

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2020-143118

(P2020-143118A)

(43) 公開日 令和2年9月10日(2020.9.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C O 7 D 409/12 (2006.01)	C O 7 D 409/12 C S P	4 C O 6 3
C O 7 D 409/14 (2006.01)	C O 7 D 409/14	4 C O 8 6
A 6 1 K 31/4535 (2006.01)	A 6 1 K 31/4535	
A 6 1 K 31/4545 (2006.01)	A 6 1 K 31/4545	
A 6 1 K 31/454 (2006.01)	A 6 1 K 31/454	

審査請求 有 請求項の数 1 O L 外国語出願 (全 64 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2020-88146 (P2020-88146)	(71) 出願人	304039548
(22) 出願日	令和2年5月20日 (2020.5.20)		コリア・インスティテュート・オブ・サイ
(62) 分割の表示	特願2018-561463 (P2018-561463)		エンス・アンド・テクノロジー
	の分割		大韓民国, ソウル 136-791, ソン
原出願日	平成29年2月16日 (2017.2.16)		ブックーク, ファランノ 14-ギル 5
(31) 優先権主張番号	10-2016-0017991	(71) 出願人	518291877
(32) 優先日	平成28年2月16日 (2016.2.16)		テグーキョンブク・メディカル・イノベー
(33) 優先権主張国・地域又は機関	韓国 (KR)		ション・ファウンダーション
			大韓民国・テグ・41061・トング・
			トンネーロ・88・(トンネ・ドン・コミ
			ュニケーション・センター)
		(74) 代理人	100108453
			弁理士 村山 靖彦
		(74) 代理人	100110364
			弁理士 実広 信哉

最終頁に続く

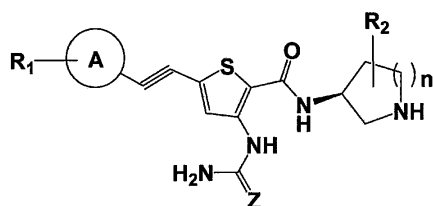
(54) 【発明の名称】 プロテインキナーゼ阻害剤である新規な 2, 3, 5-置換チオフエン化合物

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 急性骨髄性白血病 (AML) の標的治療剤として FLT3 の薬物耐性点突然変異に対しても阻害活性を有する新しい化合物、及び前記化合物を活性成分として含む抗癌剤の提供。

【解決手段】 下記化学式 1 a で表される 2, 3, 5-置換チオフエン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物およびその立体異性体および幾何異性体からなる群より選択された化合物。

[化学式 1 a]

[Z は O ; A はフェニル基等 ; R₁ はハロ等 ; R₂ は H ; n は 1 ~ 3 の整数]

【選択図】 なし

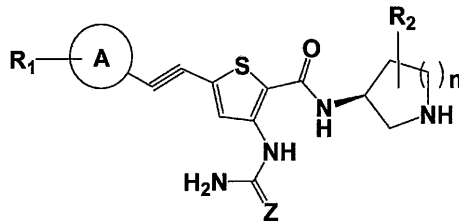
【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記化学式 1 a で表される 2, 3, 5-置換チオフエン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物およびその立体異性体および幾何異性体からなる群より選択された化合物：

【化 1】

[化学式 1 a]



10

(前記化学式 1 a において、

Z は O であり、

A はフェニル基；チオフフェニル基；インダゾリル基；ピリジニル基；ピリミジニル基；ピラジニル基；またはピラゾリル基であり、

20

R₁ はハロ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、-C(O)-C₁ - 6 アルキル、-S(O)₂-C₁ - 6 アルキル、-(CH₂)_m-C₁ - 6 アルコキシ(この時、m は 1 ~ 6 の整数)、テトラヒドロ-2H ピラニル、ペペリジニル、4-(アセチル)-ペペリジニル、4-(C₁ - 6 アルキルスルホニル)-ペペリジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルからなる群より選択された 0 ~ 3 個の置換基であり、

R₂ は水素原子であり、

n は 1 ~ 3 の整数である)。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

30

本発明は、プロテインキナーゼ阻害活性を有する新規な 2, 3, 5-置換チオフエン化合物、前記化合物を活性成分として含む抗癌剤、および前記化合物の製造方法に関する。

【背景技術】

【0002】

プロテインキナーゼは、タンパク質のチロシン、セリンおよびトレオニン残基に位置するヒドロキシ基のリン酸化を触媒する酵素であり、細胞の成長、分化および増殖を誘発する成長因子信号伝達に重要な役割を担っている。

【0003】

生体の恒常性を維持するために生体内の信号伝達体系は、円滑にオン・オフのバランスを取らなければならない。しかし、特定プロテインキナーゼの突然変異や過剰発現は、正常な細胞内の信号伝達体系を崩壊して(主に生体内の信号伝達が継続する状態)癌、炎症、代謝性疾患、脳疾患などの様々な疾病を誘発する。非正常細胞成長疾患を誘発する代表的なプロテインキナーゼとしては、Raf、KDR、Fms、Tie2、SAPK2a、Ret、Abl、Abl(T315I)、ALK、Aurora A、Bmx、CDK/cyclinE、Kit、Src、EGFR、EphA1、FGFR3、FLT3、Fms、IGF-1R、IKKb、IR、Itk、JAK2、KDR、Met、mTOR、PDGFRA、Plk1、Ret、Syk、Tie2、TrkBなどがある。したがって、種々のプロテインキナーゼの中でも特定キナーゼに対する選択的な阻害活性を有する化合物の開発によって標的抗癌剤を開発しようとする研究が行われている。

40

【0004】

50

一方、急性骨髄性白血病（Acute Myeloid Leukemia、AML）は、致命的な血液疾患のうちの一つであり、血液細胞が非正常的に分化しつつ絶えず増殖する疾病である。FLT3（Fms-like tyrosine receptor kianse-3）は、造血幹細胞（hematopoietic stem cell）および前駆細胞（progenitor cell）で主に発現し、造血作用に重要な役割をする受容体チロシンキナーゼである。FLT3は、急性骨髄性白血病患者における最も頻繁に突然変異している遺伝子のうちの一つである。AML患者の約25%の場合、FLT3遺伝子がFLT3-ITDに突然変異化しており、FLT3-ITD突然変異は、早期診断を難しくする主な要因のうちの一つである。FLT3-ITD突然変異の以外にも、活性化ループ（activation loop）内のD835アミノ酸の点突然変異（D835Y、D835V、D835F）が報告されている。これらの突然変異はAML患者の約10%に発見され、FLT3を非活性化状態を不安定にさせてFLT3の過剰活性を誘導する。このようなFLT3-ITD、FLT3-D835点突然変異などの過剰活性突然変異は、血液細胞の分化および増殖と関連した下位信号を持続的に増加させることによってAMLを誘発する。したがって、AML誘発FLT3突然変異は、AML標的治療剤の開発において薬物標的となっている。

10

【0005】

現在まで開発されたFLT3をターゲットとする新薬候補物質としては、レスタウルチニブ（Lestaurtinib）、スニチニブ（Sunitinib）、ソラフェニブ（Sorafenib）、キザルチニブ（Quizartinib）、タンヅチニブ（Tandutinib）などが臨床試験に進入している。しかし、前記候補物質は、FLT-ITDの点突然変異種であって、特にFLT3-ITD-F691L、FLT3-ITD-D835Yなどには活性が急激に減少すると報告されている。したがって、急性骨髄性白血病（AML）の標的治療剤としてFLT3の薬物耐性点突然変異に対しても阻害活性を有する新しい化合物の開発が切実に要求される。

20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、プロテインキナーゼの阻害活性を有する新規な2, 3, 5-置換チオフェン化合物を提供することにある。

30

【0007】

また、本発明の他の目的は、新規な2, 3, 5-置換チオフェン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物またはその異性体が有効成分として含有する癌疾患の治療、予防および軽減に有用な薬学組成物を提供することにある。

【0008】

なお、本発明の他の目的は、前記2, 3, 5-置換チオフェン化合物の製造方法を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

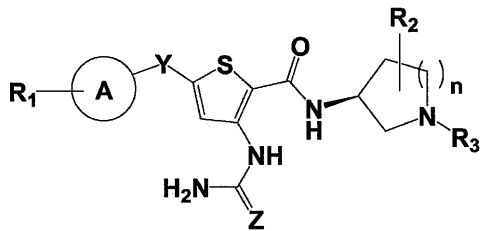
【0009】

前記課題を解決するために、本発明は、下記化学式1で表される2, 3, 5-置換チオフェン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物およびその異性体からなる群より選択された化合物をその特徴とする。

40

【化 1】

[化学式 1]



10

前記化学式 1 において、

Z は O、S または NH であり、

Y は C₁ - 6 アルキレン基；C₂ - 6 アルケニレン基；または C₂ - 6 アルキニレン基であり、

A は N が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル基；C₆ - 1₂ アリール基；または N または S から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 1₂ ヘテロアリール基であり、

R₁ はハロ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- (CH₂)_m - C₁ - 6 アルコキシ（この時、m は 1 ～ 6 の整数）、- C (O) O - C₁ - 6 アルキル、- S (O)₂ - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル、C₆ - 1₂ アリール、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロアリールからなる群から選択される置換基であり、前記置換基 R₁ の置換個数は 0 ～ 3 個であり、前記置換基 R₁ がヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである場合にはハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル - C (O) - または C₁ - 6 アルキル - S (O)₂ - によって置換または非置換されてもよく、

20

R₂ および R₃ は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；C₁ - 6 アルキル基；C₃ - 8 シクロアルキル基；C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基；C₁ - 6 ハロアルキル基；C₁ - 6 アルコキシ基；- C (O) - C₁ - 6 アルキル基；- S (O)₂ - C₁ - 6 アルキル基；または - NR₄R₅ であり、

30

R₄ および R₅ は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子；C₁ - 6 アルキル基；C₃ - 8 シクロアルキル基；O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル基；または C₆ - 1₂ アリール基であり、

n は 1 ～ 3 の整数である。

【発明の効果】

【0010】

本発明に係る 2, 3, 5-置換チオフェン化合物は、ANKK1、BLK、BUB1、CHEK1、CHEK2、CSF1R、CSK、DAPK1、PDGFRA、PDGFRB、PHKG1、SRC、YANK1、DRAK1、DRAK2、FGR、FLT3、FLT4、FYN、HCK、PRKG2、SYK、TAK1、IRAK1、IRAK4、JAK3、KIT、MAP3K2、MAP3K3、MAP4K2、MAP4K4、RET、RIPK4、TNK1、TRKA、TRKB、YSK4、MEK1、MEK2、MEK5、MERTK、MINK、MKNK2、MLK1、MLK3、MST1、MST2、PAK4、PAK6、ULK1、ULK2 プロテインキナーゼの活性を阻害する能力に優れる。したがって、非正常的な細胞成長により誘発される癌疾患の治療、予防および軽減を目的に使用できる。

40

【0011】

本発明に係る化合物から治療、予防および軽減できる癌疾患には、胃癌、肺癌、肝臓癌、大腸癌、小腸癌、すい臓癌、脳癌、骨癌、黒色腫、乳癌、硬化性腺症、子宮癌、子宮頸

50

部癌、頭頸部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、腎臓癌、肉腫、前立腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌（白血病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群を含む）、リンパ腫（ホジキン病、非ホジキンリンパ腫を含む）、乾癬または線維腺腫などが含まれる。

【0012】

特に、本発明に係る2, 3, 5-置換チオフェン化合物は、FLT3-ITDを有する白血病細胞株およびBa/F3細胞株の増殖を抑制する活性を有するのは勿論であり、FLT3の薬物耐性点突然変異種（F691L、D835Y、F691L/D835Y）に対しても優れた抑制活性を示すため、急性骨髄性白血病の治療に有効である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明に係る前記化学式1で表される化合物の薬学的に許容可能な塩は当該技術分野で通常の方法によって製造されることができる。薬学的に許容された塩は、人体に毒性が低く、親化合物の生物学的活性と物理化学的性質に悪影響を与えてはいけない。薬学的に許容された塩は、薬学的に使用可能な遊離酸と化学式1の塩基化合物の酸付加塩、そしてアルカリ金属塩（ナトリウム塩など）とアルカリ土類金属塩（カルシウム塩など）、そして有機塩と化学式1のカルボン酸の有機塩基付加塩、そしてアミノ酸付加塩で構成される。薬学的に許容された塩の製造に用いられる遊離酸は無機酸と有機酸に分けることができる。無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過塩素酸、臭素酸などが用いられることができる。有機酸としては、酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、マレイン酸、マロン酸、フタル酸、コハク酸、乳酸、クエン酸、グルコン酸、酒石酸、サリチル酸、リンゴ酸、シュウ酸、安息香酸、エンボン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などが用いられることができる。有機塩基付加塩の製造に用いられる有機塩基は、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、ジシクロヘキシルアミンなどである。アミノ酸付加塩の製造に用いられるアミノ酸はアラニン、グリシンなどの天然アミノ酸である。

【0014】

本発明に係る前記化学式1で表される化合物は、前記薬学的に許容された塩と共に全ての水和物そして溶媒和物も含む。前記薬学的に許容された塩は通常の方法によって製造でき、例えば、前記化学式1の塩基化合物をメタノール、エタノール、アセトン、1, 4-ジオキサンのような水と混ざる溶媒に溶かした後、遊離酸または遊離塩基を加えた後に結晶化または再結晶化して製造できる。

【0015】

また、本発明に係る前記化学式1で表される化合物は、一つまたはそれ以上の非対称中心を有することができ、このような化合物の場合は、光学異性体または部分立体異性体（diastereomer）が存在することができる。したがって、本発明は、各異性体またはこれらの異性体混合物を含む。互いに異なる異性体は通常の方法によって分離または分解されるか、または任意の所定異性体は通常の方法によってまたは立体特異的または非対称的合成によって得ることができる。

【0016】

なお、本発明は、本発明に係る前記化学式1で表される化合物の放射性誘導体を含み、これらの放射性化合物は生体研究分野に有用である。

【0017】

本発明に係る化合物を定義するために用いられた置換基についてより詳細に説明すれば次のとおりである。

【0018】

本発明における「ハロ」または「ハロゲン原子」は互いに交換して使用可能な用語であり、クロロ、フルオロ、プロモ、ヨードを意味する。

【0019】

本発明における「アルキル」は、炭素数1～10個、好ましくは炭素数1～6個、より好ましくは炭素数1～4個を有するものであり、直鎖状、分鎖状もしくは環状の脂肪族飽

10

20

30

40

50

和炭化水素基を意味する。このようなアルキル基を具体的に例示すれば、メチル基、エチル基、*n*-プロピル基、イソプロピル基、シクロプロピル基、シクロプロピルメチル基、*n*-ブチル基、イソブチル基、*tert*-ブチル基、シクロブチル基、*n*-ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、*tert*-ペンチル基、シクロペンチル基、*n*-ヘキシル基、イソヘキシル基、シクロヘキシル基、*n*-ヘプチル基、*n*-オクチル基などが含まれる。

【0020】

本発明における「ハロアルキル基」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、ヨードのようなハロゲン原子が1～13個含まれ、1～6個の炭素原子を有した直鎖状、分鎖状の炭素鎖を全て含む。このようなハロアルキル基を具体的に例示すれば、フルオロメチル基、トリフルオロメチル基、1,2-ジクロロエチル基、1,1-ジクロロエチル基、ペンタフルオロエチル基などが含まれる。

10

【0021】

本発明における「アルコキシアルキル」は、前記で定義された直鎖状もしくは分鎖状の炭素鎖にアルコキシが一つ以上結合された脂肪族飽和炭化水素基を意味する。このようなアルコキシアルキル基を具体的に例示すれば、メトキシメチル基、2-メトキシエチル基、2-エトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、1-メトキシ-イソプロピル基、2-メトキシブチル基、4-メトキシブチル基、2-メチル-2-メトキシプロピル基などが含まれる。

【0022】

本発明における「ヘテロシクロアルキル」は、OおよびNの中から選択されたヘテロ原子が1～2個含まれ、飽和または部分的に飽和された5角形～10角形の脂肪族環基を意味する。このようなヘテロシクロアルキル基を具体的に例示すれば、テトラヒドロフラン基、2,3-ジヒドロフラン基、2,5-ジヒドロフラン基、ピロリジニル基、2,3-ジヒドロピロリジニル基、2,5-ジヒドロピロリジニル基、テトラヒドロ-2H-ピラニル基、3,4-ジヒドロ-2H-ピラニル基、4H-ピラニル基、ピペリジニル基、1,2,3,4-テトラヒドロピリジニル基、1,4-ジヒドロピリジニル基、ピペラジニル基、N-保護されたピペラジニル、モルホリノ基などが含まれる。ピペラジニルのN-保護基としては、通常、アルキル基、アルキルカルボニル基、アルキルスルホニル基が含まれる。

20

30

【0023】

本発明における「アリール」は、6個から12個までの炭素原子を有する単環、二環または三環の芳香族炭化水素基を意味する。このようなアリール基を具体的に例示すれば、フェニル基、ナフタレニル基などが含まれる。

本発明における「ヘテロアリール」は、SおよびNの中から選択されたヘテロ原子が1～2個含まれ、炭素原子4個～13個を有する単環、二環または三環の芳香族環基を意味する。このようなヘテロアリールは、チオフェニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、ピリジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、キナゾリニル基などが含まれる。

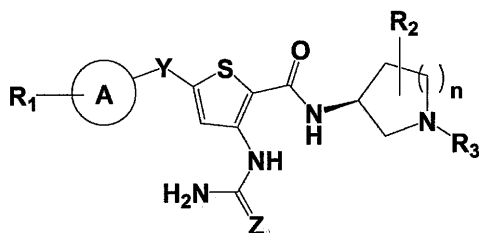
40

【0024】

本発明に係る化合物は下記化学式1で表されることができる。

【化 2】

[化学式 1]



10

前記化学式 1 において、

Z は O、S または NH であり、

Y は C₁ - 6 アルキレン基；C₂ - 6 アルケニレン基；または C₂ - 6 アルキニレン基であり、

A は N が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル基；C₆ - 1₂ アリール基；または N または S から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 1₂ ヘテロアリール基であり、

R₁ はハロ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- (CH₂)_m - C₁ - 6 アルコキシ（この時、m は 1 ～ 6 の整数）、- C (O) O - C₁ - 6 アルキル、- S (O)₂ - C₁ - 6 アルキル、C₃ - 8 シクロアルキル、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル、C₆ - 1₂ アリール、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロアリールからなる群から選択された置換基であり、前記置換基 R₁ の置換個数は 0 ～ 3 個であり、前記置換基 R₁ がヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである場合にはハロ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 アルキル - C (O) - または C₁ - 6 アルキル - S (O)₂ - によって置換または非置換されてもよく、

20

R₂ および R₃ は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基；C₁ - 6 アルキル基；C₃ - 8 シクロアルキル基；C₁ - 6 ヒドロキシアルキル基；C₁ - 6 ハロアルキル基；C₁ - 6 アルコキシ基；- C (O) - C₁ - 6 アルキル基；- S (O)₂ - C₁ - 6 アルキル基；または - NR₄R₅ であり、

30

R₄ および R₅ は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子；C₁ - 6 アルキル基；C₃ - 8 シクロアルキル基；O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた C₃ - 8 ヘテロシクロアルキル基；または C₆ - 1₂ アリール基であり、

n は 1 ～ 3 の整数である。

【0025】

前記化学式 1 で表される化合物において、好ましくは、

Z は O であり、

Y は C₁ - 6 アルキレン基；または C₂ - 6 アルキニレン基であり、

A はピペリジニル基；フェニル基；チオフェニル基；インドゾリル基；ピリジニル基；ピリミジニル基；ピラジニル基；またはピラゾリル基であり、

40

R₁ はハロ、ニトロ、シアノ、C₁ - 6 アルキル、C₁ - 6 ハロアルキル、- C (O) O - C₁ - 6 アルキル、- S (O)₂ - C₁ - 6 アルキル、- (CH₂)_m - C₁ - 6 アルコキシ（この時、m は 1 ～ 6 の整数）、テトラヒドロ - 2 H ピラニル、ピペリジニル、4 - (アセチル) - ピペリジニル、4 - (C₁ - 6 アルキルスルホニル) - ピペリジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルからなる群より選択された 0 ～ 3 個の置換基であり、

R₂ および R₃ は水素原子であり、

n は 1 ～ 3 の整数である化合物である。

【0026】

前記化学式 1 で表される化合物において、より好ましくは、

50

ZはOであり、Yは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R_2 および R_3 は水素原子であり、nは1～3の整数であり、Aがフェニル基である時、 R_1 はハロ、ニトロ、シアノ、メチル、エチル、イソプロピル、トリフルオロメチル、メトキシカルボニルおよびエトキシカルボニルからなる群より選択された0～3個の置換基である化合物である。

【0027】

前記化学式1で表される化合物において、より好ましくは、

ZはOであり、Yは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R_2 および R_3 は水素原子であり、nは1～3の整数であり、Aがピリジニル基である時、 R_1 はハロ、トリフルオロメチル、メチル、エチル、イソプロピル、ピロリジニル、ピペリジニルおよびモルホリノからなる群より選択された0～2個の置換基である化合物である。

10

【0028】

前記化学式1で表される化合物において、より好ましくは、

ZはOであり、Yは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R_2 および R_3 は水素原子であり、nは1～3の整数であり、Aがピリミジニル基である時、 R_1 はハロからなる群より選択された0～2個の置換基である化合物である。

【0029】

前記化学式1で表される化合物において、より好ましくは、

ZはOであり、Yは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R_2 および R_3 は水素原子であり、nは1～3の整数であり、Aがピラゾリル基である時、 R_1 はメチル、エチル、イソプロピル、メトキシエチル、エトキシエチル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、4-アセチルピペリジニルおよび4-メチルスルホニルピペリジニルからなる群より選択された0～2個の置換基である化合物である。

20

【0030】

前記化学式1で表される化合物において、より好ましくは、

ZはOであり、Yは $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ ；または $-\text{C}\equiv\text{C}-$ であり、 R_1 、 R_2 および R_3 は水素原子であり、nは1～3の整数であり、Aはピペリジニル基；フェニル基；インダゾリル基；チオフェニル基；ピラゾリル基；ピラジニル基；ピリジニル基；またはピリミジニル基である化合物である。

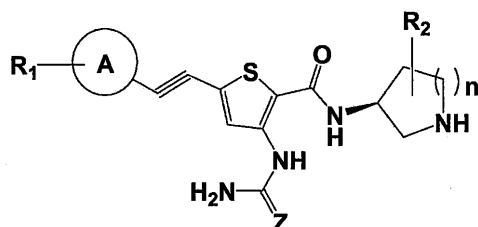
【0031】

30

また、より好ましくは、下記化学式1aで表される2，3，5-置換チオフェン化合物である。

【化3】

[化学式1a]



40

前記化学式1aにおいて、

ZはOであり、

Aはピペリジニル基；フェニル基；チオフェニル基；インダゾリル基；ピリジニル基；ピリミジニル基；ピラジニル基；またはピラゾリル基であり、

R_1 はハロ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-(\text{CH}_2)_m-\text{C}_{1-6}$ アルコキシ（この時、mは1～6の整数）、テトラヒドロ-2Hピラニル、ピペリジニル、

50

4-（アセチル）-ピペリジニル、4-（C₁-₆アルキルスルホニル）-ピペリジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルからなる群より選択された0～3個の置換基であり、R₂およびR₃は水素原子であり、nは1～3の整数である。

【0032】

また、前記化学式1で表される化合物をより具体的に例示すれば下記のとおりである：

- 1) エチル（S）-4-（（5-（ピペリジン-3-イルカルバモニル）-4-ウレイドチオフェン-2-イル）エチニル）ベンゾエート；
- 2) （S）-5-（フェニルエチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド（carboxamide）；
- 3) （S）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリジン-3-イルエチニル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 4) （S）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリジン-4-イルエチニル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 5) （S）-5-（（3-ニトロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 6) （S）-5-（（3-シアノフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 7) （S）-5-（（4-ニトロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 8) （S）-5-（（4-クロロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 9) （S）-5-（（4-フルオロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 10) （S）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（ピリジン-2-イルエチニル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 11) （S）-5-（（4-シアノフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 12) （S）-5-（（1H-インダゾール-3-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 13) （S）-5-（（6-フルオロピリジン-3-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 14) （S）-5-（（3, 4-ジフルオロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 15) （S）-5-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 16) （S）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（（4-（トリフルオロメチル）フェニル）エチニル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 17) （S）-N-（ピペリジン-3-イル）-5-（（6-（トリフルオロメチル）ピリジン-3-イル）エチニル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 18) メチル（S）-4-（（5-（ピペリジン-3-イルカルバモイル）-4-ウレイドチオフェン-2-イル）エチニル）ベンゾエート；
- 19) （S）-5-（（6-クロロピリジン-3-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 20) （S）-5-（（5-フルオロピリジン-3-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 21) （S）-5-（（2-フルオロピリジン-4-イル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；
- 22) （S）-5-（（3-フルオロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

23) (S) - 5 - ((1 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

24) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (p - トリルエチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

25) (S) - 5 - ((3 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

26) (S) - 5 - ((4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

27) (S) - 5 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

28) (S) - 5 - ((4 - クロロ - 3 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

29) (S) - 5 - ((2 - クロロピリミジン - 5 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

30) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (ピラジン - 2 - イルエチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

31) (S) - 5 - ((4 - クロロ - 3 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

32) (S) - 5 - ((3, 5 - ジフルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

33) (S) - 5 - ((2 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

34) (S) - 5 - ((2, 3 - ジフルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

35) (S) - 5 - ((6 - メチルピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

36) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((6 - (ピロリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

37) (S) - 5 - ((6 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

38) (S) - 5 - ((6 - モルホリノピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

39) 5 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

40) 5 - ((3 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピロリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

41) (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 5 - ((1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

42) (S) - 5 - ((1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

43) (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 5 - ((1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

44) (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 5 - ((1 - イソプロピル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

45) (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 5 - ((1 - (2 - メトキシエチル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

46) (S) - N - (アゼパン - 3 - イル) - 5 - ((1 - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン

10

20

30

40

50

－ 2－カルボキサミド；

47) (S)－N－(アゼパン－3－イル)－5－((1－(1－(メチルスルホニル)ピペリジン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

48) (S)－N－(アゼパン－3－イル)－5－(チオフェン－3－イルエチニル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

49) (S)－5－((1－(1－アセチルピペリジン－4－イル)－1H－ピラゾール－4－イル)エチニル)－N－(アゼパン－3－イル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

50) (S)－N－(アゼパン－3－イル)－5－((3－フルオロフェニル)エチニル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

51) 5－(2－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチル)－N－(ピロリジン－3－イル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

52) (S)－N－(アゼパン－3－イル)－5－(2－(1－メチル－1H－ピラゾール－4－イル)エチル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

53) (S)－5－(3－フルオロフェネチル)－N－(ピペリジン－3－イル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；

54) (S)－N－(アゼパン－3－イル)－5－(3－フルオロフェネチル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド；または

55) 5－(3－フルオロフェネチル)－N－(ピロリジン－3－イル)－3－ウレイドチオフェン－2－カルボキサミド。

10

20

【0033】

一方、本発明は、前記化学式1で表される化合物の製造方法をその特徴とする。本発明に係る製造方法を具体的に説明すれば下記のとおりである。

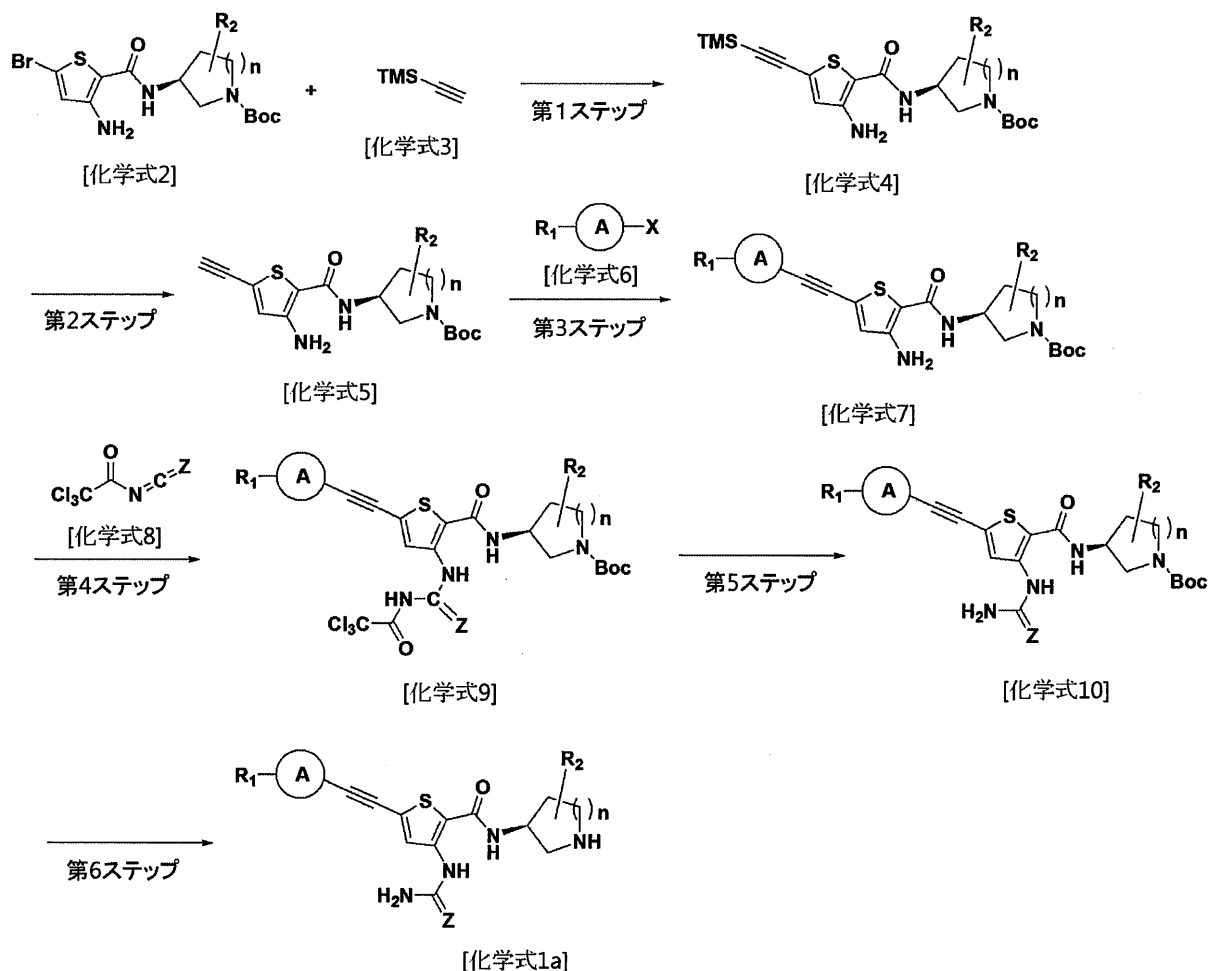
【0034】

製造方法1

下記反応式1による製造方法によれば、下記化学式2で表される化合物を出発物質として用いて6ステップの製造工程を行って前記化学式1で表される化合物を製造することができる。

【化 4】

[反応式 1]



10

20

30

【0035】

(前記反応式1において、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは各々前記化学式1で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子を表し、TMSはトリメチルシリル基を表し、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を表す。)

【0036】

前記反応式1による製造方法を各ステップ別により具体的に説明すれば下記のとおりである。

【0037】

第1ステップ反応は、前記化学式2で表される2-(Boc保護されたカルボキシアミド(carboxamido))-3-アミノ-5-プロモ-チオフェンと前記化学式3で表されるトリメチルシリルアセチレンを反応させて、チオフェンのC5位にアセチレン基を導入する工程である。

40

【0038】

具体的には、前記第1ステップ反応は、トリフェニルホスフィンパラジウム($Pd(PPh_3)_4$)およびヨウ化銅(CuI)を添加した条件で、そしてアミン塩基の存在下で、 $50^\circ C \sim 90^\circ C$ の温度に加熱して行う。この時、アミン塩基はモノ-、ジ-またはトリ-C₁-₆アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン(TEA)、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)のようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主

50

にジメチルホルムアミド（DMF）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0039】

第2ステップ反応は、前記化学式4で表される化合物からトリメチルシリル（TMS）保護基を脱離させる工程である。

【0040】

具体的には、前記第2ステップ反応は、無機塩基を用いて常温の条件で行う。この時、無機塩基は、アルカリ金属または土類金属の水酸化物、酸化物、炭酸塩、硫酸塩などから選択され、好ましくは、炭酸カリウムのようなアルカリ金属の炭酸塩を用いることができる。反応溶媒としてはアルコールとテトラヒドロフランの混合溶媒下で行うことができ、前記アルコールとしてはメタノールまたはエタノールを代表的に用いることができる。前記混合溶媒は、1：2～2：1の体積比の範囲内で適切に混合使用することが好ましい。

【0041】

第3ステップ反応は、前記化学式5で表される化合物と前記化学式6で表されるハライド化合物を反応させてR基を導入する工程である。

【0042】

具体的には、前記第3ステップ反応は、トリフェニルホスフィンパラジウム（Pd（PPh₃）₄）およびヨウ化銅（CuI）を添加した条件で、そしてアミン塩基の存在下で、70℃～120℃の温度に加熱して行う。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリーC₁～6アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジメチルホルムアミド（DMF）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0043】

第4ステップ反応は、前記化学式7で表される化合物と前記化学式8で表される化合物を反応させて、チオフェンのC3位に尿素基を導入する工程である。

【0044】

具体的には、第4ステップ反応は常温で行う。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にテトラヒドロフラン（THF）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0045】

第5ステップ反応は、前記化学式9で表される化合物からトリクロロアセチル（Cl₃CC（O）-）基を除去する工程である。

【0046】

具体的には、第5ステップ反応は、アミン塩基の存在下で常温で行う。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリーC₁～6アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にメタノールなどのアルコール溶媒を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0047】

第6ステップ反応は、前記化学式10で表される化合物からtert-ブトキシカルボニル（Boc）基を脱離させる工程である。

【0048】

具体的には、第6ステップ反応は、トリフルオロ酢酸（TFA）を用いて室温で行う。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジクロロメタン（MC）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0049】

10

20

30

40

50

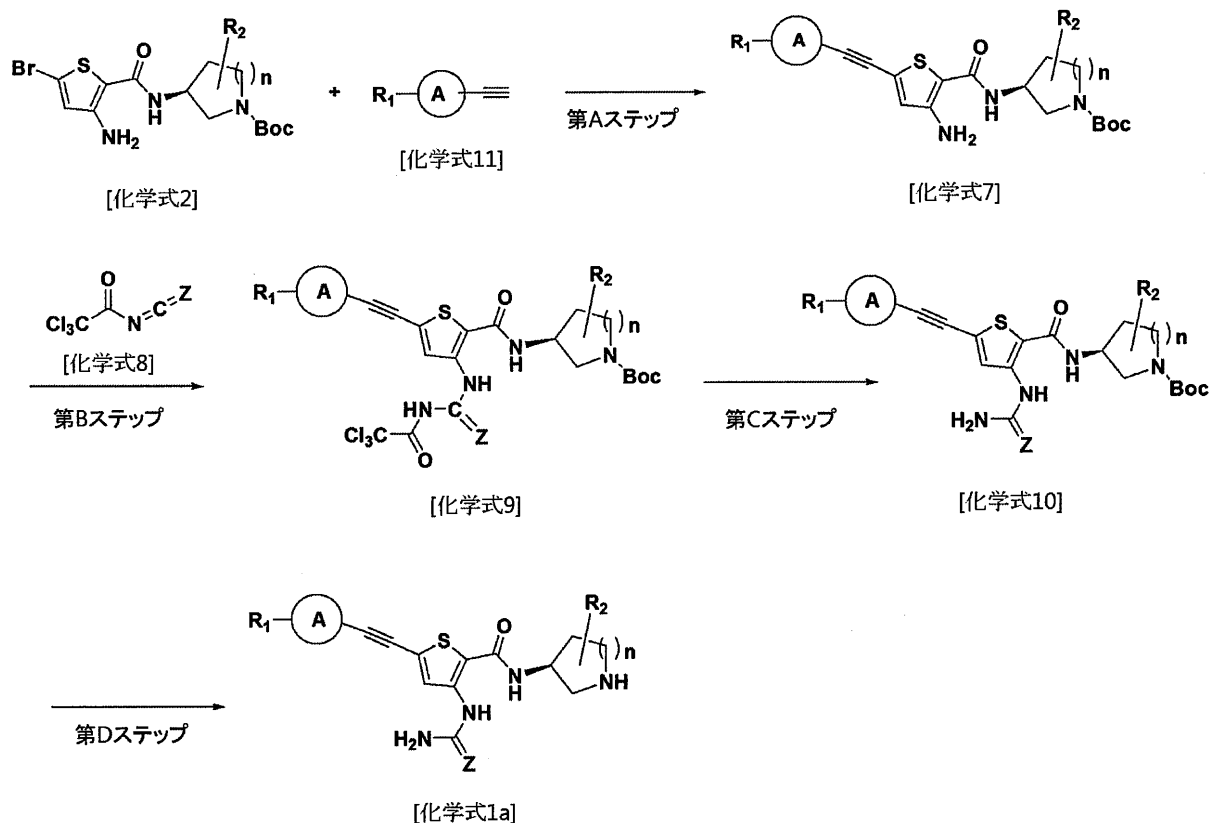
製造方法 2

下記反応式 2 による製造方法によれば、下記化学式 2 で表される化合物を出発物質として用いて 4 ステップの製造工程を行って前記化学式 1 で表される化合物を製造することができる。

【0050】

【化 5】

[反応式 2]



10

20

30

【0051】

(前記反応式 2 において、 R_1 、 R_2 、A および n は各々前記化学式 1 で定義したとおりであり、Boc は tert-ブトキシカルボニル基を表す。)

【0052】

前記反応式 2 による製造方法を各ステップ別により具体的に説明すれば下記のとおりである。

【0053】

A ステップ反応は、前記化学式 2 で表される 2- (Boc 保護されたカルボキシアミド) -3-アミノ-5-ブロモチオフェンと前記化学式 11 で表されるアセチレン化合物を反応させて、チオフェンの C 5 位にアセチレン基を導入する工程である。

40

【0054】

具体的には、前記 A ステップ反応は、トリフェニルホスフィンパラジウム ($Pd(PPh_3)_4$) およびヨウ化銅 (CuI) を添加した条件で、そしてアミン塩基の存在下で、 $60^\circ C \sim 120^\circ C$ の温度に加熱して行う。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリ- $C_1 \sim 6$ アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジメチルホルムアミド (DMF) を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるもので

50

はない。

【0055】

Bステップ反応は、前記化学式7で表される化合物と前記化学式8で表される化合物を反応させて、チオフェンのC3位に尿素基を導入する工程である。

【0056】

具体的には、Bステップ反応は常温で行う。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にテトラヒドロフラン（THF）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0057】

Cステップ反応は、前記化学式9で表される化合物からトリクロロアセチル（ $\text{Cl}_3\text{C}-\text{C}(\text{O})-$ ）基を除去する工程である。

10

【0058】

具体的には、Cステップ反応は、アミン塩基の存在下で常温で行う。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリー C_{1-6} アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にメタノールなどのアルコール溶媒を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0059】

Dステップ反応は、前記化学式10で表される化合物からtert-ブトキシカルボニル（Boc）を脱離させる工程である。

20

【0060】

具体的には、Dステップ反応は、トリフルオロ酢酸（TFA）を用いて室温で行う。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジクロロメタン（MC）を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0061】

製造方法3

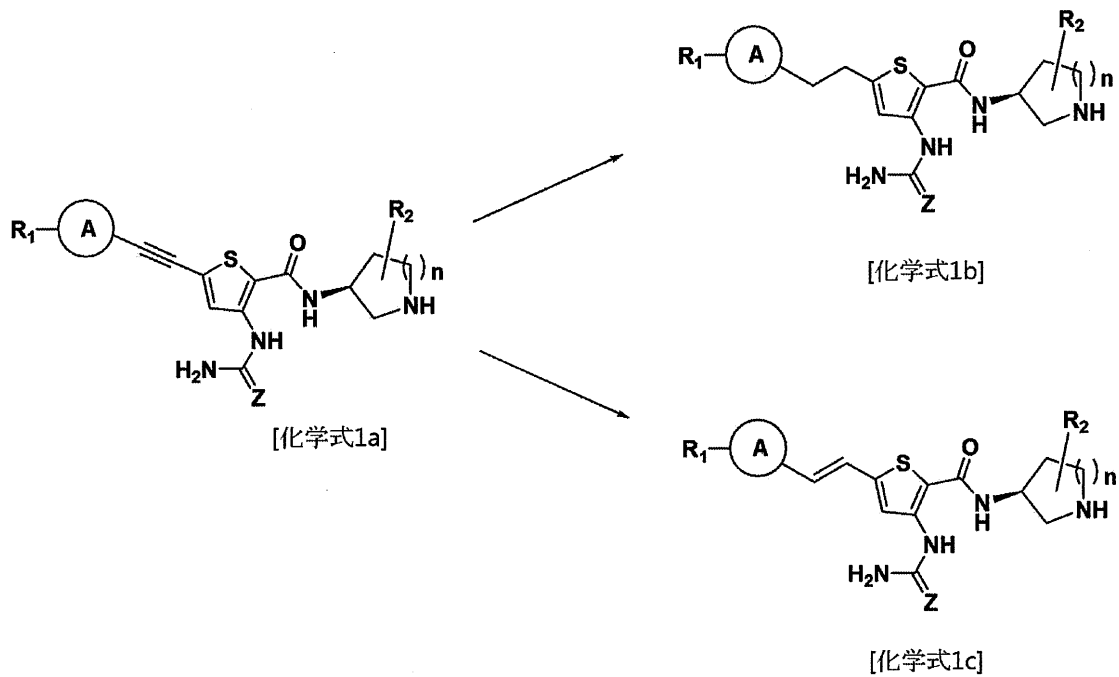
下記反応式3による製造方法によれば、下記化学式1aで表される化合物においてアセチレン基を還元反応して $-\text{HC}=\text{CH}-$ または $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 基に転換させることができる。

30

【0062】

【化 6】

[反応式 3]



【0063】

(前記反応式 3 において、R₁、R₂、A および n は各々前記化学式 1 で定義したとおりである。)

【0064】

前記反応式 3 による還元反応は、パラジウム (Pd) 触媒下で水素ガスを流入しつつ常温で行うことができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にメタノールなどのアルコール溶媒を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0065】

製造方法 4

前記反応式 1 と反応式 2 において出発物質として用いられる前記化学式 2 で表される化合物は、下記反応式 4 による製造方法によって製造されることができる。

【0066】

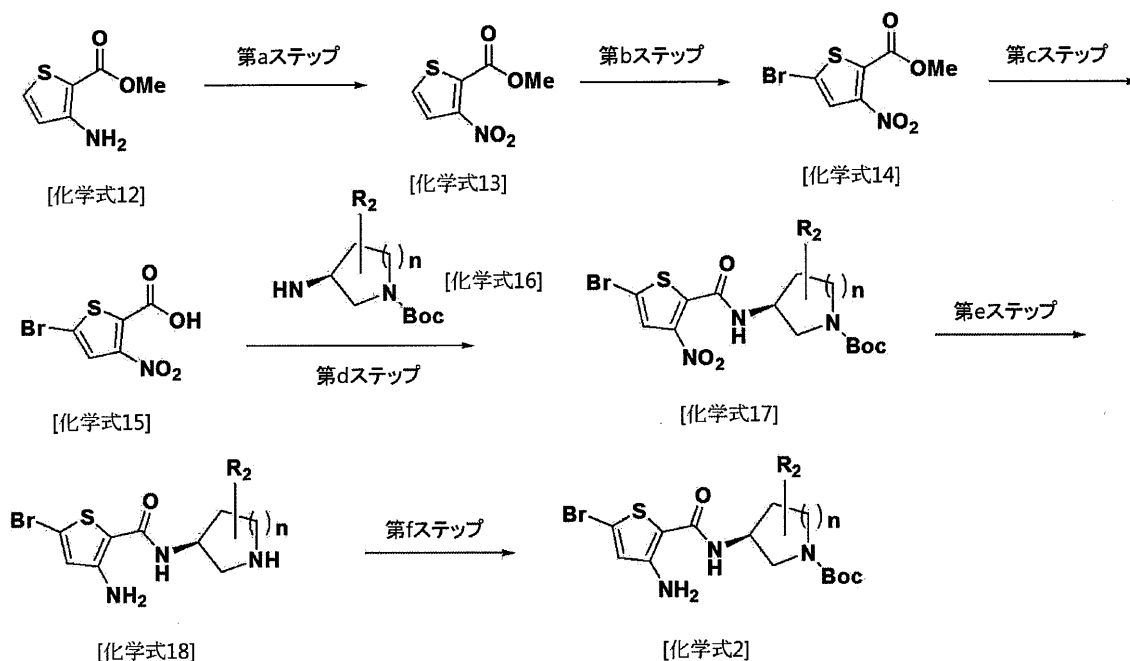
10

20

30

【化 7】

[反応式 4]



10

20

【0067】

(前記反応式 4 において、 R_2 および n は前記化学式 1 で定義したとおりである。)

【0068】

前記反応式 4 による製造方法を各ステップ別により具体的に説明すれば下記のとおりである。

【0069】

a ステップ反応は、前記化学式 12 で表されるチオフエン化合物のアミン基をニトロ化させる工程である。

30

【0070】

具体的には、a ステップ反応は、硝酸ナトリウム (NaNO_2)、塩酸 (HCl) およびナトリウムテトラフルオロボレート (NaBF_4) を用いて $-20^\circ\text{C} \sim 0^\circ\text{C}$ の温度から室温で行い、反応溶媒としては水を用いることができる。その次に、前記反応溶液に銅と硝酸ナトリウムを反応させて製造されたジアゾニウム塩水溶液を添加し常温で反応させて、ニトロ基が置換された前記化学式 13 で表されるチオフエン化合物を製造することができる。

【0071】

b ステップ反応は、前記化学式 13 で表されるチオフエン化合物の C 5 位にブロモ原子を導入する工程である。

40

【0072】

具体的には、b ステップ反応は、N-ブロモスクシンイミドのような臭素化試薬とトリフルオロ酢酸 (TFA) および硫酸を用いて常温で反応させる。

【0073】

c ステップ反応は、前記化学式 14 で表されるチオフエン化合物の C 1 位のメトキシカルボニル ($-\text{COOMe}$) を加水分解してカルボン酸 ($-\text{COOH}$) に転換させる工程である。

【0074】

具体的には、c ステップ反応は、水酸化ナトリウムをはじめとするアルカリ金属水酸化物を用いて常温で行う。反応溶媒としてはアルコールとテトラヒドロフランの混合溶媒下

50

で行うことができ、前記アルコールとしてはメタノールまたはエタノールを代表的に用いることができる。前記混合溶媒は、1 : 2 ~ 2 : 1 の体積比の範囲内で適切に混合使用することが好ましい。

【0075】

dステップ反応は、前記化学式15で表されるチオフェン化合物と前記化学式16で表されるアミン化合物を反応させて、チオフェンのC1位にアミド基を導入する工程である。

【0076】

具体的には、dステップ反応は、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(HATU)とアミン塩基の存在下で30℃~60℃の温度で行う。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリ-C₁₋₆アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジメチルホルムアミド(DMF)を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0077】

eステップ反応は、前記化学式17で表されるチオフェン化合物のC3位のニトロ基をアミン化させる工程である。

【0078】

具体的には、eステップ反応は、塩化スズ(SnCl₂)を用いて硝酸ナトリウム(NaNO₂)、塩酸(HCl)およびナトリウムテトラフルオロボレート(NaBF₄)を用いて30℃~60℃の温度で行う。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にエチルアセテート(EA)を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0079】

fステップ反応は、前記化学式18で表されるチオフェン化合物においてC2位の複素環のアミン基を保護化させる工程である。

【0080】

具体的には、eステップ反応では、アミン保護基としてtert-ブトキシカルボニル(Boc)を導入する。すなわち、前記化学式17で表されるチオフェン化合物とtert-ブチルジカーボネートをアミン塩基の存在下で室温で反応させる。この時、アミン塩基はモノー、ジーまたはトリ-C₁₋₆アルキルアミンなどから選択され、好ましくは、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミンのようなトリアルキルアミンを用いることができる。反応溶媒としては通常の有機溶媒が用いられてもよく、本発明の実施例では主にジクロロメタン(MC)を用いた例を具体的に例示しているが、本発明の溶媒がこれに限定されるものではない。

【0081】

一方、本発明は、前記化学式1で表される化合物、薬学的に許容されるその塩、その溶媒和物、その水和物が有効成分として含まれた癌疾患の治療、予防および軽減用薬剤組成物を含む。本発明に係る化合物から予防および治療できる癌疾患には、胃癌、肺癌、肝臓癌、大腸癌、小腸癌、すい臓癌、脳癌、骨癌、黒色腫、乳癌、硬化性腺症、子宮癌、子宮頸部癌、頭頸部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、腎臓癌、肉腫、前立腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌(白血病、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群を含む)、リンパ腫(ホジキン病、非ホジキンリンパ腫を含む)、乾癬または線維腺腫などが含まれる。

【0082】

特に、前記化学式1で表される化合物は、FLT3-ITDを有する白血病細胞株およびBa/F3細胞株の増殖を抑制すると共に、FLT3点突然変異種、例えば、ゲートキーパー(gatekeeper)変異種、D835変異種およびITD変異種に対して優れた抑制活性を示す。したがって、急性骨髄性白血病の予防剤または治療剤として特に有

10

20

30

40

50

用に用いられることができる。

【0083】

本発明の薬剤組成物は、前記化学式1で表される化合物または薬学的に許容されるその塩、その溶媒和物、その水和物を有効成分として含有し、これに通常は無毒性の薬剤学的に許容可能な担体、補強剤および賦形剤などを添加して、薬剤学的分野で通常の製剤、例えば、錠剤、カプセル剤、トローチ剤、液剤、懸濁剤などの経口投与用製剤または非経口投与用製剤に製剤化することができる。

【0084】

本発明の薬剤組成物に用いられる賦形剤としては、甘美剤、結合剤、溶解剤、溶解補助剤、湿潤剤、乳化剤、等張化剤、吸着剤、崩壊剤、酸化防止剤、防腐剤、滑沢剤、充填剤、芳香剤などが含まれることができる。例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース、グリシン、シリカ、タルク、ステアリン酸、ステリン、マグネシウムステアリン酸塩、マグネシウムアルミニウムケイ酸塩、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、アルギン酸、アルギン酸ナトリウム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、寒天、水、エタノール、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、塩化ナトリウム、塩化カルシウム、オレンジエッセンス、イチゴエッセンス、バニラ香りなどが挙げられる。

【0085】

また、本発明に係る化合物の人体に対する投与容量は、患者の年齢、体重、性別、投与形態、健康状態および疾患程度によって異なり、体重が70kgの成人患者を基準とする時、一般に0.01~1,000mg/日であり、医師または薬剤師の判断により一定の時間間隔で1日1回~数回に分割投与することもできる。

【0086】

以上で説明したような本発明は下記の実施例、実験例および製剤例に基づいてより詳細に説明するが、下記の実施例、実験例および製剤例は本発明を例示するためのものに過ぎず、本発明の範囲がこれらによって限定されるものではない。

【実施例】

【0087】

本発明の実施例で合成された化合物は、下記のHPLC条件によって精製するかまたは構造分析を行った。

(1) 構造分析のためHPLC条件1

- 溶出溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)/水
- 溶出溶媒B：CH₃CN
- カラム：YMC-Park Pro C18、150×4.6mmカラム
- 溶出条件：移動速度1.0mL/minで溶媒Bの濃度を5-100%に変化させながら7分間溶出する。

(2) 構造分析のためHPLC条件2

- 溶出溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)/水
- 溶出溶媒B：CH₃CN
- カラム：Kinetex 2.6u Biphenyl 100A、New column 100×2.1mmカラム
- 溶出条件：移動速度1.2mL/minで溶媒Bの濃度を5-100%に変化させながら4.5分間溶出する。

(3) 精製のためのHPLC条件

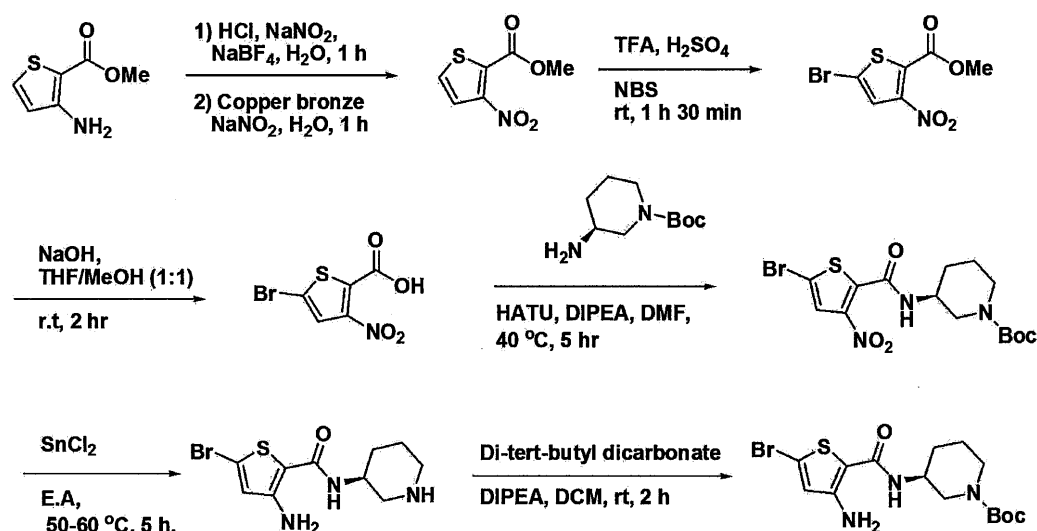
- 溶出溶媒A：0.1%トリフルオロ酢酸(TFA)/水
- 溶出溶媒B：CH₃CN
- カラム：Luna 10u C18、250×21.2mmカラム

【0088】

製造例1. tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-プロモチオフエン-2-カルボキシアミド(carboxyamido))ピペリジン-1-カルボキシレー

トの製造

【化 8】



10

【0089】

ステップ 1. メチル 3-ニトロチオフエン-2-カルボキシレートの製造

20

メチル 3-アミノチオフエン-2-カルボキシレート (15.7 g、100 mmol) に濃い塩酸 (26 mL、842 mmol) を入れて懸濁液を製造した後、水 (24 mL) を添加し、室温で 45 分間攪拌した。反応混合物を -10°C に下げた後、硝酸ナトリウム (NaNO_2 ; 7.2 g、110 mmol) を水 (16 mL) に溶かした溶液を 20 分間徐々に入れた。添加が完了すれば、反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌した後、ナトリウムテトラフルオロボレート (16 g、150 mmol) を水 (32 mL) に溶かした溶液を入れた。生成された塩を濾過し、冷たい 5% ナトリウムテトラフルオロボレート水溶液、エタノール、ジエチルエーテル順に洗浄した後に乾燥した。その次に、硝酸ナトリウム (NaNO_2 ; 80 g、1160 mmol) を水 (160 mL) に溶かした溶液に活性化された銅粉 (copper bronze、16 g、300 mmol) を添加した後に激烈に攪拌しながら、水 (80 mL) に溶けられたジアゾニウム塩を製造した後、前記反応溶液に室温で 1 時間以上徐々に入れた。添加が終わってから 1 時間さらに攪拌した後、エチルアセテートで薄め、セライトを通して濾過した。水層と有機層を分離して有機層を取り、水層はエチルアセテートで再び抽出した。有機層を集めて硫酸ナトリウムで乾燥し濃縮した後、MPLC で精製して白色固体の目的化合物 (15.1 g、72%) を得た。

30

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.06 (d, 2H), 3.86 (s, 3H).

【0090】

ステップ 2. メチル 5-ブロモ-3-ニトロチオフエン-2-カルボキシレートの製造

40

トリフルオロ酢酸 (86 mL、1122 mmol) とメチル 3-ニトロチオフエン-2-カルボキシレート (30 g、160 mmol) の混合溶液に濃い硫酸 (17.1 mL、321 mmol) を添加した後、 0°C で N-ブロモスクシンイミド (NBS; 31.4 g、176 mmol) を 40 分以上徐々に入れた。反応混合液を 30 分間攪拌した後に室温に温度を上げ、氷水に注いだ。生成された沈殿物を濾過して回収した後、冷たい水で洗浄し乾燥して黄色固体の目的化合物 (34 g、80%) を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7.99 (s, 1H), 3.85 (s, 3H).

【0091】

ステップ 3. 5-ブロモ-3-ニトロチオフエン-2-カルボン酸の製造

50

テトラヒドロフラン／メタノール（１：１、４０ｍＬ）の混合溶液にメチル５－ブロモ－３－ニトロチオフエン－２－カルボキシレート（１０ｇ、３７．６ｍｍｏｌ）を溶かした後、１Ｎ 水酸化ナトリウム溶液（４１．３ｍＬ、４１．３ｍｍｏｌ）を滴加した後、室温で１時間攪拌した。反応混合物に２Ｎ 塩酸水溶液を添加してｐＨ ５に合わせた後、エチルアセテートで抽出した。抽出した有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮して灰色固体の目的化合物（８．０ｇ、８４％）を得た。

^1H NMR （４００ MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ７．９３ （s, １H）

【００９２】

ステップ４． *tert*-ブチル（S）－３－（５－ブロモ－３－ニトロチオフエン－２－カルボキシアミド）ピペリジン－１－カルボキシレートの製造

５－ブロモ－３－ニトロチオフエン－２－カルボン酸（４．５ｇ、１７．８５ｍｍｏｌ）、１－〔ビス（ジメチルアミノ）メチレン〕－１H－１，２，３－トリアゾロ〔４，５－b〕ピリジニウム３－オキシドヘキサフルオロホスフェート（HATU；２０．３７ｇ、５３．６ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA；１１．５４ｇ、８９ｍｍｏｌ）およびジメチルホルムアミド（５０ｍＬ）を混合した溶液に、（S）－１－Boc－３－アミノピペリジン（３．５７ｇ、１７．８５ｍｍｏｌ）を滴加し、４０℃で１５時間攪拌した。反応混合物をエチルアセテートと飽和ナトリウムビカーボネート水溶液で抽出して有機層を集めた。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後減圧下で濃縮し、MPLCで精製して黄色固体の目的化合物（６．２ｇ、８０％）を得た。

^1H NMR （４００ MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ ８．８６ （d, １H）， ７．８８ （s, １H）， ３．８２ （m, １H）， ２．９４ （m, ２H）， １．８５ （m, １H）， １．６７ （m, １H）， １．４０ （s, ９H）， １．３９ （m, ４H）。

【００９３】

ステップ５． （S）－３－アミノ－５－ブロモ－N－（ピペリジン－３－イル）チオフエン－２－カルボキサミドの製造

tert-ブチル（S）－３－（５－ブロモ－３－ニトロチオフエン－２－カルボキシアミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（８．６ｇ、１９．８ｍｍｏｌ）およびSnCl₂・２H₂O（２２．３４ｇ、９９ｍｍｏｌ）をエチルアセテート（３０ｍＬ）に溶かした後、５５℃で５時間攪拌した。反応溶液の温度を室温に下げた後、ｐＨ ５になる時まで水酸化アンモニウム溶液を添加した。反応混合物に無水ナトリウムカーボネートを添加してｐＨ ７に調節した。反応混合物をセライトを通して濾過し、エチルアセテートで数回洗浄した。濾過液を減圧下で濃縮して目的化合物（５．０ｇ、８３％）を得、精製なしに次の反応に用いた。

MS（m/z）： ３０４ [M＋１]

【００９４】

ステップ６． *tert*-ブチル（S）－３－（３－アミノ－５－ブロモチオフエン－２－カルボキシアミド）ピペリジン－１－カルボキシレートの製造

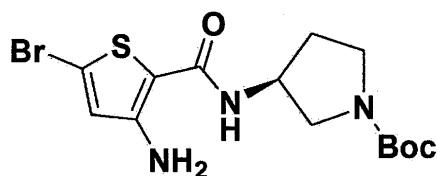
ジクロロメタン（２５ｍＬ）に（S）－３－アミノ－５－ブロモ－N－（ピペリジン－３－イル）チオフエン－２－カルボキサミド（５．０ｇ、１６．４ｍｍｏｌ）を溶かした後、ジイソプロピルエチルアミン（DIPEA；６．３７ｇ、４９．３ｍｍｏｌ）とジ-*tert*-ブチルジカーボネート（３．９５ｇ、１８．１ｍｍｏｌ）を順次滴加した。反応混合物を室温で２時間攪拌した後、エチルアセテートと水を用いて抽出した。有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、濾過した後に減圧下で濃縮して目的化合物（６．４ｇ、９６％）を得た。

MS（m/z）： ４０４ [M＋１]。

【００９５】

製造例２． *tert*-ブチル ３－（３－アミノ－５－ブロモチオフエン－２－カル

ボキシアミド) ピロリジン-1-カルボキシレートの製造
【化9】



前記製造例1のステップ4において、(S)-1-Boc-3-アミノピペリジンの代わりに1-Boc-3-アミノピロリジンを用いたことを除いては、前記製造例1と同様の手続きを繰り返して目的化合物を得た。

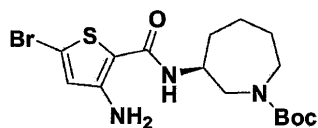
10

MS (m/z) : 390 [M+1].

【0096】

製造例3. tert-ブチル (S)-3-(3-アミノ-5-ブロモチオフェン-2-カルボキシアミド) アゼパン-1-カルボキシレートの製造

【化10】



20

前記製造例1のステップ4において、(S)-1-Boc-3-アミノピペリジンの代わりにtert-ブチル (S)-3-アミノアゼパン-1-カルボキシレートを用いたことを除いては、前記製造例1と同様の手続きを繰り返して目的化合物を得た。

MS (m/z) : 418 [M+1].

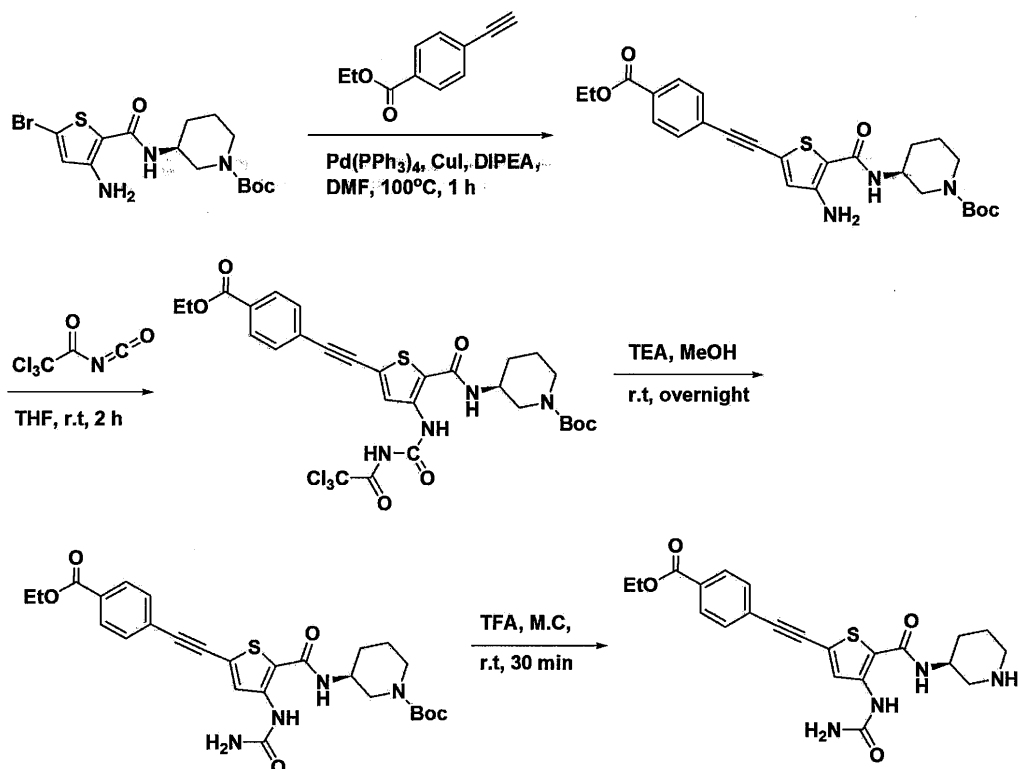
【0097】

実施例1. エチル (S)-4-((5-(ピペリジン-3-イルカルバモニル)-4-ウレイドチオフェン-2-イル)エチニル)ベンゾエートの製造

30

【0098】

【化 1 1】



10

20

ステップ 1. tert-ブチル (S)-3-(3-アミノ-5-((4-(エトキシカルボニル)フェニル)エチニル)チオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

tert-ブチル (S)-3-(3-アミノ-5-ブロモチオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (95.8 mg、0.190 mmol)、エチル 4-エチニルベンゾエート (30.0 mg、0.172 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (38 mg、0.293 mmol) をジメチルホルムアミド (2 mL) に溶かし、反応溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (9.96 mg、8.62 μmol) と CuI (3.28 mg、0.017 mmol) を入れ、12 時間 100°C で攪拌した。反応物を常温に冷却させた後、エチルアセテートと水で抽出して有機層を集めた。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮し、MPLC で精製して目的化合物 (61.3 mg、71.5%) を得た。

MS (m/z) : 498 [M+1].

【0099】

ステップ 2. tert-ブチル (S)-3-(5-((4-(エトキシカルボニル)フェニル)エチニル)-3-(3-(2,2,2-トリクロロアセチル)ウレイド)チオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

tert-ブチル (S)-3-(3-アミノ-5-((4-(エトキシカルボニル)フェニル)エチニル)チオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (61.3 mg、0.123 mmol) をテトラヒドロフラン (1.15 mL) に溶かした溶液に、トリクロロアセチルイソシアネート (26.0 mg、0.138 mmol) を徐々に滴加し、室温で 2.5 時間攪拌した。反応完結後、過量のヘキサンを入れて 1 時間攪拌した。生成された固体を濾過し、ヘキサンで洗浄して固体の目的化合物 (85 mg、100%) を得た。

MS (m/z) : 687 [M+1].

【0100】

ステップ 3. tert-ブチル (S)-3-(5-((4-(エトキシカルボニル

30

40

50

）フェニル）エチニル）－3－ウレイドチオフエン－2－カルボキシアミド）ピペリジン－1－カルボキシレート）の製造

t e r t－ブチル（S）－3－（5－（（4－（エトキシカルボニル）フェニル）エチニル）－3－（3－（2，2，2－トリクロロアセチル）ウレイド）チオフエン－2－カルボキシアミド）ピペリジン－1－カルボキシレート（85mg、0.124mmol）をメタノール（2.5mL）に溶かした溶液に、トリエチルアミン（31.0mg、0.310mmol）を添加し、室温で12時間攪拌した。反応が完結すれば、反応溶媒を減圧下で除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃溶液を用いて抽出した。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮し、MPLCで精製して目的化合物（36.9mg、55%）を得た。

MS（m/z）：541 [M+1] .

【0101】

ステップ4. エチル（S）－4－（（5－（ピペリジン－3－イルカルバモニル）－4－ウレイドチオフエン－2－イル）エチニル）ベンゾエートの製造

t e r t－ブチル（S）－3－（5－（（4－（エトキシカルボニル）フェニル）エチニル）－3－ウレイドチオフエン－2－カルボキシアミド）ピペリジン－1－カルボキシレート（36.9mg、0.068mmol）をジクロロメタン（8mL）に溶かした後、トリフルオロ酢酸（5.96g、52.2mmol）を滴加し、室温で30分間攪拌した。反応完結後、反応溶媒を減圧下で除去し、エチルアセテートと飽和NaHCO₃溶液を用いて抽出した。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮した。残留物をジクロロメタンとヘキサンを用いて再結晶して固体の目的化合物（9.1mg、30.3%）を得た。

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 9.99（br s，1H），8.16（s，1H），8.09（s，1H），8.01（d，1H），7.87－7.84（m，2H），7.61（t，1H），6.67（br s，1H），4.34（q，2H），3.77－3.75（m，1H），2.94－2.91（m，1H），2.79－2.67（m，1H），2.45－2.32（m，2H），1.83－1.80（m，1H），1.63－1.41（m，3H），1.34（t，3H），1.17（br s，1H）。MS（m/z）：440 [M+1] . t_R = 2.439 min（HPLC条件2）。

【0102】

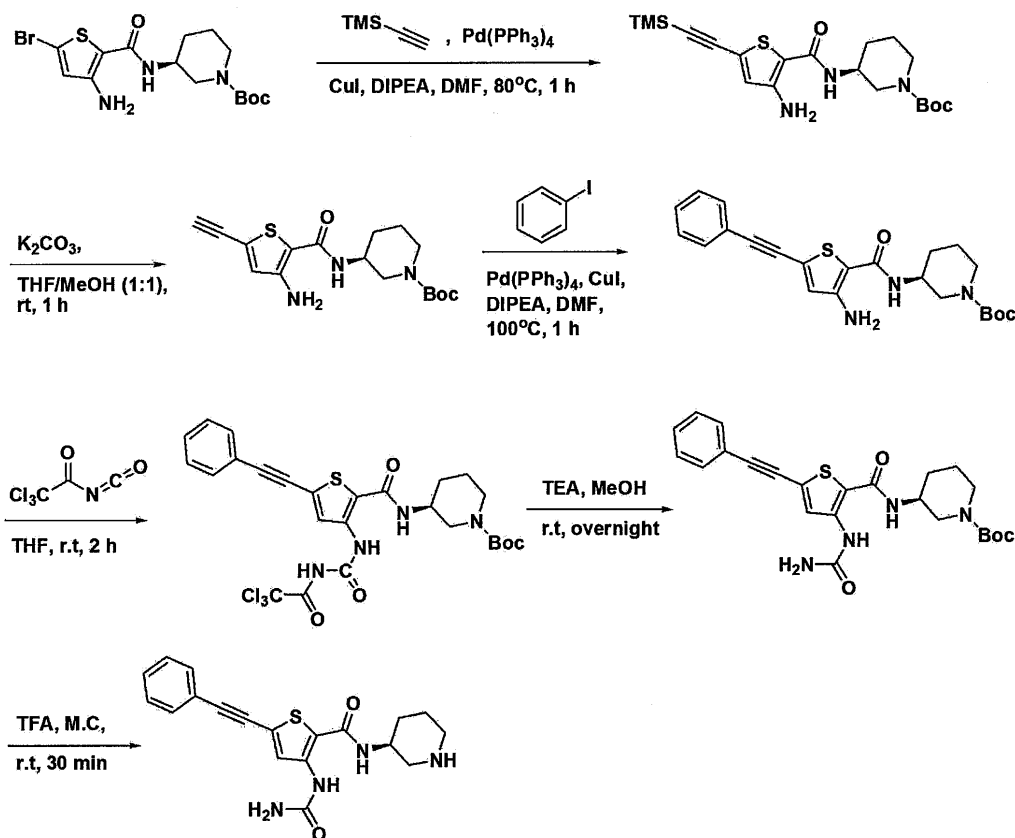
実施例2. （S）－5－（フェニルエチニル）－N－（ピペリジン－3－イル）－3－ウレイドチオフエン－2－カルボキサミドの製造

10

20

30

【化 1 2】



10

20

【0103】

ステップ1. *tert*-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-((トリメチルシリル)エチニル)チオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

30

tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-ブロモチオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (4.0 g、9.89 mmol)、トリメチルシリルアセチレン (1.07 g、10.9 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (1.70 g、16.82 mmol) をアセトニトリル (76 mL) に溶かした後、10分間窒素を流した。Pd(PPh₃)₄ (21.4 mg、0.019 mmol) および CuI (7.1 mg、0.037 mmol) を添加した後、80°Cで1時間攪拌した。反応物を常温に冷却させた後、エチルアセテートと水で抽出した。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮し、MPLCで精製して目的化合物 (3.0 g、72%) を得た。

MS (m/z) : 422 [M+1].

【0104】

40

ステップ2. *tert*-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-エチニルチオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート の製造

tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-((トリメチルシリル)エチニル)チオフェン-2-カルボキシアミド)ピペリジン-1-カルボキシレート (3.0 g、7.12 mmol) をテトラヒドロフラン (25.4 mL) に溶かした後、炭酸カリウム (4.92 g) とメタノール (25 mL) を順次添加した後、懸濁液を室温で1時間攪拌した。反応完結後、セライトを通して濾過し、反応溶媒を減圧下で除去した後、エチルアセテートと水を用いて抽出した。集められた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮し、MPLCで精製して目的化合物 (2.3 g、93%) を得た。

MS (m/z) : 350 [M+1].

50

【0105】

ステップ3. tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-(フェニルエチニル)チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートの製造

tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-エチニルチオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレート(150mg、0.429mmol)、ヨードベンゼン(88mg、0.429mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(94mg、0.730mmol)をジメチルホルムアミド(5mL)に溶かした後、10分間窒素を流した。Pd(PPh₃)₄(21.4mg、0.019mmol)およびCuI(7.1mg、0.037mmol)を添加した後、100℃で1時間攪拌した。反応物を常温に冷却させた後、エチルアセテートと水で抽出した。集められた有機層を塩水で洗淨し、硫酸ナトリウムで乾燥した後に減圧下で濃縮し、MPLCで精製して目的化合物(173mg、95%)を得た。

MS(m/z) : 426 [M+1].

【0106】

ステップ4. (S)-5-(フェニルエチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

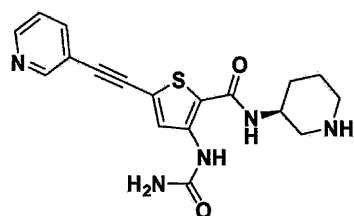
tert-ブチル(S)-3-(3-アミノ-5-(フェニルエチニル)チオフェン-2-カルボキサミド)ピペリジン-1-カルボキシレートを用いて、前記実施例1のステップ2、ステップ3およびステップ4の工程を行って目的化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.01 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 6.69 (br s, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS(m/z) : 369 [M+1]. t_R = 3.722 min (HPLC条件1).

【0107】

実施例3. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルエチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化13】



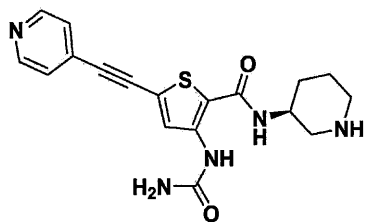
前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.00 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.49 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 3.79 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.41 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS(m/z) : 370 [m+1]. t_R = 3.237 min (HPLC条件1)

【0108】

実施例4. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-4-イルエチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化 1 4】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

10

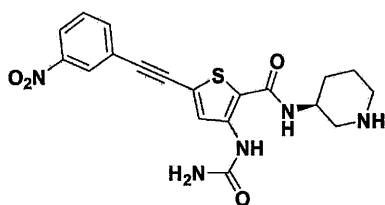
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.99 (br s, 1H), 8.65 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.57 (d, 1H), 6.72 (br s, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.82 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.41 (m, 2H). MS (m/z) : 370 [m+1]. t_R = 3.183 min (HPLC 条件 1)

【0109】

実施例 5. (S)-5-((3-ニトロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

20

【化 1 5】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

30

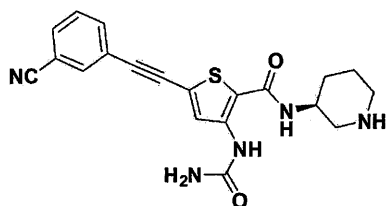
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.74 (t, 1H), 6.71 (br s, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.50 (m, 2H). MS (m/z) : 414 [m+1]. t_R = 3.753 min (HPLC 条件 1)

【0110】

実施例 6. (S)-5-((3-シアノフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

40

【化 1 6】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 50

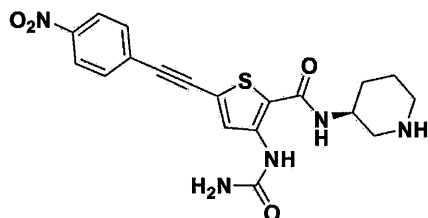
, 1 H), 8.18 (s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.92 (m, 3 H), 7.65 (t, 1 H), 6.70 (br s, 2 H), 3.75 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.79 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.62 (m, 1 H), 1.46 (m, 2 H). MS (m/z) : 394 [m+1]. $t_R = 3.618$ min (HPLC 条件1)

【0111】

実施例7. (S)-5-((4-ニトロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化17】

10



前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

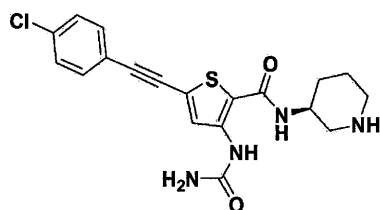
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1 H), 8.27 (d, 2 H), 8.23 (s, 1 H), 7.94 (d, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 6.71 (br s, 2 H), 3.77 (m, 1 H), 2.93 (m, 1 H), 2.80 (m, 1 H), 2.38 (m, 2 H), 1.83 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.47 (m, 2 H). MS (m/z) : 414 [m+1]. $t_R = 3.743$ min (HPLC 条件1)

【0112】

実施例8. (S)-5-((4-クロロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化18】

30



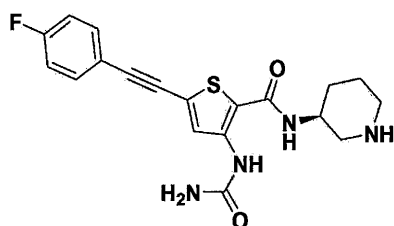
前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1 H), 8.13 (s, 1 H), 7.88 (d, 1 H), 7.63 (d, 1 H), 7.53 (d, 1 H), 6.69 (br s, 2 H), 3.77 (m, 1 H), 2.95 (m, 1 H), 2.92 (m, 1 H), 2.40 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 1.63 (m, 1 H), 1.47 (m, 2 H). MS (m/z) : 403 [m+1]. $t_R = 3.988$ min (HPLC 条件1)

【0113】

実施例9. (S)-5-((4-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化 19】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

10

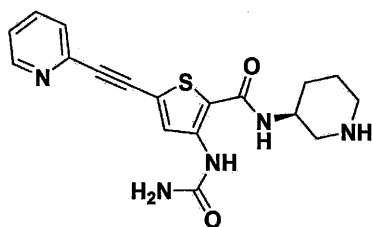
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.30 (t, 2H), 6.68 (br s, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS (m/z) : 387 [m+1]. t_R = 3.803 min (HPLC 条件 1)

【0114】

実施例 10. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-2-イルエチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

20

【化 20】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

30

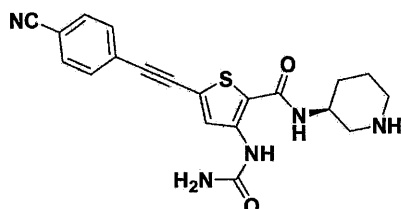
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (br s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (d, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.70 (d, 1H), 7.45 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 3.81 (m, 1H), 2.97 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.44 (m, 2H), 1.84 (m, 1H), 1.64 (m, 1H), 1.48 (m, 2H). MS (m/z) : 370 [m+1]. t_R = 3.247 min (HPLC 条件 1)

【0115】

実施例 11. (S)-5-((4-シアノフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

40

【化 21】



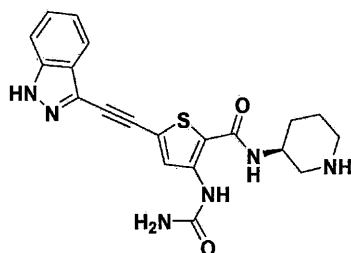
50

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.91 (m, 3H), 7.78 (d, 1H), 6.71 (br s, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS (m/z) : 394 [m+1]. t_R = 3.604 min (HPLC 条件 1)

【0116】

実施例 12. (S)-5-((1H-インダゾール-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化 22】

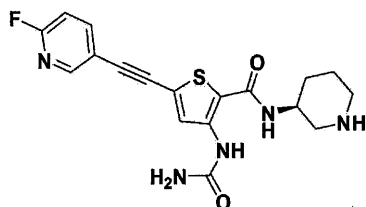


前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.64 (d, 1H), 7.46 (t, 1H), 7.27 (t, 1H), 6.71 (br s, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.81 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.82 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS (m/z) : 409 [m+1]. t_R = 3.388 min (HPLC 条件 1)

【0117】

実施例 13. (S)-5-((6-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化 23】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.01 (br s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.92 (d, 1H), 7.33 (m, 1H), 6.70 (br s, 2H), 3.78 (m, 1H), 2.94 (m, 1H), 2.80 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS (m/z) : 388 [m+1]. t_R = 3.254 min (HPLC 条件 1)

【0118】

実施例 14. (S)-5-((3,4-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(

10

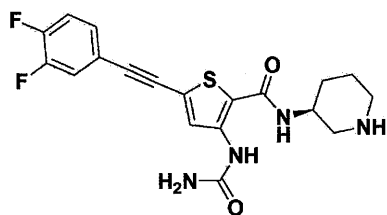
20

30

40

50

ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化24】



10

前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

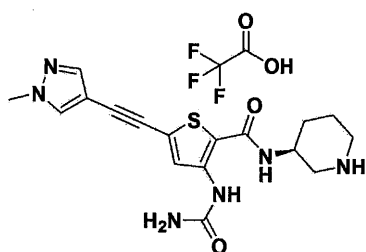
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.82 (d, 1H), 7.78 (m, 1H), 7.51 (m, 2H), 6.69 (br s, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.38 (m, 2H), 1.83 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.47 (m, 2H). MS (m/z) : 405 [m+1]. t_R = 3.896 min (HPLC条件1)

【0119】

実施例15. (S)-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

20

【化25】



30

前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

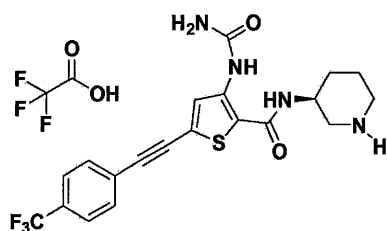
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.68 (br s, 2H), 8.15 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.70 (br s, 2H), 4.10 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.21 (m, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.87 (m, 2H), 1.56 (m, 2H). MS (m/z) : 373 [m+1]. t_R = 4.309 min (HPLC条件1)

40

【0120】

実施例16. ((S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 2 6】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

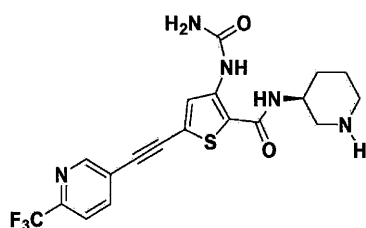
10

MS (m/z) : 436 [m+1]. $t_R = 2.142$ min (HPLC 条件 2)

【0121】

実施例 17. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 2 7】



20

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.97 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.32–8.29 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01–7.97 (m, 2H), 6.70 (br s, 2H), 3.83–3.82 (m, 1H), 3.00–2.96 (m, 1H), 2.85–2.82 (m, 1H), 1.86–1.80 (m, 1H), 1.66–1.63 (m, 1H), 1.51–1.40 (m, 3H), 1.20 (br s, 1H), 0.85–0.79 (m, 1H). MS (m/z) : 437 [m+1]. $t_R = 1.925$ min (HPLC 条件 2)

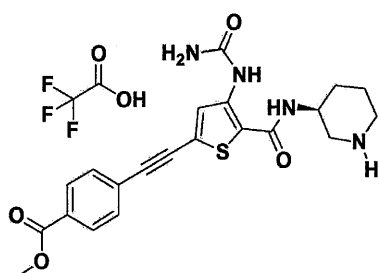
30

【0122】

実施例 18. メチル (S)-4-((5-(ピペリジン-3-イルカルバモイル)-4-ウレイドチオフエン-2-イル)エチニル)ベンゾエートトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 2 8】

40



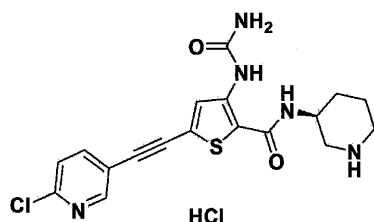
前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 8.21–8.18 (m, 2H), 8.00 (d, 2H), 7.73 (d, 2H), 6.73 (br s, 1H), 4.15–4.08 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.33–3.20 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 2.87–2.82 (m, 2H), 1.90–1.86 (m, 2H), 1.71–1.54 (m, 2H). MS (m/z) : 426 [m+1]. t_R = 1.969 min (HPLC条件2)

【0123】

実施例19. (S)-5-((6-クロロピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド塩酸塩の製造【化29】

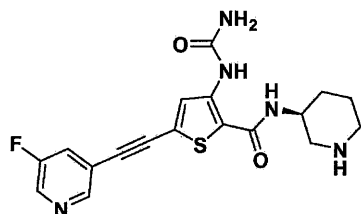


前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.94 (s, 1H), 9.35 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.67–8.66 (m, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 (dd, 1H), 7.63 (d, 1H), 6.73 (br s, 1H), 4.21–4.20 (m, 1H), 3.27–3.13 (m, 2H), 2.95–2.81 (m, 2H), 1.91–1.86 (m, 2H), 1.74–1.50 (m, 2H). MS (m/z) : 403 [m+1]. t_R = 2.305 min (HPLC条件2)

【0124】

実施例20. (S)-5-((5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造【化30】

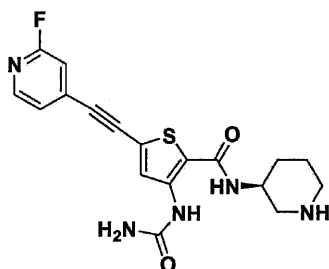


前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (br s, 1H), 8.67–8.64 (m, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.09–8.05 (m, 1H), 7.90 (d, 1H), 6.68 (br s, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 3.10–2.91 (m, 1H), 2.91–2.49 (m, 1H), 2.44–2.30 (m, 2H), 1.83–1.79 (m, 1H), 1.62–1.59 (m, 1H), 1.52–1.22 (m, 2H). MS (m/z) : 387 [m+1]. t_R = 2.169 min (HPLC条件2)

【0125】

実施例 21. (S)-5-((2-フルオロピリジン-4-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化31】



10

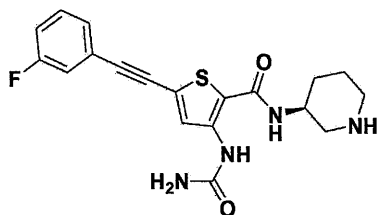
前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.63 (br, 2H), 8.31 (d, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.53 (d, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.76 (br, 1H), 4.11–4.09 (m, 1H), 3.23–3.18 (m, 2H), 2.91–2.82 (m, 2H), 1.89–1.81 (m, 2H), 1.66–1.54 (m, 2H). MS (m/z) : 388. t_R = 4.710 min (HPLC 条件 1)

20

【0126】

実施例 22. (S)-5-((3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化32】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

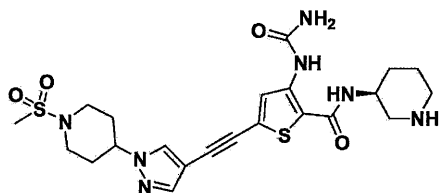
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.67 (brs, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.51 (m, 3H), 7.36 (t, 1H), 6.74 (brs, 2H), 4.12 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.24 (m, 1H), 2.86 (m, 2H), 1.89 (m, 2H), 1.64 (m, 2H). MS (m/z) : 387 [M+1]. t_R = 5.13 min (HPLC 条件 1)

40

【0127】

実施例 23. (S)-5-((1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 3 3】



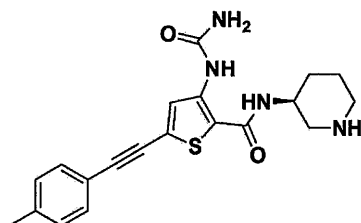
前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.62 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.39–4.33 (m, 1H), 4.13–4.09 (m, 1H), 3.65 (d, 2H), 3.22 (d, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.89–2.76 (m, 4H), 2.15–2.09 (m, 2H), 1.98 (ddd, 2H), 1.92–1.85 (m, 2H), 1.67–1.55 (m, 2H). MS (m/z) : 153 [M+H]⁺. t_R = 4.583 min (HPLC 条件 1)

【0128】

実施例 24. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(p-トリルエチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 3 4】



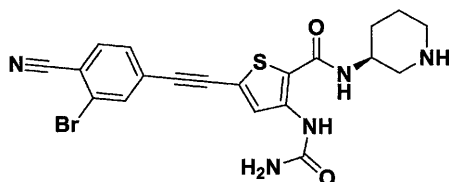
前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.66 (br s, 2H), 8.12 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.48 (d, 2H), 7.27 (d, 2H), 6.72 (br s, 1H), 4.15–4.07 (m, 1H), 3.30 (d, 1H), 3.22 (d, 1H), 2.89–2.73 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.91–1.85 (m, 2H), 1.72–1.53 (m, 2H). MS (m/z) : 153 [M+H]⁺. t_R = 4.583 min (HPLC 条件 1)

【0129】

実施例 25. (S)-5-((3-ブロモ-4-シアノフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 3 5】



30

40

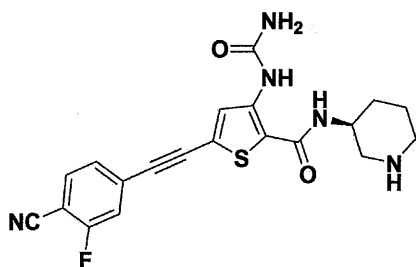
50

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 7.99 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 3.91–3.86 (m, 1H), 3.04–3.00 (m, 1H), 2.84–2.80 (m, 1H), 2.48–2.41 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 2H), 1.51–1.40 (m, 2H). MS (m/z): 474 [$M+H$]. $t_R = 5.251$ min (HPLC 条件 1)

【0130】

実施例 26. (S)-5-((4-シアノ-3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化 36】

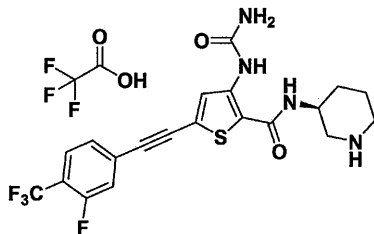


前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.99 (t, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.84 (dd, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.72 (br s, 2H), 3.75–3.71 (m, 1H), 3.15 (d, 1H), 2.91 (dd, 1H), 2.76 (d, 1H), 2.42–2.35 (m, 2H), 1.81–1.78 (m, 1H), 1.61–1.57 (m, 1H), 1.51–1.31 (m, 2H). MS (m/z): 412 [$m+1$]. $t_R = 5.075$ min (HPLC 条件 1)

【0131】

実施例 27. (S)-5-((3-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)フェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造
【化 37】

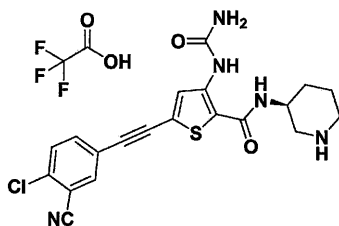


前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.87 (s, 1H), 8.66 (br s, 2H), 8.22–8.20 (m, 2H), 7.87–7.82 (m, 2H), 7.63 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.14–4.06 (m, 1H), 3.29 (d, 2H), 3.21 (d, 1H), 2.84–2.80 (m, 2H), 1.89–1.84 (m, 2H), 1.66–1.53 (m, 2H). MS (m/z)

: 455 [m+1]. $t_R = 5.593$ min (HPLC条件1)
 【0132】

実施例28. (S)-5-((4-クロロ-3-シアノフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造
 【化38】



10

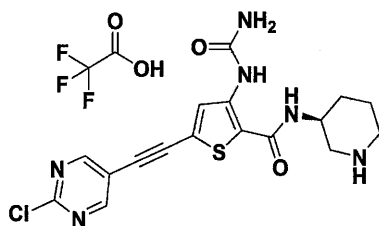
前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.68 (br s, 2H), 8.29 (d, 1H), 8.22-8.20 (m, 2H), 7.94 (dd, 1H), 7.83 (d, 1H), 6.74 (br s, 1H), 4.15-4.08 (m, 1H), 3.30 (d, 2H), 3.22 (d, 1H), 2.87-2.80 (m, 2H), 1.90-1.85 (m, 2H), 1.70-1.53 (m, 2H). MS (m/z): 428 [m+1]. $t_R = 5.452$ min (HPLC条件1)

20

【0133】

実施例29. (S)-5-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造
 【化39】



30

前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

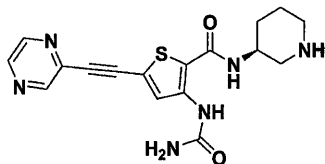
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.67 (br s, 2H), 8.25-8.23 (m, 2H), 6.75 (br s, 1H), 4.12-4.08 (m, 1H), 3.31 (d, 2H), 3.22 (d, 1H), 2.88-2.83 (m, 2H), 1.91-1.85 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H). MS (m/z): 405 [m+1]. $t_R = 4.675$ min (HPLC条件1)

40

【0134】

実施例30. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピラジン-2-イルエチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 4 0】

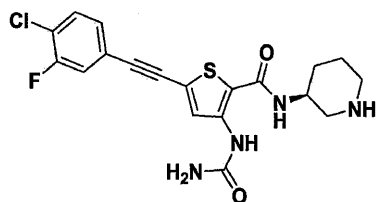


前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.73–8.64 (m, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.26 (d, 1H), 6.75 (br, 1H), 4.13–4.11 (m, 1H), 3.32–3.20 (m, 2H), 2.86–2.83 (m, 2H), 1.90–1.87 (m, 2H), 1.67–1.58 (m, 2H). MS (m/z) : 371 [M+H]. t_R = 4.267 min (HPLC 条件 1)

【0135】

実施例 31. (S)-5-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化 4 1】

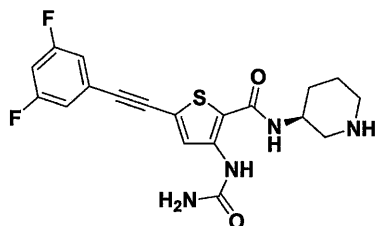


前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.66 (br, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.75 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.36 (m, 2H). MS (m/z) : 421 [M+H]. t_R = 5.205 min (HPLC 条件 1)

【0136】

実施例 32. (S)-5-((3,5-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化 4 2】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

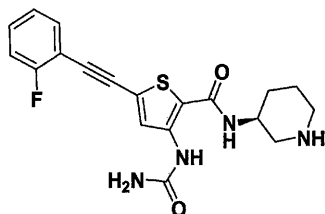
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.86 (d, 1H), 7.70 (m, 3H)

H), 6.66 (br, 2H), 3.77 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 1.49 (m, 1H), 1.39 (m, 2H). MS (m/z) : 405 [M+H]. $t_R = 5.411$ min (HPLC条件1)

【0137】

実施例33. (S)-5-((2-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化43】



10

前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

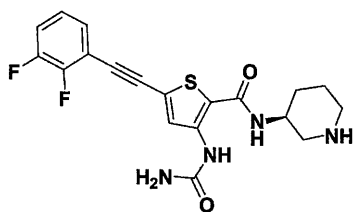
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.70 (t, 1H), 7.53 (Q, 1H), 7.37 (t, 1H), 7.29 (t, 1H), 6.69 (br, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.39 (m, 2H), 1.86 (m, 1H), 1.62 (m, 1H), 1.46 (m, 2H). MS (m/z) : 387 [M+H]. $t_R = 5.058$ min (HPLC条件1)

20

【0138】

実施例34. (S)-5-((2,3-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化44】



30

前記実施例2の方法を応用して目的化合物を得た。

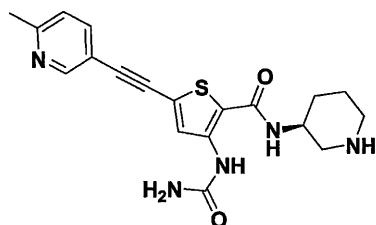
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.53 (m, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.50 (m, 1H), 6.70 (br, 2H), 3.76 (m, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.48 (m, 2H). MS (m/z) : 405 [M+H]. $t_R = 5.169$ min (HPLC条件1)

40

【0139】

実施例35. (S)-5-((6-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

【化 4 5】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

10

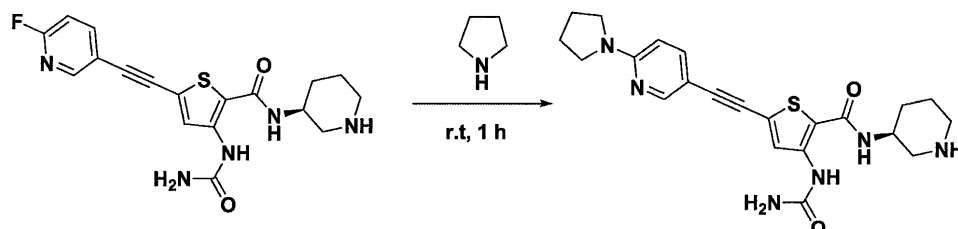
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.34 (d, 1H), 6.69 (br, 2H), 3.77 (m, 1H), 2.93 (m, 1H), 2.79 (m, 1H), 2.43 (m, 2H), 1.81 (m, 1H), 1.63 (m, 1H), 1.45 (m, 2H). MS (m/z) : 384 [M+H].
 t_R = 3.849 min (HPLC 条件 1)

【0140】

実施例 36. (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

20

【化 4 6】



30

(S)-5-((6-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド (20.0 mg、0.052 mmol) にピロリジン (73.4 mg、1.032 mmol) を入れて室温で 1 時間攪拌した。反応完結後、エチルアセテートと水で抽出した。集められた有機層を塩水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した後に減圧下で濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィー (10% MeOH in DCM) で精製して所望の目的化合物 (3.6 mg、収率 16%) を得た。

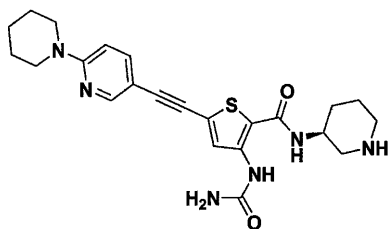
^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8.20 (d, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (dd, 1H), 6.54 (d, 1H), 4.10-4.04 (m, 1H), 3.52-3.49 (m, 4H), 3.23-3.19 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.66-2.60 (m, 2H), 2.09-2.06 (m, 4H), 2.05-2.01 (m, 1H), 1.87-1.84 (m, 1H), 1.68-1.61 (m, 2H). MS (m/z) : 439 [M+1]. t_R = 4.119 (HPLC 条件 1).

40

【0141】

実施例 37. (S)-5-((6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 4 7】



前記実施例 36 の方法を応用して目的化合物を得た。

10

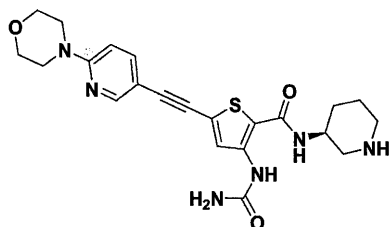
^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8.24 (d, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 (dd, 1H), 6.81 (d, 1H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.67–3.64 (m, 4H), 3.22–3.16 (m, 1H), 3.00 (d, 1H), 2.66–2.58 (m, 2H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.85–1.82 (m, 1H), 1.747–1.72 (m, 2H), 1.67–1.63 (m, 6H). MS (m/z): 453 $[\text{M}+\text{H}]$. $t_R = 4.351$ min (HPLC 条件 1)

【0142】

実施例 38. (S)-5-((6-モルホリノピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

20

【化 4 8】



前記実施例 36 の方法を応用して目的化合物を得た。

30

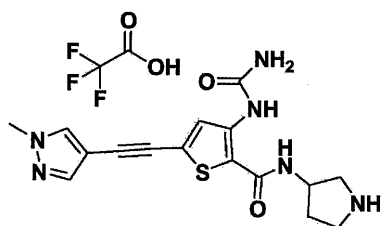
^1H NMR (400 MHz, $\text{CH}_3\text{OH}-d_4$) δ 8.29 (d, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H), 6.83 (d, 1H), 4.10–4.03 (m, 1H), 3.82–3.80 (m, 4H), 3.61–3.59 (m, 4H), 3.22–3.18 (m, 1H), 3.02 (d, 1H), 2.67–2.59 (m, 2H), 2.07–2.00 (m, 1H), 1.86–1.83 (m, 1H), 1.67–1.60 (m, 2H). MS (m/z): 455 $[\text{M}+\text{H}]$. $t_R = 4.479$ min (HPLC 条件 1)

【0143】

40

実施例 39. 5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 4 9】



前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

10

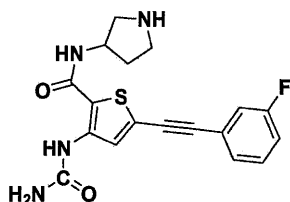
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.73 (br s, 2H), 8.42 (br s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.49–4.44 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.24–3.23 (m, 1H), 3.16–3.15 (m, 1H), 2.19–2.14 (m, 1H), 2.03–1.98 (m, 1H). MS (m/z) : 358 [m+1]. t_R = 1.625 min (HPLC 条件 2).

【0144】

実施例 40. 5-((3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドの製造

20

【化 5 0】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

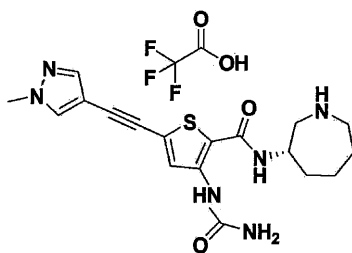
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.53–7.36 (m, 3H), 7.34 (t, 1H), 6.77 (br s, 1H), 4.51 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.36 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 2.08 (m, 1H). MS (m/z) : 373 [M+1]. t_R = 5.08 min (HPLC 条件 1).

【0145】

実施例 41. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

40

【化 5 1】



10

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

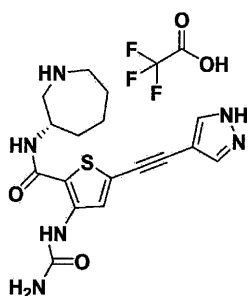
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.88 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.14–8.10 (m, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.23–4.20 (m, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.30–3.27 (m, 1H), 3.15–3.10 (m, 3H), 1.95–1.65 (m, 5H), 1.55–1.50 (m, 1H). MS (m/z) : 386 [m+1]. t_R = 1.755 min (HPLC 条件 2).

【0146】

実施例 42. (S)-5-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(アゼパン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

20

【化 5 2】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

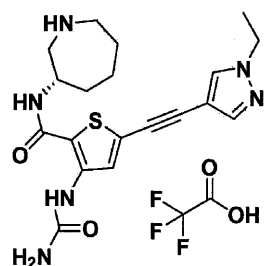
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.89 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.25–4.20 (m, 1H), 3.16–3.11 (m, 3H), 1.94–1.68 (m, 5H), 1.68–1.48 (m, 1H). MS (m/z) : 372 [m+1]. t_R = 1.772 min (HPLC 条件 2).

40

【0147】

実施例 43. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 3】



10

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

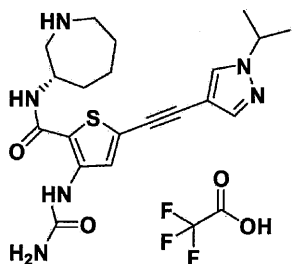
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.90 (s, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.26–4.21 (m, 1H), 4.16 (q, 2H), 3.32–3.29 (m, 1H), 3.17–3.12 (m, 3H), 1.97–1.69 (m, 5H), 1.57–1.51 (m, 1H), 1.38 (t, 3H). MS (m/z): 400 [$m+1$]. t_R = 1.782 min (HPLC 条件 2).

【0148】

20

実施例 44. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 4】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

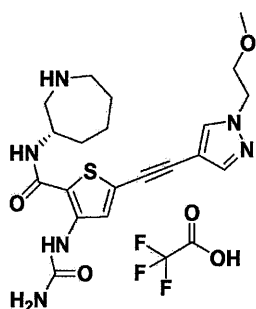
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.81 (br s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.72 (br s, 1H), 4.56–4.49 (m, 1H), 4.26–4.21 (m, 1H), 3.32–3.12 (m, 4H), 1.97–0.86 (m, 6H), 0.83 (d, 6H). MS (m/z): 414 [$m+1$]. t_R = 1.889 min (HPLC 条件 2).

40

【0149】

実施例 45. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 5】



10

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

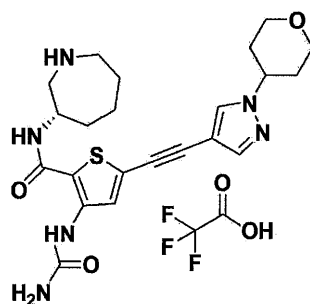
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.76 (br s, 1H), 8.15–8.10 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 4.27–4.20 (m, 3H), 3.66 (t, 2H), 3.29–3.26 (m, 2H), 3.20–3.09 (m, 7H), 1.97–1.15 (m, 6H). MS (m/z): 430 [$m+1$]. t_R = 1.742 min (HPLC 条件 2).

【0150】

20

実施例 46. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 6】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

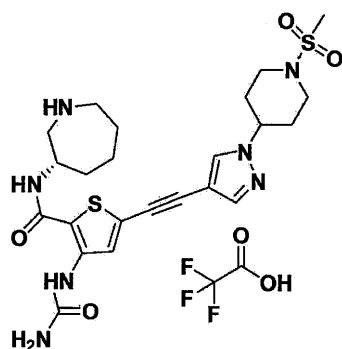
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.47–4.39 (m, 1H), 4.23–4.19 (m, 1H), 3.96–3.93 (m, 2H), 3.31–3.27 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 3H), 2.07–1.65 (m, 10H), 1.55–1.22 (m, 1H). MS (m/z): 456 [$m+1$]. t_R = 1.789 min (HPLC 条件 2).

40

【0151】

実施例 47. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 7】



10

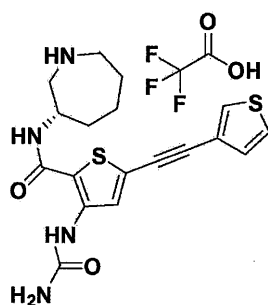
前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (s, 1H), 8.78 (br s, 2H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.70 (br s, 1H), 4.39–4.32 (m, 1H), 4.27–4.18 (m, 1H), 3.66–3.63 (m, 3H), 3.31–3.08 (m, 6H), 2.95–2.88 (m, 5H), 2.14–2.10 (m, 2H), 2.00–1.65 (m, 8H), 1.56–1.50 (m, 1H). MS (m/z) : 533 [m+1]. t_R = 1.789 min (HPLC 条件 2).

20

【0152】

実施例 48. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(チオフエン-3-イルエチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造
【化 5 8】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

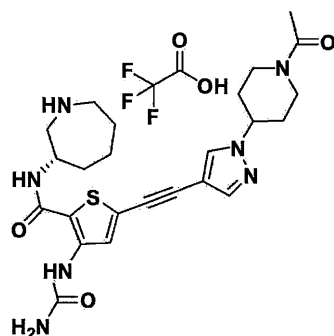
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.02–8.01 (m, 1H), 7.69–7.67 (m, 1H), 7.31–7.29 (m, 1H), 6.71 (br s, 1H), 4.25–4.19 (m, 1H), 3.31–3.08 (m, 4H), 1.96–1.65 (m, 5H), 1.56–1.48 (m, 1H). MS (m/z) : 388 [m+1]. t_R = 1.969 min (HPLC 条件 2).

40

【0153】

実施例 49. (S)-5-((1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(アゼパン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 5 9】



10

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

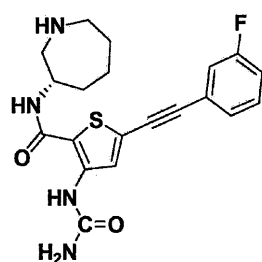
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.69 (br s, 1H), 4.48–4.42 (m, 2H), 4.24–4.20 (m, 1H), 3.92–3.89 (m, 1H), 3.27–3.07 (m, 7H), 2.73–2.67 (m, 1H), 2.03–1.87 (m, 4H), 1.86–1.78 (m, 5H), 1.76–1.65 (m, 4H), 1.56–1.48 (m, 1H). MS (m/z) : 497 [m+1]. t_R = 1.732 min (HPLC 条件 2).

20

【0154】

実施例 50. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((3-フルオロフェニル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 6 0】



30

前記実施例 2 の方法を応用して目的化合物を得た。

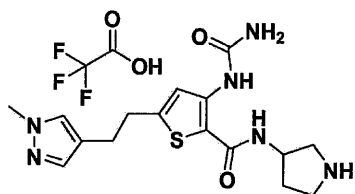
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.88 (s, 1H), 8.79 (br s, 2H), 8.20 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.32 (t, 1H), 6.73 (br s, 2H), 4.25 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 1.83 (m, 1H), 1.75–1.55 (m, 4H), 1.52 (m, 1H). 401 [M+1]. t_R = 5.26 min (HPLC 条件 1).

40

【0155】

実施例 51. 5-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 6 1】



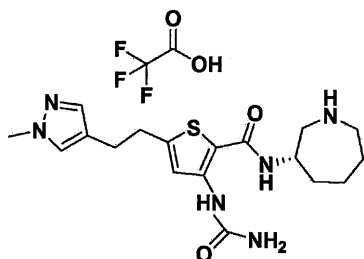
前記実施例 39 で合成された 5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド (78 mg、0.218 mmol) に Pd/C (7 mg、6.58 μ mol) とメタノール (8 mL) を入れ、水素ガス下で室温で 2 時間攪拌した。反応混合物をセライトを通して濾過し、減圧下で濃縮して目的化合物を 44 mg (55.8%) 得た。

MS (m/z) : 362 [M+1]. t_R = 1.462 min (HPLC 条件 2)。

【0156】

実施例 52. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドトリフルオロ酢酸塩の製造

【化 6 2】



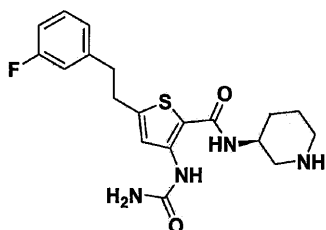
前記実施例 51 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 1H), 7.70-7.65 (m, 2H), 7.48 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.57 (br s, 1H), 4.14-4.00 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.04-2.90 (m, 6H), 2.73 (t, 2H), 1.82-1.47 (m, 6H). MS (m/z) : 390 [M+1]. t_R = 1.599 min (HPLC 条件 2)。

【0157】

実施例 53. (S)-5-(3-フルオロフェネチル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造

【化 6 3】



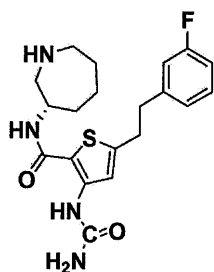
前記実施例 51 の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.70 (br s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.14 (q, 1H), 7.05 (m, 2H), 7.02 (m, 1H), 6.60 (br s, 1H), 4.09 (m, 1H), 3.27 (m, 2H), 3.19 (t, 2H), 2.96 (t, 2H), 2.82 (m, 2H), 1.84 (m, 2H), 1.67 (m, 2H). 391 [M+1]. $t_R = 4.97$ min (HPLC条件1).

【0158】

実施例54. (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(3-フルオロフェネチル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化64】

10



20

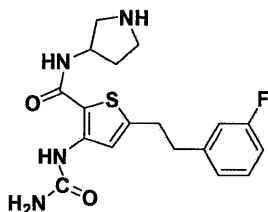
前記実施例51の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.91 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 7.87 (d, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.05 (t, 1H), 6.60 (br s, 2H), 4.23 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.16 (m, 4H), 2.96 (m, 2H), 1.91-1.67 (m, 5H), 1.53 (m, 1H). 405 [M+1]. $t_R = 5.09$ min (HPLC条件1).

【0159】

実施例55. 5-(3-フルオロフェネチル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドの製造
【化65】

30



40

前記実施例51の方法を応用して目的化合物を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H), 8.01 (d, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 7.04 (m, 2H), 6.61 (br s, 1H), 4.49 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 3H), 3.17 (m, 3H), 2.96 (m, 2H), 2.17 (m, 1H), 1.99 (m, 1H). 377 [M+1]. $t_R = 4.91$ min (HPLC条件1).

【0160】

50

[実験例]

実験例 1. キナーゼ阻害活性の測定

本発明の化合物に対するプロテインキナーゼの阻害活性（%阻害能）を測定するために、下記の表 1 に示したキナーゼパネル（full kinase panel）で生化学的アッセイを行った。実験化合物としては、前記実施例 22 で合成された（S）-5-（（3-フルオロフェニル）エチニル）-N-（ピペリジン-3-イル）-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミドを用いた。

【0161】

下記の表 1 には、実験化合物を 1 μ M 単一濃度処理時におけるキナーゼの阻害効能を測定した結果を示す。

【0162】

【表 1】

表 1.

キナーゼ	%阻害能	キナーゼ	%阻害能	キナーゼ	%阻害能
AAK1	80	JAK2	83	PHKG1	98.4
ANKK1	93.3	JAK3	91.1	PHKG2	89
AURKB	66	KIT	99.8	PIP5K2B	74
AXL	87	LCK	72	PLK4	81
BIKE	77	LOK	71	PRKG2	96.6
BLK	93.2	LRRK2	72	PRKX	73
BUB1	97.4	MAP3K2	97.7	RET	98.7
CAMK1	67	MAP3K3	94.6	RIOK1	77
CHEK1	96.1	MAP4K2	92.7	RIOK3	79
CHEK2	100	MAP4K3	69	RIPK4	97.6
CSF1R	98.4	MAP4K4	91.4	SBK1	66
CSK	92.1	MAP4K5	85	SIK	80
DAPK1	94.4	MAPKAPK5	82	SIK2	73
DAPK2	88	MARK2	79	SRC	98.1
DAPK3	84	MEK1	96.3	SRPK1	83
DCAMKL1	80	MEK2	93.3	SYK	91.5
DLK	68	MEK3	83	TAK1	91.5
DRAK1	99.5	MEK5	99.9	TGFB2	72
DRAK2	96	MERTK	96.1	TNIK	96.3
EGFR(T790M)	85	MINK	97.1	TRKA	100
EPHA3	80	MKNK2	92.7	TRKB	97.2
FAK	75	MLK1	95.9	TSSK3	72
FGR	94.1	MLK3	90.8	TXK	83
FLT3	99.6	MST1	96.6	ULK1	99.8
FLT4	94.5	MST2	92.5	ULK2	99.7
FYN	91.5	MST4	83	VEGFR2	73
GAK2	73	OSR1	68	YANK1	95.5
HCK	94.9	PAK4	92.2	YANK2	76
HPK1	78	PAK6	90.3	ZAP70	63
IRAK1	90.7	PDGFRA	95.8		
IRAK4	99.8	PDGFRB	99.9		

【0163】

実験例 2. Ba/F3 細胞株に対する阻害活性の測定

FLT3 突然変異遺伝子を発現する Ba/F3 細胞株を 90% RPMI、10% FBS、抗生剤 (Well gene) が含まれた培養液で培養した。Ba/F3 細胞株を Treated 96 ウェルプレート (SPL) に 5 千個を 100 μ L ずつ入れた後、ジメチルスルホキシドに希釈させた試験化合物 (1 mM 濃度から 3 point ずつ希釈、総 10 個の濃度) を 1 μ L ずつ注入した。その後、細胞培養インキュベータにおいて 72 時間インキュベーションした。Cell titer glo (Promega) 溶液 5

0 uLを入れ、常温で10分間保管した後、判読機（Envision、PerkinElmer）を使って発光強度を測定した。試験化合物の最終濃度別に発光強度をグラフで示し、GI₅₀値をPrism 5.0（GraphPad）ソフトウェアを使って求めた。

【0164】

FLT3突然変異遺伝子のないparental Ba/F3細胞株は、90% RPMI、10% FBS、抗生剤（Wetgene）が含まれた培養液において最終濃度が1 ng/mLになるようにmouse IL-3（R&D Systems）を入れた培養液を用いて培養した。前記と同様の方法によって活性を測定した。

【0165】

下記の表2には、Parental Ba/F3、FLT3-ITD、FLT3-ITD-F691L、FLT3-D835Y、FLT3-ITD-F691L-D835Y細胞に対する各実験化合物の成長阻害活性を測定した結果を示す。

【0166】

【表 2】

表 2.

実験化合物	IC ₅₀ (μ M)				
	Parental Ba/F3	FLT3-ITD	FLT3-ITD- F691L	FLT3-D835Y	FLT3-ITD- F691L-D835Y
実施例 2	0.159	<0.001	0.004	0.002	<0.001
実施例 3	6.46	<0.005	0.099	0.050	<0.004
実施例 4	24	0.016	1.10	0.408	0.010
実施例 5	2.06	<0.005	0.062	0.039	<0.004
実施例 6	1.59	<0.005	0.055	0.041	<0.004
実施例 7	1.86	<0.005	0.089	0.070	<0.004
実施例 8	0.360	0.001	0.013	0.010	<0.001
実施例 9	0.429	<0.001	0.005	0.003	<0.001
実施例 10	4.622	0.005	0.066	0.041	0.004
実施例 11	0.143	<0.001	0.004	0.003	<0.001
実施例 12	>10.0	0.037	0.487	0.289	0.027
実施例 13	2.223	0.002	0.022	0.014	0.004
実施例 14	0.269	<0.001	0.009	0.005	<0.001
実施例 15	34.60	0.028	0.216	0.268	0.009
実施例 16	14.8	0.006	0.335	0.197	0.004
実施例 17	2.37	<0.005	0.069	0.064	<0.004
実施例 18	0.454	0.003	0.023	0.011	<0.001
実施例 21	2.78	<0.005	0.087	0.041	<0.004
実施例 22	3.647	0.007	0.032	0.052	<0.001
実施例 23	>5.0	0.007	0.267	0.180	0.02
実施例 24	1.295	0.005	0.058	0.039	0.002
実施例 39	>100	3.726	19.11	33.99	1.239
実施例 40	14.89	0.164	0.848	0.925	0.079
実施例 41	3.69	0.013	0.078	0.092	0.007
実施例 42	54.4	0.137	5.23	4.01	0.116
実施例 43	4.1	0.01	0.2	0.3	0.006
実施例 44	2.45	0.006	0.214	0.216	0.004
実施例 45	16.8	0.038	1.34	0.841	0.019
実施例 46	0.3	0.003	0.075	0.042	0.003
実施例 47	>5.0	0.027	0.645	0.533	0.040
実施例 48	1.594	0.005	0.083	0.067	0.004
実施例 49	>5.0	0.017	0.616	0.437	0.031
実施例 50	7.80	0.023	0.174	0.228	0.006
実施例 52	>100	6.275	>100	>33	>4
実施例 53	44.46	0.359	1.391	1.613	0.149
実施例 54	>33	1.933	7.467	11.49	1.021

【0167】

一方、本発明に係る前記化学式 1 で表される新規化合物は目的に応じて種々の形態に製剤化が可能である。次は本発明に係る前記化学式 1 で表される化合物を活性成分として含有させた幾つかの製剤化方法を例示したものであり、本発明がこれらに限定されるものではない。

【0168】

10

20

30

40

50

〔製剤例〕 薬剤の製造方法

製剤例 1. 錠剤（直接加圧）

活性成分 5.0 mg を篩い取った後、ラクトース 14.1 mg、クロスボビドン U S N F 0.8 mg およびマグネシウムステアレート 0.1 mg を混合し加圧して錠剤を作った。

製剤例 2. 錠剤（湿式造粒）

活性成分 5.0 mg を篩い取った後、ラクトース 16.0 mg とデンプン 4.0 mg を混ぜた。ポリソルベート 80 0.3 mg を純粋な水に溶かした後、この溶液の適当量を添加した後に微粒化した。乾燥後に微粒を篩い取った後、コロイダルシリコンジオキシド 2.7 mg およびマグネシウムステアレート 2.0 mg と混ぜた。微粒を加圧して錠剤を作った。

10

製剤例 3. 粉末とカプセル剤

活性成分 5.0 mg を篩い取った後、ラクトース 14.8 mg、ポリビニルピロリドン 10.0 mg、マグネシウムステアレート 0.2 mg と共に混ぜた。混合物を適当な装置を用いて丈夫な No. 5 ゼラチンカプセルに充填した。

製剤例 4. 注射剤

活性成分として 100 mg を含有させ、その他にもマンニトール 180 mg、 $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ 26 mg および蒸留水 2974 mg を含有させて注射剤を製造した。

20

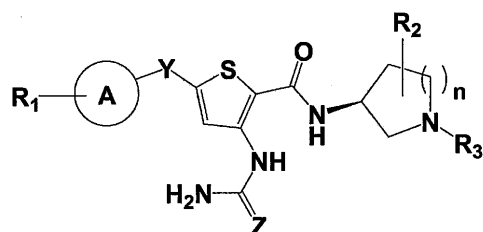
【0169】

以下に、本願発明の実施態様を記載する。

1. 下記化学式 1 で表される 2, 3, 5-置換チオフェン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物およびその異性体からなる群より選択された化合物：

【化 6 6】

〔化学式 1〕



30

（前記化学式 1 において、

Z は O、S または NH であり、

Y は $\text{C}_1 - 6$ アルキレン基； $\text{C}_2 - 6$ アルケニレン基；または $\text{C}_2 - 6$ アルキニレン基であり、

A は N が 1 ～ 2 個含まれた $\text{C}_3 - 8$ ヘテロシクロアルキル基； $\text{C}_6 - 12$ アリール基；または N または S から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた $\text{C}_3 - 12$ ヘテロアリール基であり、

40

R_1 はハロ、ニトロ、シアノ、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_1 - 6$ ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_m - \text{C}_1 - 6$ アルコキシ（この時、m は 1 ～ 6 の整数）、 $-\text{C}(\text{O})\text{O} - \text{C}_1 - 6$ アルキル、 $-\text{S}(\text{O})_2 - \text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_3 - 8$ シクロアルキル、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた $\text{C}_3 - 8$ ヘテロシクロアルキル、 $\text{C}_6 - 12$ アリール、O または N から選択されたヘテロ原子が 1 ～ 2 個含まれた $\text{C}_3 - 8$ ヘテロアリールからなる群から選択された置換基であり、前記置換基 R_1 の置換個数は 0 ～ 3 個であり、前記置換基 R_1 がヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリールである場合にはハロ、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル、 $\text{C}_1 - 6$ アルキル- $\text{C}(\text{O})-$ または $\text{C}_1 - 6$ アルキル- $\text{S}(\text{O})_2-$ によって置換されているかまたは非置換であり、

50

R_2 および R_3 は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子；ハロゲン原子；ヒドロキシ基； C_{1-6} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基； C_{1-6} ヒドロキシアルキル基； C_{1-6} ハロアルキル基； C_{1-6} アルコキシ基； $-C(O)-C_{1-6}$ アルキル基； $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル基；または $-NR_4R_5$ であり、

R_4 および R_5 は互いに同一であるかまたは異なり、水素原子； C_{1-6} アルキル基； C_{3-8} シクロアルキル基；O または N から選択されたヘテロ原子が 1～2 個含まれた C_{3-8} ヘテロシクロアルキル基；または C_{6-12} アリール基であり、

n は 1～3 の整数である）。

2. Z は O であり、

Y は C_{1-6} アルキレン基；または C_{2-6} アルキニレン基であり、

10

A はピペリジニル基；フェニル基；チオフェニル基；インダゾリル基；ピリジニル基；ピリミジニル基；ピラジニル基；またはピラゾリル基であり、

R_1 はハロ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m-C_{1-6}$ アルコキシ（この時、 m は 1～6 の整数）、テトラヒドロ-2Hピラニル、ピペリジニル、4-(アセチル)-ピペリジニル、4-(C_{1-6} アルキルスルホニル)-ピペリジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルからなる群より選択された 0～3 個の置換基であり、

R_2 および R_3 は水素原子であり、

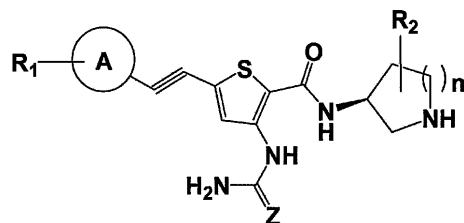
n は 1～3 の整数であることを特徴とする、1 に記載の化合物。

20

3. 下記化学式 1 a で表される 2, 3, 5-置換チオフェン化合物、その薬学的に許容される塩、その水和物、その溶媒和物およびその異性体からなる群より選択された化合物：

【化 67】

[化学式 1 a]



30

（前記化学式 1 a において、

Z は O であり、

A はピペリジニル基；フェニル基；チオフェニル基；インダゾリル基；ピリジニル基；ピリミジニル基；ピラジニル基；またはピラゾリル基であり、

R_1 はハロ、ニトロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-6} ハロアルキル、 $-C(O)O-C_{1-6}$ アルキル、 $-S(O)_2-C_{1-6}$ アルキル、 $-(CH_2)_m-C_{1-6}$ アルコキシ（この時、 m は 1～6 の整数）、テトラヒドロ-2Hピラニル、ピペリジニル、4-(アセチル)-ピペリジニル、4-(C_{1-6} アルキルスルホニル)-ピペリジニル、ピロリジニルおよびモルホリニルからなる群より選択された 0～3 個の置換基であり、

40

R_2 および R_3 は水素原子であり、

n は 1～3 の整数である）。

4. 1) エチル (S)-4-((5-(ピペリジン-3-イルカルバモニル)-4-ウレイドチオフェン-2-イル)エチニル)ベンゾエート；

2) (S)-5-(フェニルエチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；

3) (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピリジン-3-イルエチニル)-3-ウレイドチオフェン-2-カルボキサミド；

50

4) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 4 - イルエチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

5) (S) - 5 - ((3 - ニトロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

6) (S) - 5 - ((3 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

7) (S) - 5 - ((4 - ニトロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

8) (S) - 5 - ((4 - クロロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

9) (S) - 5 - ((4 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

10) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (ピリジン - 2 - イルエチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

11) (S) - 5 - ((4 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

12) (S) - 5 - ((1H - インダゾール - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

13) (S) - 5 - ((6 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

14) (S) - 5 - ((3, 4 - ジフルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

15) (S) - 5 - ((1 - メチル - 1H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

16) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

17) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - ((6 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3 - イル) エチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

18) メチル (S) - 4 - ((5 - (ピペリジン - 3 - イルカルバモイル) - 4 - ウレイドチオフエン - 2 - イル) エチニル) ベンゾエート ;

19) (S) - 5 - ((6 - クロロピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

20) (S) - 5 - ((5 - フルオロピリジン - 3 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

21) (S) - 5 - ((2 - フルオロピリジン - 4 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

22) (S) - 5 - ((3 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

23) (S) - 5 - ((1 - (1 - (メチルスルホニル) ピペリジン - 4 - イル) - 1H - ピラゾール - 4 - イル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

24) (S) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 5 - (p - トリルエチニル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

25) (S) - 5 - ((3 - ブロモ - 4 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

26) (S) - 5 - ((4 - シアノ - 3 - フルオロフェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

27) (S) - 5 - ((3 - フルオロ - 4 - (トリフルオロメチル) フェニル) エチニル) - N - (ピペリジン - 3 - イル) - 3 - ウレイドチオフエン - 2 - カルボキサミド ;

28) (S) - 5 - ((4 - クロロ - 3 - シアノフェニル) エチニル) - N - (ピペリ

10

20

30

40

50

- ジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 29) (S)-5-((2-クロロピリジン-5-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 30) (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-(ピラジン-2-イルエチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 31) (S)-5-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 32) (S)-5-((3,5-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 33) (S)-5-((2-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド； 10
- 34) (S)-5-((2,3-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 35) (S)-5-((6-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 36) (S)-N-(ピペリジン-3-イル)-5-((6-(ピロリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 37) (S)-5-((6-(ピペリジン-1-イル)ピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 38) (S)-5-((6-モルホリノピリジン-3-イル)エチニル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド； 20
- 39) 5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 40) 5-((3-フルオロフェニル)エチニル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 41) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 42) (S)-5-((1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(アゼパン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 43) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-エチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド； 30
- 44) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 45) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(2-メトキシエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 46) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 47) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((1-(1-(メチルスルホニル)ピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド； 40
- 48) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(チオフエン-3-イルエチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 49) (S)-5-((1-(1-アセチルピペリジン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-N-(アゼパン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 50) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-((3-フルオロフェニル)エチニル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；
- 51) 5-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-N-(ピロ 50

リジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；

52) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(2-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；

53) (S)-5-(3-フルオロフェネチル)-N-(ピペリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；

54) (S)-N-(アゼパン-3-イル)-5-(3-フルオロフェネチル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド；または

55) 5-(3-フルオロフェネチル)-N-(ピロリジン-3-イル)-3-ウレイドチオフエン-2-カルボキサミド

からなる群より選択されることを特徴とする、1に記載の化合物。

10

5. 1~4のいずれかに記載の化合物が活性成分として含まれている、癌疾患の治療、予防および軽減用薬学的組成物。

6. 前記癌疾患は、胃癌、肺癌、肝臓癌、大腸癌、小腸癌、すい臓癌、脳癌、骨癌、黒色腫、乳癌、硬化性腺症、子宮癌、子宮頸部癌、頭頸部癌、食道癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、腎臓癌、肉腫、前立腺癌、尿道癌、膀胱癌、血液癌、リンパ腫、乾癬または線維腺腫の中から選択されることを特徴とする、5に記載の薬学的組成物。

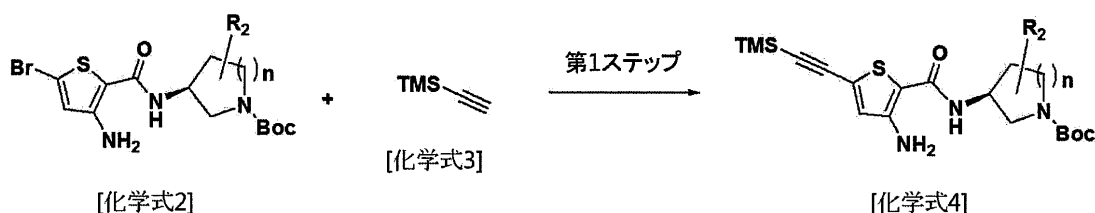
7. 1~4のいずれかに記載の化合物が活性成分として含まれている、急性骨髄性白血病の治療、予防および軽減用薬学的組成物。

8. 下記の製造工程：

(第1ステップ) 下記化学式2で表される2-(Boc保護されたカルボキサミド)-3-アミノ-5-ブromoチオフエンと下記化学式3で表されるトリメチルシリルアセチレンを反応させて、チオフエンのC5位にアセチレン基が導入された下記化学式4：

20

【化68】



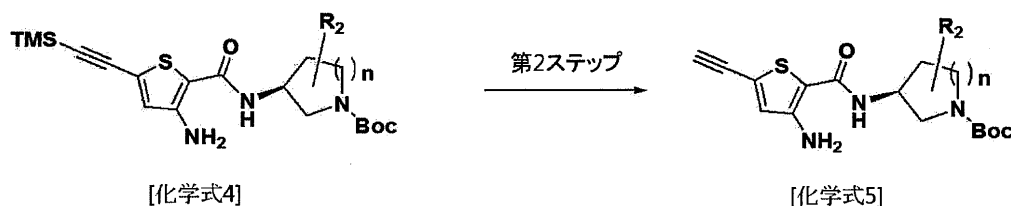
30

(前記反応式において、 R_2 および n は1で定義したとおりであり、TMSはトリメチルシリル基であり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

で表される化合物を製造する工程；

(第2ステップ) 下記化学式4で表される化合物からトリメチルシリル(TMS)保護基を脱離させて、下記化学式5：

【化69】



40

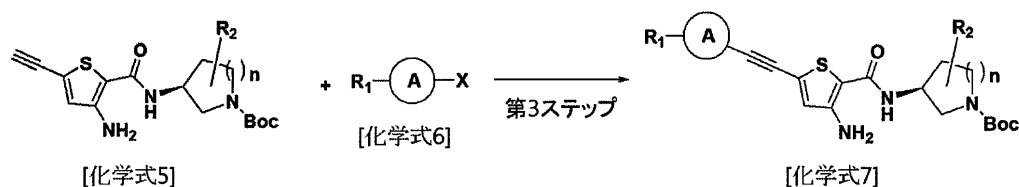
(前記反応式において、 R_2 および n は1で定義したとおりであり、TMSはトリメチルシリル基であり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

で表される化合物を製造する工程；

(第3ステップ) 下記化学式5で表される化合物と下記化学式6で表されるハライド化合物を反応させて、下記化学式7で表される化合物：

50

【化 7 0】

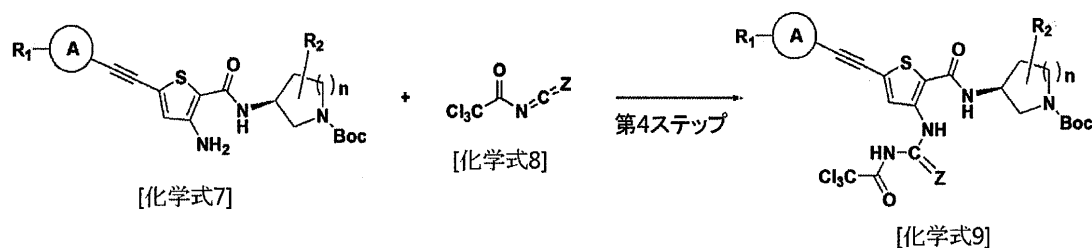


(前記反応式において、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Xはハロゲン原子であり、TMSはトリメチルシリル基であり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程；

(第4ステップ) 下記化学式7で表される化合物と下記化学式8で表されるトリクロロアセチルイソシアネートを反応させて、下記化学式9で表される化合物：

【化 7 1】

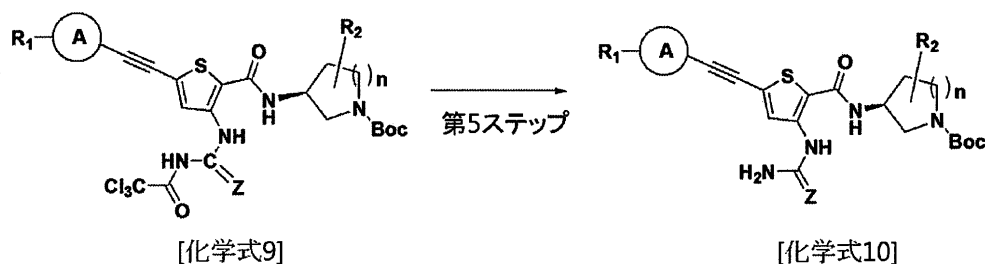


(前記反応式において、Z、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程；

(第5ステップ) 下記化学式9で表される化合物からトリクロロアセチル ($Cl_3C-C(=O)-$) 基を除去して、下記化学式10で表される化合物：

【化 7 2】



(前記反応式において、Z、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程；および

(第6ステップ) 下記化学式10で表される化合物からtert-ブトキシカルボニル (Boc) 基を脱離させて、下記化学式1aで表される化合物：。

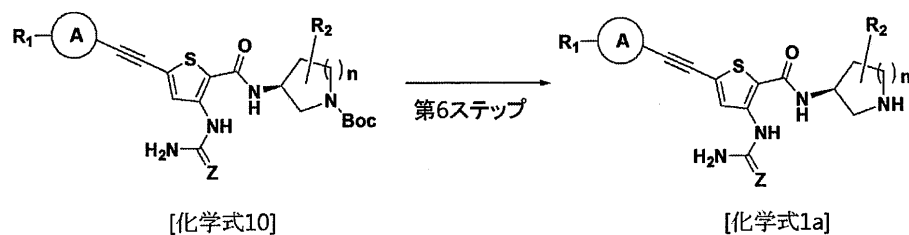
10

20

30

40

【化 7 3】



10

(前記反応式において、Z、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程

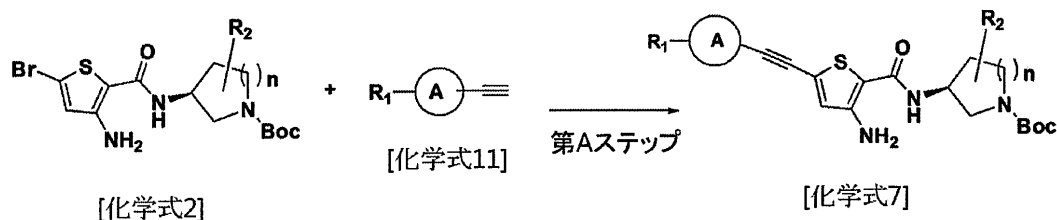
を含む、2, 3, 5-置換チオフェン化合物の製造方法。

9. 下記の製造工程：

(Aステップ) 下記化学式2で表される2-(Boc保護されたカルボキシアミド)-3-アミノ-5-ブロモチオフェンと下記化学式11で表されるアセチレン化合物を反応させて、チオフェンのC5位にアセチレン基が導入された下記化学式7で表される化合物：

【化 7 4】

20



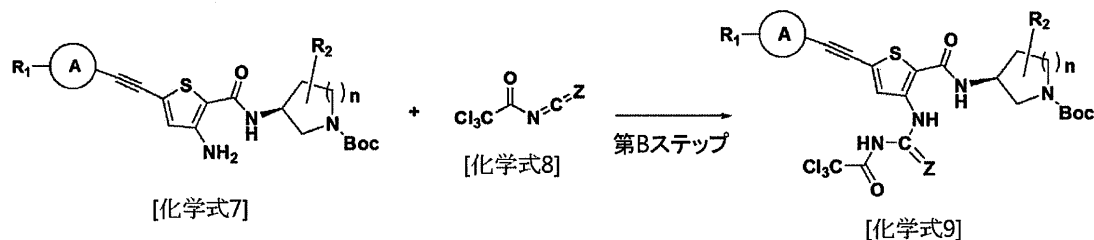
(前記反応式において、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

30

を製造する工程；

(Bステップ) 下記化学式7で表される化合物と前記化学式8で表されるトリクロロアセチルイソシアネートを反応させて、下記化学式9で表される化合物：

【化 7 5】



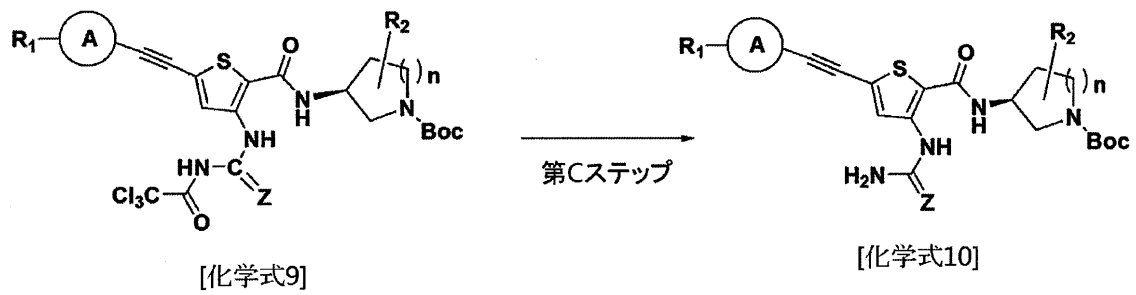
40

(前記反応式において、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程；

(Cステップ) 下記化学式9で表される化合物からトリクロロアセチル($Cl_3CC(=O)-$)基を除去して、下記化学式10で表される化合物：

【化 7 6】



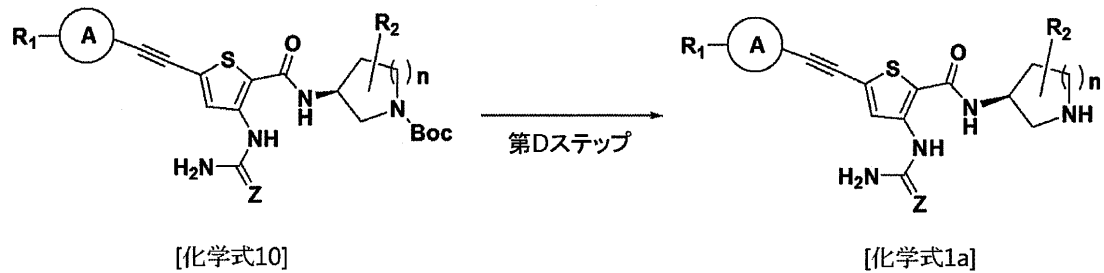
10

(前記反応式において、Z、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程；および

(Dステップ) 下記化学式10で表される化合物からtert-ブトキシカルボニル(Boc)基を脱離させて、下記化学式1aで表される化合物：

【化 7 7】



20

(前記反応式において、Z、 R_1 、 R_2 、Aおよびnは1で定義したとおりであり、Bocはtert-ブトキシカルボニル基である。)

を製造する工程

30

を含む、2, 3, 5-置換チオフェン化合物の製造方法。

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 31/506 (2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/497 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/4155 (2006.01)	A 6 1 K 31/4155	
A 6 1 K 31/4025 (2006.01)	A 6 1 K 31/4025	
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 35/02 (2006.01)	A 6 1 P 35/02	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1	
(74)代理人 100133400		
弁理士 阿部 達彦		
(72)発明者 テ・ポ・シム		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 ウ・ヨン・ホ		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 チ・マン・ソン		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 ホ・チョン・ユン		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 スン・ヘ・チェ		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 ハン・ナ・チョ		
大韓民国・ソウル・0 2 7 9 2・ソンプクグ・ファランロー・1 4ーギル・5		
(72)発明者 ファン・クン・チェ		
大韓民国・ソウル・0 6 5 4 8・ソチョグ・シンバンポーロ・3 2・2 8ー3 0 1		
(72)発明者 ナム・トゥ・キム		
大韓民国・テグ・4 2 2 1 4・スソング・ジボムーロ・2 2ーギル・2 1・1 0 3ー2 0 1		
(72)発明者 チュン・ポム・ソン		
大韓民国・テグ・4 1 0 6 1・トング・トンネーロ・2 0ーギル・2 0ー4・3 0 4ホ		
(72)発明者 ウン・ファ・コ		
大韓民国・テグ・4 1 0 8 5・トング・トンホーロ・6 6・2 0 5ー5 0 1		
(72)発明者 ヒョン・キョン・キム		
大韓民国・テグ・4 1 1 0 7・トング・ユルハソーロ・8 5・1 0 8ー1 3 0 4・セゲ・ユクサン・ソンス・チョン・1 ダンジ・アパート		
(72)発明者 チュン・ファイ・チョ		
大韓民国・テグ・4 1 1 0 2・トング・ユルハドンーロ・1 2ーギル・3 1・ウテウム・2 0 1		
(72)発明者 ソク・ヨン・カン		
大韓民国・ソウル・0 4 5 7 8・チュング・テゲーロ・8 6ーギル・1 1・4 エフ		
(72)発明者 ソ・ヨン・キム		
大韓民国・テグ・4 2 0 9 8・スソング・トンテゲーロ・3 0 0・1 0 1ー2 4 0 3		
(72)発明者 イ・キョン・コ		
大韓民国・テグ・4 1 0 7 7・トング・パンヤオルブクーロ・3 3 3・3 0 3ホ		
(72)発明者 スン・ヨン・イ		
大韓民国・キョンサンブクド・3 8 0 7 8・キョンジューシ・ウォンファーロ・4 7 5 ボンーギル・1 5ー6		
(72)発明者 ソク・キョン・ユン		

大韓民国・ソウル・04179・マボグ・サンゲーロ・33・16-603・ウソン・アパート
(72)発明者 チェ・ヒョン・ペ

大韓民国・テグ・41022・トング・パルゴンロー・274・203-302・イサ・ポリス
・ザ・シャープ・2チャ

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 AA05 BB09 CC92 DD03 DD10 DD19 EE01
4C086 AA02 AA03 BC07 BC21 BC31 BC36 BC37 BC42 BC48 BC73
GA04 GA07 GA08 GA12 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20

【外国語明細書】
2020143118000001.pdf