143.0, 138.9, 137.0, 135.2, 133.2, 131.4 (d, $3J_{\text{C-F}}=8.4$ Hz), 129.6, 128.6 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.2$ Hz), 127.2, 125.5, 119.9, 115.9 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.9$ Hz), 96.1, 73.4, 59.4, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} + (\text{M}+\text{H}) + 443.1224$, found 443.1242; ESI-LCMS Rt = 4.9 min, 443.2 ($\text{M}+\text{H}) +$; RP-HPLC Rt = 6.4 min, 97%。

3-(5-(4-フルオフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)-N-(2-ヒドロキエチル)ベンズアミド (3.37)

【化64】

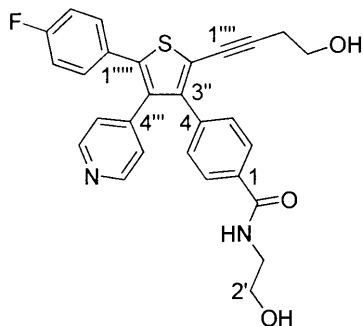


【0174】

(ベンゾ・トリアゾル-1-イルオキシ) トリス (ジメチルアミノ)、ホスホニウムヘキサフルオロホスフェイト (120 mg、0.271 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (47 μL 、0.27 mmol) 及びエタノールアミン (50 μL 、0.90 mmol) を、化合物 3.31 (80 mg、0.18 mmol) のアセトニトリル (2 mL) 懸濁液に添加した。反応混合物を16時間室温で攪拌した。酢酸エチル (10 mL) を添加し、混合物を水洗し (3 $\times$ 10 mL)、水溶性部分を酢酸エチルにより抽出した (3 $\times$ 10 mL)。組合せ有機部分を硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。勾配カラムクロマトグラフィ (0–10% メタノール/クロロホルム) による精製により、白色粉体化合物 3.37 (50 mg、57%) を生成した。3.37: $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}$ ($M_r=486.56$); mp 140.0–142.5 $^{\circ}\text{C}$; ^1H NMR (400 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm) 8.38–8.34 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.33 (app. t, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.25–7.14 (m, 5H), 6.96–6.94 (m, 2H), 4.88 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.71 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.51–3.44 (m, 4H), 3.343.28 (m, 2H), 2.51–2.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, d_6 DMSO) δ (ppm) 165.8, 162.0 (d, $1J_{\text{C-F}}=246.7$ Hz), 149.6, 144.5, 142.9, 138.8, 135.3, 134.3, 134.2, 132.1, 131.3 (d, $3J_{\text{C-F}}=8.5$ Hz), 128.8, 128.7 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.1$ Hz), 127.9, 126.4, 125.5, 119.8, 115.9 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.8$ Hz), 96.0, 73.4, 59.7, 59.4, 42.2, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S} + (\text{M}+\text{H}) + 487.1486$, found 487.1508; ESI-LCMS Rt = 4.9 min, 487.2 ($\text{M}+\text{H}) +$; RP-HPLC Rt = 6.2 min, >99%。

4-(5-(4-フルオフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)-N-(2-ヒドロキエチル)ベンズアミド (3.38)

【化 6 5】



10

【0175】

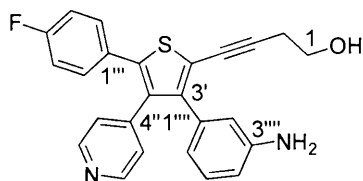
(ベンゾ・トリアゾル1イルオキシ) トリス(ジメチルアミノ)、ホスホニウム・ヘキサフルオロホスフェイト(90mg、0.20mmol)、N,Nジイソプロピルエチルアミン(35μL、0.20mmol)及びエタノールアミン(38μL、0.68mmol)を、化合物3.32(60mg、0.14mmol)のアセトニトリール(1.5mL)懸濁液に添加した。反応混合物を16時間室温で撹拌した。酢酸エチル(10mL)を添加し、混合物を水洗し(3×10mL)、水溶性部分を酢酸エチル(3×10mL)により抽出した。混合有機部分を硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。勾配カラムクロマトグラフィ(0-10%メタノール/クロロホルム)による精製により、白色粉体化合物3.38(30mg、45%)を生成した。3.38: C₂₈H₂₃FN₂O₃S (Mr=486.56); mp 218.7-220.9°C; ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm) 8.43-8.39 (m, 3H), 7.74 (app. d, J=8.5 Hz, 2H), 7.25-7.15 (m, 6H), 6.96-6.95 (m, 2H), 4.88 (t, J=5.6 Hz, 1H), 4.70 (t, J=5.7 Hz, 1H), 3.52-3.46 (m, 4H), 3.353.28 (m, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H); ¹³C NMR (101 MHz, d₆-DMSO) δ (ppm) 165.8, 162.0 (d, ¹J_{C-F}=247.0 Hz), 149.6, 144.1, 142.9, 138.9, 136.8, 135.2, 133.5, 131.3 (d, ³J_{C-F}=8.5 Hz), 129.5, 128.6 (d, ⁴J_{C-F}=3.2 Hz), 126.9, 125.5, 119.8, 115.9 (d, ²J_{C-F}=21.8 Hz), 96.1, 73.3, 59.7, 59.4, 42.2, 23.6; ESI-HRMS-TOF calculated for C₂₈H₂₄FN₂O₃S+ (M+H)+ 487.1486, found 487.1483; ESI-LCMS Rt=4.9 min, 487.2 (M+H)+; RP-HPLC Rt=6.1 min, 97%。

20

30

4-(3-(3-アミノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブター3-イン-1-オール(3.39)

【化 6 6】



40

【0176】

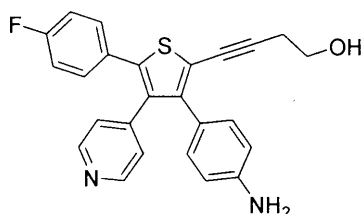
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.13(100mg、0.189mmol)から化合物3.39を合成した。密度勾配管クロマトグラフィ(0-5%メタノール/酢酸エチル)使用する精製により、黄色粉末化合物3.39(48mg、62%)を得た。3.39: C₂₅H₁₉FN₂OS (Mr=414.50); mp 142.5143.8°C; ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.29-8.27 (m, 2H), 7.22-7.16 (m, 2H), 7.05-6.93 (m, 5H), 6.64

50

− 6. 61 (m, 2H), 6. 37 (d, $J = 7. 5 \text{ Hz}$, 2H), 3. 64 (t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$, 2H), 2. 58 (t, $J = 6. 8 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 164. 1 (d, $1 J_{\text{C-F}} = 247. 8 \text{ Hz}$), 149. 7, 148. 5, 147. 3, 146. 6, 140. 9, 136. 9, 136. 2, 132. 6 (d, $3 J_{\text{C-F}} = 8. 3 \text{ Hz}$), 130. 6 (d, $4 J_{\text{C-F}} = 3. 1 \text{ Hz}$), 129. 6, 127. 5, 121. 5, 121. 0, 118. 2, 116. 7 (d, $2 J_{\text{C-F}} = 22. 1 \text{ Hz}$), 115. 8, 95. 2, 75. 0, 61. 4, 24. 6; ESI HRMS TOF calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{OS} + (\text{M} + \text{H}) + 415. 1275$, found 415. 1293; ESI-LCMS Rt = 4. 9 min, 415. 2 ($\text{M} + \text{H}$) +; RP-HPLC Rt = 5. 5 min, 96%。
4-(3-(4-アミノフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブター-3-イン-1-オール (3. 40)

10

【化67】



20

【0177】

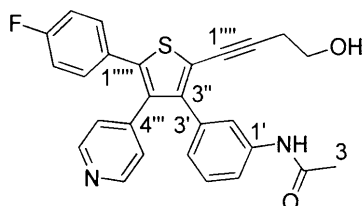
TBS脱保護の一般手順により、化合物3. 14 (83 mg、0. 16 mmol) から化合物3. 40を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20-50% EtOAc/ヘキサン) による精製により、黄色粉末化合物3. 40 (56 mg、86%) を生成した。
3. 40: $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FN}_2\text{OS}$ ($\text{Mr} = 414. 49$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8. 30-8. 28 (m, 2H), 7. 23-7. 16 (m, 2H), 7. 06-6. 96 (m, 4H), 6. 90-6. 86 (m, 2H), 6. 61-6. 56 (m, 2H), 3. 65 (t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$, 2H), 2. 58 (t, $J = 6. 9 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (76 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 161. 9 (d, $1 J_{\text{C-F}} = 246. 3 \text{ Hz}$), 149. 4, 148. 1, 145. 8, 143. 6, 138. 2, 135. 3, 131. 3 (d, $3 J_{\text{C-F}} = 8. 4 \text{ Hz}$), 130. 4, 129. 1 (d, $4 J_{\text{C-F}} = 2. 6 \text{ Hz}$), 125. 6, 121. 2, 117. 5, 115. 8 (d, $2 J_{\text{C-F}} = 21. 8 \text{ Hz}$), 113. 1, 94. 7, 74. 2, 59. 6, 23. 7; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{20}\text{FN}_2\text{OS} + (\text{M} + \text{H}) + 415. 1275$, found 415. 1273; RP-HPLC Rt = 5. 3 min, 90%。

30

N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)アセトアミド (3. 41)

【化68】

40



【0178】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3. 15 (65 mg、0. 11 mmol) から化合物3. 41を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0-10% メタノール/クロ

50

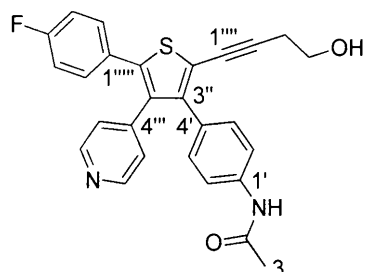
ロホルム)を使用する精製により、白色粉体化合物 3. 41 (47 mg、90%) を生成した。3. 41: $C_{27}H_{21}FN_2O_2S$ ($M_r = 456.54$); mp 139. 41 43. 2 °C; ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 9. 89 (s, 1H), 8. 38–8. 36 (m, 2H), 7. 53 (s, 1H), 7. 46 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7. 24–7. 13 (m, 5H), 6. 93–6. 91 (m, 2H), 6. 69 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 4. 87 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3. 48 (app. q, $J = 6.5$ Hz, 2H), 2. 51 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2. 00 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 168. 3, 162. 0 (d, $1J_{CF} = 246.8$ Hz), 149. 5, 145. 0, 143. 0, 139. 1, 138. 7, 135. 3, 134. 6, 131. 4 (d, $3J_{CF} = 8.4$ Hz), 128. 8 (d, $4J_{CF} = 3.2$ Hz), 128. 2, 125. 4, 124. 3, 120. 2, 119. 4, 118. 1, 115. 8 (d, $2J_{CF} = 21.9$ Hz), 95. 7, 73. 5, 59. 5, 24. 0, 23. 6; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{27}H_{22}FN_2O_2S + (M+H) + 457.1381$, found 457. 1394; ESI-LCMS Rt = 5. 0 min, 457. 2 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 6. 5 min, >99%。

N-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター-1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)アセトアミド (3. 42)

10

20

【化69】



【0179】

TBS脱保護の一般手順により、化合物 3. 16 (84 mg、0. 15 mmol) から化合物 3. 42 を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0–10%メタノール/クロロホルム) による精製により、白色粉体チオフェン 3. 42 (52 mg、77%) を生成した。3. 42: $C_{27}H_{21}FN_2O_2S$ ($M_r = 456.53$); mp 251. 42 53. 3 °C; ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 9. 96 (s, 1H), 8. 39–8. 38 (m, 2H), 7. 46 (app. d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 7. 23–7. 14 (m, 4H), 7. 04 (app. d, $J = 8.7$ Hz, 2H), 6. 94–6. 92 (m, 2H), 4. 88 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3. 50 (app. q, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2. 53–2. 49 (m, 2H), 2. 02 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 168. 4, 162. 0 (d, $1J_{CF} = 246.7$ Hz), 149. 5, 144. 8, 143. 2, 138. 7, 138. 6, 135. 3, 131. 3 (d, $3J_{CF} = 8.4$ Hz), 130. 1, 128. 8 (d, $4J_{CF} = 3.2$ Hz), 128. 7, 125. 5, 118. 9, 118. 2, 115. 8 (d, $2J_{CF} = 21.9$ Hz), 95. 5, 73. 7, 59. 5, 24. 0, 23. 6; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{27}H_{22}FN_2O_2S + (M+H) + 457.1381$, found 457. 1390; ESI-LCMS Rt = 5. 1 min, 457. 2 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 6. 6 min, >99%。

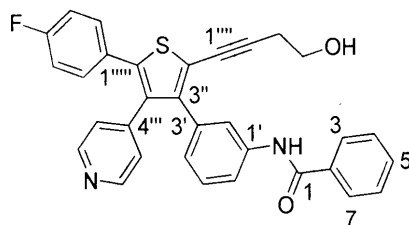
30

40

N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター-1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)ベンズアミド (3. 43)

50

【化 7 0】



【0180】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3.17 (100mg、0.158mmol) から化合物3.43を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0-5%メタノール/クロロホルム) を使用する精製により、白色粉体チオフエン3.43 (78mg、95%) を生成した。3.43: $C_{32}H_{23}FN_2O_2S$ ($M_r=518.61$); mp 204.4-206.3°C; ^1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 10.23 (s, 1H), 8.40-8.38 (m, 2H), 7.92-7.90 (m, 2H), 7.82 (br. s, 1H), 7.67 (br. d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.61-7.51 (m, 3H), 7.26-7.15 (m, 5H), 6.97-6.96 (m, 2H), 6.75 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.86 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 3.50 (app. q, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.53 (t, $J=7.0$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 165.6, 162.0 (d, $1J_{CF}=246.5$ Hz), 149.5, 145.0, 143.0, 139.0, 138.7, 135.3, 135.0, 134.6, 131.6, 131.4 (d, $3J_{CF}=8.4$ Hz), 128.8 (d, $4J_{CF}=3.2$ Hz), 128.4, 128.1, 127.7, 125.4, 124.9, 121.5, 119.5, 119.4, 115.8 (d, $2J_{CF}=21.9$ Hz), 95.8, 73.5, 59.5, 23.7; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{32}H_{24}FN_2O_2S + (M+H)^+$ 519.1537, found 519.1525; ESI-LCMS Rt = 5.4min, 519.2 ($M+H$)⁺; RP-HPLC Rt = 8.1min, 99%。

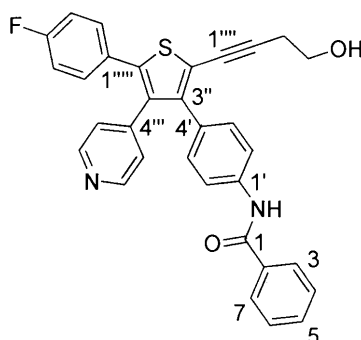
10

20

30

N-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)フェニル)ベンズアミド (3.44)

【化 7 1】



40

【0181】

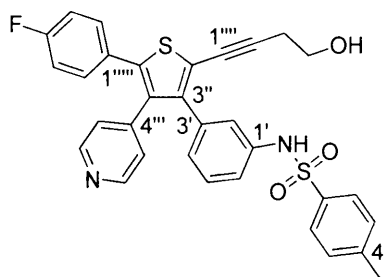
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.18 (150mg、0.237mmol) から化合物3.44を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0-5%メタノール/クロロホルム) による精製により、白色粉体化合物3.44 (110mg、89%) を生成した。3.44: $C_{32}H_{23}FN_2O_2S$ ($M_r=518.61$); 融点 248.6-250.5°C; ^1H NMR (400MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 10.28 (s, 1H), 8.42-8.40 (m, 2H), 7.93-7.91 (m, 2H), 7

50

. 68 (app. d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.61–7.50 (m, 3H), 7.27–7.15 (m, 4H), 7.12 (app. d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.98–6.96 (m, 2H), 4.90 (t, $J=5.5$ Hz, 1H), 3.52 (app. q, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J=6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 165.7, 162.0 (d, $1J_{\text{C-F}}=246.8$ Hz), 149.6, 144.7, 143.2, 138.6, 138.5, 135.3, 134.9, 131.6, 131.3 (d, $3J_{\text{C-F}}, J=8.5$ Hz), 130.0, 129.4, 128.8 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.3$ Hz), 128.4, 127.6, 125.6, 119.6, 119.1, 115.8 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.9$ Hz), 95.6, 73.7, 59.5, 23.7; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{FN}_2\text{O}_2\text{S} + (\text{M}+\text{H}) + 519.1537$, found 519.1559; SILLCMS Rt=5.4 min, 519.2 (M+H)+; RP-HPLC Rt=7.1 min, 98%。

N-(3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター-1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メチル・ベンゼン・スルホンアミド (3.45)

【化72】



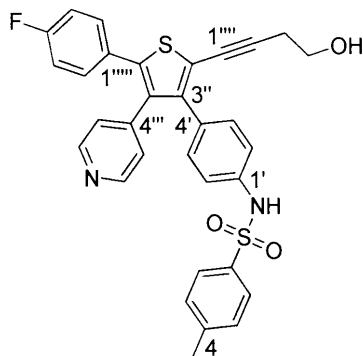
【0182】

ピリジン (91 μL 、1.1 mmol) 及びパラトルエンスルホニルクロリド (45 mg、0.23 mmol) を、チオフェン 3.13 (98 mg、0.19 mmol) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に添加した。反応混合物を24時間室温で攪拌した。塩酸水溶液 (2.7 M、20 mL) を添加した。化合物をジクロロメタン (3×20 mL) により抽出した。有機部分を混合し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。勾配カラム・クロマトグラフィ (0–50%の酢酸エチル/石油スピリット) による精製は、淡褐色粉末化合物 3.45 (62 mg、59%) を得た。3.45: $\text{C}_{32}\text{H}_{25}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2$ (Mr=568.68); 融点 212.7–214.6 °C; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 10.18 (s, 1H), 8.34–8.33 (m, 2H), 7.51 (app. d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.34 (app. d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.23–7.14 (m, 4H), 7.08 (app. t, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.00 (br. app. t, $J=1.8$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J=8.1, 2.1, 0.9$ Hz, 1H), 6.83–6.82 (m, 2H), 6.71 (app. dt, $J=7.7, 1.2$ Hz, 1H), 4.88 (br. s, 1H), 3.47 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 2.50–2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 162.0 (d, $1J_{\text{C-F}}=246.6$ Hz), 149.3, 144.4, 143.2, 142.9, 138.8, 137.6, 136.6, 135.2, 135.1, 131.3 (d, $3J_{\text{C-F}}=8.5$ Hz), 129.6, 128.7, 128.7 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 126.6, 125.4, 125.3, 121.4, 119.6, 119.0, 115.8 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.8$ Hz), 95.8, 73.2, 59.5, 23.6, 21.0; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{FN}_2\text{O}_3\text{S}_2 + (\text{M}+\text{H}) + 569.1363$, found 569.1370; ESI

—LCMS Rt = 5.6 min, 569.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 7.6 min, >99%。

N-(4-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)-4-メチル・ベンゼン・スルホンアミド (3.46)

【化73】



10

【0183】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3.19 (119 mg、0.174 mmol) から化合物3.46を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20—100%の酢酸エチル/石油スピリット) を使用する精製と、続くメタノールによる再結晶化により、白色結晶化合物3.46 (68 mg (69%)) を生成した。3.46: C₃₂H₂₅FN₂O₃S₂ (Mr = 568.68); 融点244.3—246.4 °C; ¹H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 10.24 (s, 1H), 8.34 (br. app. d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.59 (app. d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.33 (app. d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.21—7.13 (m, 4H), 6.99—6.94 (m, 4H), 6.87 (br. app. d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.90 (br. s, 1H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.51—2.46 (m, 2H), 2.36 (s, 3H); ¹³C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 162.0 (d, ¹J_{C-F} = 246.7 Hz), 149.4, 144.5, 143.3, 143.0, 138.6, 137.2, 136.5, 135.2, 131.3 (d, 3 ^{J_{C-F} = 8.4 Hz), 130.5, 129.7, 129.6, 128.7 (d, 4 ^{J_{C-F} = 3.2 Hz), 126.7, 125.4, 119.2, 119.1, 115.8 (d, 2 ^{J_{C-F} = 21.8 Hz), 95.6, 73.5, 59.4, 23.6, 21.0;}}}

20

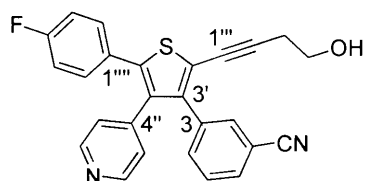
30

ESI-HRMS-TOF calcd for C₃₂H₂₆FN₂O₃S₂ + (M+H)⁺ 569.1363, found 569.1382; ESI-LCMS Rt = 5.7 min, 569.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 7.3 min, 95%。

3-(5-(4-フルオロフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)ベンズニトリル (3.47)

40

【化74】



【0184】

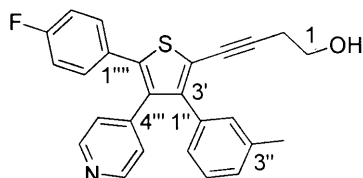
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.20 (53 mg、0.10 mmol) から

50

化合物 3. 47 を合成した。3 % メタノール／ジクロロメタン中のカラムクロマトグラフィによる精製は、黄色固体化合物 3. 47 (40 mg、96 %) を生成した。3. 47 : $C_{26}H_{17}FN_2OS$ ($M_r = 424.49$) ; 融点 $184.0 - 185.9^{\circ}C$; ^1H NMR ($300 MHz$, CD_3OD) δ (ppm) 8.34 (app. d, $J = 3.5 Hz$, 2H), 7.65–7.61 (m, 2H), 7.46–7.39 (m, 2H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.07–7.01 (m, 4H), 3.65 (t, $J = 6.5 Hz$, 2H), 2.59 (t, $J = 6.5 Hz$, 2H) ; ^{13}C NMR ($76 MHz$, CD_3OD) δ (ppm) 164.2 (d, $1 J_{CF} = 248.2 Hz$), 150.1, 145.9, 144.1, 141.7, 137.5, 135.9, 135.8, 134.7, 132.7 (d, $3 J_{CF} = 8.4 Hz$), 132.3, 130.3, 130.1 (d, $4 J_{CF} = 2.5 Hz$), 127.5, 122.9, 119.3, 116.8 (d, $2 J_{CF} = 22.2 Hz$), 113.3, 96.6, 74.2, 61.3, 24.5 ; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{26}H_{18}FN_2OS + (M+H)^+$ 425.1118, found 425.1118 ; ESI-LCMS Rt = 5.5 min, 425.2 (M+H)⁺ ; RP-HPLC Rt = 7.2 min, 99 %。

4- (5- (4-フルオフェニル) -4- (ピリジン-4-イル) -3- (m-トリル) チオフェン-2-イル) ブター-3-イン-1-オール (3. 48)

【化 75】

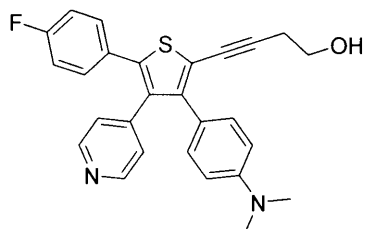


【0185】

TBS 脱保護の一般手順により、化合物 3. 21 (50 mg、0.10 mmol) から化合物 3. 48 を合成した。3 % メタノール／ジクロロメタン中のカラムクロマトグラフィを使用する精製により、黄色粉末チオフェン 3. 48 (37 mg、94 %) を生成した。3. 48 : $C_{26}H_{20}FNOS$ ($M_r = 413.51$) ; 融点 $177.1 - 179.0^{\circ}C$; ^1H NMR ($400 MHz$, CD_3OD) δ (ppm) 8.30–8.28 (m, 2H), 7.247.19 (m, 2H), 7.14–7.00 (m, 5H), 6.98–6.96 (m, 2H), 6.89 (d, $J = 7.4 Hz$, 1H), 3.63 (t, $J = 6.8 Hz$, 2H), 2.57 (t, $J = 6.8 Hz$, 2H), 2.24 (s, 3H) ; ^{13}C NMR ($101 MHz$, CD_3OD) δ (ppm) 164.1 (d, $1 J_{CF} = 247.7 Hz$), 149.8, 146.9, 146.6, 141.1, 138.8, 136.2, 136.0, 132.6 (d, $3 J_{CF} = 8.4 Hz$), 131.8, 130.5 (d, $4 J_{CF} = 3.4 Hz$), 129.3, 128.9, 128.2, 127.6, 121.6, 116.7 (d, $2 J_{CF} = 22.1 Hz$), 95.2, 75.0, 61.4, 24.5, 21.3 ; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{26}H_{21}FNOS + (M+H)^+$ 414.1322, found 414.1317 ; ESI-LCMS Rt = 5.5 min, 414.2 (M+H)⁺ ; RP-HPLC Rt = 7.0 min, 98 %。

4- (3- (4- (ジメチルアミノ) フェニル) -5- (4-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル) ブター-3-イン-1-オール (3. 49)

【化 76】



【0186】

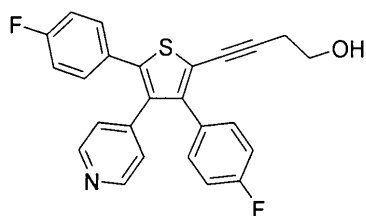
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.22 (63 mg、0.11 mmol) から化合物3.49を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20–50% EtOAc / ヘキサン) による精製は、黄色粉末化合物3.49 (31 mg、62%) を生成した。3.49: $C_{27}H_{23}FN_2OS$ ($M_r = 442.55$); ^1H NMR (300 MHz, d_6 -DMSO) δ (ppm) 8.40–8.38 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 4H), 6.96–6.93 (m, 4H), 6.57 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 4.88 (t, $J = 5.5$ Hz, 1H), 3.52 (app. q, $J = 6.4$ Hz, 2H), 2.87 (s, 6H), 2.55–2.49 (m, 2H); ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{27}H_{24}FN_2OS + (M+H) + 443.1588$, found 443.1566.

10

20

4-(3,5-ビス(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-オール (3.50)

【化 77】



【0187】

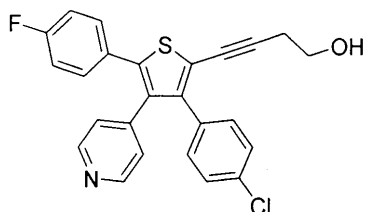
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.23 (110 mg、0.207 mmol) から化合物3.50を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20–50% EtOAc / ヘキサン) による精製は、黄色粉末化合物3.50 (81 mg、94%) を生成した。3.50: $C_{25}H_{17}F_2NOS$ ($m_r = 417.47$); ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.33–8.31 (m, 2H), 7.25–7.15 (m, 4H), 7.08–6.97 (m, 6H), 3.66 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.60 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (151 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 164.1 (d, $1J_{CF} = 247.8$ Hz), 163.6 (d, $1J_{CF} = 246.3$ Hz), 149.9, 146.4, 145.6, 141.2, 136.1, 133.1 (d, $3J_{CF} = 8.2$ Hz), 132.6 (d, $3J_{CF} = 8.5$ Hz), 132.3 (d, $4J_{CF} = 3.3$ Hz), 130.4 (d, $4J_{CF} = 3.4$ Hz), 127.6, 122.0, 116.7 (d, $2J_{CF} = 22.0$ Hz), 115.9 (d, $2J_{CF} = 21.8$ Hz), 95.7, 74.7, 61.3, 24.5; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{25}H_{18}F_2NOS + (M+H) + 418.1072$, found 418.1063; RP-HPLC $R_t = 6.9$ min, 95%.

30

40

4-(3-(4-クロロフェニル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-オール (3.51)

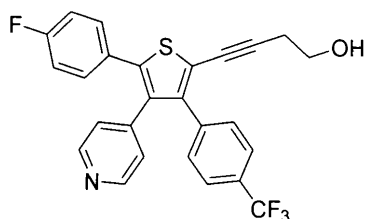
【化 78】



【0188】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3.24 (81 mg、0.15 mmol) から化合物3.51を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20–50% EtOAc / ヘキサン) による精製は、黄色粉末化合物3.51 (60 mg、94%) を生成した。3.51: $C_{25}H_{17}ClFNOS$ ($M_r = 433.93$); ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.42–8.40 (m, 2H), 7.37–7.33 (m, 2H), 7.24–7.13 (m, 6H), 6.96 (dd, $J = 4.4, 1.6$ Hz, 2H), 4.89 (br. s, 1H), 3.50 (dd, $J = 10.2, 6.4$ Hz, 2H), 2.54–2.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, DMSO) δ 162.0 (d, $1J_{CF} = 246.8$ Hz), 149.6, 143.6, 142.9, 138.9, 135.1, 133.0, 132.4, 131.5, 131.3 (d, $3J_{CF} = 8.5$ Hz), 128.6 (d, $4J_{CF} = 3.1$ Hz), 128.1, 125.5, 119.7, 115.9 (d, $2J_{CF} = 21.9$ Hz), 96.2, 73.2, 59.4, 23.6; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{25}H_{18}ClFNOS + (M+H) + 434.0776$, found 434.0784; RP-HPLC $R_t = 7.2$ min, 95%。
4-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)-3-(4-(トリフロロメチル)フェニル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-オール (3.52)

【化 79】



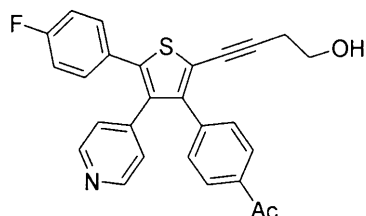
【0189】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3.25 (91 mg、0.16 mmol) から化合物3.52を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20–50% EtOAc / ヘキサン) による精製は、黄色粉末化合物3.52 (58 mg、79%) を生成した。3.52: $C_{26}H_{17}F_4NOS$ ($M_r = 467.48$); ^1H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ (ppm) 8.33 (br. app. d, $J = 5.1$ Hz, 2H), 7.58 (app. d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.37 (app. d, $J = 8.1$ Hz, 2H), 7.25–7.21 (m, 2H), 7.08–6.99 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H), 2.59 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H); ^{13}C NMR (76 MHz, MeOH) δ 164.2 (d, $1J_{CF} = 248.0$ Hz), 150.1, 146.1, 144.9, 141.6, 140.1, 136.0, 132.7 (d, $3J_{CF} = 8.5$ Hz), 131.8, 130.6 (d, $2J_{CF} = 32.3$ Hz), 130.1 (d, $4J_{CF} = 3.5$ Hz), 127.5, 126.0 (q, $3J_{CF} = 3.8$ Hz), 125.6 (d, $1J_{CF} = 271.2$ Hz), 122.8, 116.8 (d, 2

$J_{\text{CF}} = 22.1 \text{ Hz}$), $96.3, 74.3, 61.3, 24.5$; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{F}_4\text{NO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 468.1040$, found 468.1051 ; RP-HPLC $R_t = 7.4 \text{ min}$, $> 99\%$.

1-(4-(5-(4-フルオフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)フェニル)エタノン (3.53)

【化80】



10

【0190】

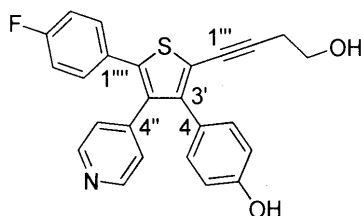
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.26 (60 mg、0.11 mmol) から化合物3.53を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (20-50% EtOAc/ヘキサン) による精製は、黄色粉末化合物3.53 (31 mg、65%) を生成した。3.53: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{FNO}_2\text{S}$ ($M_r = 441.52$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 8.31 (br. app. d, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.92-7.88 (m, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.09-6.99 (m, 4H), 3.64 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.60-2.56 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (151 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 199.9, 164.2 (d, $1 J_{\text{CF}} = 248.0 \text{ Hz}$), 150.0, 146.1, 145.3, 141.7, 141.1, 137.3, 135.9, 132.7 (d, $3 J_{\text{CF}} = 8.3 \text{ Hz}$), 131.5, 130.2 (d, $4 J_{\text{CF}} = 3.3 \text{ Hz}$), 129.2, 127.5, 122.6, 116.8 (d, $2 J_{\text{CF}} = 22.1 \text{ Hz}$), 96.3, 74.5, 61.3, 26.7, 24.5; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 442.1272$, found 442.1288 ; RP-HPLC $R_t = 6.6 \text{ min}$, 95%.

20

30

4-(5-(4-フルオフェニル)-2-(4-ヒドロキシ・ブター1-イン-イル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)石炭酸 (3.54)

【化81】



40

【0191】

TBS脱保護の一般手順により、化合物3.27 (53 mg、0.10 mmol) から化合物3.54を合成した。3%メタノール/ジクロロメタン中のカラムクロマトグラフィを使用する精製により、白色粉体化合物3.54 (40 mg、96%) を生成した。3.54: $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{FNO}_2\text{S}$ ($M_r = 415.48$); 融点 $248.1-251.0^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 9.53 (s, 1H), 8.37 (app. d, $J = 4.3 \text{ Hz}$, 2H), 7.21-7.11 (m, 4H), 6.98-6.87 (m, 4H), 6.62 (app. d, $J = 8.5 \text{ Hz}$, 2H), 4.87 (t, $J = 5.5 \text{ Hz}$, 1H), 3.48 (app. q, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 2H)

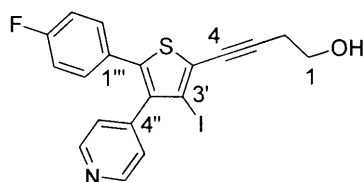
50

, 2.52–2.48 (m, 2H); ^{13}C NMR (76 MHz, CD_3OD) δ (ppm) 162.0 (d, $1J_{\text{C-F}} = 246.8 \text{ Hz}$), 156.9, 149.5, 145.2, 143.4, 138.5, 135.4, 131.4 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.4 \text{ Hz}$), 130.9, 129.0 (d, $4J_{\text{C-F}} = 2.4 \text{ Hz}$), 125.6, 124.8, 118.4, 115.9 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.8 \text{ Hz}$), 114.9, 95.2, 73.9, 59.6, 23.7; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M}+\text{H})^+$ 416.1115, found 416.1120; ESI-LCMS Rt = 5.1 min, 416.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6.6 min, 99%。

10

4-(5-(4-フルオフェニル)-3-ヨウ化-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-オール (3.55)

【化82】



【0192】

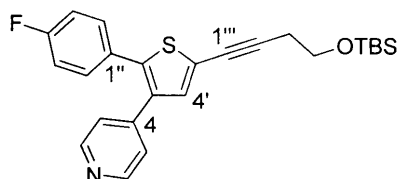
TBS脱保護の一般手順により、化合物3.6 (155 mg、0.275 mmol) から化合物3.55を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ (0–10%メタノール/クロロホルム) を使用する精製と、それに続くメタノールによる再結晶化により、黄色結晶化合物3.55 (117 mg、95%) を生成した。3.55: $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FINOS}$ (Mr = 449.28); 融点187.2–189.3 °C; ^1H NMR (400 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 8.61–8.59 (m, 2H), 7.22–7.12 (m, 6H), 4.98 (t, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 1H), 3.63 (td, $J = 6.8, 5.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.67 (t, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, d6-DMSO) δ (ppm) 162.1 (d, $1J_{\text{C-F}} = 247.2 \text{ Hz}$), 149.8, 144.3, 139.2, 138.9, 131.0 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.6 \text{ Hz}$), 128.2 (d, $4J_{\text{C-F}} = 3.3 \text{ Hz}$), 125.5, 124.2, 115.9 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.9 \text{ Hz}$), 97.6, 94.8, 75.1, 59.5, 23.8; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{FINOS} + (\text{M}+\text{H})^+$ 449.9819, found 449.9833; ESI-LCMS Rt = 5.4 min, 450.0 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 6.5 min, 99%。

20

30

4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブタ-1-イン-イル)-2-(4-フルオロフェニル)チオフェン-3-イル)ピリジン (4.3)

【化83】



40

【0193】

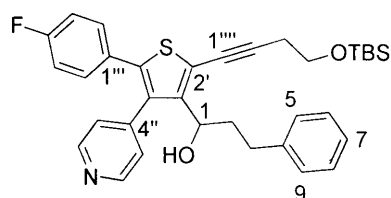
イソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (テトラヒドロフラン、0.12 mL、0.10 mmol 中の 0.83 M) を、チオフェン3.6 (50 mg、0.089 mmol) の無水テトラヒドロフラン (1 mL) 溶液に−78 °Cで添加した。反応混合物を−78 °Cで1時間攪拌した。メタノール (1 mL) を添加し、混合物をジエチルエーテル (10 mL) により希釈し、水洗し (3 × 10 mL)、水溶性層をジエチ

50

ルエーテル (3 × 10 mL) により更に抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにより乾燥し、濾過し真空濃縮した。勾配カラム・クロマトグラフィ (0-50% 酢酸エチル/石油スピリット) により粗生成物を精製し、黄色油 (30 mg、77%) 化合物 4. 3 を得た。4. 3: C₂₅H₂₈FNOSSi (Mr = 437. 65); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8. 51 (app. d, J = 5. 8 Hz, 2H), 7. 25-7. 19 (m, 2H), 7. 17 (s, 1H), 7. 12-7. 10 (m, 2H), 7. 03-6. 97 (m, 2H), 3. 83 (t, J = 6. 9 Hz, 2H), 2. 68 (t, J = 6. 9 Hz, 2H), 0. 93 (s, 9H), 0. 11 (s, 6H); ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162. 9 (d, 1 J_{C-F} = 247. 9 Hz), 150. 2, 143. 5, 140. 1, 135. 0, 133. 3, 131. 3 (d, 3 J_{C-F} = 8. 2 Hz), 129. 1 (d, 4 J_{C-F} = 3. 4 Hz), 123. 8, 123. 7, 116. 1 (d, 2 J_{C-F} = 21. 7 Hz), 93. 4, 74. 1, 61. 6, 26. 1, 24. 3, 18. 5, -5. 1; ESI-HRMS-TOF calcd for C₂₅H₂₉FNOSSi + (M+H) + 438. 1718, found 438. 1724。

1-(2-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター-1-イン-イル)-5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-3-イル)-3-フェニルプロパン-1-オール (4. 4)

【化 8 4】

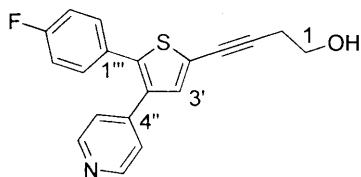


【0194】

-78 °C でイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (テトラヒドロフラン中の 0. 83 M、0. 53 mL) を、チオフエン 3. 6 (0. 22 g、0. 39 mmol) のテトラヒドロフラン (0. 4 mL) 溶液に添加した。反応混合物を -78 °C で 30 分間攪拌した。ヒドロシナムアルデヒド (55 μL、0. 42 mmol) を添加し、反応混合物を 0 °C で 1 時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、混合物をジエチルエーテルにより抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥し濾過し真空濃縮した。フラッシュクロマトグラフィを使用し、得られた油を勾配溶出 (0-70% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、黄色油 (0. 14 g、64%) 化合物 4. 4 を生成した。4. 4: C₃₄H₃₈FN O₂SSi (Mr = 571. 83); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8. 46-8. 45 (m, 2H), 7. 24-7. 14 (m, 3H), 7. 06-7. 01 (m, 4H), 6. 99-6. 97 (m, 2H), 6. 93-6. 82 (m, 2H), 4. 54 (td, J = 8. 8, 5. 2 Hz, 1H), 3. 83 (t, J = 6. 6 Hz, 2H), 2. 70 (t, J = 6. 6 Hz, 2H), 2. 69-2. 52 (m, 2H), 2. 29-2. 18 (m, 1H), 2. 04-1. 95 (m, 1H), 0. 93 (s, 9H), 0. 11 (s, 6H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162. 5 (d, 1 J_{C-F} = 247. 7 Hz), 149. 8, 147. 6, 144. 1, 141. 4, 140. 0, 135. 0, 131. 0 (d, 3 J_{C-F} = 8. 1 Hz), 128. 9 (d, 4 J_{C-F} = 3. 3 Hz), 128. 4 (s, 2C), 126. 0, 125. 7, 119. 5, 115. 7 (d, 2 J_{C-F} = 21. 6 Hz), 97. 9, 73. 6, 68. 8, 61. 6, 38. 6, 32. 2, 26. 0, 24. 5, 18. 4, -5. 1; ESI-HRMS-TOF calcd for C₃₄H₃₉FN O₂SSi + (M+H) + 572. 2449, found 572. 2462; ESI-LCMS Rt = 7. 2 min, 572. 3 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 11. 9 min, 96%。

4-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブター-3-イン-1-オール(4.5)

【化85】



【0195】

10

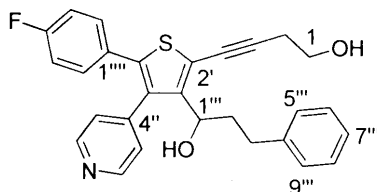
3-ブチン-1-オール(0.77mL、10mmol)、トリフェニルホスフィン(18mg、0.07mmol)、ヨウ化銅(I)(64mg、0.34mmol)及びトリエチルアミン(9.4mL、67mmol)を、アリールヨウ化物5.1(2.57g、6.74mmol)のテトラヒドロフラン(26mL)溶液に添加した。反応混合物を15分間窒素で曝気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド(237mg、0.338mmol)を添加し、反応混合物を2時間還流した。反応混合物を酢酸エチル(10mL)により希釈し、水(3×10mL)及び塩水(10mL)により洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過し真空濃縮した。得られた粗生成物を勾配カラムクロマトグラフィ(50-100%酢酸エチル/石油スピリット)により精製し、黄色固体化合物4.5(1.90g、87%)を生成した。メタノールによる再結晶化により、白色結晶を得た。4.5: C₁₉H₁₄FNOS (Mr=323.39); 融点153.2-155.7°C; ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.52-8.50(m, 2H), 7.25-7.20(m, 3H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.03-6.97(m, 2H), 3.84(app. q, J=5.5Hz, 2H), 2.75(t, J=6.3Hz, 2H), 1.82(br. s, 1H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ(ppm) 162.8(d, ¹J_{C-F}=249.4Hz), 149.9, 143.6, 140.3, 134.8, 133.4, 131.1(d, 3J_{C-F}=8.2Hz), 128.8(d, 4J_{C-F}=3.5Hz), 123.6, 123.4, 116.0(d, 2J_{C-F}=21.8Hz), 93.1, 74.4, 60.8, 24.3; ESI-HRMS-TOF calcd for C₁₉H₁₅FNOS+ (M+H)+ 324.0853, found 324.0862; ESI-LCMS Rt=4.9min, 324.2(M+H)+; RP-HPLC Rt=6.3min, 96%.

20

30

4-(5-(4-フルオフェニル)-3-(1-ヒドロキシ-3-フェニルプロピル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブター-3-イン-1-オール(4.6)

【化86】



40

【0196】

TBS脱保護の一般手順により、化合物4.4(44mg、0.08mmol)から化合物4.6を合成した。勾配カラムクロマトグラフィ(0-5%メタノール/ジクロロメタン)を使用する精製により、黄色油(35mg、99%)化合物4.6を生成した。4.6: C₂₈H₂₄FNOS (Mr=457.56); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.46-8.45(m, 2H), 7.26-7.15(m, 3

50

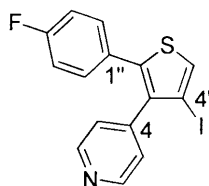
H), 7.08–7.01 (m, 4H), 6.96–6.94 (m, 2H), 6.92–6.86 (m, 2H), 4.53 (dd, $J=9.1$, 4.6 Hz, 1H), 3.85 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 2.74 (t, $J=5.6$ Hz, 2H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 1H), 2.40–2.30 (m, 1H), 2.04–1.95 (m, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.6 (d, $1J_{\text{C-F}}=249.2$ Hz), 150.0, 148.1, 143.9, 141.3, 139.8, 134.9, 131.0 (d, $3J_{\text{C-F}}=8.2$ Hz), 128.9 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 128.533, 128.526, 126.1, 125.6, 119.3, 115.9 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.8$ Hz), 97.6, 75.0, 68.8, 61.1, 38.5, 32.2, 24.5; ESI HRMS TOF calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 458.1585$, found 458.1599; ESI LCMS Rt = 5.5 min, 458.2 (M+H) +;

10

RP-HPLC Rt = 7.2 min, >99%。

4-(2-(4-フルオフェニル)-4-イオドチオフェン-3-イル)ピリジン (4.16)

【化87】



20

【0197】

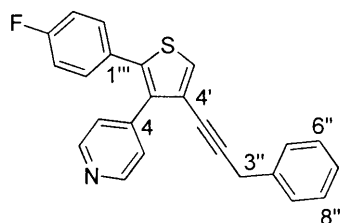
78 °Cでイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液 (テトラヒドロフラン、0.45 mL、0.43 mmol中の0.95 M)を、チオフェン3.3 (0.20 g、0.39 mmol)の無水テトラヒドロフラン (5 mL)溶液に添加した。反応混合物を78 °Cで1時間攪拌した。メタノール (5 mL)を添加した混合物を真空中で濃縮した。ジエチルエーテル (10 mL)により粗生成物を希釈し、水洗浄し (10 mL)、ジエチルエーテル (3×10 mL)により抽出した。有機層を硫酸マグネシウム乾燥し、濾過し真空濃縮した。勾配溶出 (0–50% 酢酸エチル/石油スピリット)を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィによる精製により、黄色粉末化合物4.16 (0.14 g、95%)を得た。4.16: $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{FINS}$ ($\text{Mr}=381.21$); 融点129.3–131.9 °C; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.60–8.58 (app. d, $J=4.5$ Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.13–7.07 (m, 4H), 6.94–6.89 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.7 (d, $1J_{\text{C-F}}=249.3$ Hz), 149.9, 144.6, 140.3, 138.2, 130.9 (d, $3J_{\text{C-F}}=8.3$ Hz), 128.8 (d, $4J_{\text{C-F}}=3.4$ Hz), 128.6, 125.8, 115.8 (d, $2J_{\text{C-F}}=21.8$ Hz), 83.2; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{FINS} + (\text{M} + \text{H}) + 381.9557$, found 381.9559; ESI-LCMS Rt = 5.9 min, 382.0 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 7.2 min, 95%。

30

40

4-(2-(4-フルオフェニル)-4-(3-フェニルプロ-1-イン-1-イル)チオフェン-3-イル)ピリジン (4.19)

【化 8 8】



【0198】

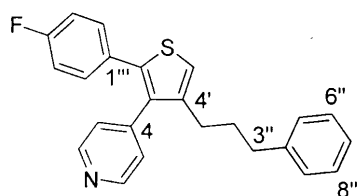
10

化合物 4.16 (0.55 g、1.4 mmol) をテトラヒドロフラン (5.5 mL) 中で溶解した。ヨウ化銅 (I) (15 mg、0.079 mmol)、トリフェニルホスフィン (8 mg、0.001 mmol)、3-フェニル-1-プロピン (0.27 mL、2.2 mmol) 及びトリエチルアミン (5.5 mL) を添加した。反応混合物を 30 分間窒素曝気した。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (60 mg、0.085 mmol) を添加し、反応混合物を還流中で 4 時間加熱した。水 (20 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 × 20 mL) により抽出した。有機層を真空濃縮し、製品を勾配溶出 (0-40% 酢酸エチル/石油スピリット) を使用するフラッシュカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油 (0.15 g、28%) 化合物 4.19 を得た。4.19: $C_{24}H_{16}FNS$ ($M_r = 369.46$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.49-8.48 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.29-7.13 (m, 9H), 6.99-6.93 (m, 2H), 3.71 (s, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.7 (d, $1J_{CF} = 248.9$ Hz), 149.6, 143.4, 140.1, 136.4, 136.3, 131.2 (d, $3J_{CF} = 8.2$ Hz), 129.3 (d, $4J_{CF} = 3.4$ Hz), 128.7, 128.1, 128.0, 126.9, 125.3, 124.0, 116.0 (d, $2J_{CF} = 21.8$ Hz), 89.8, 77.4, 25.9; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{24}H_{17}FNS + (M+H) + 370.1060$, found 370.1068; ESI-LCMS Rt = 5.9 min, 370.2 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 8.4 min, 95%。4-(2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-フェニルプロピル)チオフェン-3-イル)ピリジン (4.18)

20

30

【化 8 9】



40

【0199】

エチルアルコール (20 mL) 中のチオフェン 4.19 (105 mg、0.284 mmol) 溶液を乾燥した三口丸底フラスコに添加した。丸底フラスコを空にして窒素洗浄した。炭素 (10 重量%、約 10 mg) 上にパラジウムを添加し、丸底フラスコを空にして 3 回窒素洗浄し、その後、空にして 3 回水素洗浄した。3 日間室温の水素下で反応混合物を攪拌した。製品をセライトを通じて濾過し、溶媒を真空蒸発して、黄色油チオフェン 4.18 (106 mg、定量) を生成した。4.18: $C_{24}H_{20}FNS$ ($M_r = 373.49$); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.54-8.53 (m, 2H), 7.27-7.23 (m, 2H), 7.19-7.16 (m, 1H), 7.13-7.05 (m, 7H), 6.93-6.88 (m, 2H), 2.57 (t, $J = 7$

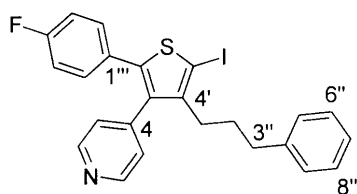
50

. 6 Hz, 2H), 2.50 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 1.79 (app. p, J = 7.7 Hz, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.2 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 248.1$ Hz), 149.9, 145.1, 142.2, 141.8, 140.3, 135.8, 130.9 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 129.9 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 128.39, 128.35, 125.9, 125.3, 120.4, 115.6 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.6$ Hz), 35.4, 31.4, 29.1; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FNS} + (\text{M} + \text{H}) + 374.1373$, found 374.1380; ESI-LCMS Rt = 6.1 min, 374.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 8.7 min, 97%。

10

4-(2-(4-フルオフェニル)-5-ヨウ化-4-(3-フェニルプロピル)チオフェン-3-イル)ピリジン(4.20)

【化90】



【0200】

20

化合物4.18(81 mg、0.22 mmol)のアセトニトリル(3 mL)溶液に、ヨウ素(65 mg、0.26 mmol)を添加した。ヨウ素が溶解するまで反応混合物を攪拌した。硝酸銀(48 mg、0.28 mmol)を溶液に添加し、黄色沈殿物を形成した。反応混合物を室温で1時間攪拌して、沈殿物を濾過した。得られた濾液を真空蒸発し、粗生成物を酢酸エチル(20 mL)により希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム(20 mL)で洗浄し、酢酸エチル(3×20 mL)により抽出した。複合有機層は、硫酸マグネシウム乾燥し濾過し、真空濃縮して化合物4.20(108 mg、定量)を得た。

メタノール中での再結晶は、所望の黄色結晶化合物4.20を生成した。4.20: $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{FINS}$ (Mr = 499.39); 融点140.1–141.9; ^1H NMR (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO} + \text{NaOH}$) δ (ppm) 8.51–8.50 (m, 2H), 7.21–7.08 (m, 9H), 6.99–6.97 (m, 2H), 2.46–2.37 (m, 4H), 1.56–1.49 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$) δ (ppm) 161.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 246.1$ Hz), 149.9, 145.7, 143.7 (2C), 141.1, 136.1, 130.8 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz), 129.1 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz), 128.3, 128.1, 125.8, 125.1, 115.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 77.6, 34.9, 30.4, 30.3; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FINS} + (\text{M} + \text{H}) + 500.0340$, found 500.0360; ESI-LCMS Rt = 6.8 min, 500.1 (M+H)⁺; RP-HPLC

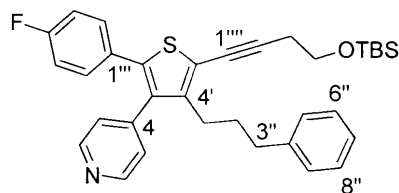
30

Rt = 10.1 min, 99%。注意。 d_6DMSO 試料にNaOHを添加し、ピリジ

40

ルプロトンシグナルの広幅化を排除した。
4-(5-(4-(ターシャリーブチルジメチルシリル)オキシ)ブター1-イン-イル)-2-(4-フルオロフェニル)-4-(3-フェニルプロピル)チオフェン-3-イル)ピリジン(4.2)

【化 9 1】



【0201】

化合物 4. 20 (80 mg、0. 16 mmol) をテトラヒドロフラン (1 mL) 中に溶解した。ヨウ化銅 (I) (3 mg、0. 02 mmol)、トリフェニルホスフィン (1 mg、0. 004 mmol)、アルキン 3. 5 (19 μ L、0. 24 mmol) 及びトリエチルアミン (1 mL) を添加した。反応混合物を 15 分間窒素曝気した。ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) ジクロリド (8 mg、0. 01 mmol) を添加し、反応混合物を 2 時間、加熱還流した。水 (10 mL) を添加し、混合物を酢酸エチル (3 $\times$ 10 mL) により抽出した。有機層を真空濃縮し、勾配溶出 (0–40% 酢酸エチル/石油スピリット) を使用して、製品をカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色固体 (52 mg (58%)) 化合物 4. 2 を得た。4. 2 : $C_{34}H_{38}FNOSSi$ ($M_r = 555. 83$) ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 52 (br. s, 2H), 7. 24–7. 20 (m, 2H), 7. 17–7. 13 (m, 1H), 7. 08–7. 00 (m, 6H), 6. 926. 86 (m, 2H), 3. 82 (t, $J = 7. 0$ Hz, 2H), 2. 68 (t, $J = 7. 0$ Hz, 2H), 2. 602. 56 (m, 2H), 2. 51 (t, $J = 7. 4$ Hz, 2H), 1. 71–1. 62 (m, 2H), 0. 93 (s, 9H), 0. 11 (s, 6H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162. 4 (d, $1 J_{CF} = 248. 6$ Hz), 150. 1, 146. 0, 144. 8, 141. 8, 139. 2, 135. 6, 130. 9 (d, $3 J_{CF} = 8. 1$ Hz), 129. 4 (d, $4 J_{CF} = 3. 5$ Hz), 128. 4 (2C), 125. 9, 125. 2, 119. 5, 115. 7 (d, $2 J_{CF} = 21. 7$ Hz), 95. 2, 74. 0, 61. 9, 35. 6, 31. 2, 28. 2, 26. 0, 24. 4, 18. 5, –5. 1 ; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{34}H_{39}FNOSSi + (M+H)^+$ 556. 2500, found 556. 2508 ; ESI-LCMS $R_t = 8. 5$ min, 556. 3 ($M+H$)⁺ ; RP-HPLC $R_t = 12. 8$ min, 99%。

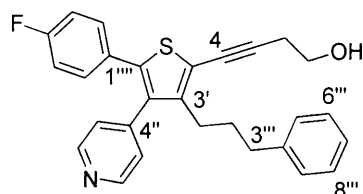
10

20

30

4 – (5 – (4 – フルオフェニル) – 3 – (3 – フェニルプロピル) – 4 – (ピリジン – 4 – イル) チオフェン – 2 – イル) ブター – 3 – イン – 1 – オール (4. 1)

【化 9 2】



40

【0202】

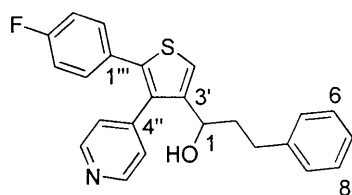
TBS 脱保護の一般手順により、化合物 4. 2 (46 mg、0. 083 mmol) から化合物 4. 1 を合成した。50% 酢酸エチル/石油スピリット中のカラムクロマトグラフィを使用する精製により、黄色固体化合物 4. 1 (35 mg、96%) を生成した。4. 1 : $C_{28}H_{24}FNO S$ ($M_r = 441. 56$) ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 54 (br. s, 2H), 7. 25–7. 21 (m, 2H), 7. 18–7. 14 (m, 1H), 7. 08–7. 00 (m, 6H), 6. 92–6. 86

50

(m, 2H), 3.80 (br. s, 2H), 2.74 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.60–2.56 (m, 2H), 2.52 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 1.85 (br. s, 1H), 1.72–1.63 (m, 2H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.5 (d, $1J_{\text{C-F}} = 248.9$ Hz), 150.0, 146.3, 144.8, 141.7, 139.5, 135.5, 130.9 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.2 (d, $4J_{\text{C-F}} = 3.4$ Hz), 128.4 (2C), 125.9, 125.3, 119.1, 115.7 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 94.5, 74.6, 61.1, 35.6, 31.2, 28.2, 24.4; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{FNO}_5 + (\text{M} + \text{H}) + 442.1635$, found 442.1625; ESI-LCMS Rt = 5.8 min, 442.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 8.5 min, 99%.

1-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-3-イル)-3-フェニルプロパン-1-オール (4.17)

【化93】

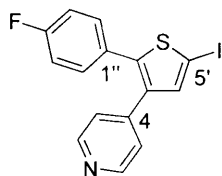


【0203】

−78 °Cでイソプロピルマグネシウムクロリド塩化リチウム錯体溶液（テトラヒドロフラン中1.2 M、0.24 mL、0.29 mmol）を、添チオフェン4.16（97 mg、0.25 mmol）の無水テトラヒドロフラン（1 mL）溶液に加した。反応混合物を−78 °Cで30分間攪拌した。ヒドロシナムアルデヒド（36 μL 、0.28 mmol）を添加し、混合物を0 °Cで1時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム（5 mL）を添加し、酢酸エチルにより混合物を抽出した（3 $\times$ 5 mL）。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、濾過し真空濃縮した。勾配カラム・クロマトグラフィ（20–60%酢酸エチル／石油スピリット）により粗生成物を精製し、黄色油化合物4.17（62 mg、63%）を得た。4.17: $\text{C}_{24}\text{H}_{20}\text{FNO}_5$ ($M_r = 389.49$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.49–8.47 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 7.25–7.13 (m, 3H), 7.12–7.06 (m, 2H), 7.06–7.00 (m, 4H), 6.94–6.87 (m, 2H), 4.56 (app. dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 2.78–2.54 (m, 2H), 2.06–1.85 (m, 2H), 1.66 (br. s, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.4 (d, $1J_{\text{C-F}} = 248.5$ Hz), 149.7, 145.8, 144.7, 141.4, 141.1, 134.5, 131.0 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.1$ Hz), 129.6 (d, $4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 128.5, 128.4, 126.0, 125.5, 121.1, 115.7 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz), 67.7, 39.5, 32.1; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{FNO}_5 + (\text{M} + \text{H}) + 390.1322$, found 390.1342; ESI-LRMS 390.4 (M+H)⁺; ESI-LCMS Rt = 5.3 min, 390.2 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 7.9 min, 93%.

4-(2-(4-フルオフェニル)-5-イオドチオフェン-3-イル)ピリジン (5.1)

【化 9 4】

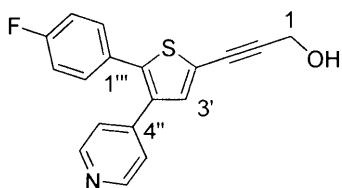


【0204】

化合物 3. 2 (2. 88 g、11. 3 mmol) のアセトニトリル (87 mL) 溶液に、ヨウ素 (3. 15 g、12. 4 mmol) を添加した。硝酸銀 (2. 30 g、13. 6 mmol) を懸濁液に添加し、黄色沈殿物を形成した。反応混合物を 16 時間室温で撹拌した。反応混合物を濾過し、得られた濾液を真空蒸発した。クロロホルム (100 mL) を添加し、チオ硫酸ナトリウム水溶液 (100 mL) により混合物を洗浄した。有機層を真空蒸発し、粗化合物をジエチルエーテル中のカラムクロマトグラフィにより浄化し、化合物 5. 1 を生成した。メタノール中の再結晶化により、所望の白色結晶化合物 5. 1 (3. 20 g、74%) を生成した。5. 1 : $C_{15}H_9FIN_2S$ ($M_r = 381. 21$) ; 融点 $147. 6 - 149. 4^{\circ}C$; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 52–8. 50 (m, 2H), 7. 32 (s, 1H), 7. 22–7. 17 (m, 2H), 7. 11–7. 09 (m, 2H), 7. 03–6. 98 (m, 2H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 163. 0 (d, $1J_{CF} = 249. 4$ Hz), 150. 2, 145. 8, 142. 6, 139. 0, 137. 2, 131. 1 (d, $3J_{CF} = 8. 2$ Hz), 128. 6 (d, $4J_{CF} = 3. 5$ Hz), 123. 5, 116. 1 (d, $2J_{CF} = 21. 8$ Hz), 73. 2 ; ESI-HRMS-TOF calcd for $C_{15}H_{10}FIN_2S + (M+H)^+$ 381. 9557, found 381. 9568 ; ESI LCMS $R_t = 5. 6$ min, 381. 9 ($M+H$)⁺ ; RP-HPLC $R_t = 6. 8$ min, 99%。

3-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)プロパン-2-オール (5. 2)

【化 9 5】



【0205】

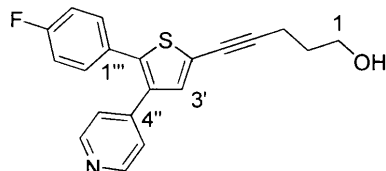
アリールヨウ化物 5. 1 (500 mg、1. 31 mmol) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液に、プロパルギルアルコール (116 μ L、1. 97 mmol)、トリフェニルホスフィン (3 mg、0. 01 mmol)、ヨウ化銅 (I) (13 mg、0. 068 mmol) 及びトリエチルアミン (5. 0 mL、36 mmol) を添加した。反応混合物を 15 分間窒素曝気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (46 mg、0. 066 mmol) を添加し、反応混合物を 2 時間還流した。反応混合物を酢酸エチル (10 mL) で希釈し、水 (3 $\times$ 10 mL) 及び塩水 (10 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し濾過し真空濃縮した。50%酢酸エチル/石油スピリット中のカラムクロマトグラフィにより得られた粗生成物を精製し、黄色気泡化合物 5. 2 (308 mg、76%) を生成した。5. 2 : $C_{18}H_{12}FNOS$ ($M_r = 309. 36$) ; ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8. 53–8. 51 (m, 2H), 7. 24 (s, 1H), 7. 24–7. 20 (m, 2H), 7. 12–7. 11 (m, 2H), 7. 03–6. 98 (m, 2H), 4. 54 (s, 2H), 2. 17 (br. s, 1H) ; ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162. 9 (d

, $1J_{\text{CF}} = 249.7 \text{ Hz}$), 149.9 , 143.6 , 141.3 , 134.9 , 134.1 , 131.2 (d, $3J_{\text{CF}} = 8.3 \text{ Hz}$), 128.7 (d, $4J_{\text{CF}} = 3.5 \text{ Hz}$), 123.7 , 122.6 , 116.1 (d, $2J_{\text{CF}} = 21.8 \text{ Hz}$), 93.7 , 77.6 , 51.3 ; ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) +$ 310.0696 , found 310.0710 ; ESI-LCMS Rt = 4.9 min , 310.0 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 5.5 min , 99% 。

5-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ペント-4-イン-1-オール (5.3)

【化96】

10



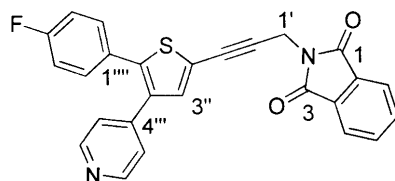
【0206】

アリールヨウ化物 5.1 (200 mg , 0.525 mmol) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液に、4-ペンチン-1-オール ($73 \mu\text{L}$, 0.79 mmol)、トリフェニルホスフィン (1.4 mg , $5.0 \mu\text{mol}$)、ヨウ化銅 (I) (5.0 mg , 0.026 mmol) 及びトリエチルアミン (2.0 mL , 14 mmol) を添加した。反応混合物を15分間窒素曝気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリドを添加し、反応混合物を2時間還流した。酢酸エチル (10 mL) により反応混合物を希釈し、水 ($3 \times 10 \text{ mL}$) 及び塩水 (10 mL) により洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び真空濃縮した。得られた粗生成物をクロロホルム中のカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色気泡化合物 5.3 (151 mg , 85%) を生成した。5.3: $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FNO}_2\text{S}$ (Mr = 337.41); $^1\text{H NMR}$ (400 MHz , CDCl_3) δ (ppm) 8.50 (app. d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.12 – 7.10 (m, 2H), 7.03 – 6.97 (m, 2H), 3.82 (br. t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 2.60 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 2H), 1.92 – 1.85 (m, 2H), 1.55 (br. s, 1H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz , CDCl_3) δ (ppm) 162.8 (d, $1J_{\text{CF}} = 249.3 \text{ Hz}$), 150.0 , 143.6 , 140.0 , 134.9 , 133.2 , 131.2 (d, $3J_{\text{CF}} = 8.2 \text{ Hz}$), 128.9 (d, $4J_{\text{CF}} = 3.5 \text{ Hz}$), 123.8 , 123.7 , 116.0 (d, $2J_{\text{CF}} = 21.8 \text{ Hz}$), 95.6 , 73.4 , 61.4 , 31.4 , 16.4 ; ESI-HRMS TOF (M+H) + calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) +$ 338.1009 , found 338.1026 ; ESI-LCMS Rt = 5.1 min , 338.0 (M+H) +; RP-HPLC Rt = 6.2 min , $>99\%$ 。

2-(3-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)プロプ-2-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン (5.4)

【化97】

40



【0207】

化合物 5.2 (188 mg , 0.608 mmol) をテトラヒドロフラン (6.1 mL

50

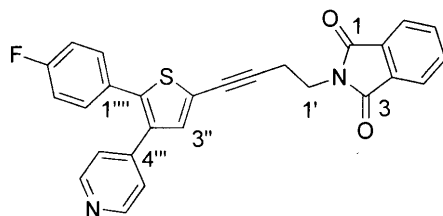
)中に溶解した。溶液を0 °Cに冷却した。フタルイミド(179mg、1.22mmol)及びトリフェニルホスフィン(239mg、0.911mmol)を添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(179μL、0.909mmol)を15分間添加した。20時間室温で反応混合物を撹拌した。水(100のμL)を添加し、溶媒を真空蒸発させた。酢酸エチル中のカラムクロマトグラフィにより粗化合物を精製し、黄色気泡化合物5.4(136mg、51%)を生成した。5.4: C₂₆H₁₅FN₂O₂S(Mr=438.48); ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.50–8.49(m, 2H), 7.91(app. dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.76(app. dd, J=5.5, 3.1Hz, 2H), 7.26(s, 1H), 7.22–7.17(m, 2H), 7.09–7.07(m, 2H), 7.02–6.96(m, 2H), 4.72(s, 2H); ¹³CNMR(101MHz, CDCl₃) δ(ppm) 167.1, 162.8(d, 1J_{C-F}=249.5Hz), 150.1, 143.1, 141.3, 135.0, 134.8, 134.3, 132.1, 131.2(d, 3J_{C-F}=8.3Hz), 128.7(d, 4J_{C-F}=3.5Hz), 123.7, 123.5, 121.8, 116.0(d, 2J_{C-F}=21.8Hz), 88.3, 75.7, 28.0; ESI HRMS-TOF calcd for C₂₆H₁₆FN₂O₂S+(M+H)+ 439.0911, found 439.0910; ESI-LCMS Rt=5.7min, 439.1(M+H)+; RP-HPLC Rt=7.3min, 95%.

10

20

2-(4-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-イル)イソインドリン-1,3-ジオン(5.5)

【化98】



【0208】

30

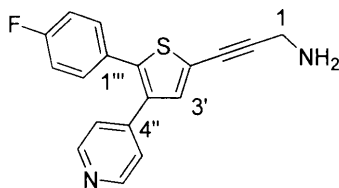
化合物4.5(200mg、0.618mmol)をテトラヒドロフラン(6.2mL)中に溶解した。溶液を0 °Cに冷却した。フタルイミド(182mg、1.24mmol)及びトリフェニルホスフィン(243g、0.926mmol)を添加した。ジイソプロピルアゾジカルボキシレート(183μL、0.929mmol)を15分間添加した。20時間室温で反応混合物を撹拌した。水(100のμL)を添加し、溶媒を真空蒸発させた。酢酸エチル中のカラムクロマトグラフィにより粗化合物を精製し、黄色気泡化合物5.5(261mg、93%)を生成した。5.5: C₂₇H₁₇FN₂O₂S(Mr=452.50); ¹HNMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.51–8.49(m, 2H), 7.88(app. dd, J=5.5, 3.0Hz, 2H), 7.73(app. dd, J=5.5, 3.1Hz, 2H), 7.22–7.17(m, 2H), 7.13(s, 1H), 7.10–7.08(m, 2H), 7.02–6.96(m, 2H), 3.98(t, J=7.1Hz, 2H), 2.88(t, J=7.0Hz, 2H); ¹³CNMR(101MHz, CDCl₃) δ(ppm) 168.0, 162.7(d, 1J_{C-F}=249.3Hz), 149.7, 143.5, 140.4, 134.8, 134.1, 133.5, 132.0, 131.1(d, 3J_{C-F}=8.2Hz), 128.8(d, 4J_{C-F}=3.5Hz), 123.6, 123.4, 123.0, 115.9(d, 2J_{C-F}=21.8Hz), 91.7, 74.8, 36.5, 19.7; ESI HRMS-TOF calcd for C₂₇H₁₈FN₂O₂S+(M+H)+ 453.1068, found 453.1066; ESI-LCMS Rt=5.7min, 453.1(M+H)+; RP-HPLC Rt=7.3min, 95%

40

50

。 3-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)プロプ-2-イン-1-アミン(5.6)

【化99】



10

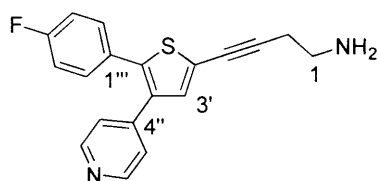
【0209】

化合物5.4(136mg、0.310mmol)をメタノール(6.1mL)中に溶解した。ヒドラジン-水和物(151μL、3.10mmol)を添加し、反応混合物を20時間室温で攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン(15:4:1)中のカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、茶色気泡化合物5.6(62mg、65%)を生成した。5.6: C₁₈H₁₃FN₂S(Mr=308.37); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.52-8.51(m, 2H), 7.257.20(m, 3H), 7.12-7.11(m, 2H), 7.03-6.97(m, 2H), 3.70(s, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ(ppm) 162.9(d, 1J_{C-F}=249.4Hz), 150.2, 143.4, 140.7, 135.1, 133.7, 131.2(d, 3J_{C-F}=8.2Hz), 128.9(d, 4J_{C-F}=3.5Hz), 123.7, 123.0, 116.1(d, 2J_{C-F}=21.8Hz), 95.8, 75.1, 32.5; ESI-HRMS-TOF calcd for C₁₈H₁₄FN₂S+(M+H)+ 309.0856, found 309.0855; ESI-LCMS Rt=4.1min, 309.1(M+H)+; RP-HPLC Rt=4.7min, 82%.

20

4-(5-(4-フルオフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフェン-2-イル)ブタ-3-イン-1-アミン(5.7)

【化100】



30

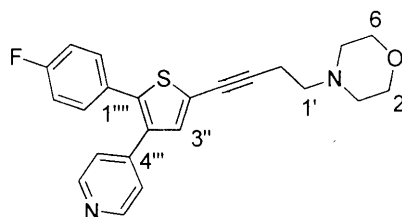
【0210】

化合物5.5(149mg、0.329mmol)をメタノール(6.6mL)中に溶解した。ヒドラジン-水和物(160mL、3.29mmol)を添加し、反応混合物を20時間室温で攪拌した。溶媒を真空蒸発させ、酢酸エチル/メタノール/トリエチルアミン(15:4:1)中のカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、黄色気泡化合物5.7(70mg、69%)を生成した。5.7: C₁₉H₁₅FN₂S(Mr=322.40); ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ(ppm) 8.51(app. d, J=5.6Hz, 2H), 7.24-7.20(m, 3H), 7.12-7.10(m, 2H), 7.02-6.97(m, 2H), 2.95(br. s, 2H), 2.61(t, J=6.4Hz, 2H), 1.59(br. s, 2H); ¹³C NMR(101MHz, CDCl₃) δ(ppm) 162.8(d, 1J_{C-F}=249.2Hz), 150.1, 143.4, 140.1, 135.0, 133.5, 131.2(d, 3J_{C-F}=8.2Hz), 128.9(d, 4J_{C-F}=3.5Hz), 123.6, 123.4, 116.0(d, 2J_{C-F}=21.8Hz), 93.8, 74.4, 41.0, 24.8; ESI-HRMS-TOF calcd for C₁₉H₁₆FN₂S+(M+H)

40

50

+ 323.1013, found 323.1013; ESI LCMS Rt = 4.2 min, 323.1 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 4.1 min, 98%.
4-(4-(5-(4-fluorophenyl)-4-(pyridin-4-yl)thiophen-2-yl)butan-3-yn-1-yl)morpholine (5.8)
【化101】



10

【0211】

チオフェン4.5 (195 mg, 0.603 mmol) のクロロホルム (5 mL) 溶液にトリエチルアミン (112 μ L, 0.804 mmol) を添加した。反応混合物を 0 °C に冷却し、メタンスルホニルクロリド (57 μ L, 0.74 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム (20 mL) を添加し、クロロホルム (3 $\times$ 20 mL) により混合物を抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、濾過及び真空濃縮した。モルホリン (2.0 mL, 23 mmol) を添加し、反応混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル (20 mL) で混合物を希釈し、濾過した。

20

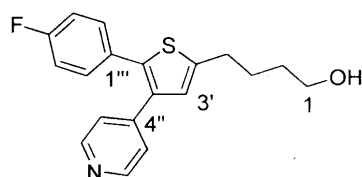
塩酸 (3 M, 20 mL) により濾液を抽出した。水溶性層は、水酸化ナトリウムにより基層を形成し、酢酸エチル (3 $\times$ 20 mL) により抽出した。硫酸マグネシウムで有機層を乾燥し、濾過及び真空濃縮した。製品を 5 % メタノール/クロロホルムを使用してカラムクロマトグラフィにより精製し、黄色油 (75 mg, 32 %) チオフェン5.8 を得た。
5.8: C₂₃H₂₁FN₂OS (Mr = 392.49); ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.50 (app. d, J = 5.8 Hz, 2H), 7.247-1.7 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 7.11-7.10 (m, 2H), 7.026-9.6 (m, 2H), 3.74-3.72 (m, 4H), 2.71-2.62 (m, 4H), 2.54-2.52 (m, 4H); ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 162.8 (d, ¹J_{C-F} = 249.2 Hz), 150.1, 143.4, 140.1, 135.0, 133.3, 131.2 (d, 3J_{C-F} = 8.2 Hz), 128.9 (d, 4J_{C-F} = 3.5 Hz), 123.6, 123.6, 116.0 (d, 2J_{C-F} = 21.8 Hz), 94.1, 73.9, 67.0, 57.3, 53.5, 18.1; ESI-HRMS-TOF calcd for C₂₃H₂₂FN₂OS + (M+H)⁺ 393.1431, found 393.1430; ESI-LCMS Rt = 4.3 min, 393.1 (M+H)⁺; RP-HPLC Rt = 5.0 min, 99%.

30

4-(5-(4-fluorophenyl)-4-(pyridin-4-yl)thiophen-2-yl)butan-1-ol (5.9)

40

【化102】



【0212】

チオフェン4.5 (200 mg, 0.618 mmol) のエチルアルコール (20 mL) 溶液を乾燥した三口丸底フラスコに添加した。丸底フラスコを吸引し、窒素洗浄した。

50

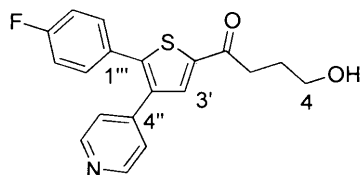
炭素（１０重量％、約１０ｍｇ）上のパラジウムを添加し、丸底フラスコを吸引し３時間窒素洗浄し、その後、吸引し、３時間水素洗浄した。反応混合物を３日間室温で攪拌した。製品セライトにより濾過し、溶媒を真空蒸発させた。１０％カラムクロマトグラフィメタノール／クロロホルムにより得られた粗生成物を精製し、白色固体（８２ｍｇ、４０％）チオフエン５．９を生成した。５．９： $C_{19}H_{18}FNO_2S$ ($M_r=327.42$)； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.47 (app. d, $J=5.9$ Hz, 2H), 7.24–7.19 (m, 2H), 7.14–7.12 (m, 2H), 7.01–6.95 (m, 2H), 6.87 (br. s, 1H), 3.71 (t, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.88 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 1.86–1.67 (m, 4H)； ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 162.6 (d, 1 $J_{CF}=248.2$ Hz), 150.0, 145.2, 144.3, 137.6, 134.9, 131.1 (d, 3 $J_{CF}=8.1$ Hz), 129.9 (d, 4 $J_{CF}=3.5$ Hz), 126.8, 123.7, 115.9 (d, 2 $J_{CF}=21.7$ Hz), 62.6, 32.2, 29.9, 27.9；ESI HRMS TOF calcd for $C_{19}H_{19}FNO_2S+(M+H)^+$ 328.1166, found 328.1165；ESI LCMS Rt=4.8 min, 328.0 ($M+H$)⁺；RP-HPLC Rt=5.8 min, 98%。

10

１－（５－（４－フルオフェニル）－４－（ピリジン－４－イル）チオフエン－２－イル）－４－ヒドロキシブタン－１－オン（５．１０）

20

【化１０３】



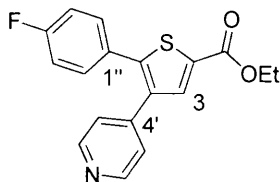
【０２１３】

化合物４．５（１００ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）のアセトン（１０ｍＬ）溶液を０℃氷浴中で硫酸（１０Ｍ、０．７７ｍＬ）に滴下した。反応混合物を室温に加温し１．５時間攪拌した。反応混合物を真空濃縮した後、酢酸エチル（２０ｍＬ）で希釈した。水洗し（２０ｍＬ）、酢酸エチルにより混合物を抽出した（３×２０ｍＬ）。硫酸マグネシウムで複合有機抽出液を乾燥し、濾過及び真空濃縮した。カラムクロマトグラフィ１０％メタノール／クロロホルムにより粗生成物を精製し、淡黄色固体（７５ｍｇ、７１％）チオフエン５．１０を生成した。５．１０： $C_{19}H_{16}FNO_2S$ ($M_r=341.40$)；融点１２６．２－１２８．１℃； ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.56–8.54 (m, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.29–7.24 (m, 2H), 7.157.14 (m, 2H), 7.06–7.01 (m, 2H), 3.77 (br. t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.10 (t, $J=7.0$ Hz, 2H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.84 (br. s, 1H)； ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 193.2, 163.1 (d, 1 $J_{CF}=250.5$ Hz), 150.0, 147.7, 143.1, 142.7, 136.1, 133.7, 131.1 (d, 3 $J_{CF}=8.4$ Hz), 128.5 (d, 4 $J_{CF}=3.5$ Hz), 123.6, 116.2 (d, 2 $J_{CF}=21.9$ Hz), 61.6, 35.6, 27.3；ESI HRMS TOF calcd for $C_{19}H_{17}FNO_2S+(M+H)^+$ 342.0959, found 342.0960；ESI LCMS Rt=4.5 min, 342.2 ($M+H$)⁺；RP-HPLC Rt=5.0 min, 95%。エチル５－（４－フルオロフェニル）－４－（ピリジン－４－イル）チオフエン－２－カルボン酸エステル（５．１１）

30

40

【化 1 0 4】

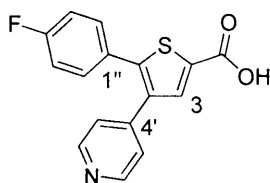


【0 2 1 4】

n-ブチルリチウムのヘキサン（1.1 M、4.0 mL、4.4 mmol）溶液を -78°C でチオフェン 3,2（1.0 g、3.9 mmol）のテトラヒドロフラン（50 mL）溶液に添加した。反応混合物を30分間攪拌した。クロロ蟻酸エチル（0.42 mL、4.4 mmol）を添加し、反応混合物を3時間攪拌した。水（50 mL）を添加しテトラヒドロフランを真空蒸発させた。酢酸エチル（ $3 \times 50\text{ mL}$ ）により混合物を抽出し、複合有機抽出液を塩水（50 mL）洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び真空濃縮した。50%酢酸エチル／石油スピリット中のカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、黄色油化合物 5.11（0.71 g、55%）を生成した。5.11： $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{FNO}_2\text{S}$ （ $\text{Mr} = 327.37$ ）； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）8.54–8.52（m, 2H），7.84（s, 1H），7.29–7.24（m, 2H），7.15–7.14（m, 2H），7.06 7.00（m, 2H），4.39（q, $J = 7.1\text{ Hz}$, 2H），1.40（t, $J = 7.1\text{ Hz}$, 3H）； $^{13}\text{C NMR}$ （101 MHz, CDCl_3 ） δ （ppm）163.1（d, $1 J_{\text{C-F}} = 250.1\text{ Hz}$ ），161.8, 150.2, 146.2, 143.0, 135.9, 135.0, 132.9, 131.2（d, $3 J_{\text{C-F}} = 8.3\text{ Hz}$ ），128.7（d, $4 J_{\text{C-F}} = 3.5\text{ Hz}$ ），123.5, 116.2（d, $2 J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$ ），61.6, 14.4；ESI-HRMS-TOF calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H})^+$ 328.0802, found 328.0800；ESI-LCMS $\text{Rt} = 5.4\text{ min}$, 328.0（ $\text{M} + \text{H}$ ） $^+$ ；RP-HPLC $\text{Rt} = 6.3\text{ min}$, 99%。

5-（4-フルオロフェニル）-4-（ピリジン-4-イル）チオフェン-2-カルボン酸（5.12）

【化 1 0 5】



【0 2 1 5】

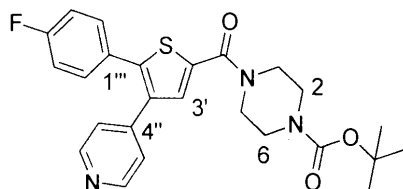
エチルアルコール／水（1：1、60 mL）中のエステル 5.11（600 mg、1.83 mmol）及び水酸化ナトリウム（290 mg、7.25 mmol）混合物を 50°C で2時間加熱した。反応混合物を真空濃縮し、エチルアルコールを除去した。1 M塩酸により混合物を酸性化した。得られた沈殿物を濾過し、真空乾燥して、白色粉体（468 mg、85%）化合物 5.12を生成した。5.12： $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{FNO}_2\text{S}$ （ $\text{Mr} = 299.32$ ）；融点 $294.0 - 296.2^{\circ}\text{C}$ ； $^1\text{H NMR}$ （400 MHz, $d_6\text{-DMSO}$ ） δ （ppm）8.52–8.51（m, 2H），7.89（s, 1H），7.40–7.35（m, 2H），7.29 7.23（m, 4H）； $^{13}\text{C NMR}$ （101 MHz, $d_6\text{-DMSO}$ ） δ （ppm）162.5, 162.5（d, $1 J_{\text{C-F}} = 247.3\text{ Hz}$ ），150.0, 145.1, 142.2, 136.0, 134.8, 133.8, 131.4（d, $3 J_{\text{C-F}} = 8.6\text{ Hz}$ ），128.7（d, $4 J_{\text{C-F}} = 3.2\text{ Hz}$ ），123.5, 116.2（d, $2 J_{\text{C-F}} = 21.9\text{ Hz}$ ）；ESI-HRMS-TOF

calcd for $C_{16}H_{11}FNO_2S + (M+H) + 300.0489$,
found 300.0498; ESI LCMS Rt = 4.7 min, 300.0 ($M+H$) +;

RP-HPLC Rt = 4.9 min, 99%。

ターシャリーブチル 4- (5- (4-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-4-イル) チオフェン-2-カルボニル) ピペラジン-1-カルボン酸エステル (5.13)

【化106】



10

【0216】

ジメチルホルムアミド (20の μ L) をジクロロメタン (10 mL) 中で化合物 5.12 (170 mg、0.570 mmol) に添加した。塩化オキサリル (195 μ L、2.27 mmol) を窒素下で滴下した。反応混合物を2時間室温で攪拌し、橙色溶液を生成した。溶媒を真空蒸発し、酸塩化物中間生成物を得た。酸塩化物中間生成物にジクロロメタン (5 mL) を添加し、その後N, N-ジイソプロピルエチルアミン (129 μ L、0.739 mmol) 及び1-ブトキシカルボニル-ピペラジン (116 mg、0.623 mmol) を添加した。反応混合物を4時間室温で攪拌し、水 (15 mL) に注入し、pH 1まで1 M塩酸で酸性化した。ジクロロメタンにより混合物を抽出し (3 $\times$ 20 mL)、複合有機層を真空濃縮した。勾配溶出 (0-10%メタノール/クロロホルム) を用いフラッシュカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、白色固体 (160 mg、61%) 化合物 5.13 を生成した。5.13: $C_{25}H_{26}FN_3O_3S$ (M_r = 467.56); ^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 8.54-8.53 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.28-7.23 (m, 2H), 7.14-7.12 (m, 2H), 7.06-7.00 (m, 2H), 3.80-3.77 (m, 4H), 3.55-3.52 (m, 4H), 1.48 (s, 9H); ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) 163.1, 163.0 (d, $1J_{CF}$ = 249.9 Hz), 154.6, 150.2, 143.2, 143.1, 135.9, 135.1, 131.2 (d, $3J_{CF}$ = 8.3 Hz), 131.0, 128.5 (d, $4J_{CF}$ = 3.4 Hz), 123.6, 116.2 (d, $2J_{CF}$ = 21.9 Hz), 80.6, 43.6, 43.4, 28.4; ESI-LCMS Rt = 5.3 min, 468.1 ($M+H$) +; RP-HPLC Rt = 6.6 min, 98%。注意。43.6及び43.4の ^{13}C NMRシグナルのppmを異核多結合相関 (HSQC) 試験により特定した。

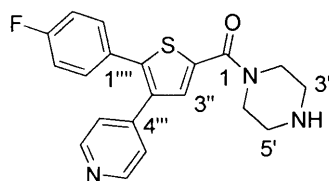
20

30

(5- (4-フルオロフェニル) -4- (ピリジン-4-イル) チオフェン-2-イル) (ピペラジン-1-イル) メタノン (5.14)

【化107】

40



【0217】

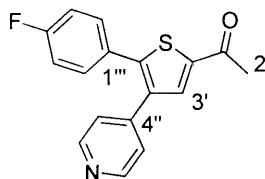
化合物 5.13 (93 mg、0.20 mmol) をジクロロメタン (5 mL) 中に溶解した。トリフルオロ酢酸 (1 mL) を添加し反応混合物を2時間室温で攪拌した。混合物を水酸化ナトリウム水溶液 (1 M、30 mL) に注入し、ジクロロメタン (3 $\times$ 20 mL

50

により抽出した。複合有機抽出液を硫酸マグネシウム乾燥し、濾過及び真空濃縮した。勾配溶出（10－20％メタノール／クロロホルム）を用い、フラッシュカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、黄色油化合物5.14（53mg、72％）を生成した。5.14：C₂₀H₁₈FN₃OS（Mr=367.44）；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）8.54－8.52（m, 2H）, 7.36（s, 1H）, 7.28－7.22（m, 2H）, 7.14－7.12（m, 2H）, 7.06－7.00（m, 2H）, 3.97－3.95（m, 4H）, 3.14－3.10（m, 4H）。¹³C NMR（101 MHz, CDCl₃）δ（ppm）163.1（d, 1J_{C-F}=250.0 Hz）, 163.1, 150.2, 143.4, 143.2, 135.6, 135.1, 131.3（d, 3J_{C-F}=8.3 Hz）, 131.2, 128.5（d, 4J_{C-F}=3.5 Hz）, 123.6, 116.3（d, 2J_{C-F}=21.9 Hz）, 45.3（2C）；ESI-HRMS-TOF calc'd for C₂₀H₁₉FN₃OS+（M+H）+ 368.1227, found 368.1228；ESI-LCMS Rt=3.8 min, 368.1（M+H）+；RP-HPLC 5.7 min, 97％。
1－（5－（4－フルオフェニル）－4－（ピリジン－4－イル）チオフェン－2－イル）エタノン（5.15）

10

【化108】



20

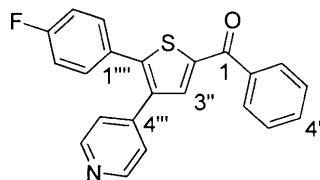
【0218】

ジクロロメタン（10 mL）中で塩化アセチル（84 μL、1.2 mmol）及び塩化アルミニウム（329 mg、2.46 mmol）混合物を30分間室温で攪拌した。ジクロロメタン（5 mL）中にチオフェン3.2（201 mg、0.787 mmol）を添加し、反応混合物を16時間還流した。反応混合物を氷水（100 mL）に注入し、ジクロロメタン（3×50 mL）により抽出した。複合有機抽出液を塩水（50 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過及び真空濃縮した。勾配カラムクロマトグラフィ（50－70％ジエチルエーテル／石油スピリット）により得られた製品を精製し、化合物5.15（155 mg、66％）を生成した。5.15：C₁₇H₁₂FNOS（Mr=297.35）；融点167.7－168.9 °C；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ（ppm）8.56（app. d, J=5.4 Hz, 2H）, 7.72（s, 1H）, 7.30－7.25（m, 2H）, 7.16－7.14（m, 2H）, 7.06－7.00（m, 2H）, 2.60（s, 3H）；¹³C NMR（101 MHz, CDCl₃）δ（ppm）190.4, 163.3（d, 1J_{C-F}=250.5 Hz）, 150.4, 147.9, 143.14, 143.06, 136.4, 134.2, 131.2（d, 3J_{C-F}=8.4 Hz）, 128.7（d, 4J_{C-F}=3.6 Hz）, 123.6, 116.3（d, 2J_{C-F}=21.9 Hz）, 26.8；ESI-HRMS-TOF（M+H）+ calc'd for C₁₇H₁₃FNOS+（M+H）+ 298.0696, found 298.0699；ESI-LCMS Rt=5.0 min, 298.0（M+H）+；RP-HPLC Rt=5.4 min, >99％。
（5－（4－フルオフェニル）－4－（ピリジン－4－イル）チオフェン－2－イル）（フルオフェニル）メタノン（5.16）

30

40

【化109】



【0219】

ジクロロメタン（10 mL）中で塩化ベンゾイル（136 μ L、1.17 mmol）及び塩化アルミニウム（320 mg、2.40 mmol）の混合物を30分間室温で攪拌した。ジクロロメタン（5 mL）中にチオフェン3.2（195 mg、0.764 mmol）を添加し、反応混合物を16時間還流し、反応混合物を氷水（100 mL）に注入し、ジクロロメタンにより抽出した（3 $\times$ 50 mL）。複合有機抽出液を塩水（50 mL）により洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過及び真空濃縮した。得られた製品をカラムクロマトグラフィ（50%ジエチルエーテル／石油スピリット）により精製し、化合物5.16（243 mg、89%）を生成した。5.16：C₂₂H₁₄FNOS（Mr=359.42）；融点151.4–153.2 °C；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ （ppm）8.55（app. d, J=5.2 Hz, 2H），7.93–7.90（m, 2H），7.68（s, 1H），7.65–7.61（m, 1H），7.56–7.51（m, 2H），7.347.29（m, 2H），7.16–7.14（m, 2H），7.08–7.02（m, 2H）；¹³C NMR（101 MHz, CDCl₃） δ （ppm）187.8, 163.4（d, ¹J_{C-F}=250.6 Hz），150.4, 148.3, 143.1, 142.3, 137.7, 136.4, 136.3, 132.7, 131.3（d, ³J_{C-F}=8.4 Hz），129.3, 128.8, 128.7（d, ⁴J_{C-F}=3.5 Hz），123.7, 116.4（d, ²J_{C-F}=21.9 Hz）；ESI HRMS TOF calcd for C₂₂H₁₄FNOS+（M+H）+ 360.0853, found 360.0860；ESI LCMS Rt=5.6 min, 360.0（M+H）+；RP-HPLC Rt=6.8 min, 99%。

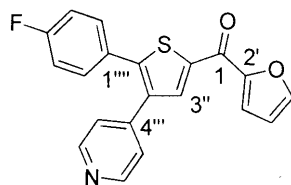
10

20

30

（5-（4-フルオロフェニル）-4-（ピリジン-4-イル）チオフェン-2-イル）（フラン-2-イル）メタノン（5.17）

【化110】



【0220】

フロイルクロリド（116 μ L、1.18 mmol）及び塩化アルミニウム（313 mg、2.35 mmol）の混合物をジクロロメタン（10 mL）中30分間室温で攪拌した。ジクロロメタン（5 mL）中にチオフェン3.2（200 mg、0.783 mmol）を添加し、反応混合物を16時間還流した。反応混合物を氷水（100 mL）に注入し、ジクロロメタン（3 $\times$ 50 mL）により抽出した。複合有機抽出液を塩水（50 mL）により洗浄し、硫酸マグネシウム乾燥し、濾過及び真空濃縮した。50%ジエチルエーテル／石油スピリット中で得られた製品を精製し、化合物5.17（233 mg、85%）を生成した。5.17：C₂₀H₁₂FN₂O₂S（Mr=349.38）；融点157.6–158.9 °C；¹H NMR（400 MHz, CDCl₃） δ （ppm）8.58–8.56（m, 2H），8.23（s, 1H），7.71（dd, J=1.7, 0.8 Hz, 1H），7.47（dd, J=3.6, 0.8 Hz, 1H），7.34–7.29（m, 2H），7.21–7.20（m, 2H），7.08–7.02（m, 2H），6.

40

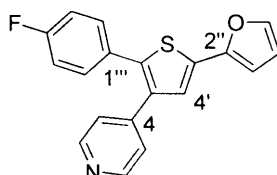
50

65 (dd, $J = 3.6, 1.7$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 172.9, 163.3 (d, $1J_{\text{C-F}} = 250.5$ Hz), 152.5, 150.3, 148.2, 146.8, 143.3, 140.8, 136.5, 135.7, 131.3 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.3$ Hz), 128.7 (d, $4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 123.7, 119.3, 116.3 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.9$ Hz), 112.9; ESI HRMS TOF ($\text{M} + \text{H}$) + calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 350.0646$, found 350.0660; ESI LCMS Rt = 5.3 min, 350.0 ($\text{M} + \text{H}$) +; RP-HPLC Rt = 6.2 min, 99%。

4-(2-(4-フルオロフェニル)-5-(フラン-2-イル)チオフェン-3-イル)ピリジン (5.18)

10

【化111】



【0221】

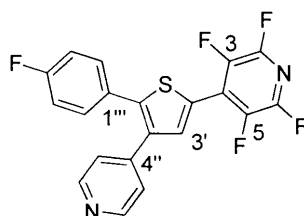
フラン-2-ボロン酸 (178 mg、1.59 mmol) 及び炭酸ナトリウム (1 M、2 mL) を、チオフェン 5.1 (200 mg、0.525 mmol) のテトラヒドロフラン (6 mL) 溶液に添加した。混合物を5分間窒素曝気した。ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) ジクロリド (39 mg、0.056 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波中 100 °C で 1.5 時間加熱した。ジエチルエーテル (20 mL) を添加し、反応混合物を水洗した (2 × 20 mL)。更に水溶性層をジエチルエーテルにより抽出し (2 × 20 mL)、複合有機層を真空蒸発した。勾配カラムクロマトグラフィー (50-80% ジエチルエーテル/石油スピリット) により粗生成物を精製し、黄色気泡化合物 5.18 (154 mg、91%) を生成した。5.18: $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{FNO}_2\text{S}$ ($\text{Mr} = 321.37$); ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.53 (br. s, 2H), 7.45 (dd, $J = 1.8, 0.7$ Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.31-7.23 (m, 2H), 7.20-7.18 (m, 2H), 7.04-6.99 (m, 2H), 6.57 (dd, $J = 3.4, 0.6$ Hz, 1H), 6.48 (dd, $J = 3.4, 1.8$ Hz, 1H); ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 162.8 (d, $1J_{\text{C-F}} = 249.0$ Hz), 150.1, 148.6, 143.9, 142.3, 138.3, 135.8, 133.2, 131.1 (d, $3J_{\text{C-F}} = 8.2$ Hz), 129.3 (d, $4J_{\text{C-F}} = 3.5$ Hz), 124.6, 123.7, 116.1 (d, $2J_{\text{C-F}} = 21.8$ Hz), 112.0, 105.9; ESI HRMS TOF calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{FNO}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 322.0696$, found 322.0712; ESI LCMS Rt = 5.5 min, 322.0 ($\text{M} + \text{H}$) +; RP-HPLC Rt = 6.9 min, 95%。

20

30

40

【化112】



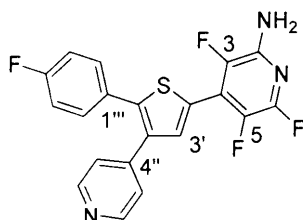
50

【0222】

チオフエン 3, 2 (350 g、1.37 mmol) のテトラヒドロフラン (13.7 mL) 溶液に、ヘキサン中の *n*-ブチルリチウム (1.06 M、1.42 mL、1.51 mmol) を -78°C で滴下した。反応混合物を 30 分間攪拌し、ペンタフルオロピリジン (180 μL 、1.65 mmol) を添加した。更に、反応混合物を 2 時間攪拌した。溶媒を蒸発し、その得られた製品を水 (40 mL) 中に導入し、酢酸エチル (3 $\times$ 40 mL) により抽出した。複合有機抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び真空濃縮した。50% 酢酸エチル/石油スピリット中のカラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、黄色固体化合物 5.19 を生成した (365 mg、65%)。5.19: $\text{C}_{20}\text{H}_9\text{F}_5\text{N}_2\text{S}$ ($M_r = 404.36$); 融点 $137.5 - 139.4^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.61–8.59 (m, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.35–7.30 (m, 4H), 7.12–7.06 (m, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 163.4 (d, $1J_{\text{CF}} = 250.7\text{ Hz}$), 150.2, 145.8–143.0 (m, 2C), 143.0, 138.5 (app. dd, $1J_{\text{CF}} = 261.1\text{ Hz}$, $2J_{\text{CF}} = 35.1\text{ Hz}$), 136.2, 134.7 (t, $4J_{\text{CF}} = 7.2\text{ Hz}$), 131.3 (d, $3J_{\text{CF}} = 8.4\text{ Hz}$), 128.0 (d, $4J_{\text{CF}} = 3.6\text{ Hz}$), 126.0, 123.7, 116.4 (d, $2J_{\text{CF}} = 21.9\text{ Hz}$); ESI HRMS TOF calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{10}\text{F}_5\text{N}_2\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 405.0479$, found 405.0478; ESI LCMS Rt = 6.3 min, 405.1 ($\text{M} + \text{H}$) +; RP-HPLC Rt = 7.3 min, >99%。

3, 5, 6-トリフルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル)チオフエン-2-イル)ピリジン-2-アミン (5.20)

【化113】



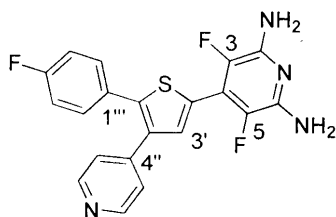
【0223】

化合物 5.19 (100 mg、0.247 mmol) の *N*-メチル-2-ピロリドン (3 mL) 溶液に、マイクロ波容器中でアンモニア水 (25%、9 mL) を添加した。反応混合物を密封し、加熱板上で 120°C 、1 時間加熱した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥し、黄色固体化合物 5.20 (99 mg、定量) を得た。5.20: $\text{C}_{20}\text{H}_{11}\text{F}_4\text{N}_3\text{S}$ ($M_r = 401.38$); 融点 $209.7 - 211.1^{\circ}\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) 8.57–8.55 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.36–7.28 (m, 4H), 7.11–7.04 (m, 2H), 4.61 (br. s, 2H); $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 163.2 (d, $1J_{\text{CF}} = 250.0\text{ Hz}$), 150.0, 147.8–145.2 (m), 143.9–143.8 (m), 143.6, 143.9–141.2 (m), 140.0–137.4 (m), 135.7, 133.6 (t, $4J_{\text{CF}} = 6.8\text{ Hz}$), 131.3 (d, $3J_{\text{CF}} = 8.3\text{ Hz}$), 128.4 (d, $4J_{\text{CF}} = 3.5\text{ Hz}$), 127.41–127.37 (m), 123.8, 121.9, 116.3 (d, $2J_{\text{CF}} = 21.9\text{ Hz}$); ESI HRMS TOF calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{F}_4\text{N}_3\text{S} + (\text{M} + \text{H}) + 402.0683$, found 402.0682; ESI LCMS Rt = 5.4 min, 402.1 ($\text{M} + \text{H}$) +; RP-HPLC Rt = 6.8 min, 96%。

3, 5-ジフルオロ-4-(5-(4-フルオロフェニル)-4-(ピリジン-4-イル

）チオフェン－２－イル）ピリジン－２，６－ジアミン（５．２１）

【化１１４】



【０２２４】

10

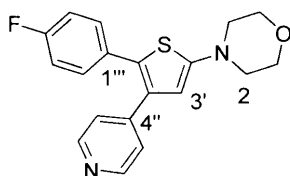
化合物５．１９（１００ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）のＮ－メチル－２－ピロリドン（３ｍＬ）溶液に、マイクロ波容器中でアンモニア水（２５％、９ｍＬ）を添加した。反応混合物を密封し、加熱板上で１５０℃、３日間加熱した。酢酸エチル（２０ｍＬ）を添加し、混合物を水（３×２０ｍＬ）により洗浄した。水溶性部分を酢酸エチル（２０ｍＬ）により抽出した。複合有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び真空濃縮した。１０％メタノール／クロロホルム中カラムクロマトグラフィにより粗生成物を精製し、化合物５．２１（３５ｍｇ、３６％）を生成した。５．２１： $C_{20}H_{13}F_3N_4S$ （ $M_r = 398.41$ ）；融点２２８．２－２３０．１℃； ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $CDCl_3$ ） δ （ppm）８．５５－８．５４（m，２H），７．７５（s，１H），７．３３－７．２８（m，２H），７．２１７．１９（m，２H），７．０７－７．０１（m，２H），４．３１（br. s，４H）； ^{13}C NMR（１０１ＭＨｚ， $CDCl_3$ ） δ （ppm）１６３．０（d， $1J_{CF} = 249.4$ Hz），１５０．２，１４３．６，１４２．６－１４２．２（m），１３５．５，１３５．３（d， $1J_{CF} = 245.2$ Hz），１３２．９（t， $4J_{CF} = 6.6$ Hz），１３１．３（d， $3J_{CF} = 8.3$ Hz），１２８．９（d， $4J_{CF} = 3.5$ Hz），１２８．６，１２３．８，１１８．６，１１６．２（d， $2J_{CF} = 21.8$ Hz）；ESI HRMS－TOF calcd for $C_{20}H_{14}F_3N_2S + (M+H) + 399.0886$ ，found 399.0883；ESI LCMS Rt＝５．０min，３９９．１（ $M+H$ ）＋；RP－HPLC Rt＝５．８min，９９％。

20

４－（５－（４－フルオフェニル）－４－（ピリジン－４－イル）チオフェン－２－イル）モルホリン（５．２３）

30

【化１１５】



【０２２５】

40

化合物５．１（１５０ｍｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（７．２ｍｇ、７．９ μ ｍｏｌ、２ｍｏｌ％）、キサントホス（４．６ｍｇ、７．９ μ ｍｏｌ、２ｍｏｌ％）、ナトリウムターシャリーブトキシド（５３ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、トルエン（１．２ｍＬ）及びモルホリン（４１ μ Ｌ、０．４７ｍｍｏｌ）の混合物を封止管中６０℃で３２時間攪拌した。酢酸エチル（１０ｍＬ）を添加し、混合物を水洗した（３×１０ｍＬ）。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過及び真空濃縮した。勾配カラムクロマトグラフィ（５０－１００％酢酸エチル／石油スピリット、その後１％メタノール／酢酸エチル）により粗生成物を精製し、化合物５．２３（７．５ｍｇ、６％）を生成した。５．２３： $C_{19}H_{17}FN_2OS$ （ $M_r = 340.41$ ）； ^1H NMR（４００ＭＨｚ， $CDCl_3$ ） δ （ppm）８．５０－８．４８（m，２H），７．２１－７．１２（m，４H），７．００－６．９１（m，２H），６．１

50

9 (s, 1H), 3.90–3.83 (m, 4H), 3.20–3.15 (m, 4H).
生化学

蛍光偏光 (FP) 分析法

【0226】

黒色、低結合性、半分領域96穴板 (コーニング社製) を使用して、FP信号をPHERAstarマイクロプレートリーダー (BMG Labtech社製) により測定した。各結合データポイントを2回又は3回実施した。データをミリ分極 (mP) 単位で記録し、励起波長485nm及び放出波長520nmにより測定した。全結合試験に使用されるトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタン (トリス) 試験緩衝液は、pH8.0により、10mMトリスと、50nM塩化カリウムと、3.5mM3-((3-コラミドプロピル)ジメチルアンモニウム)-1-プロパンスルホン酸塩 (Chaps) とから成る。配位子結合分析に使用する組換え型不活性及び活性His-タグp38αMAPKをブクチャロヴァ他の文献通りに準備した。

蛍光性標識配位子のKdの決定

【0227】

蛍光性標識配位子のKd決定に使用する方法は、ムノスらの方法と同様である。5nMフルオロプローブを室温で1時間保温し、10%ジメチルスルホキシドの存在下、不活性非リン酸化p38αMAPK (0–1000nM) の濃度が増加した。3つの独立試験により不活性p38αMAPKにするKd値を計算し、 13 ± 1 nMを決定した。5nMフルオロプローブを2時間の室温で保温し、10%ジメチルスルホキシドの存在下、活性リン酸化p38αMAPK (0–500nM) の濃度を増加して、活性リン酸化p38αMAPKに対するフルオロプローブの親和性を決定した。3つの独立試験から活性p38αMAPKに対するKd値を計算し、 36 ± 2 nMと決定した。

配位子結合試験

【0228】

ジメチルスルホキシド株 (10mM) から試験化合物を準備した。試験化合物 (最終濃度範囲10nM–500μM)、5nMフルオロプローブ及び50nM不活性p38αMAPKを互いに十分混合して、Ki値を決定した。プレートを室温で1時間保温し、FPシグナルを記録した。活性p38αMAPKに対する結合試験に対し、室温による2時間保温後、FPシグナルを記録した。2–3の独立試験の平均標準誤差としてデータを表す。合成類似化合物のKi値リストを下表6に示す。

【表 6】

化合物	不活性 p38α に対する $K_i \pm$ 標準誤差 (μM)	活性 p38α に対する $K_i \pm$ 標準誤差 (μM)	IC_{50} (平均値, μM)
RWJ67657	0.21 ± 0.04	0.013 ± 0.006	n.d.
3.2	5.0 ± 0.4	0.6 ± 0.1	n.d.
3.3	> 10	> 10	n.d.
3.28	> 10	8.7	n.d.
3.29	> 10	3.0	n.d.
3.30	> 10	> 10	n.d.
3.31	> 10	7.1	n.d.
3.32	> 10	> 10	n.d.
3.33	> 10	1.3 ± 0.2	n.d.
3.34	> 10	3.5	n.d.
3.35	> 10	2.2 ± 0.3	n.d.
3.36	> 10	2 ± 1	n.d.
3.37	1.9 ± 0.2	2 ± 1	n.d.
3.38	> 10	1.7 ± 0.2	n.d.
3.39	> 10	3.2	n.d.
3.40	> 10	> 10	n.d.
3.41	2.6 ± 0.6	2.0 ± 0.1	n.d.
3.42	> 10	> 10	n.d.
3.43	> 10	> 10	n.d.
3.44	> 10	> 10	n.d.
3.45	> 10	> 10	n.d.
3.46	> 10	> 10	n.d.
3.47	> 10	1.8 ± 0.4	n.d.
3.48	> 10	> 10	n.d.
3.49	> 10	> 10	n.d.
3.50	> 10	0.9 ± 0.4	n.d.
3.51	> 10	> 10	n.d.
3.52	> 10	> 10	n.d.
3.53	> 10	2.2 ± 0.3	n.d.
3.54	> 10	3.4	n.d.
3.55	> 10	> 10	n.d.
4.1	2.3 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.18
4.5	2.0 ± 0.2	0.56 ± 0.06	0.16
4.6	> 10	3.9	4.72
4.17	1.9 ± 0.3	0.99 ± 0.09	0.26
4.18	1.5 ± 0.5	0.72 ± 0.03	0.27
4.19	> 10	9.4	n.d.
5.1	1.9 ± 0.4	2.3	n.d.
5.2	2.1 ± 0.3	0.63 ± 0.04	n.d.
5.3	1.7 ± 0.2	0.80 ± 0.04	n.d.
5.6	> 10	n.d.	n.d.
5.7	1.1 ± 0.2	0.19 ± 0.04	n.d.
5.8	2.2 ± 0.2	2.5	n.d.
5.9	0.98 ± 0.02	0.25 ± 0.04	n.d.
5.10	2.7 ± 0.3	0.67 ± 0.03	n.d.
5.11	6 ± 1	2.2	n.d.
5.12	17 ± 2	1.4	n.d.
5.14	6.3 ± 0.4	0.9 ± 0.1	n.d.
5.15	6.4 ± 0.6	1.4	n.d.
5.16	5 ± 2	2.8 ± 0.1	n.d.
5.17	5.9 ± 0.7	2.5	n.d.
5.18	> 10	1.7	n.d.
5.19	3.01 ± 0.03	0.8 ± 0.1	n.d.
5.20	0.66 ± 0.06	0.21 ± 0.01	n.d.
5.21	0.47 ± 0.01	0.16 ± 0.02	n.d.

10

20

30

40

表 6：完了した合成類似化合物の競合試験の結合能及び酵素抑制データ

【0229】

50

競合試験を実施し、合成類似化合物が p 3 8 α M A P K の A T P 結合ポケットのフルオロプローブと競争するか否か決定した。前記試験では、フルオロプローブの一定濃度と不活性 p 3 8 α M A P K の増加濃度との 2 種の濃度により、試験化合物を分析した。試験化合物をジメチルスルホキシド株 (10 mM) から準備した。テスト化合物 (最終濃度が配位子間で異なる) 及び S B 2 0 3 5 8 0 -フルオレセイン (5 nM) を互いに十分に混合した。競合結合分析を不活性 p 3 8 α M A P K (最終濃度 0.03 - 1000 nM) の添加により開始し、室温で 1 時間の培養後 F P シグナルを測定し、各結合データ点で 2 回実施した。競合試験の図 1 4 のグラフは、全化合物が S B 2 0 3 5 8 0 -フルオレセイン配位子と共に不活性 p 3 8 α M A P K に競争結合することを示す。

生体外活性化分析法 (p 3 8 α M A P K リン酸化)

10

【0230】

不活性 p 3 8 M A P K (500 ng) をトリス緩衝液中で 30 分間、試験抑制剤 (1 μM 及び 10 μM) により予備培養した。活性 M K K 6 (5 ng) 及び A T P (100 μM) の添加により反応を開始した。室温で 30 分間培養後、エチレンジアミン四酢酸 (E D T A) (10 mM) により反応を停止した。p 3 8 M A P K のリン酸化をウェスタンブロットティング法により分析した。

ウェスタンブロットティング法

【0231】

複数の反応試料と、β-メルカプトエタノール (バイオラド社製) を含むレムリ添加液とを 1 : 1 により混合した。複数の試料を 95 °C で 5 分間加熱し、ドデシル硫酸ナトリウム・ポリアクリルアミドゲル電気泳動 (S D S - P A G E) ゲル (バイオラド社製) を使用して、200 V で 90 分間、タンパク質 80 ng を溶解した。タンパク質を重合ビニリデンニフッ化物 (P V D F) 膜 (メルク社製) に移動した (100 V、1 時間)。膜をブロッキングバッファ中で培養し (トリス緩衝生理食塩水ツイーン 20 (T B S T) 中 5 % 脱脂乳、1 時間、室温)、T B S T 中で洗浄した。全ての及びリン酸化された p 3 8 M A P K に対する一次抗体 (1 : 1, 000、セル・シグナリング・テクノロジー社製) と共に終夜 4 °C で膜を培養した。T B S T 中で膜を 4 回 × 15 分洗浄し、室温で 1 時間、希釈度 1 : 2, 000 の第 2 の抗マウス抗体により検査した後、T B S T (4 回 × 15 分) により洗浄した。ウェスタンリトニングプラス E C L 強化化学発光基体 (パーキン・エルマー社製) を使用し、ケミドクイメージングシステム (バイオラド社製) により、シグナル検出を実施した。

20

30

【0232】

本発明の種々の実施の形態の前記詳細な説明は、関連技術の当業者に対し説明のために提供する。網羅的であることを意図せず、又は単一の開示の実施の形態に本発明を限定することを意図しない。前記の通り、本発明に対する多数の代替及び変形例は、前記当業者に明白であろう。従って、幾つかの代替実施の形態を具体的に検討したが、その他の実施の形態は、当業者に明白であり比較的容易に想到できよう。本明細書は、本明細書に記載した本発明の全代替技術、修正技術及び変形技術並びに本発明の前記精神及び範囲内の他の実施の形態を包含することを意図する。

【0233】

本発明の以下の特許請求の範囲及び前記詳細な説明では、明確な言語又は必要な意味に対し明らかに別途要求する場合を除き、単語「備える (c o m p r i s e)」又は「c o m p r i s e s」を含むその変形又は「c o m p r i s i n g」を包括の意味に使用し、即ち、本発明の 1 又は 2 以上の実施の形態では、明示した要素の存在を特定するが、更なる要素の存在又は追加を排除するものではない。

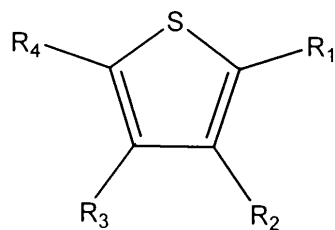
40

【0234】

項別に列挙した複数の実施態様

1. 化学式 (I) において、

【化 1 1 7】



化学式 (I)

10

R₁ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルカノイル、カルボアルコキシ、アシロキシ、アリール、アロイル、ヘテロアリール、ヘテロ・アロイル、ヘテロシクリル、ヘテロシクロイル、シクロアルキル、*o*-アルキル及び*o*-アリール、*o*-ヘテロアリール、アミノ及びアミドからなる第 1 の群から選択され、全て前記第 1 の群は、置換性又は非置換性を有し、

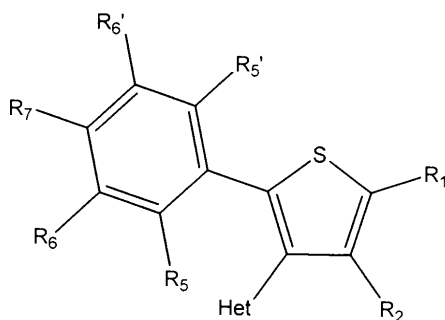
R₂ は、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アルキルアリール、ヘテロクロシル及びヘテロアリールからなる第 2 の群から選択され、全ての前記第 2 の群は、置換性又は非置換性を有し、

R₃ 及び R₄ は、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル及びシクロアルキルからなる第 3 の群から選択され、全ての前記第 3 の群は、置換性又は非置換性を有する化学式 (I) の化合物又は薬学上許容可能なその化合物の塩。

20

2. 化合物は、化学式 (II) 又は薬学上許容可能なその塩の化合物であり、

【化 1 1 8】



化学式 (II)

30

R₁ 及び R₂ は、項目 1 に記載され、

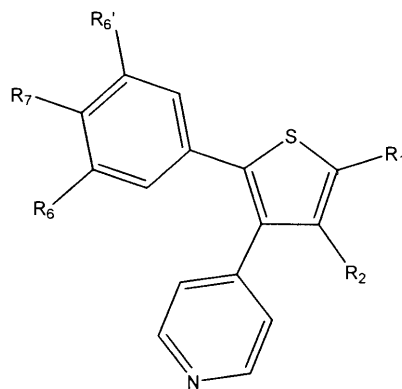
Het は、C₅-C₇ ヘテロアリール及び C₅-C₇ ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記群の各々は、置換性又は非置換性を有し、

R₅、R₅'、R₆、R₆' 及び R₇ は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から独立して選択される前記項目 1 に記載の化合物。

40

3. 化合物は、化学式 (III) 又は薬学上許容可能なその塩であり、

【化 1 1 9】



化学式 (III)

10

R₁、R₂、R₆、R_{6'}及びR₇は、化学式 (I) 又は化学式 (II) の項目 1 又は項目 2 に記載される前記項目 1 又は 2 に記載の化合物。

4. R₁は、水素、C₁－C₁₂アルキル、C₂－C₁₂アルケニル、C₂－C₁₂アルキニル、C₂－C₁₂アルカノイル、C₅－C₇アリール、C₅－C₇アロイル、C₅－C₇ヘテロアリール、C₅－C₇ヘテロアロイル、C₅－C₇ヘテロシクリル、C₅－C₇ヘテロシクロイル及びC₅－C₇シクロアルキルからなる群から選択され、群の全ては、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～3 の何れか 1 に記載の化合物。

20

5. R₁は、C₂－C₆アルキニル、C₂－C₆アルカノイル、C₅－C₆アリール、C₅－C₆アロイル、C₅－C₆ヘテロアリール、C₅－C₆ヘテロアロイル、C₅－C₆ヘテロシクリル及びC₅－C₆ヘテロシクロイルからなる群から選択され、群の全ては、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～4 の何れか 1 に記載の化合物。

6. R₂は、水素、C₁－C₁₂アルキル、C₂－C₁₂アルケニル、C₂－C₁₂アルキニル、C₅－C₇アリール及びアルキルC₅－C₇アリールからなる群から選択され、これらの全ては、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～5 の何れか 1 に記載の化合物。

30

7. R₂は水素である前記項目 1～6 の何れか 1 に記載の化合物。

8. R₃は、C₅－C₇ヘテロアリール及びC₅－C₇ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記群の全ては、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～7 の何れか 1 に記載の化合物。

9. R₃は、ヘキサメソニウム窒素ヘテロアリール及びヘキサメソニウム窒素ヘテロシクリルからなる群から選択され、前記群の各々は、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～8 の何れか 1 に記載の化合物。

10. R₃は、ピリジル、ピペリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジルからなる群から選択され、前記群の各々は、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～9 の何れか 1 に記載の化合物。

40

11. R₄は、置換又は非置換性のC₅－C₇アリール又はC₅－C₇ヘテロアリールである前記項目 1～10 の何れか 1 に記載の化合物。

12. R₄は、置換性又は非置換フェニルである前記項目 1～11 の何れか 1 に記載の化合物。

13. R₄は、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から選択される置換基により置換されたフェニルである前記項目 1～12 の何れか 1 に記載の化合物。

14. Hetは、ピリジル、ピペリジル、ピラジル、ピリミジル及びピリダジルからなる群から選択され、前記群の各々は、置換性又は非置換性を有する前記項目 1～13 の何れか 1 に記載の化合物。

50

15. Hetは、ピリジル、ピペリジル及びピリミジルからなる群から選択され、前記

群の各々は、置換性又は非置換性を有する前記項目 1 ～ 14 の何れか 1 に記載の化合物。

16. R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、水素、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシ及びニトロからなる群から独立して選択される前記項目 1 ～ 15 の何れか 1 に記載の化合物。

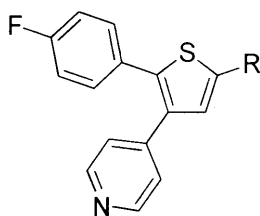
17. R_5 、 R_5' 、 R_6 、 R_6' 及び R_7 は、水素、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から独立して選択される前記項目 1 ～ 16 の何れか 1 に記載の化合物。

18. R_5 、 R_5' 、 R_6 及び R_6' は、水素である前記項目 1 ～ 17 の何れか 1 に記載の化合物。

19. R_7 は、ハロゲン及びハロアルキルからなる群から選択される前記項目 1 ～ 18 の何れか 1 に記載の化合物。

10

20. 化合物は、下式又は薬学上許容可能なその塩の化合物であり、
【化 120】



R は、下表に示す群から選択される前記項目 1 ～ 19 の何れか 1 に記載の化合物。

20

10

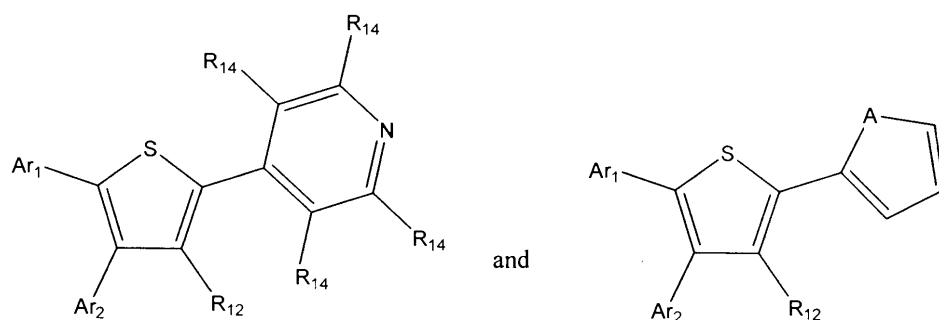
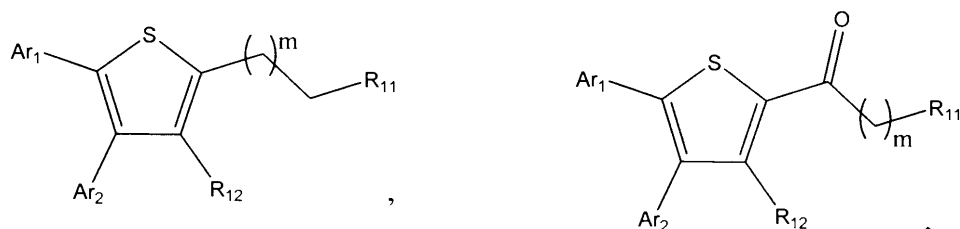
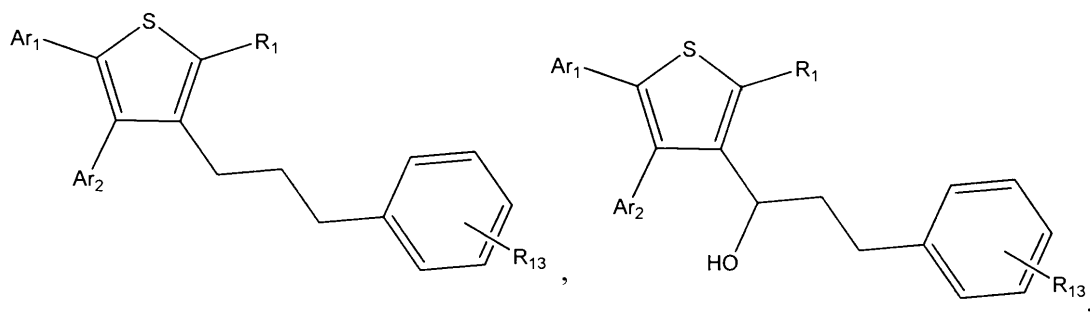
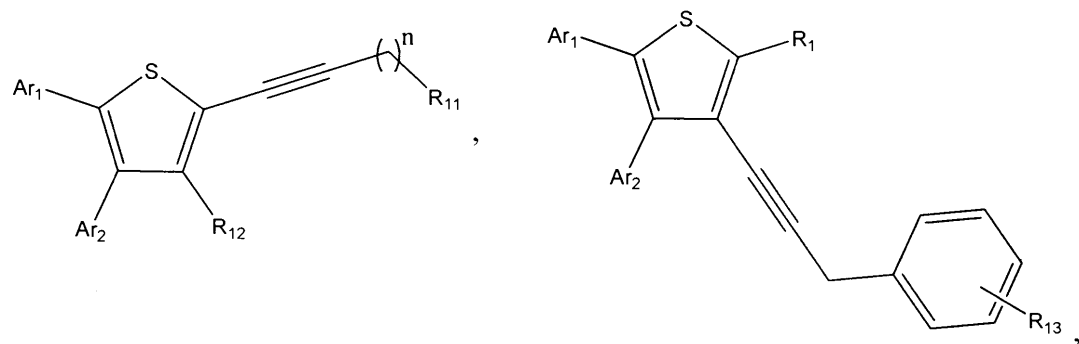
20

30

40

21. 化合物又は薬学上許容可能なその塩は、下記化学式から選択され、

【化 1 2 2】



Ar₁ 及び Ar₂ は、独立して置換性又は非置換性のアリール又はヘテロアリールであり、A は、酸素、硫黄又は窒素から選択され、n は、1 又は 2 であり、m は、0 から 6 であり、R₁ は、化学式 (I) から (III) の実施の形態の何れか 1 に記載され、

R₁₁ は、ヒドロキシ、アミノ、C₁ - C₆ アルキル、フェニル、フラン、モルホリン、ピペラジン及び N-フタルイミドからなる群から選択され、

R₁₂ は、水素、アルキルフェニル及びヒドロキシアルキルフェニルからなる群から選択され、フェニル環は R₁₃ により置換でき、

R₁₃ は、存在すれば、ハロゲン、アミノ、ヒドロキシ、ハロアルキル、C₁ - C₆ アルキル及び C₁ - C₆ アルカノイルからなる群から選択され、R₁₄ の各発生は、水素、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨウ化、アミノ及びアミノアルキルからなる群から独立して選択される前記項目 1 ~ 20 の何れか 1 に記載の化合物。

22. Ar₂ は、置換性又は非置換性ピリジルである前記項目 1 ~ 21 の何れか 1 に記

10

20

30

40

50

載の化合物。

23. Aは、酸素が好ましい前記項目1～22の何れか1に記載の化合物。

24. R_{12} は、水素が好ましい前記項目1～23の何れか1に記載の化合物。

25. R_{13} は、存在せず、即ち、複数の水素のみ環状炭素に結合する前記項目1～24の何れか1に記載の化合物。

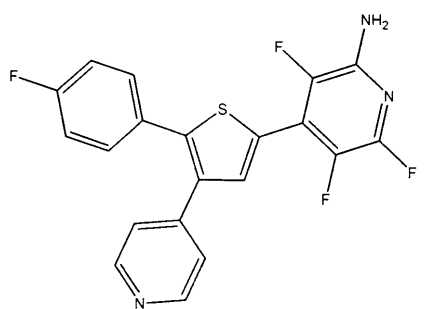
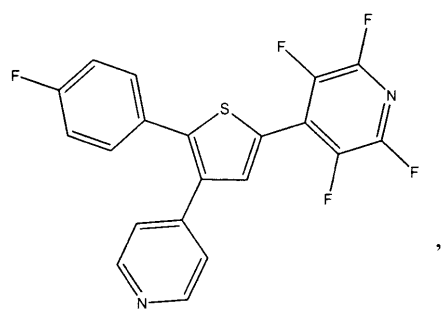
26. R_{14} の各発生は、フルオロ又はアミノから独立して選択される前記項目1～25の何れか1に記載の化合物。

27. Ar_1 は、4-フルオロフェニルである前記項目1～26の何れか1に記載の化合物。

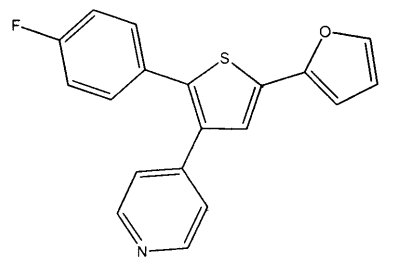
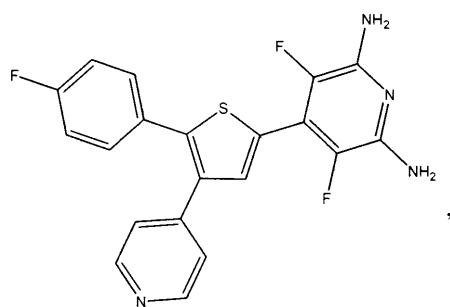
28. Ar_2 は、4-ピリジルである前記項目1～27の何れか1に記載の化合物。

29. 化合物は、下式からなる群から選択され、又は薬学上許容可能なその塩である前記項目1～28の何れか1に記載の化合物。

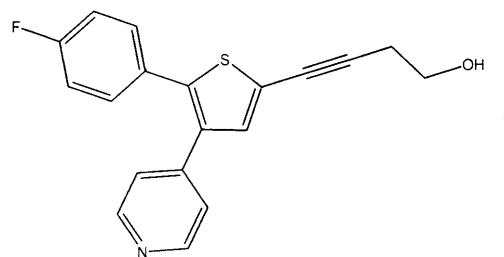
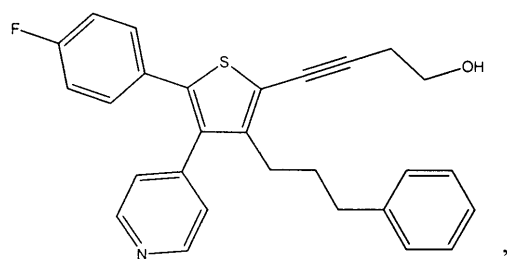
【化 1 2 3】



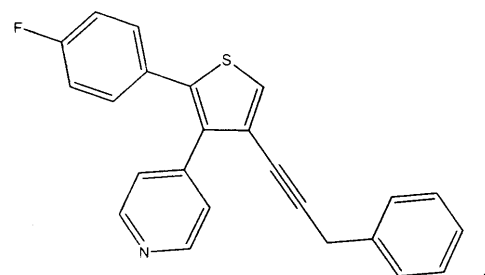
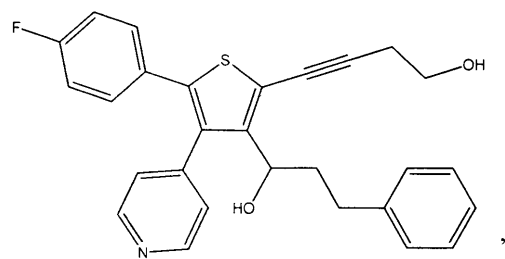
10



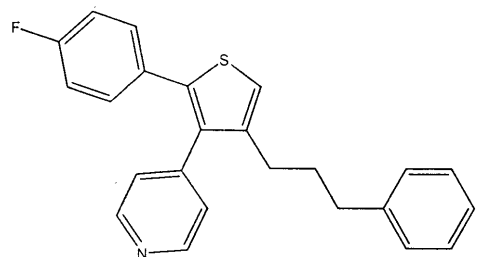
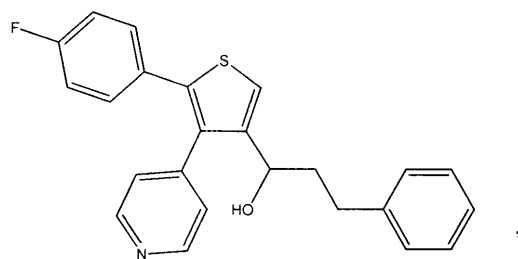
20



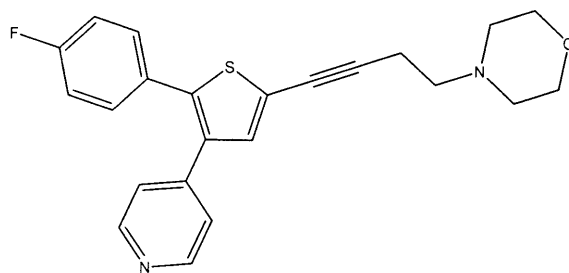
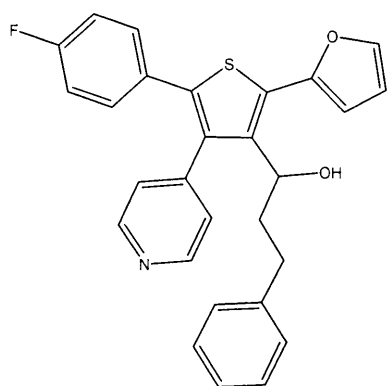
30



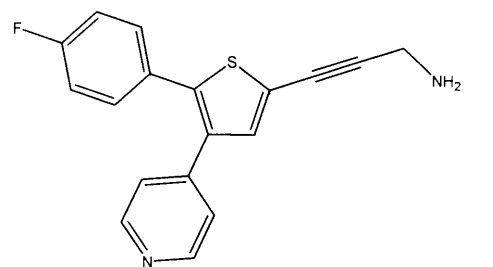
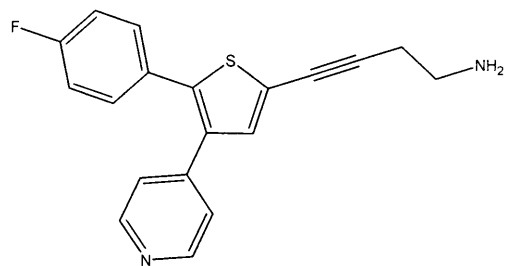
40



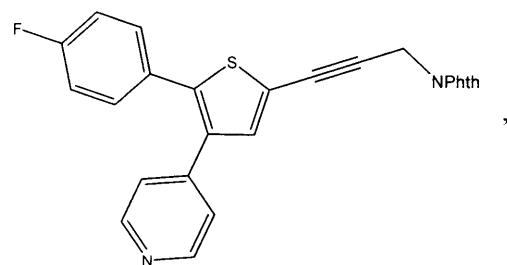
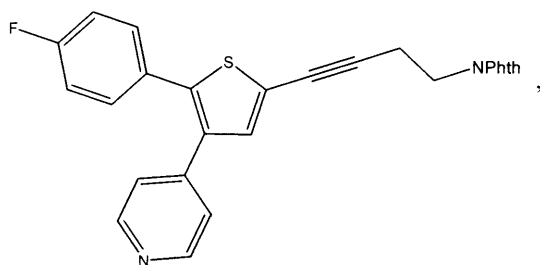
【化 1 2 4】



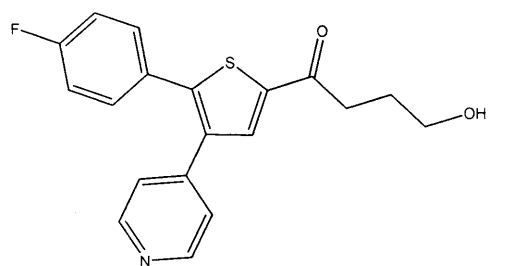
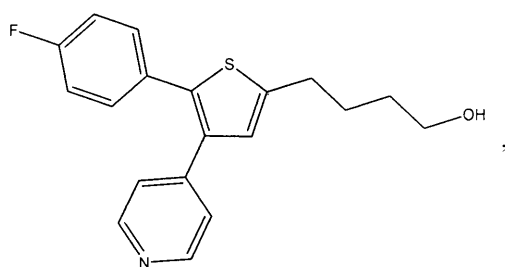
10



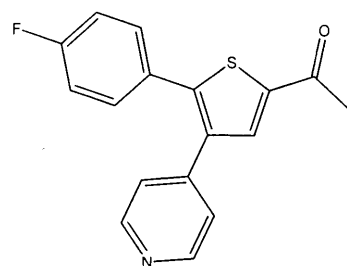
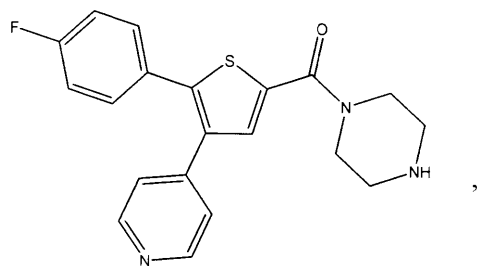
20



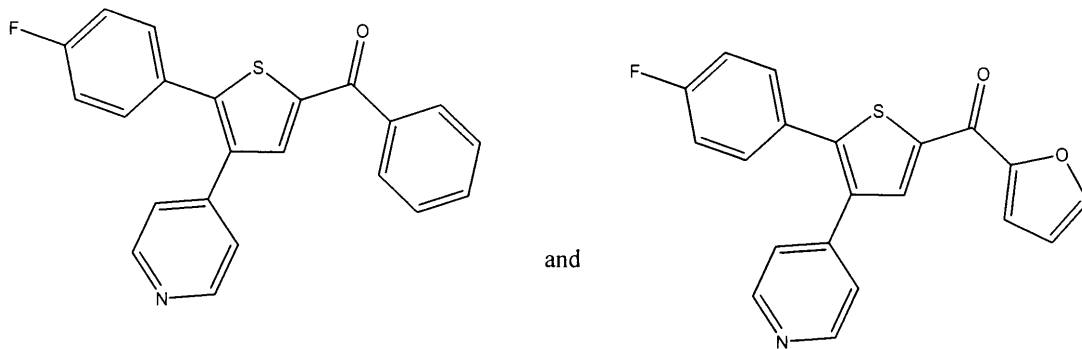
30



40



【化 1 2 5】



10

30. 第1の態様の化合物は、非天然化合物である前記項目1～29の何れか1に記載の化合物。

31. 前記項目1～30の何れか1の化合物又は薬学上許容可能なその塩の有効量と、薬学的に許容可能な担体、希釈剤及び／又は添加剤とを含む医薬組成物。

32. 医薬組成物は、MA PK抑制、好適には p 38 MA PK抑制、より好適には p 38 α MA PK抑制に対応する、病気、障害又は症状を治療又は予防する前記項目1～30の何れか1に記載の化合物。

20

33. MA PK抑制に対応する、病気、障害又は症状の被験者の治療法であり、前記項目1～30の何れか1の化合物、又は薬学上有効なその塩、又は前記項目31又は32の医薬組成物を被験者に有効量投与する過程を含む治療法。

34. 前記項目1～30の何れか1の化合物、又は薬学上有効なその塩、又は前記項目31又は32の医薬組成物により、MA PK抑制に対応する病気、障害又は症状を治療する化合物。

35. 前記項目1～30の何れか1の化合物、又は薬学上有効なその塩は、MA PK抑制に対応する、病気、障害又は症状を治療する医薬の製造の用途。

36. 病気、障害又は症状は、p 38 MA PK抑制に対応する前記項目33～35の何れか1に記載の治療法。

30

37. 病気、障害又は症状は、p 38 α MA PK抑制に対応する前記項目33～36の何れか1に記載の治療法。

38. MA PK抑制、特に p 38 MA PK抑制、更に p 38 α MA PK抑制により被験者に対し、治療法は、炎症を低減する方法、又は用途は、炎症を治療する用途である前記項目33～37の何れか1に記載の治療法。

39. 病気、障害又は症状は、関節炎、炎症性腸疾患、喘息、乾癬、心筋の傷害、心臓再構築、腎臓線維症、脳卒中、癌、アルツハイマー病、ヒト免疫不全ウイルス、慢性閉塞性肺疾患、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、急性呼吸不全症候群、虚血性心疾患、急性冠動脈症候群、大きなうつ病性障害、歯痛、アテローム性動脈硬化、神経障害痛み並びに前記病気、障害又は症状の1又は2以上に関連する炎症からなる群から選択される前記項目33～38の何れか1に記載の治療法、化合物又は用途。

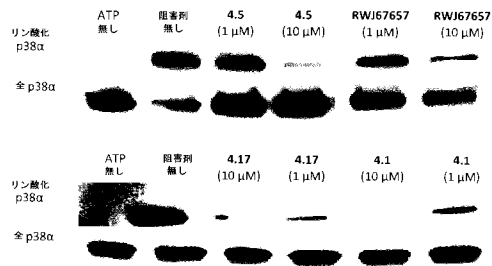
40

40. 被験者は、飼育動物又は家畜動物又は人間である前記項目33～39の何れか1に記載の治療法、化合物又は用途。

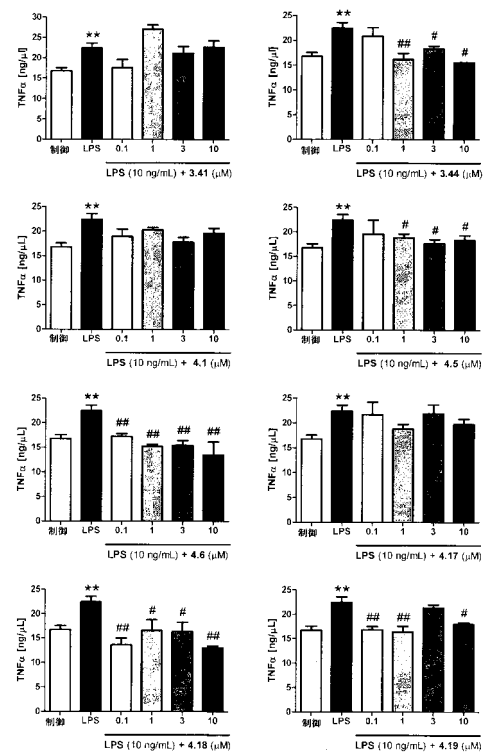
41. 前記項目1～30の何れか1の化合物又は薬学上有効なその塩の p 38 MA PK酵素を有する錯体。

42. p 38 MA PK酵素は、p 38 α MA PK酵素である実施の形態40に記載の錯体。

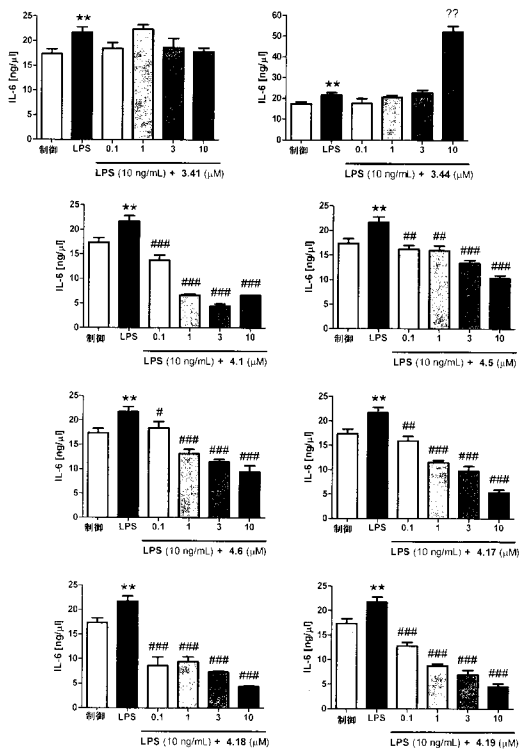
【図 1】



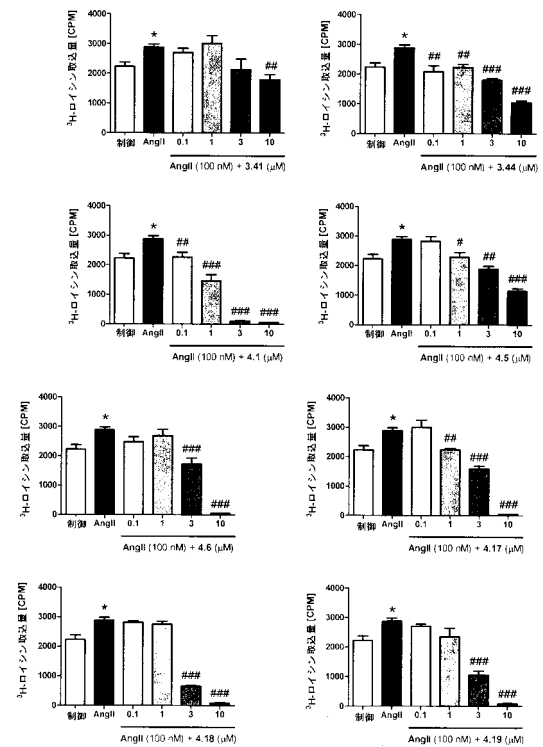
【図 2】



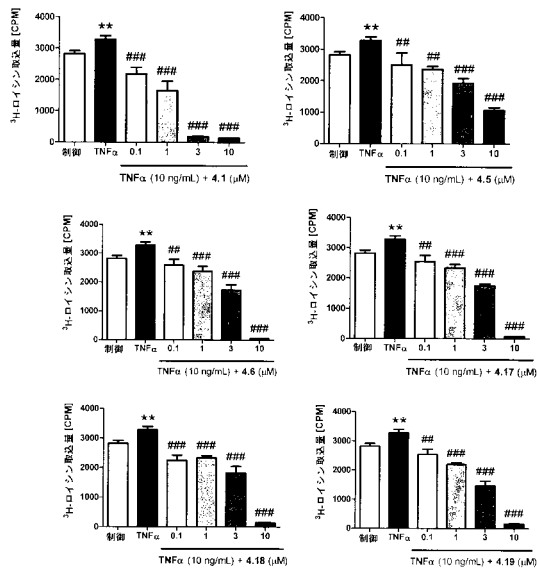
【図 3】



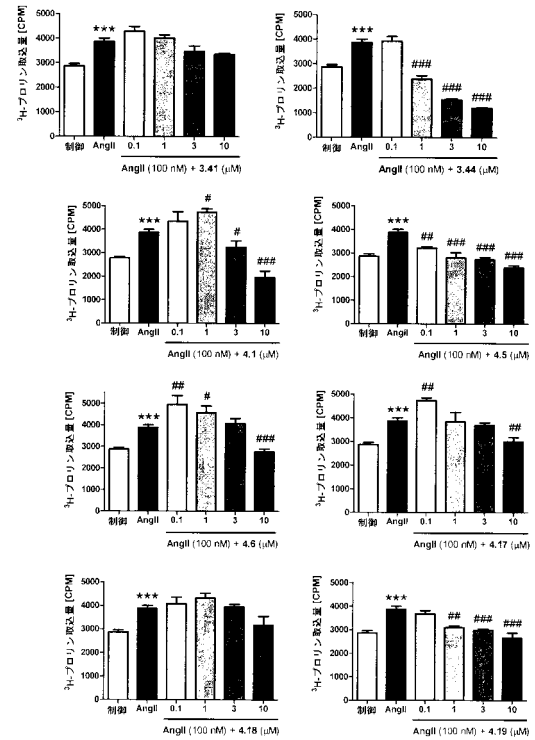
【図 4】



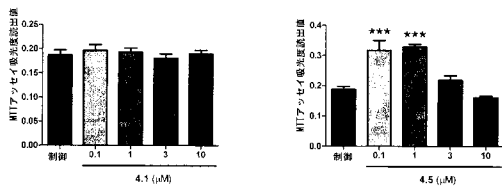
【 図 5 】



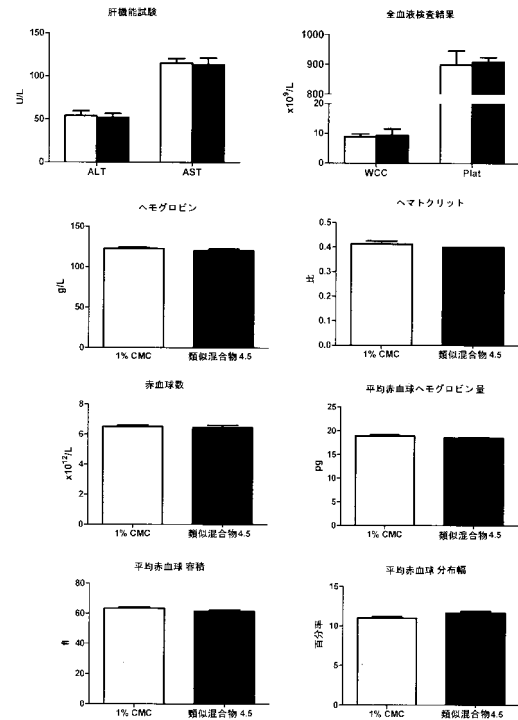
【図 6】



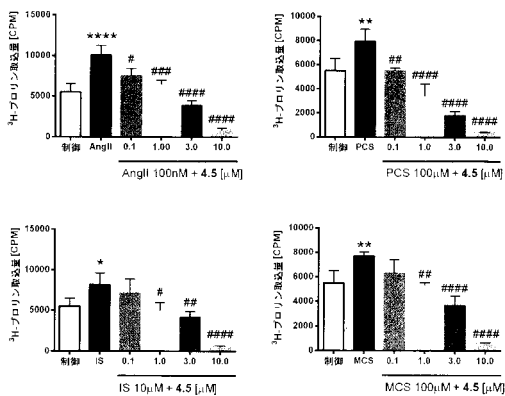
【图 7】



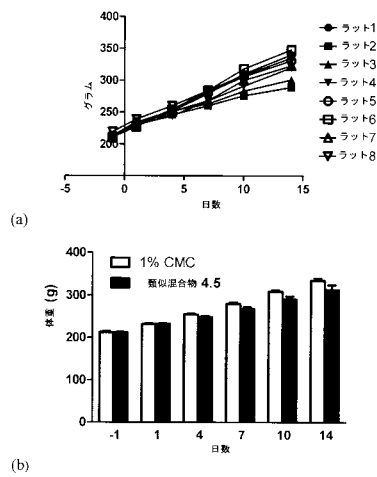
【図 9】



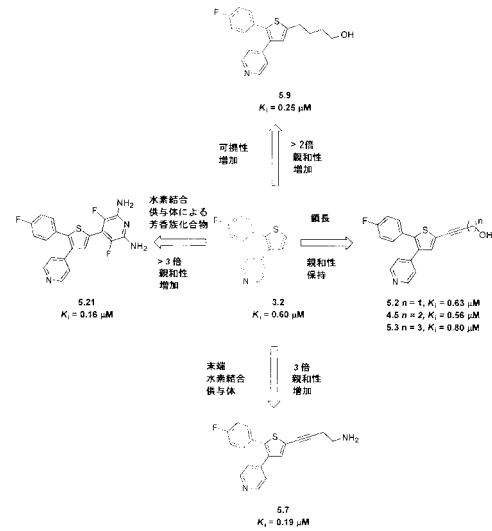
【图 8】



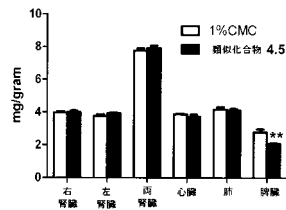
【図 10】



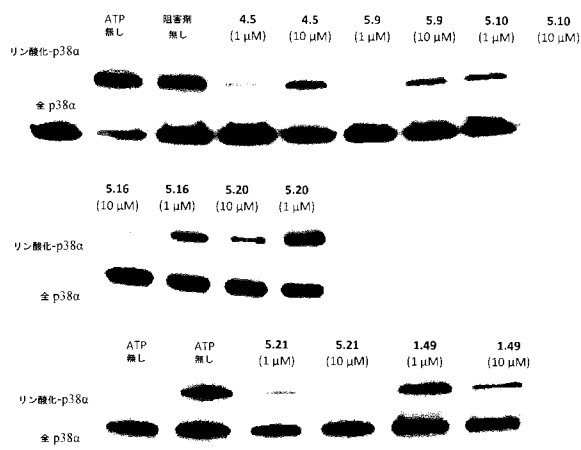
【図 12】



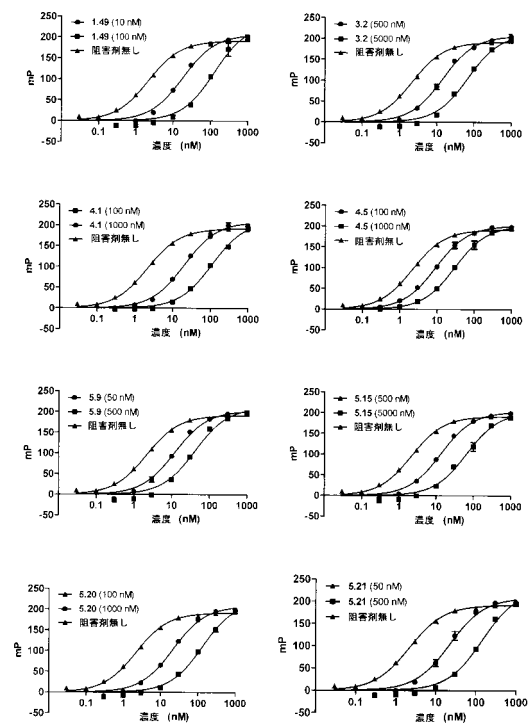
【図 11】



【図 13】



【図 14】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/AU2015/050490
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D 409/04 (2006.01) C07D 409/14 (2006.01) A61K 31/4436 (2006.01) A61K 31/444 (2006.01) A61P 37/00 (2006.01) A61P 29/00 (2006.01)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
Databases EPODOC, WPIAP, Medline searched with applicant and inventor names, and keyword p38.		
Registry and CAPlus searched with structure based on claims 12 and 13.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	Documents are listed in the continuation of Box C	
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C ☒ See patent family annex		
* "A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier application or patent but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	
Date of the actual completion of the international search 16 October 2015		Date of mailing of the international search report 16 October 2015
Name and mailing address of the ISA/AU AUSTRALIAN PATENT OFFICE PO BOX 200, WODEN ACT 2606, AUSTRALIA Email address: pct@ipaustalia.gov.au		Authorised officer Andrew Bryce AUSTRALIAN PATENT OFFICE (ISO 9001 Quality Certified Service) Telephone No. +61 2 6283 3132

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.
C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		PCT/AU2015/050490
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Biftu T. et al. "Synthesis and SAR of 2,3-diarylpyrrole inhibitors of parasite cGMP-dependent protein kinase as novel anticoccidial agents" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005) 15(13): 3296-3301 See compound 18, Table 2, page 3298; Page 3297, right-hand column, last paragraph to page 3298, left-hand column, first paragraph	1-13, 16
X	Ducharme Y. et al. "2,3-Diarylthiophenes as selective EP ₁ receptor antagonists" Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2005) 15(4): 1155-1160 See title; Abstract; Tables 1-3; Compound 4 in Table 1	1, 4-10, 16
P,X	Vinh N.B. et al. "Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Tetra-Substituted Thiophenes as Inhibitors of p38 α MAPK" ChemistryOpen (2015) 4(1): 56-64 See whole document	1-21
P,X	Acharya A. et al. "Sequential One-Pot Synthesis of Tri- and Tetrasubstituted Thiophenes and Fluorescent Push-Pull Thiophene Acrylates Involving (Het)aryl Dithioesters as Thiocarbonyl Precursors" Journal of Organic Chemistry (2015) 80(1): 414-427 See Table 1, compounds 7o and 7p	1-13
A	Vinh N.B. et al. "Virtual screening using a conformationally flexible target protein: models for ligand binding to p38 α MAPK" Journal of Computer-Aided Molecular Design (2012) 26(4): 409-423 See compounds 1-56, 1-57, 1-58, 1-59; Table 1	1-21
A	Meanwell N.A. "Synopsis of Some Recent Tactical Application of Bioisosteres in Drug Design" Journal of Medicinal Chemistry (2011) 54(8): 2529-2591 See pages Z to AB	1-21
A	Thurmond R.L. et al. "Kinetics of small molecule inhibitor binding to p38 kinase" European Journal of Biochemistry (2001) 268(22): 5747-5754 See Figure 1	1-21
A	WO 1998/047892 A1 (ORTHO-MCNEIL CORPORATION, INC.) 29 October 1998 See claim 1	1-21
A	Fujita M. et al. "Design, Synthesis and Bioactivities of Novel Diarylthiophenes: Inhibitors of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Production" Bioorganic & Medicinal Chemistry (2002) 10(10): 3113-3122 See Table 1	1-21
A	Gallagher T.F. et al. "Regulation of Stress-Induced Cytokine Production by Pyridinylimidazoles; Inhibition of CSBP Kinase" Bioorganic & Medicinal Chemistry (1997) 5(1): 49-64 See Tables 2-6	1-21
Form PCT/ISA/210 (fifth sheet) (July 2009)		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No.	
Information on patent family members		PCT/AU2015/050490	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
WO 1998/047892 A1	29 October 1998	WO 9847892 A1	29 Oct 1998
		AR 012594 A1	08 Nov 2000
		AU 7138298 A	13 Nov 1998
		BR 9808998 A	08 Aug 2000
		CA 2297176 A1	29 Oct 1998
		CN 1253558 A	17 May 2000
		EP 1028954 A1	23 Aug 2000
		EP 1028954 B1	02 Jul 2003
		HU 0002842 A2	28 Jun 2001
		JP 2001522357 A	13 Nov 2001
		NO 995095 A	09 Dec 1999
		NO 318937 B1	30 May 2005
		NZ 500447 A	28 Sep 2001
		PL 336758 A1	17 Jul 2000
		PL 191111 B1	31 Mar 2006
		US 5965583 A	12 Oct 1999
		US 6214830 B1	10 Apr 2001
		US 6521655 B1	18 Feb 2003
		ZA 9803451 A	25 Oct 1999
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001.			

INTERNATIONAL SEARCH REPORT Information on patent family members		International application No. PCT/AU2015/050490	
This Annex lists known patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The Australian Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.			
Patent Document/s Cited in Search Report		Patent Family Member/s	
Publication Number	Publication Date	Publication Number	Publication Date
End of Annex			
Due to data integration issues this family listing may not include 10 digit Australian applications filed since May 2001. Form PCT/ISA/210 (Family Annex)(July 2009)			

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 19/02 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 1/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/04	
A 6 1 P 11/06 (2006.01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 17/06 (2006.01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 9/00 (2006.01)	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 13/12 (2006.01)	A 6 1 P 13/12	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 25/28 (2006.01)	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 31/18 (2006.01)	A 6 1 P 31/18	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 P 1/02 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 3
A 6 1 P 25/04 (2006.01)	A 6 1 P 1/02	
	A 6 1 P 25/04	

(81)指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US

(72)発明者 スキャメルス, ピーター

オーストラリア 3 1 0 4 ヴィクトリア、ノース・バルウィン、ダガン・ストリート 3 1

(72)発明者 ビン, ナタリー

オーストラリア 3 1 3 3 ヴィクトリア、ヴェルмонт・サウス、ホーゾン・ロード 2 3 3

(72)発明者 シンプソン, ジェイミー

オーストラリア 3 0 5 6 ヴィクトリア、ブランスウィック、ココア・ジャクソン・レーン 7 3

(72)発明者 チャルマース, デーヴィッド

オーストラリア 3 8 0 0 ヴィクトリア、クレイトン、ウエリントン・ロード

F ターム (参考) 4C063 AA01 AA03 BB01 CC92 DD12 EE01

4C086 AA01 AA02 AA03 BC17 BC50 BC73 GA02 GA04 GA07 GA08

GA12 MA01 MA04 NA14 ZA02 ZA08 ZA12 ZA16 ZA21 ZA36

ZA45 ZA59 ZA67 ZA68 ZA81 ZA89 ZB11 ZB26 ZB27 ZB33

ZC20 ZC55